

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090859 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.25(22) Дата подачи заявки
2018.10.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
G01N 33/15 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ P38 СНИЖАЮТ ЭКСПРЕССИЮ DUX4 И ПОСЛЕДУЮЩИХ ГЕНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ FSHD

(31) 62/568,673; 62/568,754; 62/682,565;
62/682,563(32) 2017.10.05; 2017.10.05; 2018.06.08;
2018.06.08

(33) US

(86) PCT/US2018/054642

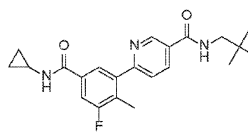
(87) WO 2019/071147 2019.04.11

(71) Заявитель:
ФУЛКРАМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

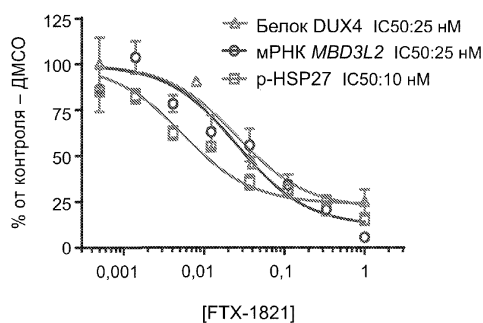
(72) Изобретатель:
Какейс Анджела Мари, Рохас Сото
Луис Густаво Алехандро, Томпсон
Лорин А. III, Уоллес Оуэн Брендан,
Ронко Люсьен В., Шэнь Нин,
Робертсон Алан Скотт, Чан Аарон
Наквон (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам и композициям, включающим ингибиторы киназы p38 и агенты, которые регулируют экспрессию DUX4 и последующих генов, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A. Раскрыты способы, подходящие для лечения заболевания, ассоциированного с аномальной экспрессией DUX4 и последующих генов (например, плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии).



FTX-1821



A1

202090859

202090859

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562208EA/085

ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ P38 СНИЖАЮТ ЭКСПРЕССИЮ DUX4 И ПОСЛЕДУЮЩИХ ГЕНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ FSHD

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США №62/568673, поданной 5 октября 2017 г.; по предварительной заявке на патент США №62/568754, поданной 5 октября 2017 г.; по предварительной заявке на патент США №62/682563, поданной 8 июня 2018 г.; и по предварительной заявке на патент США №62/682565, поданной 8 июня 2018 г.; содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылок.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[002] Содержание текстового файла «FULC-02602WO_SeqList», созданного 5 октября 2018 г., и имеющего размер 3 Кб, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[003] Настоящее изобретение относится к способам ингибирования киназы p38 для снижения уровней экспрессии DUX4 и/или экспрессии последующих генов и белков и лечения заболеваний, ассоциированных с DUX4.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[004] Мышечные дистрофии (МД) представляют собой группу из более чем 30 разных генетических заболеваний, характеризующихся прогрессирующей слабостью и дегенерацией скелетных мышц, контролирующих движения. Некоторые формы МД возникают в младенчестве или детстве, тогда как другие могут не появляться до среднего или старшего возраста. Различные МД-заболевания различаются распределением и степенью мышечной слабости (некоторые формы МД также поражают сердечную мышцу), возрастом начала, скоростью прогрессирования и паттерном наследования.

[005] Плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия (FSHD) представляет собой третью по распространенности форму мышечной дистрофии и поражает приблизительно 1 из 15 000 человек по всему миру. FSHD вызывают генетические мутации, которые приводят к эпигенетической дерепрессии гена DUX4, что делает указанное заболевание уникальным среди мышечных дистрофий. Первичные проявления FSHD представлены слабостью и потерей массы мышц лица, надплечья, плеча и туловища; в более тяжелых случаях заболевание затрагивает и нижние конечности.

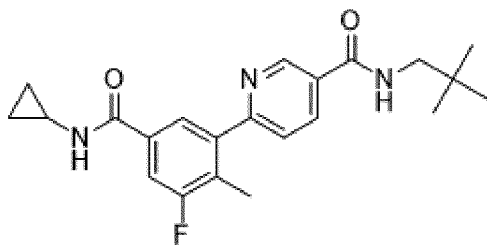
[006] Генетические мутации, ассоциированные с FSHD, приводят к частичному разуплотнению структуры хроматина *D4Z4* и, в результате, к отсутствию репрессии DUX4, транскрипционного фактора, кодируемого единицей *D4Z4*, в скелетных мышцах. FSHD1, составляющая приблизительно 95% описанных случаев FSHD, ассоциирована с делециями макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35, где остается 1-10 повторов *D4Z4* (описание приведено в источнике: Tawil et. al., 2014). FSHD2 вызывают

мутации в гене содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 («Structural Maintenance of Chromosomes Flexible Hinge Domain Containing», *SMCHD1*) на хромосоме 18 (описание приведено в источнике: van der Maarel et. al., 2007). Обе мутации, *FSHD1* и *FSHD2*, приводят к утрате репрессии в массиве повторов *D4Z4q35*, что позволяет aberrантную транскрипцию в мышцах мРНК полноразмерной формы «двойного гомеобокса 4» *DUX4 (DUX4-fl)*, которая кодирует транскрипционный фактор «двойной гомеобокс 4» (*DUX4*) (Tawil et. al., 2014). Изоформы РНК *DUX4-fl*, которые, как было обнаружено, ассоциированы с *FSHD*, варьируют только в 3' нетранслируемой области и не имеют идентифицированных функциональных различий.

[007] В настоящее время отсутствуют одобренные способы лечения, способные приостанавливать или обращать эффекты *FSHD*, хотя часто для повышения комфортности и мобильности прописывают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. Таким образом, очевидно, что в данной области техники имеется потребность в новых способах снижения уровней экспрессии *DUX4*, например, мРНК *DUX4-fl* и/или белка *DUX4*, например, для лечения *FSHD* и других заболеваний. Настоящее изобретение удовлетворяет указанную потребность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[008] Согласно одному аспекту предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы р38. Указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы р38 формулы V':



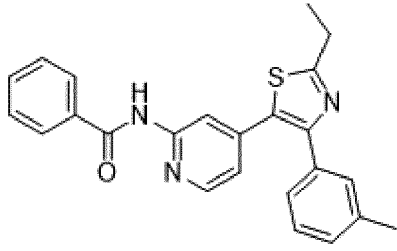
(V'),

или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ включает лечение расстройств, ассоциированных с экспрессией гена *DUX4*, где ингибирование киназы р38 ингибитором киназы р38 может снижать уровни экспрессии *DUX4* и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

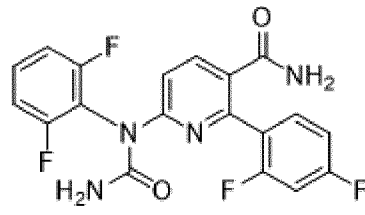
[009] Согласно другому аспекту предложен способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (*FSHD*). Указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы р38 формулы V', или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0010] Согласно одному аспекту предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы р38. Указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы р38,

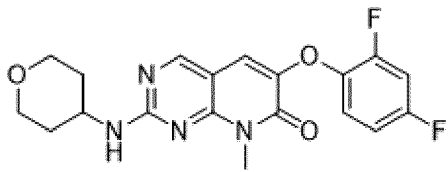
выбранного из одной или более следующих формул I'-XXIX':



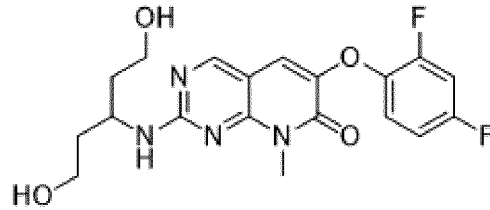
(I'),



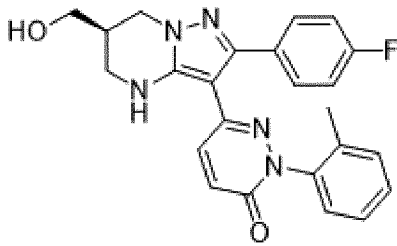
(II'),



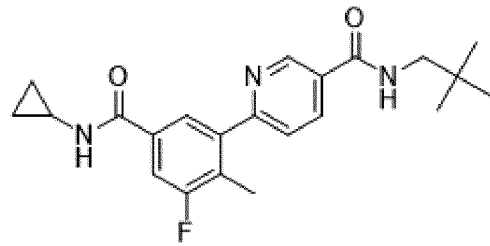
(III'a),



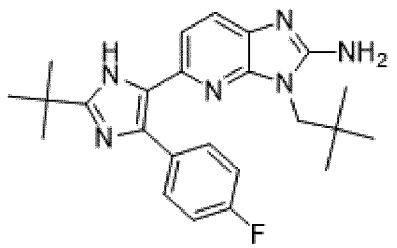
(III'b),



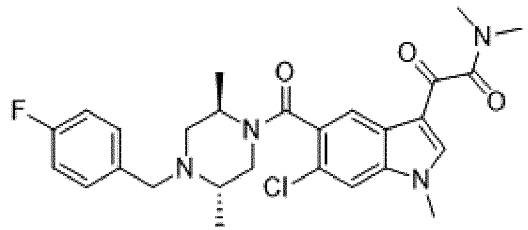
(IV'),



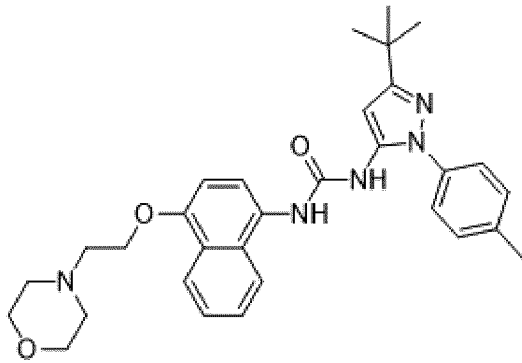
(V'),



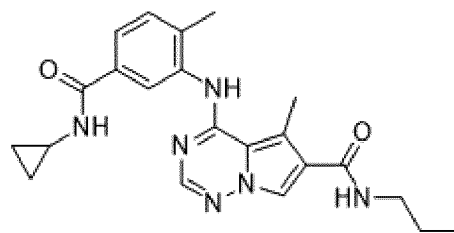
(VI'),



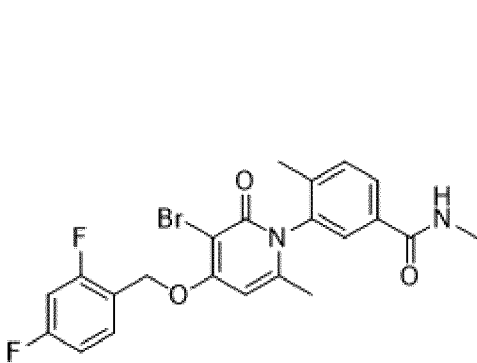
(VII'),



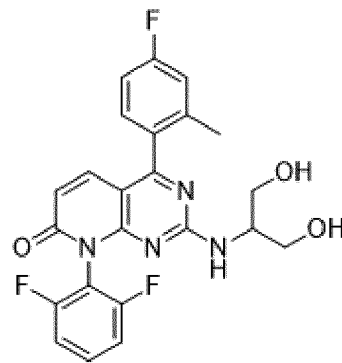
(VIII'),



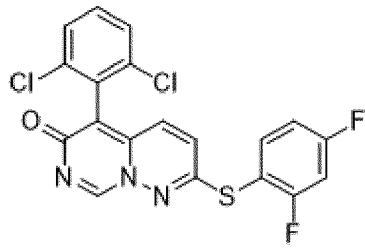
(IX'),



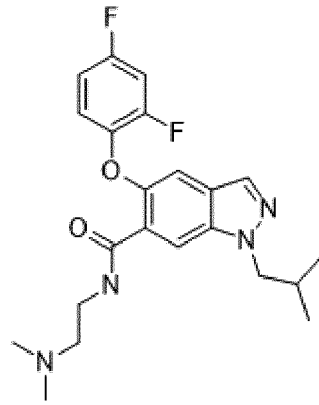
(X'),



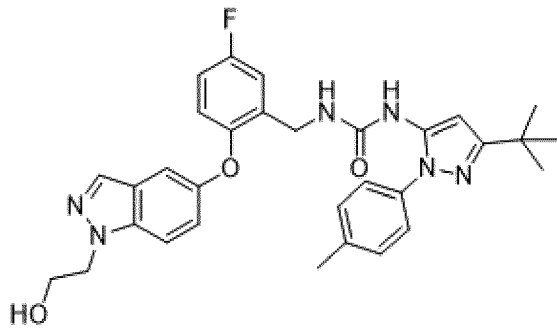
(XI'),



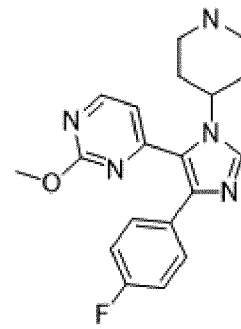
(XII'),



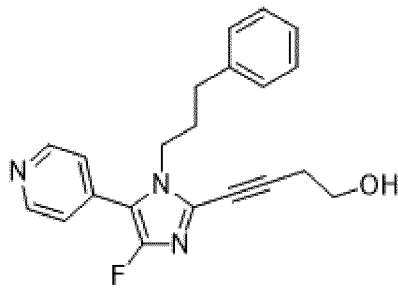
(XIII'),



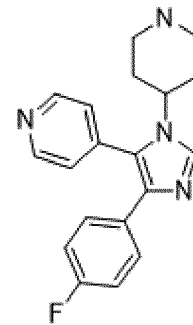
(XIV'),



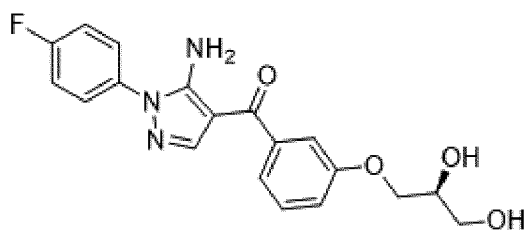
(XV'),



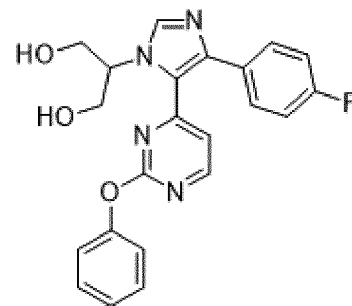
(XVI'),



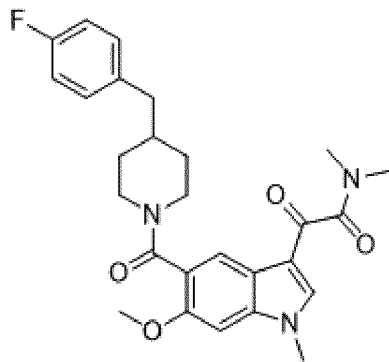
(XVII'),



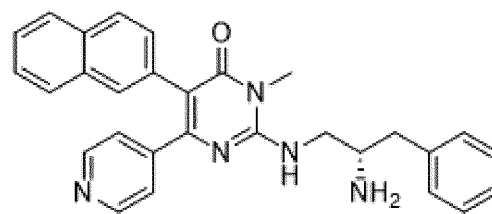
(XVIII'),



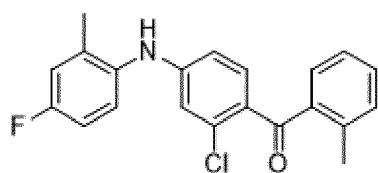
(XIX'),



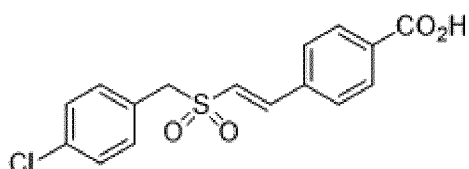
(XX'),



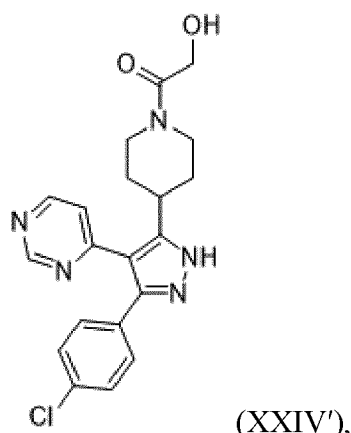
(XXI'),



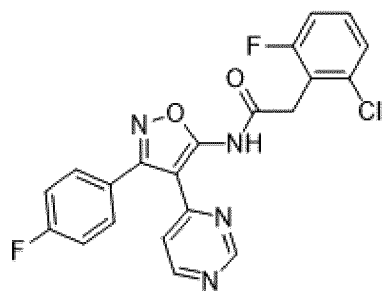
(XXII'),



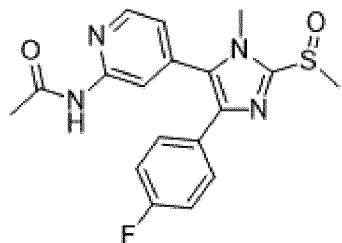
(XXIII'),



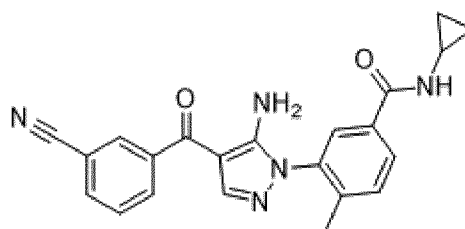
(XXIV'),



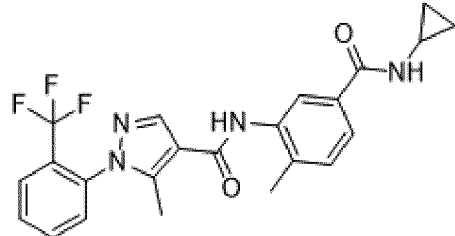
(XXV'),



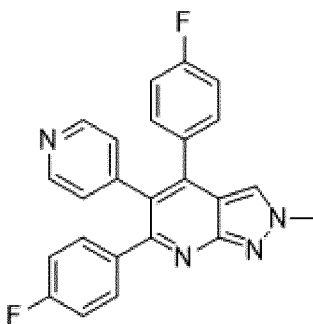
(XXVI'),



(XXVII'),



(XXVIII') и



(XXIX'),

или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ включает лечение расстройств, ассоциированных с экспрессией гена DUX4, где ингибирование киназы p38 ингибитором киназы p38 может снижать уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

[0011] Согласно другому аспекту предложен способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD). Указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, выбранного из одной или более формул I'-XXIX', или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0012] Согласно одному аспекту предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38. Указанный способ включает введение

нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, выбранного из одной или более формул I-XIII (из родов I-XIII, описанных в настоящем документе), или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ включает лечение расстройств, ассоциированных с экспрессией гена DUX4, где ингибирование киназы p38 ингибитором киназы p38 может снижать уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

[0013] Согласно другому аспекту предложен способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD). Указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, выбранного из одной или более формул I-XIII (из родов I-XIII, описанных в настоящем документе), или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0014] Согласно одному аспекту предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38. Указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ включает лечение расстройств, ассоциированных с экспрессией гена DUX4, где ингибирование киназы p38 ингибитором киназы p38 может снижать уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

[0015] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD). Указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, описанного в настоящем документе, или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0016] На фиг. 1A и 1B показана экспрессия РНК и белка DUX4 в пораженных FSHD мышечных трубочках. Фиг. 1A включает микрофотографии пораженных FSHD мышечных трубочек, окрашенных с применением антитела, которое связывает белок DUX4 и/или DAPI (для детекции ядер). Зрелые пораженные FSHD мышечные трубочки демонстрировали активную исчерченность в культуре (не показано) и экспрессировали белок DUX4 в дискретных наборах ядер, содержащихся в дифференцированной мышечной трубочке (фиг. 1A). На фиг. 1B приведен график, отражающий относительную экспрессию мРНК DUX4 в пораженных FSHD мышечных трубочках и мышечных трубочках от изогенного контроля дикого типа (здоровых).

[0017] На фиг. 2 приведен график, отражающий экспрессию мРНК заданных регулируемых DUX4 генов в мышечных трубочках дикого типа, обработанных ДМСО, или в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных FTX-2 или ДМСО. Для каждого

указанного гена столбцы, в направлении слева направо, относятся к мышечным трубочкам дикого типа, обработанным ДМСО, пораженным FSHD мышечным трубочкам, обработанным ДМСО, и пораженным FSHD мышечным трубочкам, обработанным FTX-2 (DUX4-нацеленный АСО).

[0018] На фиг. 3А-3С показано снижение уровня мРНК *MBD3L2* в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных DUX4-нацеленными АСО. *MBD3L2* нормировали по мРНК *POLR2A* по результатам измерений с применением кПЦР. На фиг. 3А приведен график, отражающий сгруппированные по планшетам данные контроля качества со сравнением экспрессии *MBD3L2* в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных контролем - ДМСО или 1 мкМ DUX4-нацеленных АСО, и нормальных здоровых изогенных мышечных трубочках дикого типа (WT). На фиг. 3В приведен график, отражающий дозозависимое снижение экспрессии мРНК *MBD3L2* в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных DUX4-нацеленным АСО (FTX-2) в разных разведениях. На фиг. 3С приведена статистика анализа на планшетах со сравнением сигнала *MBD3L2* в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных ДМСО или DUX4-нацеленными АСО, или мышечных трубочках дикого типа, обработанных ДМСО.

[0019] На фиг. 4А-4D приведены графики, отражающие уровни экспрессии мРНК *MBD3L2* и мРНК *MYOG* в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных заданными ингибиторами p38 α β , по сравнению с обработкой контролем - ДМСО. Ингибиторы p38 α / β включали SB 239063 (фиг. 4А), VX-702 (фиг. 4В), памапимод (фиг. 4С) и TAK-715 (фиг. 4D). Также приведены структуры ингибиторов.

[0020] На фиг. 5А и 5В приведены данные для пораженных FSHD мышечных трубочек, обработанных памапимодом. На фиг. 5А приведен график, отражающий дозозависимое снижение уровня мРНК *DUX4-fl* (закрашенные кружки) и мРНК *MBD3L2* (незакрашенные кружки). На фиг. 5В приведены микрофотографии пораженных FSHD мышечных трубочек, обработанных либо ДМСО, либо памапимодом.

[0021] На фиг. 6А-6С приведены графики, отражающие уровни мРНК *MAPK14* (фиг. 6А) и *MBD3L2* (фиг. 6В и фиг. 6С) в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных миРНК, нацеленными на p38 α *MAPK14* (siMAPK14 85 и siMAPK14 86; фиг. 6А и фиг. 6В) или обработанных Cas9/огРНК РНП для киназы p38 α (*MAPK14* и *DUX4* pLAM) (фиг. 6С), по сравнению с нацеливающим контролем (NT CTRL). На фиг. 6С, для каждой обработки, приведенные в направлении слева направо результаты соответствуют *MBD3L2* и *MYOG*, соответственно.

[0022] На фиг. 7 приведен график, отражающий уровни экспрессии белка DUX4, мРНК *MBD3L2* и белка p-HSP27 в пораженных FSHD мышечных трубочках после обработки FTX-1821 в возрастающих дозировках (показана структура), как процент от уровней при обработке контролем - ДМСО. Планками обозначено стандартное отклонение.

[0023] На фиг. 8А и 8В показан эффект FTX-1821 на образование мышечных трубочек. На фиг. 8А приведены репрезентативные изображения морфологии иммортализованных пораженных FSHD мышечных трубочек, полученных после обработки

основой (ДМСО) или FTX-1821 в заданных концентрациях, и окрашивания антителами против МНС и DAPI (окрашивание ядер). На фиг. 8В приведен график, отражающий количественное определение ядер в мышечных трубочках по результатам окрашивания МНС, после обработки FTX-1821 в протестированных концентрациях. Планками обозначено стандартное отклонение для трех повторностей.

[0024] На фиг. 9А и 9В представлены результаты анализов апоптоза в пораженных FSHD мышечных трубочках *in vitro*. На фиг. 9А приведены микрофотографии пораженных FSHD мышечных трубочек, окрашенных на активную каспазу-3 (в качестве маркера апоптоза) или окрашенных DAPI. Апоптоз детектировали спорадически в подгруппе мышечных трубочек в культуре, что отмечено белыми кружками на левой панели и на увеличенной области справа. На фиг. 9В приведен график, отражающий количественное определение сигнала активной каспазы-3 в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных FTX 1821 в указанных концентрациях.

[0025] Фиг. 10А и 10В иллюстрируют идентификацию генов, понижающая регуляция которых происходит в пораженных FSHD мышечных трубочках, с применением FTX-1821. На фиг. 10А приведена тепловая карта, иллюстрирующая дифференциально экспрессируемые гены, идентифицированные путем профилирования с применением РНК-секвенирования. Каждое условие анализировали в трех повторностях с применением РНК-секвенирования, и гены кластеризовали по направлению и интенсивности изменения согласно указанному. Цветным столбцом обозначены наблюдаемые нормированные различия, например, генами, понижающую регуляцию которых обеспечивал FTX-1821, обогащены образцы, обработанные только ДМСО. Гены, подвергающиеся понижающей регуляции, перечислены на фиг. 10А. На фиг. 10В приведен график, отражающий нормированный уровень экспрессии ридов целевых генов DUX4, понижающая регуляция которых происходит при обработке FTX-1821, в клетках дикого типа, обработанных контролем - основой ДМСО, в пораженных FSHD клетках, обработанных ДМСО, или пораженных FSHD клетках, обработанных FTX-1821.

[0026] На фиг. 11 приведен график, отражающий уровни экспрессии мРНК по оценке с применением ОТ-кПЦР целевого гена DUX4, *MBD3L2* (нормированные по *POLR2A*), в мышечных трубочках, происходящих из четырех различных линий миобластов от пациентов с FSHD, FTCE-016, -020, -197, -196, и двух контрольных линий дикого типа (WT), после указанной обработки, контролем - основой ДМСО, FTX-1821 или FTX-839.

[0027] На фиг. 12А и 12В приведена информация о различных ингибиторах киназы p38. На фиг. 12А приведена таблица данных с обобщенными фармакологическими данными для указанных ингибиторов p38 α и β , в том числе IC₅₀ для уменьшения экспрессии *MBD3L2* в пораженных FSHD клетках. Приведены сопоставимые значения IC₅₀ для *MBD3L2*, указывающие на ингибирование экспрессии последующих относительно DUX4 генов в пораженных FSHD мышечных трубочках панелью ингибиторов p38 α и β разнообразной структуры, по сообщениям обладающими аналогичной ферментной мощностью. Данные показывают, что ингибирование p38 приводит к снижению уровней

целевого гена *DUX4*, *MBD3L2*, со значениями IC_{50} в диапазоне ~6-68 нМ. На фиг. 12В приведены структуры соединений ингибиторов киназы p38, перечисленных на фиг. 12А.

[0028] На фиг. 13 приведена таблица с перечислением различных линий клеток, используемых в «клиническом испытании в сосуде» («CSID»), отражающая разнообразие генотипов и включающая как первичные, так и иммортализованные линии, а также линии, полученные от пациентов с FSHD1 и FSHD2.

[0029] На фиг. 14А и 14В приведены графики, отражающие экспрессию мРНК *MBD3L2*, нормированную по POLR2A (с применением ОТ-кПЦР) (фиг. 14А), и апоптоз на основании уровней расщепленной каспазы-3 (фиг. 14В), определенных в мышечных трубочках от девяти пациентов с FSHD1 и трех пациентов с FSHD2 (перечислены в таблице 2, фиг. 14В включает только 2 линии клеток FSHD2) после обработки FTX-1821, FTX-839 или контролем - основой ДМСО.

[0030] На фиг. 15. приведен график, отражающий временную динамику экспозиции в плазме, экспозиции в трапециевидных мышцах и вовлечения мишени p38 (отношение фосфорилированная p38 α : общая p38 α) у крыс после перорального введения 0,3 мг/кг FTX-1821.

[0031] На фиг. 16. приведен график, отражающий уровни мРНК *MBD3L2* в ТА-мышцах с ксенотрансплантированными А4 и С6.

[0032] На фиг. 17. приведен график, отражающий отношение фосфорилированной/общей MC2 в трапециевидных мышцах мышей после обработки контролем - основой или ингибитором киназы p38, FTX-2865.

[0033] На фиг. 18. приведен график, отражающий уровни мРНК *MBD3L2* в ТА-мышцах с ксенотрансплантированными С6 после обработки контролем - основой или ингибитором p38, FTX-2865.

Подробное описание изобретения

[0034] Настоящее изобретение основано отчасти на открытии того, что ингибирование киназы p38, например, p38- α , приводит к снижению экспрессии *DUX4* и последующих генов, регулируемых *DUX4*. Соответственно, настоящее изобретение включает способы и композиции, связанные с применением ингибитора p38, например, p38- α (по отдельности или в комбинации с другим агентом) для снижения уровней экспрессии и/или активности *DUX4* и/или любого из его последующих целевых генов, например, при лечении или предотвращении заболеваний, ассоциированных с aberrантной экспрессией *DUX4*, таких как FSHD, типа мышечной дистрофии.

[0035] Мышечные дистрофии представляют собой разнородную группу генетических заболеваний, вызывающий прогрессирующую слабость мышц тела. При некоторых типах мышечной дистрофии симптомы проявляются в раннем детстве, тогда как другие появляются во взрослом возрасте. Также в зависимости от типа мышечной дистрофии могут быть поражены разные группы мышц. См., например, информацию у Isin Dalkilic и Louis M Kunkel. Известно, что почти 30 генов обуславливают различные формы мышечной дистрофии, различающиеся возрастом возникновения, тяжестью и

поражаемыми группами мышц. Количество идентифицированных генов увеличивается ежегодно, улучшая наше понимание, а также выявляя общую сложность патогенеза указанных заболеваний.

[0036] Например, два распространенных вида мышечной дистрофии - мышечная дистрофия Дюшенна (DMD) и плече-лопаточно-лицевая дистрофия (FSHD) - считают уникальными заболеваниями с некоторыми общими характеристиками. Сходство DMD и FSHD включает то, что оба заболевания являются генетическими, а симптомы включают дистрофию мышечной ткани при мышечной слабости, ведущей к инвалидности (соответственно, и DMD, и FSHD относят к большой категории мышечных дистрофий, которые подразумевают дегенерацию мышц). Однако DMD и FSHD сильно различаются в отношении этиологии и диагностики заболевания (утрата дистрофина при DMD и экспрессия DUX4-миотоксина при FSHD). Например, при DMD мутации в гене DMD (известно более 2000 мутаций) приводят к дисфункции или отсутствию дистрофина. При FSHD заболевание обусловлено избыточной экспрессией гена DUX4 в мышечной ткани; это не связано с точечными мутациями в гене (белок DUX4 экспрессируется, если число повторов *D4Z4* в гене *DUX4* составляет от 1 до 8, или если утрачена репрессия в *D4Z4* за счет мутаций других механизмов сайленсинга). Другие различия включают то, что в FSHD вовлечены только скелетные мышцы, тогда как при DMD поражаются и скелетные мышцы, и сердечная мышца; диафрагма вовлечена в DMD, но не в FSHD; начало DMD, как правило, приходится на детский возраст, а начало FSHD - на взрослый и подростковый возраст; DMD свойственно начало с вовлечением двигательной функции, а FSHD - с вовлечением лица и проксимальной части предплечья/плеч. Другое важное различие заключается в том, что на стероиды есть ответ при DMD, но не при FSHD. Кроме того, одобренное лечение DMD (Экзондис-51 в США; Аталурен в ЕС) не оказывает никакого действия при FSHD. Наконец, DMD страдают только мужчины, тогда как FSHD в равной степени затрагивает оба пола.

[0037] Кроме того, патология при FSHD необычна и уникальна среди мышечных дистрофий тем, что для ее развития требуются как генетические, так и эпигенетические условия. Генетическим условием является присутствие полного гена *DUX4*. Ген *DUX4* представляет собой ретроген, обычно экспрессируемый в зародышевой линии и в ранних эмбриональных клетках, однако он репрессирован за счет индуцированного повторами *D4Z4* сайленсинга во взрослых тканях (Ehrlich and Lacey, 2012). Каждый элемент *D4Z4* содержит промотор и ORF *DUX4*, однако в нем отсутствует сигнал полиаденилирования (PAS), что приводит к быстрому разложению мРНК *DUX4*. Напротив, транскрипты, инициированные в дистальной единице *D4Z4* на пермиссивном аллеле 4qA, выходят за пределы массива повторов и достигают PAS во фланкирующей последовательности pLAM (описание приведено в источнике: Tawil et al., 2014; Himeda et al., 2015). Итоговый поли(А)-«хвост» стабилизирует мРНК *DUX4* и позволяет им транслироваться в белок, в норме не экспрессируемый в здоровых мышцах и токсичный для функции скелетных мышц. Была описана регуляция двумя энхансерами, миогенным энхансером *DUX4* 1 (DME1) и DME2, которые активируют экспрессию *DUX4*-fl в скелетных миоцитах, экспрессии *DUX4*-fl при

FSHD (Himeda et al., 2014).

[0038] FSHD1, FSHD2 и стадии раннего развития, а также стадии формирования зародышевой линии, по-видимому, придают транскрипционно-пермиссивную конформацию хроматину *D4Z4*. На это указывают изменения модификации гистонов, частичное, но вариабельное гипометилирование *D4Z4* при FSHD1, и более обширное гипометилирование при FSHD2 (Himeda et al., 2015). Однако гипометилирование *D4Z4* не является достаточным для развития этого заболевания, поскольку симптомы мышечной дистрофии отсутствуют у пациентов с ICF (иммунодефицит, нестабильность центромерных областей хромосом и лицевые аномалии), редким, не родственным ассоциированным с гипометилированием ДНК заболеванием, при котором *D4Z4* выраженно гипометилирован (номер в OMIM 614069).

[0039] DUX4 представляет собой гомеобоксный белок - транскрипционный фактор, и экспрессия DUX4 в мышцах индуцирует транскрипционную программу, которая приводит к экспрессии последующих генов и белковых продуктов, в норме не экспрессируемых в скелетных мышцах. Например, экспрессия DUX4 приводит к индукции нескольких генов зародышевой линии в пораженных FSHD скелетных мышцах и в трансфицированных клетках (Yao et al, 2014; Ehrlich and Lacey, 2012). Многие из указанных новых транскриптов экспрессируются в пораженных FSHD мышечных клетках, но не в контрольных мышечных клетках (Yao et al., 2014; Homma et al., 2015; Shadle et al., 2017; Bosnakovski et al., 2014). Поскольку некоторые из последующих целевых генов DUX4 кодируют транскрипционные факторы, патологическая активация DUX4 приводит к каскаду значительной разрегуляции генной экспрессии в мышцах, что вызывает заболевание (Yao et al., 2014; Homma et al., 2015; Shadle et al., 2017; Bosnakovski et al., 2014).

[0040] Эндогенная (в пораженном FSHD мышечном волокне) и принудительная экспрессия DUX4 в мышечных клетках является токсичной, приводит к апоптозу и окислительному стрессу, и нарушает миогенез и функцию саркомеров (Rickard et al., 2015; Homma et al., 2015; Bosnakovski et al., 2014; Tawil et al., 2014; Himeda et al., 2015). Клиническая гетерогенность как прогрессирования заболевания, так и возраста его начала может отчасти объясняться эпигенетической нестабильностью, приводящей к прогрессирующим изменениям транскрипции DUX4. Роль гипометилирования ДНК и пермиссивной транскрипции DUX4 подтверждает значительная клиническая тяжесть, наблюдаемая у пациентов, наследующих сочетанные дефекты FSHD1 и 2 (описание приведено в источнике: Tawil et al., 2014; van der Maarel et al., 2007). Клиническая гетерогенность также объясняется различиями в тяжести укорочения повторов *D4Z4*, где более тяжелый фенотип и более ранний возраст начала наблюдается у пациентов с более короткими повторами (1-3) по сравнению с пациентами с менее выраженным сокращением повторов (4-7).

[0041] DUX4 в настоящее время признан причиной патологии при FSHD, поскольку активация его целевых генов является главной молекулярной сигнатурой в мышцах, пораженных FSHD (Описание приведено в источнике: Tawil et al., 2014; Himeda et al., 2015).

Основные последующие целевые гены являются представителями семейств высокомолекулярных генов, которые пространственно кластеризованы на хромосомах, в том числе семейств PRAMEF (преимущественно экспрессируются в меланоме), TRIM (содержащие трехчастный мотив), MBDL (подобный метил-СpG-связывающему белку), ZSCAN (содержащий домен с цинковыми пальцами и SCAN) и RFPL («Ret Finger Protein-Like») (Geng et al., 2012; Yao et al., 2014; Shadle et al., 2017; Ehrlich and Lacey, 2012; Tawil et al., 2014; van der Maarel et al., 2007). Различить пораженные FSHD и контрольные скелетные мышцы можно с использованием ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, ZNF280A и т.п. (см. описания, например, но не ограничиваясь перечисленными, в источниках: Yao et al., 2014; Shadle et al., 2017; Ehrlich and Lacey, 2012).

[0042] Проводился скрининг аннотированных химических зондов на наличие модифицирующих заболевание низкомолекулярных целевых лекарственных средств, которые снижают экспрессию DUX4 в пораженных FSHD мышечных трубочках. Указанный мониторинг идентифицировал несколько химических скаффолдов, которые ингибируют митоген-активируемую протеинкиназу p38 альфа (MAPK14, или p38- α). Как описано в приведенных примерах, было показано, что нокдаун гена MAPK14 с применением технологии малых интерферирующих РНК (миРНК) или опосредованного CRISPR редактирования генома со специфическими гидовыми РНК (гРНК), которые селективно нацелены на альфа-изоформу киназы p38, также снижает экспрессию DUX4 и связанных с DUX4 последующих генов в пораженных FSHD мышечных трубочках. Было также обнаружено, что селективные ингибиторы киназ p38 α и β специфическим образом снижали уровни DUX4 и последующих генов в пораженных FSHD мышечных трубочках, таким образом оказывая воздействие на патофизиологическое ядро болезненного процесса при FSHD (примеры данных приведены в настоящем документе). В ходе тех же экспериментов обнаружено, что ингибиторы киназ p38 α и β не влияют на экспрессию миогенина или других миогенных факторов, а также на пролиферацию миобластов или дифференцировку миобластов, на что указывает миогенное слияние в пораженных FSHD мышечных трубочках. Указанные низкомолекулярные ингибиторы киназы p38 снижают экспрессию DUX4 и связанных с ним последующих генов, влияя таким образом на патофизиологию болезненного процесса при FSHD, в том числе снижая уровень апоптотической смерти клеток. Опосредованное p38 снижение уровней DUX4 предположительно влияет на последующие воспалительная жировая инфильтрация и фиброзные процессы при FSHD.

[0043] Представители семейства p38 MAPK, состоящие из α , β , γ и δ изоформ, закодированы отдельными генами, которые играют важнейшую роль в клеточных ответах, необходимых для адаптации к стрессу и выживанию (описание приведено в источнике: Whitmarsh 2010; Martin et al., 2014; Kremontsov et al., 2013). При многих воспалительных заболеваниях, в том числе заболеваниях сердечно-сосудистой системы и других хронических заболеваниях, те же самые стресс-индуцированные сигналы MAPK p38 могут

запускать неадекватные адаптивные ответы, которые усугубляют, а не облегчают заболевание (описание приведено в источнике: Whitmarsh 2010; Martin et al., 2014). Так, в скелетных мышцах различные клеточные стрессы, в том числе хронические физические нагрузки, воздействие инсулина и измененные эндокринные состояния, дифференцировка миобластов в миоциты, активные формы кислорода, а также апоптоз - все эти стрессы, как было показано, индуцируют путь киназы p38 (Keren, et.al., 2006; Zarubin et al., 2006). Фактически, путь киназы p38 может быть активирован рядом внешних стимулов, в том числе провоспалительными цитокинами и клеточным стрессом, что приводит к активации MAPK-киназ с двойной специфичностью MKK3 и MKK6. Активация MKK3 и MKK6, которые, в свою очередь, фосфорилируют p38 в петле активации, запускает последующие события фосфорилирования. Они включают фосфорилирование HSP27, MAPKAPK2 (MK2) и различных транскрипционных факторов, что заканчивается транскрипционными изменениями в ядре. Было идентифицировано умеренное число p38-регулируемых транскриптов и значительное число последующих эффекторных киназ p38 (описание приведено в источнике: Cuenda et al., 2007 и Kyriakis et.al., 2001, Viemann et al. 2004).

[0044] Были начаты клинические испытания применения нескольких соединений из разных химических скаффолдов, которые ингибируют сигнальный путь MAPK p38 α , при разнообразных (не нейромышечных) показаниях, в том числе ревматоидном артрите, хронической обструктивной болезни легких, болевом синдроме, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и раке. Была подтверждена безопасность, но не эффективность ингибирования p38 α и β в клинических испытаниях при всех перечисленных назначениях. Фармакологические характеристики *in vitro* и *in vivo* предполагают, что вовлечение мишени p38 α в указанных клинических исследованиях было устойчивым, что продемонстрировано путем измерения снижения фосфорилирования HSP27 (непрямая мишень) и pMK2 (прямая мишень).

[0045] Известно, что MAPK p38 α играет критически важные роли в биологии скелетных мышц, в частности, в подавлении дифференцировки пролиферирующих миобластов с последующим слиянием с образованием содержащих много ядер мышечных трубочек. Лечение пациентов с мышечной дистрофией, у которых постоянно идут процессы дегенерации и регенерации, ингибиторами p38 α , не является тривиальным. Полный нокдаун (КО) p38 α летален на стадии эмбриона. «Спасение» экспрессии у эмбрионов обеспечивает выживание детенышей в течение нескольких дней после рождения и позволяет выделить спутниковые клетки для изучения миогенных предшественников с отсутствующей p38 α . В миобластах, в которых полностью отсутствует p38 α , значимо ниже экспрессия критически важных для дифференцировки генов и наблюдаются тяжелые дефекты слияния. Гистологическое исследование у P2-детенышей выявляет значимо повышенные уровни циклирующих спутниковых клеток и распределение волокон со сдвигом влево (Perdiguer et. al, 2007). Важно отметить, что при КО p38 α в зрелых мышцах (Cre, управляемая промотором Myl1) не наблюдается дефектов в точках времени раннего периода, где у мышей, дефицитных по p38 α , в возрасте 6 месяцев наблюдается значимо

более высокий уровень регенерации и волокон типа I, а также менее выраженное распределение волокон по сравнению с контролями (Wissing et. al, 2014). Указанные данные предполагают, что ингибирование p38 α запускает регенерацию скелетных мышц при заболеваниях, связанных с недостаточностью регенерации, наряду с FSHD, за счет механизма, независимого от регуляции экспрессии DUX4.

[0046] В скелетных мышцах p38, как было показано, регулирует генную экспрессию во время миогенеза. p38 γ , как было показано, необходим для миогенеза с применением способов нокаута как специфических генов, так и нокаута в заданных условиях (Cuenda et.al., 2007; Kerin et.al., 2006; Aouadi et.al., 2006). Во взрослом возрасте селективные ингибиторы p38 α и β позволяют избежать связанного с p38 γ нарушения миогенеза.

[0047] Согласно настоящему изобретению было обнаружено, что p38 активируется во время миогенеза, а ингибирование p38 α и β молекулами, примеры которых приведены в настоящем документе, в том числе FTX-839, FTX-1821 и т.п., выражено снижает экспрессию DUX4 и последующей генной программы в пораженных FSHD мышечных трубочках (примеры данных приведены в настоящем документе). Без ограничения конкретной теорией, p38 α , предположительно, прямо регулирует экспрессию DUX4, влияя на активность критически важных миогенных энхансеров, необходимых для патологической экспрессии DUX4 на уровне мутированного локуса *D4Z4* с более короткими повторами (FSHD1) или мутаций SMCHD1 (FSHD2), или при утрате репрессии за счет других механизмов в мышцах страдающих FSHD пациентов. Указанный механизм отличается от механизма, использованного в более ранних клинических исследованиях, нацеленного на функции p38 в цитоплазме и не показавшего эффективности при многочисленных заболеваниях, в том числе ревматоидном артрите, болевом синдроме, депрессии, хронической обструктивной болезни легких и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Клинические исследования применения ингибиторов p38 при FSHD никогда не проводились.

Определения

[0048] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения термины в единственном числе, в том числе сопровождаемые определением «указанный(ая, ое)», включают и множественное число, если иное явным образом не следует из контекста.

[0049] В настоящем описании термин «и/или» используют в качестве «и» или «или», если не указано иное.

[0050] В тексте настоящего документа, за исключением случаев, когда контекст подразумевает иное, выражение «содержать» или его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», подразумевают включение указанного элемента или целочисленного значения, или группы элементов или целочисленных значений, но без исключения любого другого элемента или целочисленного значения, или группы элементов или целочисленных значений.

[0051] В настоящем документе термины «приблизительно» и «примерно» используют как эквиваленты. Любые численные величины в настоящем документе,

сопровожаемые или не сопровождаемые уточнением «приблизительно/примерно» включают любые обычные колебания, очевидные для специалиста в соответствующей области техники. Согласно некоторым вариантам реализации термин «приблизительно» или «примерно» относится к диапазону значений, соответствующих 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее в любом направлении (больше или меньше) от указанного референсного значения, если иное не указано или по иным причинам не очевидно из контекста (кроме случаев, когда такое число будет превышать 100% от возможного значения).

[0052] «Введение» относится в настоящем документе к введению агента или композиции субъекту или приведение в контакт агента или композиции с клеткой и/или тканью.

[0053] «Лечить» или «лечение» заболевания включает: (1) предотвращение указанного заболевания, т.е. предотвращение развития клинических симптомов заболевания у млекопитающего, которое может быть подвержено или предрасположено к заболеванию, но еще не испытывает симптомов заболевания или они не проявляются; (2) ингибирование указанного заболевания, т.е. остановку или снижение развития заболевания или его клинических симптомов; или (3) облегчение заболевания, т.е. обеспечение регрессии заболевания или его клинических симптомов.

[0054] «Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для реализации такого лечения указанного заболевания. «Терапевтически эффективное количество» варьирует в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и т.п., подлежащего лечению млекопитающего.

[0055] Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в стереоизомерных формах (например, они могут содержать один или более асимметрических атомов углерода или могут проявлять цис-транс-изомерию). Некоторые соединения могут включать более одного асимметрического атома углерода. «Стереоизомер» относится к соединению, которое отличается ориентацией (R/S) относительно одного или более асимметрических атомов углерода, или отличается ориентацией (цис:транс) относительно двойной связи. Термин «стереоизомер» может также охватывать атропоизомеры, которые возникают из-за затрудненного вращения относительно одинарной связи, например, в соединениях, содержащих замещенный бифенильный фрагмент. «Энантиомер» представляет собой соединение, которое является зеркальным отражением другого соединения, т.е. все асимметрические атомы углерода энантиомера находятся в противоположной ориентации (R/S) относительно другого соединения. «Диастереоизомер» представляет собой соединение, которое не является зеркальным отражением другого соединения, однако включает один или более асимметрических атомов углерода в противоположной ориентации (R/S) относительно другого соединения. Варианты реализации настоящего изобретения могут включать смеси стереоизомеров или могут включать один стереоизомер. Одиночные энантиомеры или

диастереомеры могут быть получены из хиральных реагентов, или с применением стереоселективных или стереоспецифических методик синтеза. Как вариант, одиночные энантиомеры или диастереомеры могут быть выделены из смесей с использованием стандартных методик хиральной хроматографии или кристаллизации.

[0056] «Изотопно-обогащенный» относится к соединению, отличающемуся тем, что один или более атомов обогащен по изотопу в степени, превышающей его относительное содержание в природе. Например, относительное содержание дейтерия в природе составляет 0,015%. Специалисту в данной области техники будет понятно, что во всех химических соединениях, содержащих атом Н, указанный Н фактически представляет собой смесь Н и D, где приблизительно 0,015% представлено D. Изотопно-обогащенное соединение может содержать один или более специфических химических сайтов, где соотношение Н/D превышает 0,015%. Изотопно-обогащенное соединение может называться «меченым изотопами».

[0057] «Сольват» относится к агрегату соединения с одной или более молекулами растворителя - комплексу с переменной стехиометрией, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей настоящего изобретения могут не взаимодействовать с биологической активностью растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают воду, метанол, этанол и уксусную кислоту. Предпочтительно, используемый растворитель представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель. Примеры подходящих фармацевтически приемлемых растворителей включают воду, этанол и уксусную кислоту. Все такие сольваты включены в объем настоящего изобретения. Например, растворитель в любом сольвате, описанном в настоящем документе, может включать воду.

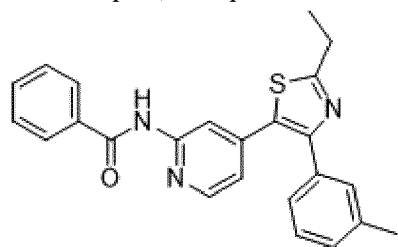
[0058] «Пролекарство» относится к соединению, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в указанное соединение или в фармацевтически приемлемую соль такого соединения.

[0059] «Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соль, сохраняющую биологическую эффективность свободных кислот и оснований указанного соединения, и не являющуюся биологически или по иным причинам нежелательной. Соединение согласно настоящему изобретению может содержать подходящую кислотную, подходящую основную или обе функциональные группы, и, соответственно, вступать в реакцию с любыми из ряда неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные с использованием реакции соединений согласно настоящему изобретению с минеральной или органической кислотой или неорганическим основанием. Например, соли согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленными: сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, форматы, изобутираты, капроаты,

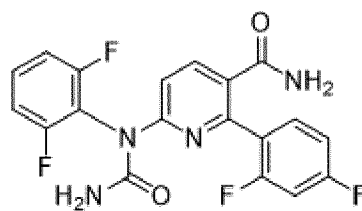
гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, fumarаты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, хиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксибутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты. Например, соли согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленными: ацетат, бензенсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, кальция эдетат, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, fumarат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, однозамещенный калия малеат, мукат, напсилат, нитрат, н-метилглюкамин, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, соли калия, салицилат, соли натрия, стеарат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид, триметиламмоний и валерат. Например, соли согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленными: соли соляной, серной, фосфорной, дифосфорной, бромистоводородной и азотной или соли органических кислот, таких как муравьиная, лимонная, яблочная, малеиновая, fumarовая, винная, янтарная, уксусная, молочная, метансульфоновая, п-толуолсульфоновая, 2-гидроксиэтилсульфоновая, салициловая и стеариновая. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые катионы включают, не ограничиваясь перечисленными, катионы натрия, калия, кальция, алюминия, лития и аммония. Например, соли согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленными: соли щелочных металлов: натриевую соль, калиевую соль и т.п.; соль щелочно-земельного металла: кальциевую соль, магниевую соль, бариевую соль и т.п.; алюминиевую соль и т.п. Подходящими примерами соли с органическим основанием, например, являются соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, 2,6-лютидином, этаноламином, диэтанололамином, триэтанололамином, циклогексиламином, дициклогексиламином, N, N'-дибензилэтилендиамином и т.п. Подходящими примерами соли с неорганической кислотой, например, являются соли с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и т.п. Подходящими примерами соли с органической кислотой, например, являются соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, fumarовой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензенсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и т.п. Подходящими примерами соли с основной аминокислотой, например, являются соли с альгинином, лизином, орнитином и т.п. Подходящими примерами соли с кислотной аминокислотой, например, являются соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и т.п.

Способы применения

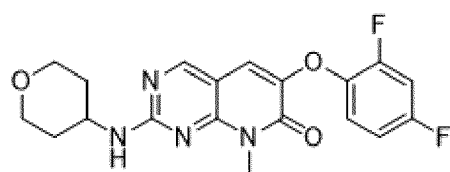
[0060] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38. Указанный способ может включать введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, выбранного из одной или более следующих формул I'-XXIX':



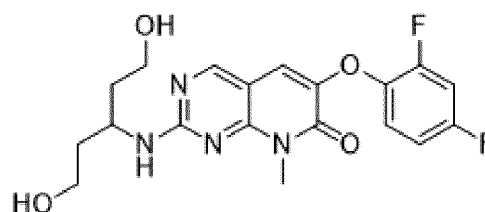
(I'),



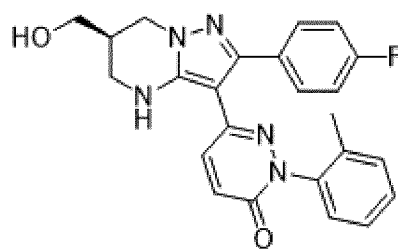
(II'),



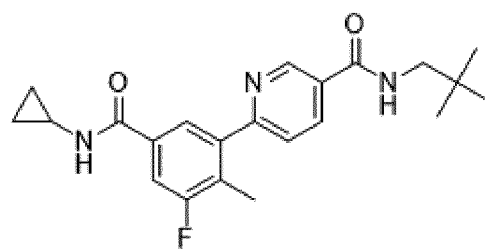
(III'a),



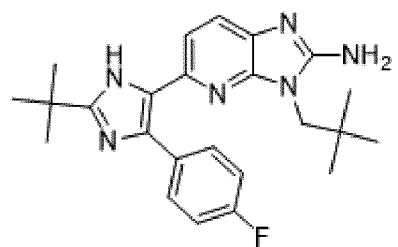
(III'b),



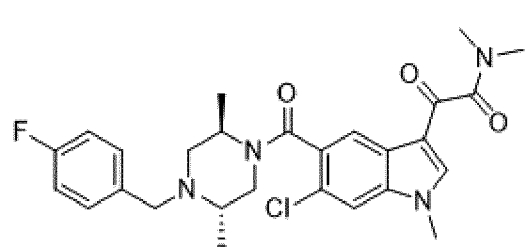
(IV'),



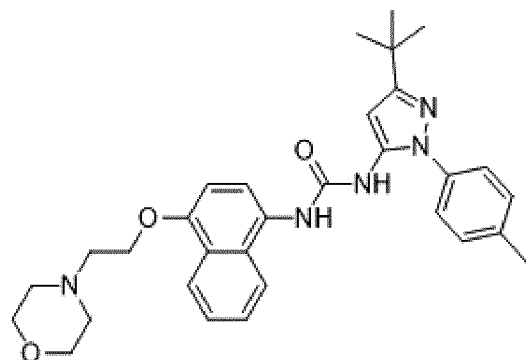
(V'),



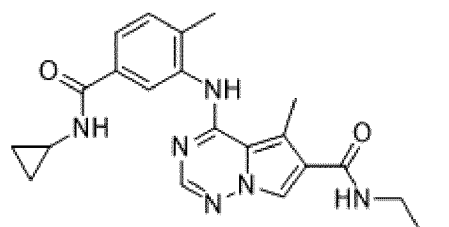
(VI'),



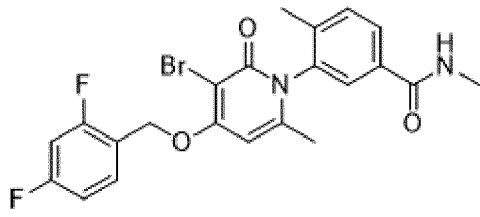
(VII'),



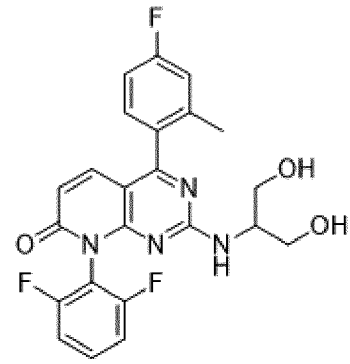
(VIII'),



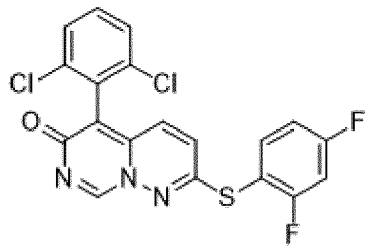
(IX'),



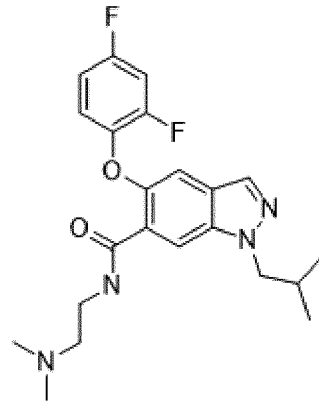
(X')



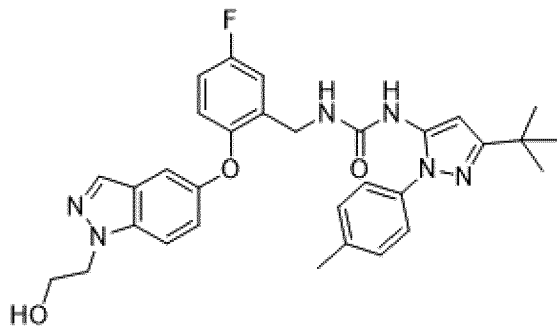
(XI')



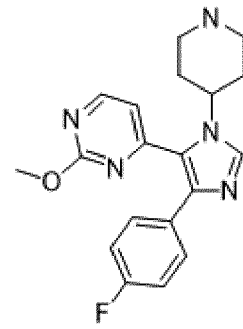
(XII')



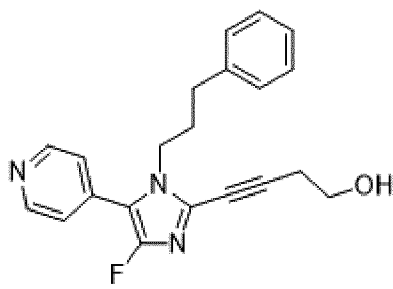
(XIII')



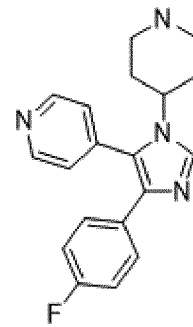
(XIV')



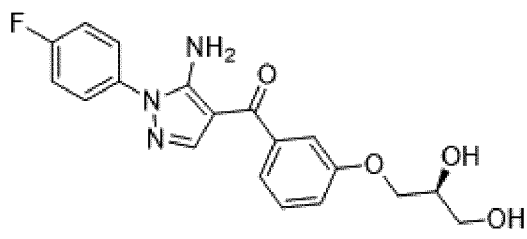
(XV')



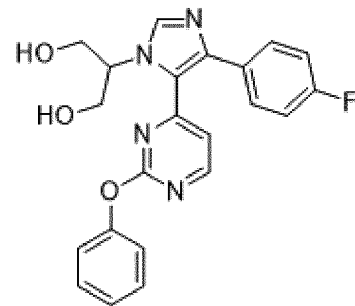
(XVI')



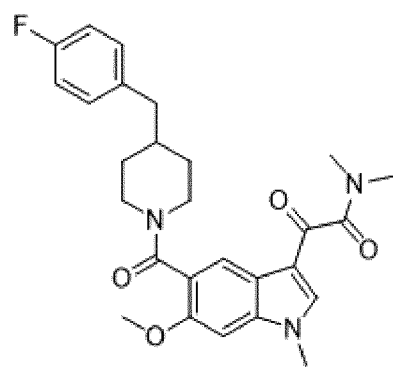
(XVII')



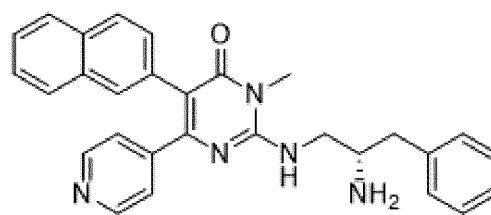
(XVIII')



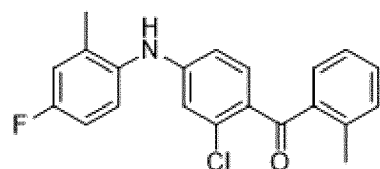
(XIX')



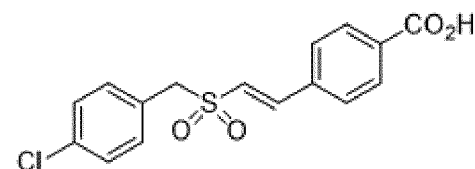
(XXI'),



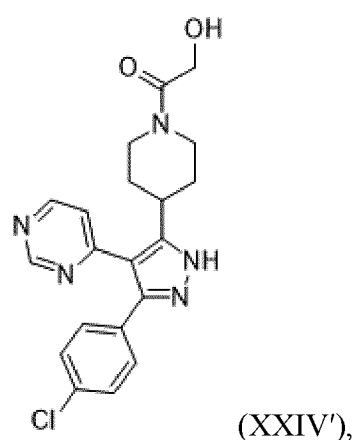
(XXII'),



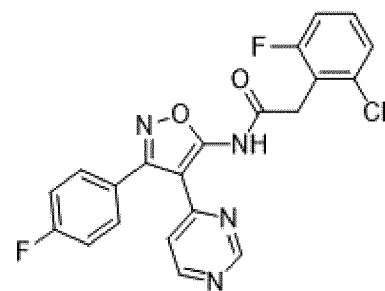
(XXIII'),



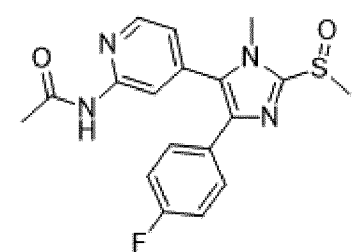
(XXIV'),



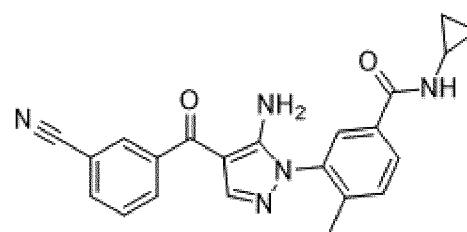
(XXV'),



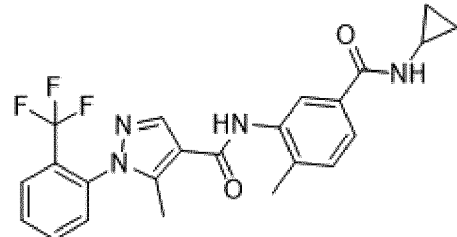
(XXVI'),



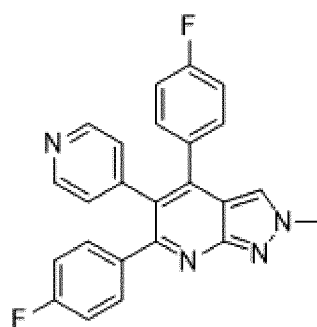
(XXVII'),



(XXVIII'),



(XXIX') и



(XXVIII'),

или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ включает лечение расстройств, ассоциированных с экспрессией гена DUX4, где ингибирование киназы p38 ингибитором киназы p38 может снижать уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

[0061] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение, выбранное из формул I'-XXIX', или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0062] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из формул I', II', III'a, III'b и IV'-XIV', или их стереоизомера, изотопно-обогащенного соединения, пролекарства, сольвата или фармацевтически приемлемой соли.

[0063] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из формул I', II', IV'-VIII' и X'-XIII', или их стереоизомера, изотопно-обогащенного соединения, пролекарства, сольвата или фармацевтически приемлемой соли.

[0064] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы I' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0065] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы II' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0066] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы III'a или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0067] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы III'b или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0068] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы IV' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0069] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы V' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0070] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы VI' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0071] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой соединение формулы VII' или его стереоизомер, его изотопно-

обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0092] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 представляет собой соединение формулы XXVIII' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0093] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 представляет собой соединение формулы XXIX' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[0094] Согласно многим вариантам реализации указанные клетки представляют собой мышечные клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки представляют собой терминально дифференцированные мышечные клетки.

[0095] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки включают одну или более мутаций в гене содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (SMCHD1). Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA.

[0096] Согласно многим вариантам реализации указанные клетки могут отличаться повышенным уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, по сравнению с уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами в контрольной клетке.

[0097] Согласно многим вариантам реализации DUX4 представляет собой полноразмерный DUX4 (DUX4-fl).

[0098] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут быть ассоциированы с FSHD.

[0099] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4.

[00100] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4, и указанная экспрессия гена DUX4 может быть обусловлена наличием у субъекта менее 10 повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать делецию одного или более макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно другим вариантам реализации указанные клетки могут включать менее 7 макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35.

[00101] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4* на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38. Согласно одному варианту реализации указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4*, включающий менее 11 единиц повтора. Согласно

некоторым вариантам реализации указанный разрегулированный массив *D4Z4* может включать менее 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2 единиц повтора.

[00102] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки представляют собой мышечные клетки, и указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4* на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38. Согласно одному варианту реализации указанные мышечные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4*, включающий менее 11 единиц повтора. Согласно некоторым вариантам реализации указанный разрегулированный массив *D4Z4* может включать менее 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2 единиц повтора.

[00103] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство представляет собой FSHD. FSHD может включать что-либо одно или более из FSHD1 и FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1. Согласно другому варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1 и FSHD2.

[00104] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой ICF (иммунодефицит, нестабильность центромерных областей хромосом и лицевые аномалии).

[00105] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой амиотрофический боковой склероз (ALS).

[00106] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой миопатию с тельцами включений (IBM).

[00107] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой рак. Указанный рак может быть выбран из саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы, и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза взрослого или детского возраста.

[00108] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство может быть выбрано из чего-либо одного или более из: FSHD1, FSHD2, ICF, ALS, IBM, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза взрослого или детского возраста.

[00109] Согласно одному варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A в мышцах. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании повышенных уровней экспрессии одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A относительно здорового контроля.

Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4 и присутствия последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A.

[00110] Согласно другому варианту реализации указанный способ может включать измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта перед введением ингибитора киназы p38. Указанный способ может дополнительно включать определение того, что указанный субъект нуждается в лечении, если уровень экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A повышен относительно здорового контроля.

[00111] Согласно другому варианту реализации указанный способ может включать измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A в клетках субъекта до и после введения ингибитора киназы p38. Указанный способ может включать сравнение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта до и после введения ингибитора киназы p38. Указанный способ может включать определение эффективности лечения путем сравнения уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A до и после введения ингибитора киназы p38, где снижение уровня экспрессии указывает на эффективность лечения.

[00112] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы p38 подавляет один или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A.

[00113] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет MBD3L2.

[00114] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет ZSCAN4.

[00115] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет LEUTX.

[00116] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет PRAMEF2.

[00117] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет TRIM43.

[00118] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет KHDC1L.

[00119] Согласно одному варианту реализации транскрипционный модулятор DUX4 и последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A ингибирует киназа p38.

[00120] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение может быть скомбинировано с клиническим ведением, включающим физическую терапию, аэробные упражнения, респираторную терапию, ортопедические вмешательства.

[00121] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение включает введение ингибитора киназы p38 с другим фармацевтическим агентом.

[00122] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение включает введение ингибитора киназы p38 с другим фармацевтическим агентом для лечения FSHD.

[00123] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение вызывает уменьшение мышечной дегенерации.

[00124] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение вызывает снижение апоптоза мышечных клеток у субъекта. Согласно одному варианту реализации указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными.

[00125] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD). Указанный способ может включать введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, выбранного из одной или более формул I'-XXIX', или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

[00126] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из формул I'-XXIX' или их стереоизомера, изотопно-обогащенного соединения, пролекарства, сольвата или фармацевтически приемлемой соли.

[00127] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из формул I', II', III'a, III'b, и IV'-XIV' или их стереоизомера, изотопно-обогащенного соединения, пролекарства, сольвата или фармацевтически приемлемой соли.

[00128] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из формул I', II', IV'-VIII' и X'-XIII', или их стереоизомера, изотопно-обогащенного соединения, пролекарства, сольвата или фармацевтически приемлемой соли.

[00129] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может включать соединение формулы I' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[00130] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может включать соединение формулы II' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[00131] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38

приемлемую соль.

[00153] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может включать соединение формулы XXIV' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[00154] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может включать соединение формулы XXV' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[00155] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может включать соединение формулы XXVI' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

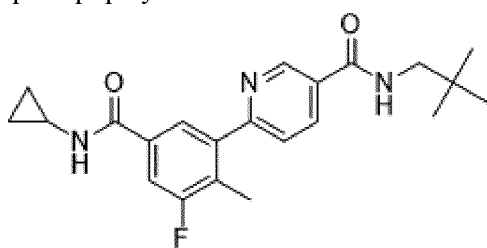
[00156] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может включать соединение формулы XXVII' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[00157] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может включать соединение формулы XXVIII' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[00158] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может включать соединение формулы XXIX' или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемую соль.

[00159] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство представляет собой FSHD. FSHD может включать что-либо одно или более из FSHD1 и FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1. Согласно другому варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1 и FSHD2.

[00160] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38. Указанный способ может включать введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38 формулы V':



(V'),

или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ включает лечение расстройств, ассоциированных с экспрессией гена *DUX4*, где ингибирование киназы p38 ингибитором киназы p38 может снижать уровни экспрессии *DUX4* и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

[00161] Согласно многим вариантам реализации указанные клетки представляют собой мышечные клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки представляют собой терминально дифференцированные мышечные клетки.

[00162] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки включают одну или более мутаций в гене содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (*SMCHD1*). Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA.

[00163] Согласно многим вариантам реализации указанные клетки могут отличаться повышенным уровнем экспрессии полипептида *DUX4* или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, по сравнению с уровнем экспрессии полипептида *DUX4* или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами в контрольной клетке.

[00164] Согласно многим вариантам реализации *DUX4* представляет собой полноразмерный *DUX4* (*DUX4-fl*).

[00165] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут быть ассоциированы с *FSHD*.

[00166] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена *DUX4*.

[00167] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена *DUX4*, и указанная экспрессия гена *DUX4* может быть обусловлена наличием у субъекта менее 10 повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать делецию одного или более макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно другим вариантам реализации указанные клетки могут включать менее 7 макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35.

[00168] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4* на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38. Согласно одному варианту реализации указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4*, включающий менее 11 единиц повтора. Согласно некоторым вариантам реализации указанный разрегулированный массив *D4Z4* может включать менее 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2 единиц повтора.

[00169] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки представляют собой мышечные клетки, и указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4* на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38. Согласно одному

варианту реализации указанные мышечные клетки могут включать разрегулируемый массив *D4Z4*, включающий менее 11 единиц повтора. Согласно некоторым вариантам реализации указанный разрегулируемый массив *D4Z4* может включать менее 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2 единиц повтора.

[00170] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство представляет собой FSHD. FSHD может включать что-либо одно или более из FSHD1 и FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1. Согласно другому варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1 и FSHD2.

[00171] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой ICF.

[00172] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой ALS.

[00173] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой IBM.

[00174] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой рак. Указанный рак может быть выбран из саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза взрослого или детского возраста.

[00175] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство может быть выбрано из чего-либо одного или более из: FSHD1, FSHD2, ICF, ALS, IBM, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза взрослого или детского возраста.

[00176] Согласно одному варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A в мышцах. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании повышенных уровней экспрессии одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A относительно здорового контроля. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4 и присутствия одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A.

[00177] Согласно другому варианту реализации указанный способ может включать

измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта перед введением ингибитора киназы p38. Указанный способ может дополнительно включать определение того, что указанный субъект нуждается в лечении, если уровень экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A повышен относительно здорового контроля.

[00178] Согласно другому варианту реализации указанный способ может включать измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A в клетках субъекта до и после введения ингибитора киназы p38. Указанный способ может включать сравнение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта до и после введения ингибитора киназы p38. Указанный способ может включать определение эффективности лечения путем сравнения уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A до и после введения ингибитора киназы p38, где снижение уровня экспрессии указывает на эффективность лечения.

[00179] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы p38 подавляет один или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A.

[00180] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет *MBD3L2*.

[00181] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет *ZSCAN4*.

[00182] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет *LEUTX*.

[00183] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет *PRAMEF2*.

[00184] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет *TRIM43*.

[00185] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет *KHDC1L*.

[00186] Согласно одному варианту реализации транскрипционный модулятор DUX4 и последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и

ZNF280A ингибирует киназа p38.

[00187] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение может быть скомбинировано с клиническим ведением, включающим физическую терапию, аэробные упражнения, респираторную терапию, ортопедические вмешательства.

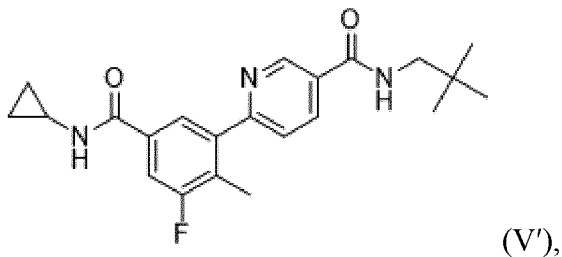
[00188] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение включает введение ингибитора киназы p38 с другим фармацевтическим агентом.

[00189] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение включает введение ингибитора киназы p38 с другим фармацевтическим агентом для лечения FSHD.

[00190] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение вызывает уменьшение мышечной дегенерации.

[00191] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение вызывает снижение апоптоза мышечных клеток у субъекта. Согласно одному варианту реализации указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными.

[00192] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD). Указанный способ может включать введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38 формулы V':



или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

[00193] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство представляет собой FSHD. FSHD может включать что-либо одно или более из FSHD1 и FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1. Согласно другому варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1 и FSHD2.

[00194] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38. Указанный способ может включать введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, выбранного из одной или более формул I-XIII (из родов I-XIII, описанных ниже), или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ включает лечение расстройств, ассоциированных с экспрессией гена DUX4, где ингибирование киназы p38 ингибитором киназы p38 может снижать уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

[00195] Согласно многим вариантам реализации указанные клетки представляют собой мышечные клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки представляют собой терминально дифференцированные мышечные клетки.

[00196] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки включают одну или более мутаций в гене содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (SMCHD1). Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA.

[00197] Согласно многим вариантам реализации указанные клетки могут отличаться повышенным уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, по сравнению с уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами в контрольной клетке.

[00198] Согласно многим вариантам реализации DUX4 представляет собой полноразмерный DUX4 (DUX4-fl).

[00199] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут быть ассоциированы с FSHD.

[00200] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4.

[00201] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4, и указанная экспрессия гена DUX4 может быть обусловлена наличием у субъекта менее 10 повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать делецию одного или более макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно другим вариантам реализации указанные клетки могут включать менее 7 макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35.

[00202] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4* на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38. Согласно одному варианту реализации указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4*, включающий менее 11 единиц повтора. Согласно некоторым вариантам реализации указанный разрегулированный массив *D4Z4* может включать менее 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2 единиц повтора.

[00203] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки представляют собой мышечные клетки, и указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4* на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38. Согласно одному варианту реализации указанные мышечные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4*, включающий менее 11 единиц повтора. Согласно некоторым вариантам реализации указанный разрегулированный массив *D4Z4* может включать менее 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2 единиц повтора.

[00204] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство

представляет собой FSHD. FSHD может включать что-либо одно или более из FSHD1 и FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1. Согласно другому варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1 и FSHD2.

[00205] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой ICF.

[00206] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой ALS.

[00207] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой IBM.

[00208] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой рак. Указанный рак может быть выбран из саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза взрослого или детского возраста.

[00209] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство может быть выбрано из чего-либо одного или более из: FSHD1, FSHD2, ICF, ALS, IBM, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза взрослого или детского возраста.

[00210] Согласно одному варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A в мышцах. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании повышенных уровней экспрессии одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A относительно здорового контроля. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4 и присутствия одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A.

[00211] Согласно другому варианту реализации указанный способ может включать измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта перед введением ингибитора киназы p38. Указанный способ может дополнительно включать определение того, что указанный субъект нуждается в лечении, если уровень экспрессии одного или

более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A повышен относительно здорового контроля.

[00212] Согласно другому варианту реализации указанный способ может включать измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A в клетках субъекта до и после введения ингибитора киназы p38. Указанный способ может включать сравнение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта до и после введения ингибитора киназы p38. Указанный способ может включать определение эффективности лечения путем сравнения уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A до и после введения ингибитора киназы p38, где снижение уровня экспрессии указывает на эффективность лечения.

[00213] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы p38 подавляет один или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A.

[00214] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет *MBD3L2*.

[00215] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет ZSCAN4.

[00216] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет LEUTX.

[00217] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет PRAMEF2.

[00218] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет TRIM43.

[00219] Согласно одному варианту реализации ингибитор киназы p38 подавляет KHDC1L.

[00220] Согласно одному варианту реализации транскрипционный модулятор DUX4 и последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A ингибирует киназа p38.

[00221] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение может быть скомбинировано с клиническим ведением, включающим физическую терапию, аэробные упражнения, респираторную терапию, ортопедические вмешательства.

[00222] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение включает

введение ингибитора киназы p38 с другим фармацевтическим агентом.

[00223] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение включает введение ингибитора киназы p38 с другим фармацевтическим агентом для лечения FSHD.

[00224] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение вызывает уменьшение мышечной дегенерации.

[00225] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение вызывает снижение апоптоза мышечных клеток у субъекта. Согласно одному варианту реализации указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными.

[00226] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD). Указанный способ может включать введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38, выбранного из одной или более формул I-XIII (из родов I-XIII, описанных ниже), или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

[00227] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы p38 выбран из одного или более из родов I-XIII, характеризующихся формулами I-XIII. Каждый химический идентификатор, например, R¹, R², X, Z и т.п., уникален для рода, для которого он описан. Аналогичным образом, каждое определение любых таких химических идентификаторов или терминов химической номенклатуры, например, арил, гетероарил, алкинил и т.п., уникально для рода, для которого оно приведено. В тех случаях, когда любой такой термин химической номенклатуры отдельно не определен для конкретного рода, указанный термин должен быть истолкован как включающий определение, подразумеваемое специалистом в данной области техники.

[00228] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из рода I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII и XIII, или любой их комбинации. Например, указанный ингибитор киназы p38 может быть выбран из рода I, II и III. Например, указанный ингибитор киназы p38 может быть выбран из рода III и V.

[00229] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из рода I.

[00230] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из рода II.

[00231] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из рода III.

[00232] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из рода IV.

[00233] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из рода V.

[00234] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбирают из рода VI.

[00235] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38

выбирают из рода VII.

[00236] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из рода VIII.

[00237] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из рода IX.

[00238] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из рода X.

[00239] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из рода XI.

[00240] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из рода XII.

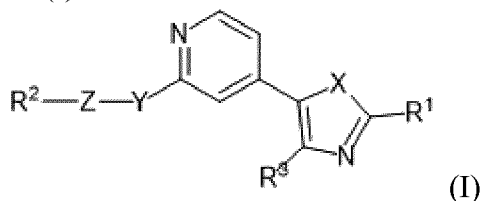
[00241] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из рода XIII.

[00242] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 выбирают из рода I, II, III, V, VI, VII, VIII, X, XI, XII и XIII.

Описание рода I

[00243] Соединения рода I могут быть получены в соответствии с описанием в US 7276527, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00244] Род I характеризуется необязательно N-окисленными соединениями формулы (I):



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

R¹ выбран из:

(i) водорода,

(ii) группы, выбранной из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₄ арила и C₇₋₁₆ аралкильной группы,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей A,

(iii) -(C=O)-R⁵, -(C=O)-OR⁵, -(C=O)-NR⁵R⁶, -(C=S)-NHR⁵ или -SO²-R⁷,

где:

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или

C_{7-16} аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А,

R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил или C_{7-16} аралкил,

где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил, или C_{7-16} аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А, или

(iv) аминогруппы, необязательно замещенной заместителями, выбранными из:

(а) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-14} арил или C_{7-16} аралкила,

где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил и C_{7-16} аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А,

(b) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$ или $-SO^2-R^7$, и

(c) C_{1-6} алкилидена, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А

R^2 представляет собой C_{6-14} моноциклический или конденсированный полициклический арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А;

R^3 представляет собой водород или C_{6-14} арил, где указанный C_{6-14} арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А;

X представляет собой $-S-$, $S(O)-$ или $S(O)_2-$;

Y представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, $S(O)_2-$ или NR^4 ,

где R^4 представляет собой:

(а) водород,

(b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил или C_{7-16} аралкил, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил, и C_{7-16} аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А, или

(c) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$ или $-SO^2-R^7$;

Z представляет собой связь, C_{1-15} алкилен, C_{2-16} алкенилен или C_{2-16} алкинилен,

где указанный C_{1-15} алкилен, C_{2-16} алкенилен или C_{2-16} алкинилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А; и

заместитель из группы заместителей А выбран из: оксо, галогена, C_{1-3} алкилендиокси, нитро, циано, необязательно галогенированного C_{1-6} алкила, необязательно галогенированного C_{2-6} алкенила, карбокси- C_{2-6} алкенила, необязательно галогенированного C_{2-6} алкинила, необязательно галогенированного C_{3-6} циклоалкила, C_{6-14} арила, необязательно галогенированного C_{1-8} алкокси, C_{1-6} алкоксикарбонил- C_{1-6} алкокси,

гидрокси, C₆₋₁₄ арилокси, C₇₋₁₆ аралкилокси, меркапто, необязательно галогенированного C₁₋₆ алкилтио, C₆₋₁₄ арилтио, C₇₋₁₆ аралкилтио, amino, моно-C₁₋₆ алкиламино, моно-C₆₋₁₄ ариламино, ди-C₁₋₆ алкиламино, ди-C₆₋₁₄ ариламино, формила, карбокси, C₁₋₆ алкилкарбонила, C₃₋₆ циклоалкилкарбонила, C₁₋₆ алкоксикарбонила, C₆₋₁₄ арилкарбонила, C₇₋₁₆ аралкилкарбонила, C₆₋₁₄ арилоксикарбонила, C₇₋₁₆ аралкилоксикарбонила, карбамоила, тиокарбамоила, моно-C₁₋₆ алкилкарбамоила, ди-C₁₋₆ алкилкарбамоила, C₆₋₁₄ арилкарбамоила, C₁₋₆ алкилсульфонила, C₆₋₁₄ арилсульфонила, C₁₋₆ алкилсульфинила, C₆₋₁₄ арилсульфинила, формиламино, C₁₋₆ алкилкарбониламино, C₆₋₁₄ арилкарбониламино, C₁₋₆ алкоксикарбониламино, C₁₋₆ алкилсульфониламино, C₆₋₁₄ арилсульфониламино, C₁₋₆ алкилкарбонилокси, C₆₋₁₄ арилкарбонилокси, C₁₋₆ алкоксикарбонилокси, моно-C₁₋₆ алкилкарбамоилокси, ди-C₁₋₆ алкилкарбамоилокси, C₆₋₁₄ арилкарбамоилокси, сульфогруппы, сульфамоида, сульфинамоила и сульфенамоила.

[00245] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода I выбран из следующих:

[00246] (F) N-[5-[2-бензоиламино-4-пиридил)-4-(3,5-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид;

[00247] N-[5-(2-бензиламино-4-пиридил)-4-(3,5-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид;

[00248] N-[4-[4-(4-метоксифенил)-2-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензамид;

[00249] N-[4-[2-(4-фторфенил)-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]фенилацетамид;

[00250] N-[4-[2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]фенилацетамид;

[00251] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-пропил-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]фенилацетамид;

[00252] N-[4-[2-бутил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]фенилацетамид;

[00253] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилтиофенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]фенилацетамид;

[00254] N-[4-[2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензамид;

[00255] N-[4-[2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-3-фенилпропионамид;

[00256] N-[4-[2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-3-(4-метоксифенил)пропионамид;

[00257] N-[4-[2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-4-фенилбутирамид;

[00258] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-пропил-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензамид;

[00259] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-пропил-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-3-фенилпропионамид;

[00260] N-[4-[2-бутил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензамид;

[00261] N-[4-[2-бутил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-3-

фенилпропионамид;

[00262] N-[4-[2-(4-фторфенил)-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-

пиридил]бензамид;

[00263] N-[4-[2-(4-фторфенил)-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-3-

фенилпропионамид;

[00264] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилтиофенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-

пиридил]бензамид;

[00265] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилтиофенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-

3-фенилпропионамид;

[00266] N-бензил-N-[4-[2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]амин;

[00267] N-[4-[2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-N-(2-

фенилэтил)амин;

[00268] N-[4-[2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-N-(3-

фенилпропил)амин;

[00269] N-бензил-N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-пропил-1,3-тиазол-5-ил]-2-

пиридил]амин;

[00270] N-[4-(4-(3-метилфенил)-2-пропил-1,3-тиазол-5-ил)-2-пиридил]-N-(2-

фенилэтил)амин;

[00271] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-пропил-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-N-(3-

фенилпропил)амин;

[00272] N-бензил-N-[4-[2-бутил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-

пиридил]амин;

[00273] N-(4-[2-бутил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил)-N-(2-

фенилэтил)амин;

[00274] N-[4-[2-бутил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-N-(3-

фенилпропил)амин;

[00275] N-бензил-N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилтиофенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-

пиридил]амин;

[00276] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилтиофенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-

N-(2-фенилэтил)амин

[00277] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилтиофенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-

N-(3-фенилпропил)амин;

[00278] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-

пиридил]бензамид

[00279] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-

пиридил]фенилацетамид

[00280] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-

пиридил]-3-фенилпропионамид

[00281] N-бензил-N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3-тиазол-

5-ил]-2-пиридил]амин;

[00282] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-N-(3-фенилпропил)амин;

[00283] N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]-N-(2-фенилэтил)амин;

[00284] N-(4-фторбензил)-N-[4-[4-(3-метилфенил)-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]амин;

[00285] (E) [4-(3,5-диметилфенил)-5-(2-фенилметилокси-4-пиридил)-1,3-тиазол-2-ил]амин;

[00286] N-[4-[2-бензоиламино-4-(4-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензамид;

[00287] N-[4-(4-метоксифенил)-5-[2-[(3-пиридилкарбониламино)]-4-пиридил]-1,3-тиазол-2-ил]никотинамид;

[00288] N-[4-[2-амино-4-(4-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензамид;

[00289] N-[4-[2-амино-4-(3,5-диметилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензамид;

[00290] N-[4-[2-амино-4-(3,5-диметилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензиламин;

[00291] N-[4-[2-амино-4-(3,5-диметилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензамид; гидрохлорид;

[00292] N-[4-[2-амино-4-(3,5-диметилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-2-пиридил]бензиламин дигидрохлорид; и

[00293] N-(4-(2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил)-2-пиридил]бензамид («ТАК-715»), формула (I').

[00294] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой N-(4-(2-этил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил)-2-пиридил]бензамид («ТАК-715»), формула (I').

Определения рода I

[00295] В приведенной выше формуле R^1 представляет собой атом водорода, углеводородную группу, необязательно содержащую заместители, гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместители, аминогруппу, необязательно содержащую заместители, или ацильную группу.

[00296] В качестве «ацильной группы», представленной R^1 , например, используется ацильная группа, представленная формулой: $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$ или $-SO_2-R^7$ (где R^5 представляет собой атом водорода, углеводородную группу, необязательно содержащую заместители, или гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместители, R^6 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, R^7 представляет собой углеводородную группу, необязательно содержащую заместители, или гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместители), и т.п.

[00297] В приведенной выше формуле, в качестве «углеводородной группы» или «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», например,

используется ациклическая или циклический углеводородная группа (например, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил и т.п.) и т.п. Из них предпочтительными являются ациклические или циклические углеводородные группы, содержащие углеродное число 1-16.

[00298] В качестве «алкила», например, предпочтительным является C_{1-6} алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п.) и, в частности, предпочтительными является C_{1-3} алкил (например, метил, этил, пропил и изопропил) и т.п.

[00299] В качестве «алкенила», например, предпочтительным является C_{2-6} алкенил (например, винил, аллил, изопронил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метил-2-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-1-пропенил и т.п.) и т.п.

[00300] В качестве «алкинил», например, предпочтительным является C_{2-6} алкинил (например, этинил, пропаргил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-гексинил и т.п.) и т.п.

[00301] В качестве «циклоалкила», например, предпочтительным является C_{3-6} циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.) и т.п.

[00302] В качестве «арила», например, предпочтительным является C_{6-14} арил (например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-бифенилил, 3-бифенилил, 4-бифенилил, 2-антрил и т.п.) и т.п.

[00303] В качестве «аралкила», например, предпочтительным является C_{7-16} аралкил (например, бензил, фенэтил, дифенилметил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, 2,2-дифенилэтил, 3-фенилпропил, 4-фенилбутил, 5-фенилпентил и т.п.) и т.п.

[00304] В качестве «заместителей» для «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^5 , например, используют оксогруппу, атом галогена (например, фтора, хлора, брома, йода и т.п.), C_{1-3} алкилендиокси (например, метилендиокси, этилендиокси и т.п.), нитро, циано, необязательно галогенированный C_{1-6} алкил, необязательно галогенированный C_{2-6} алкенил, карбокси- C_{2-6} алкенил (например, 2-карбоксиэтенил, 2-карбокси-2-метилэтенил и т.п.), необязательно галогенированный C_{2-6} алкинил, необязательно галогенированный C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил (например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-бифенилил, 3-бифенилил, 4-бифенилил, 2-антрил и т.п.), необязательно галогенированный C_{1-8} алкокси, C_{1-6} алкоксикарбонил- C_{1-6} алкокси (например, этоксикарбонилметилокси и т.п.), гидроксид, C_{6-14} арилокси (например, фенилокси, 1-нафтилокси, 2-нафтилокси и т.п.), C_{7-16} аралкилокси (например, бензилокси, фенэтилокси и т.п.), меркапто, необязательно галогенированный C_{1-6} алкилтио, C_{6-14} арилтио (например, фенилтио, 1-нафтилтио, 2-нафтилтио и т.п.), C_{7-16} аралкилтио (например, бензилтио, фенэтилтио и т.п.), amino, моно- C_{1-6} алкиламино (например, метиламино, этиламино и т.п.), моно- C_{6-14} ариламино (например, фениламино, 1-нафтиламино, 2-нафтиламино и т.п.), ди- C_{1-6} алкиламино (например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино и т.п.), ди- C_{6-14} ариламино (например, дифениламино и т.п.), формил, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонил (например, ацетил, пропионил и т.п.), C_{3-6} циклоалкилкарбонил (например, циклопропилкарбонил, циклопентилкарбонил,

циклогексилкарбонил и т.п.), C₁₋₆ алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и т.п.), C₆₋₁₄ арилкарбонил (например, бензоил, 1-нафтоил, 2-нафтоил и т.п.), C₇₋₁₆ аралкилкарбонил (например, фенилацетил, 3-фенилпропионил и т.п.), C₆₋₁₄ арилоксикарбонил (например, феноксикарбонил и т.п.), C₇₋₁₆ аралкилоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил и т.п.), 5 или 6-членный гетероциклический карбонил (например, никотиноил, изоникотиноил, теноил, фуроил, морфолинокарбонил, тиоморфолинокарбонил, пиперазин-1-илкарбонил, пирролидин-1-илкарбонил и т.п.), карбамоил, тиокарбамоил, моно-C₁₋₆ алкилкарбамоил (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил и т.п.), ди-C₁₋₆ алкилкарбамоил (например, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, этилметилкарбамоил и т.п.), C₆₋₁₄ арилкарбамоил (например, фенилкарбамоил, 1-нафтилкарбамоил, 2-нафтилкарбамоил и т.п.), 5 или 6-членный гетероциклический карбамоил (например, 2-пиридилкарбамоил, 3-пиридилкарбамоил, 4-пиридилкарбамоил, 2-тиенилкарбамоил, 3-тиенилкарбамоил и т.п.), C₁₋₆ алкилсульфонил (например, метилсульфонил, этилсульфонил и т.п.), C₆₋₁₄ арилсульфонил (например, фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил, 2-нафтилсульфонил и т.п.), C₁₋₆ алкилсульфинил (например, метилсульфинил, этилсульфинил и т.п.), C₆₋₁₄ арилсульфинил (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил и т.п.), формиламино, C₁₋₆ алкилкарбониламино (например, ацетиламино и т.п.), C₆₋₁₄ арилкарбониламино (например, бензоиламино, нафтоиламино и т.п.), C₁₋₆ алкоксикарбониламино (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино и т.п.), C₁₋₆ алкилсульфониламино (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино и т.п.), C₆₋₁₄ арилсульфониламино (например, фенилсульфониламино, 2-нафтилсульфониламино, 1-нафтилсульфониламино и т.п.), C₁₋₆ алкилкарбонилокси (например, ацетокси, пропионилокси и т.п.), C₆₋₁₄ арилкарбонилокси (например, бензоилокси, нафтилкарбонилокси и т.п.), C₁₋₆ алкоксикарбонилокси (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси, бутоксикарбонилокси и т.п.), моно-C₁₋₆ алкилкарбамоилокси (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси и т.п.), ди-C₁₋₆ алкилкарбамоилокси (например, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси и т.п.), C₆₋₁₄ арилкарбамоилокси (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси и т.п.), никотиноилокси, 5-7-членную насыщенную циклическую аминогруппу, необязательно содержащую заместители, 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 8-хинолил, 1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, 1-индолил, 2-индолил, 3-индолил, 2-бензотиазолил, 2-бензо [b]тиенил, 3-бензо[b]тиенил, 2-бензо[b]фуранил, 3-бензо[b]фуранил и т.п.), сульфогруппу, сульфоамил, сульфинамил, сульфенамил и т.п.

[00305] «Углеводородная группа» может содержать 1-5, предпочтительно, 1-3 вышеупомянутых заместителя в подходящем для замещения положении и, если число заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть

одинаковыми или разными.

[00306] В качестве вышеупомянутого «необязательно галогенированного C_{1-6} алкила», например, используют C_{1-6} алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п.) и т.п., необязательно содержащий 1-5, предпочтительно, 1-3 атома галогена (например, фтора, хлора, брома, йода и т.п.). Примерами таких групп являются метил, хлорметил, диформметил, трихлорметил, триформметил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-триформэтил, пентаформэтил, пропил, 3,3,3-триформпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-триформбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-триформпентил, гексил, 6,6,6-триформгексил и т.п.

[00307] В качестве вышеупомянутого «необязательно галогенированного C_{2-6} алкенила», например, используют C_{2-6} алкенил (например, винил, пропенил, изопроепенил, 2-бутен-1-ил, 4-пентен-1-ил, 5-гексен-1-ил) и т.п., необязательно содержащий 1-5, предпочтительно, 1-3 атома галогена (например, фтор, хлор, бром, йод и т.п.).

[00308] В качестве вышеупомянутого «необязательно галогенированного C_{2-6} алкинила» используют C_{2-6} алкинил (например, 2-бутин-1-ил, 4-пентин-1-ил, 5-гексен-1-ил и т.п.) и т.п., необязательно содержащий 1-5, предпочтительно, 1-3 атома галогена (например, фтор, хлор, бром, йод и т.п.).

[00309] В качестве вышеупомянутого «необязательно галогенированного C_{3-6} циклоалкила», например, используют C_{3-6} циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.) и т.п., необязательно содержащий 1-5, предпочтительно, 1-3 атома галогена (например, фтор, хлор, бром, йод и т.п.). Примерами таких групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 4,4-дихлорциклогексил, 2,2,3,3-тетраформциклопентил, 4-хлорциклогексил и т.п.

[00310] В качестве вышеупомянутой «необязательно галогенированной C_{1-8} алкоксигруппы», например, используют C_{1-8} алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопроепокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси и т.п.) и т.п., необязательно содержащую 1-5, предпочтительно, 1-3 атома галогена (например, фтор, хлор, бром, йод и т.п.). Примерами таких групп являются метокси, диформметокси, триформметокси, этокси, 2,2,2-триформэтокси, пропокси, изопроепокси, бутокси, 4,4,4-триформбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси и т.п.

[00311] В качестве вышеупомянутой «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилтиогруппы», например, используют C_{1-6} алкилтио (например, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио и т.п.) и т.п., необязательно содержащую 1-5, предпочтительно, 1-3 атома галогена (например, фтор, хлор, бром, йод и т.п.). Примерами таких групп являются метилтио, диформметилтио, триформметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-триформбутилтио, пентилтио, гексилтио и т.п.

[00312] В качестве «5-7-членной насыщенной циклической аминогруппы» для вышеупомянутой «5-7-членной насыщенной циклической аминогруппы, необязательно содержащей заместители» используют 5-7-членную насыщенную циклическую

аминогруппу, необязательно содержащую 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с одним атомом азота и атомами углерода; примерами таких групп являются пирролидин-1-ил, пиперидино, пиперазин-1-ил, морфолино, тиоморфолино, гексагидроазепин-1-ил и т.п.

[00313] В качестве «заместителей» для «5-7-членной насыщенной циклической аминогруппы, необязательно содержащей заместители», например, используют 1-3 C₁₋₆ алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п.), C₆₋₁₄ арил (например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-бифенилил, 3-бифенилил, 4-бифенилил, 2-антрил и т.п.), C₁₋₆ алкилкарбонил (например, ацетил, пропионил и т.п.), 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 8-хинолил, 1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, 1-индолил, 2-индолил, 3-индолил, 2-бензотиазолил, 2-бензо[b]тиенил, 3-бензо[b]тиенил, 2-бензо[b]фуранил, 3-бензо[b]фуранил и т.п.), оксогруппу и т.п.

[00314] В качестве «гетероциклической группы» для «гетероциклической группы, необязательно содержащей заместители», представленной R⁵, например, используют моновалентную группу, полученную путем удаления одного произвольного атома водорода из 5-14-членного (моноциклического, бициклического или трициклического) гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода, предпочтительно, (i) 5-14-членного (предпочтительно, 5-10-членного, в частности, предпочтительно, 5-6-членного) ароматического гетероцикла, (ii) 5-10-членного (предпочтительно 5-6-членного) неароматического гетероцикла или (iii) 7-10-членного гетероцикла с мостиками.

[00315] В качестве вышеупомянутого «5-14-членного (предпочтительно, 5-10-членного) ароматического гетероцикла», используют ароматический гетероцикл, такой как тиофен, бензо[b]тиофен, бензо[b]фуран, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, нафто[2,3-b]тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, 1H-индазол, пурин, 4H-хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, карбазол, β-карболин, фенантридин, акридин, феназин, тиазол, изотиазол, фенотиазин, изоксазол, фуразан, феноксазин и т.п., и кольцо, образованное путем слияния указанных колец (предпочтительно, моноциклических) с 1 или несколькими (предпочтительно, 1-2) ароматическими кольцами (например, бензеновым кольцом и т.п.).

[00316] В качестве вышеупомянутого «5-10-членного неароматического гетероцикла», например, используют пирролидин, имидазолин, пиразолидин, пиразолин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, диоксазол, оксадиазолин, тиадиазолин, триазолин, тиадиазол, дитиазол и т.п.

[00317] В качестве вышеупомянутого «7-10-членного гетероцикла с мостиками», например, используют хинуклидин, 7-азабицикло[2.2.1]гептан и т.п.

[00318] «Гетероциклическая группа» предпочтительно представляет собой 5-14-

членную (предпочтительно, 5-10-членную) (моноциклическую или бициклическую) гетероциклическую группу, содержащую предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода. Более конкретно, примерами таких групп являются ароматическая гетероциклическая группа, такая как 2-тиенил, 3-тиенил, 2-фурил, 3-фурил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 8-хинолил, 1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, пиразинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 3-пирролил, 2-имидазолил, 3-пиридазинил, 3-изотиазолил, 3-изоксазолил, 1-индолил, 2-индолил, 3-индолил, 2-бензотиазолил, 2-бензо[b]тиенил, 3-бензо[b]тиенил, 2-бензо[b]фуранил, 3-бензо[b]фуранил и т.п., и неароматическая гетероциклическая группа, такая как 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 2-имидазолинил, 4-имидазолинил, 2-пиразолидинил, 3-пиразолидинил, 4-пиразолидинил, пиперидино, 2-пиперидил, 3-пиперидил, 4-пиперидил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил, морфолино, тиоморфолино и т.п.

[00319] Из указанных групп, например, более предпочтительной является 5 или 6-членная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода. Более конкретно, примерами таких групп являются 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-фурил, 3-фурил, пиразинил, 2-пиримидинил, 3-пирролил, 3-пиридазинил, 3-изотиазолил, 3-изоксазолил, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 2-имидазолинил, 4-имидазолинил, 2-пиразолидинил, 3-пиразолидинил, 4-пиразолидинил, пиперидино, 2-пиперидил, 3-пиперидил, 4-пиперидил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил, морфолино, тиоморфолино и т.п.

[00320] В качестве «заместителей» для «гетероциклической группы, необязательно содержащей заместители», например, используют такие же «заместители» что и заместители для «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R⁵.

[00321] «Гетероциклическая группа» может содержать 1-5, предпочтительно, 1-3 вышеупомянутых заместителя в подходящем для замещения положении и, если число заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[00322] В качестве «C₁₋₆ алкила», представленного R⁶, например, используют метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п.

[00323] В качестве «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители» и «гетероциклической группы, необязательно содержащей заместители», представленной R⁷, например, используют вышеупомянутую «углеводородную группу, необязательно содержащую заместители» и «гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместители» представленную R⁵, соответственно.

[00324] В качестве «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители» и «гетероциклической группы, необязательно содержащей заместители»,

представленной R^1 , например, используют вышеупомянутую «углеводородную группу, обязательно содержащую заместители» и «гетероциклическую группу, обязательно содержащую заместители» представленную R^5 , соответственно.

[00325] В качестве «аминогруппы, обязательно содержащей заместители», представленной R^1 , например, используют (1) аминогруппу, обязательно содержащую 1 или 2 заместителя, и (2) циклическую аминогруппу, обязательно содержащую заместители, и т.п.

[00326] В качестве «заместителей» для «аминогруппы, обязательно содержащей 1 или 2 заместителя», соответствующей пункту (1) выше, например, используют углеводородную группу, обязательно содержащую заместители, гетероциклическую группу, обязательно содержащую заместители, ацильную группу, алкилиденовую группу, обязательно содержащую заместители, и т.п. В качестве указанной «углеводородной группы, обязательно содержащей заместители» и «гетероциклической группы, обязательно содержащей заместители», используют такие же «углеводородную группу, обязательно содержащую заместители» и «гетероциклическую группу, обязательно содержащую заместители», такие как представленные описанными выше R^5 , соответственно. В качестве «ацильной группы» используют такую же «ацильную группу», что и представленная R^1 согласно описанию выше.

[00327] В качестве «алкилиденовой группы» для «алкилиденовой группы, обязательно содержащей заместители», например, используют C_{1-6} алкилиденовую группу (например, метилиден, этилиден, пропилиден и т.п.) и т.п. В качестве «заместителей» для «алкилиденовой группы, обязательно содержащей заместители», используют 1-5, предпочтительно, 1-3 заместителя, таких же, как «заместители» для «углеводородной группы, обязательно содержащей заместители», представленной R^5 .

[00328] Если число вышеупомянутых «заместителей» для «аминогруппы, обязательно содержащей 1 или 2 заместители», равно 2, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[00329] В качестве «циклической аминогруппы» для «циклической аминогруппы, обязательно содержащей заместители», вышеупомянутой в пункте (2), используют 5-7-членную неароматическую циклическую аминогруппу, обязательно содержащую 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с одним атомом азота и атомами углерода. Более конкретно, примерами таких групп являются пирролидин-1-ил, пиперидино, пиперазин-1-ил, морфолино, тиоморфолино, гексагидроазепин-1-ил, имидазолидин-1-ил, 2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил, тетрагидро-1(2Н)-пиримидинил, 3,6-дигидро-1(2Н)-пиримидинил, 3,4-дигидро-1(2Н)-пиримидинил и т.п. В качестве «заместителей» для «циклической аминогруппы, обязательно содержащей заместители», используют 1-3 заместителя, таких же, как «заместители» для «5-7-членной насыщенной циклической аминогруппы», которые были подробно описаны в качестве «заместителей» для «углеводородной группы, обязательно содержащей заместители», представленной R^5 .

[00330] Примеры 5-7-членной неароматической циклической аминогруппы, содержащей 1 оксогруппу, представлены 2-оксоимидазолидин-1-илом, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-илом, 2-оксотетрагидро-1(2Н)-пиримидинилом, 2-оксо-3,6-дигидро-1(2Н)-пиримидинилом, 2-оксо-3,4-дигидро-1(2Н)-пиримидинилом, 2-оксопирролидин-1-илом, 2-оксопиперидиногруппой, 2-оксопиперазин-1-илом, 3-оксопиперазин-1-илом, 2-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроазепин-1-илом и т.п.

[00331] В качестве R^1 предпочтительными являются аминогруппа, необязательно содержащая заместители, арильная группа, необязательно содержащая заместители, и алкильная группа, необязательно содержащая заместители, и т.п.

[00332] В качестве дополнительного предпочтительного примера «аминогруппы, необязательно содержащей заместители» используют аминогруппу, необязательно содержащую 1 или 2 ацила, представленную формулой: $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$ или $-SO_2-R^7$ [где соответствующие символы имеют те же значения, что и приведенные выше]. В частности, предпочтительный пример представляет собой аминогруппу, необязательно содержащую 1 или 2 ацила, представленную формулой: $-C(C=O)-R^5$ или $-(C=O)-NR^5R^6$ [где соответствующие символы имеют те же значения, что и приведенные выше].

[00333] В качестве «арильной группы, необязательно содержащей заместители», например, предпочтительной является C_{6-14} арильная группа (предпочтительно, фенильная группа и т.п.), необязательно содержащая 1-5 заместителей, выбранных из C_{1-6} алкилтио, C_{6-14} арилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{6-14} арилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{6-14} арилсульфонила и карбоксигруппы.

[00334] В качестве «алкильной группы, необязательно содержащей заместители», предпочтительной является, например, C_{1-6} алкильная группа (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C_{1-6} алкокси, гидрокси, карбокси и C_{1-6} алкоксикарбонила, и т.п., и, в частности, C_{1-3} алкильная группа, такая как метил, этил и т.п.

[00335] Из перечисленных в качестве R^1 предпочтительными являются (i) C_{1-6} алкильная группа (например, C_{1-4} алкильная группа, такая как метил, этил, пропил, бутил), (ii) C_{6-14} арильная группа (например, фенильная группа), необязательно замещенная заместителями, выбранными из C_{1-6} алкилтио (например, метилтио), C_{1-6} алкилсульфонила (например, метилсульфонила) и атома галогена (например, атома хлора, атома фтора); или (iii) аминогруппа, необязательно содержащая 1 или 2 ацила, представленная формулой: $-(C=O)-R^{5'}$ (где $R^{5'}$ представляет собой {кольцо вокруг (1)} C_{1-6} алкильную группу (например, C_{1-3} алкильную группу, такую как метил), {кольцо вокруг (2)} C_{6-14} арильную группу (например, фенильную группу) или {кольцо вокруг (3)} 5-14-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода (например, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома,

выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода, такую как пиридилльная группа). В качестве R^{5'} и R^{5''} подходит фенильная группа или пиридилльная группа.

[00336] В приведенной выше формуле R² представляет ароматическую группу, необязательно содержащую заместители.

[00337] В качестве «ароматической группы» для «ароматической группы, необязательно содержащей заместители», представленной R², например, используют ароматическую углеводородную группу, ароматическую гетероциклическую группу и т.п.

[00338] Примеры «ароматической углеводородной группы» включают C₆₋₁₄ моноциклическую или конденсированную полициклическую (бициклическую или трициклическую) ароматическую углеводородную группу и т.п. Например, используют C₆₋₁₄ арильную группу и т.п., такую как фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-бифенилил, 3-бифенилил, 4-бифенилил, 2-антрил и т.п.; также предпочтительной является C₆₋₁₀ арильная группа и т.п. (например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и т.п., предпочтительно, фенил и т.п.).

[00339] В качестве «ароматической гетероциклической группы» используют моновалентную группу, полученную путем удаления одного произвольного атома водорода из 5-14-членного (предпочтительно, 5-10-членного) ароматического гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода наряду с атомами углерода.

[00340] В качестве вышеупомянутого «5-14-членного (предпочтительно, 5-10-членного) ароматического гетероцикла», например, используют ароматический гетероцикл, такой как тиофен, бензо[b]тиофен, бензо[b]фуран, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, нафто[2,3-b]тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, 1H-индазол, пурин, 4H-хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, карбазол, β-карболин, фенантридин, акридин, феназин, тиазол, изотиазол, фенотиазин, изоксазол, фуразан, феноксазин и т.п., и кольцо, образованное путем слияния указанных колец (предпочтительно, моноциклических) с 1 или несколькими (предпочтительно, 1 или 2) ароматическими кольцами (например, бензеновым кольцом и т.п.).

[00341] В качестве «ароматической гетероциклической группы», используют предпочтительно 5-14-членную (предпочтительно, 5-10-членную) (моноциклическую или бициклическую) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, предпочтительно, 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода и т.п., и, более конкретно, используют ароматическую гетероциклическую группу, такую как 2-тиенил, 3-тиенил, 2-фурил, 3-фурил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 8-хинолил, 1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, пиразинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 3-пирролил, 2-имидазолил, 3-пиридазинил, 3-изотиазолил, 3-изоксазолил, 1-индолил, 2-индолил, 3-индолил, 2-бензотиазолил, 2-бензо[b]тиенил, 3-

бензо[b]тиенил, 2-бензо[b]фуранил, 3-бензо[b]фуранил и т.п.

[00342] В качестве «заместителей» для «ароматической группы, необязательно содержащей заместители», используют 1-5, предпочтительно, 1-3 таких же заместителей в качестве «заместителей» для «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^5 . Если число заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[00343] В качестве R^2 (1) предпочтительными являются C_{6-14} арильная группа, необязательно содержащая заместители, и (2) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа, содержащая 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода; предпочтительными являются, в том числе (1) C_{6-14} арильная группа (например, фенильная группа, нафтильная группа), необязательно замещенная атомом галогена (например, атомом хлора, атомом фтора) или C_{1-6} алкокси (например, метокси), (2) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа, содержащая 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода (например, 5-6-членная ароматическая гетероциклическая группа, содержащая 1-2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода, такая как пиридинильная группа, тиенильная группа) и т.п., и, в частности, подходящими являются фенильная группа, пиридинильная группа и т.п.

[00344] В приведенной выше формуле R^3 представляет собой атом водорода, пиридинильную группу, необязательно содержащую заместители, или ароматическую углеводородную группу, необязательно содержащую заместители.

[00345] В качестве «заместителей» для «пиридинильной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^3 , используют такие же заместители, что и «заместители» для «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^5 .

[00346] «Пиридинильная группа» может, например, содержать 1-5, предпочтительно, 1-3 вышеупомянутых заместителя в подходящих для замещения положениях и, если число заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, внутрициклический атом азота может быть N-окисленным.

[00347] В качестве «ароматической углеводородной группы» для «ароматической углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^3 , используют такую же ароматическую углеводородную группу, что и «ароматическая углеводородная группа» для «ароматической углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^2 ; предпочтительно, используют C_{6-14} арильную группу и т.п., такую как фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-бифенилил, 3-бифенилил, 4-бифенилил, 2-антрил и т.п., и, также предпочтительно, C_{6-10} арильную группу и т.п., (например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и т.п., предпочтительно, фенил и т.п.) и т.п.; в качестве «заместителей» для «ароматической углеводородной группы, необязательно

содержащей заместители», представленной R^3 , используют такие же заместители, что и заместители для «ароматической группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^2 .

[00348] В качестве R^3 предпочтительной является C_{6-14} арильная группа, необязательно содержащая заместители; в том числе, C_{6-14} арильная группа, необязательно замещенная 1 или 2 C_{1-6} алкилами (например, метилом, этилом и т.п.) или C_{1-6} алкокси (например, метокси, этокси и т.п.); в частности, подходящей является фенильная группа, необязательно замещенная 1 или 2 C_{1-6} алкилами или C_{1-6} алкокси (например, 3-метоксифенил, 2-метилфенил, 2,4-диметилфенил и т.п.).

[00349] В приведенной выше формуле X представляет собой атом кислорода или необязательно окисленный атом серы.

[00350] В качестве «необязательно окисленного атома серы», представленного X, используют S, SO и SO₂.

[00351] В качестве X предпочтительно используют необязательно окисленный атом серы. Помимо этого, предпочтительно, используют S.

[00352] В приведенной выше формуле Y представляет собой связь, атом кислорода, необязательно окисленный атом серы или формулу NR^4 (где R^4 представляет собой атом водорода, углеводородную группу, необязательно содержащую заместители, или ацильную группу).

[00353] В качестве «необязательно окисленного атома серы», представленного Y, используют S, SO и SO₂.

[00354] В качестве «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^4 , например, используют ту же группу, что и «углеводородная группа, необязательно содержащая заместители», представленная R^5 . В том числе, предпочтительной является C_{1-6} алкильная группа, такая как метил, этил и т.п., и, в частности, C_{1-3} алкильная группа, такая как метил и т.п.

[00355] В качестве «ацильной группы», представленной R^4 , используют ту же группу, что и «ацильная группа», представленная R^1 .

[00356] В качестве Y предпочтительными являются атом кислорода, необязательно окисленный атом серы, группа, представленная формулой NR^4 (где R^4 имеет то же значение, что и приведенное выше) и т.п.; в том числе, предпочтительными являются атом кислорода, необязательно окисленный атом серы, группа, представленная формулой $NR^{4'}$ ($R^{4'}$ представляет собой группу водорода или C_{1-6} алкильную группу) и т.п.; кроме того, предпочтительными являются атом кислорода, S, SO₂, NH, N(CH₃) и т.п.; в частности, подходящими являются O или NH.

[00357] В приведенной выше формуле Z представляет собой связь или дивалентную ациклическую углеводородную группу, необязательно содержащую заместители.

[00358] В качестве «дивалентной ациклической углеводородной группы» для «дивалентной ациклической углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», например, используют C_{1-15} алкиленовую группу (например, метилен, этилен,

пропилен, бутилен, пентаметилен, гексаметилен, гептаметилен, октаметилен и т.п., предпочтительно, C_{1-6} алкиленовую группу и т.п.), C_{2-16} алкениленовую группу (например, винилен, пропилен, 1-бутенилен, 2-бутенилен, 1-пентенилен, 2-пентенилен, 3-пентенилен и т.п.), C_{2-16} алкиниленовую группу (этинилен, пропинилен, 1-бутинилен, 2-бутинилен, 1-пентинилен, 2-пентинилен, 3-пентинилен и т.п.) и т.п., предпочтительно, C_{1-15} алкиленовую группу, в частности, предпочтительно, C_{1-6} алкиленовую группу и т.п. В качестве «заместителей» для «дивалентной ациклической углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной Z, например, используют те же заместители, что и «заместители» для «углеводородной группы, необязательно содержащей заместители», представленной R^5 .

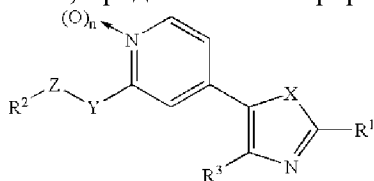
[00359] В качестве Z предпочтительной является низшая алкиленовая группа, необязательно содержащая C_{1-3} алкил (например, метил), оксогруппу и т.п. (например, C_{1-6} алкиленовая группа, такая как метилен, этилен, пропилен и т.п., в частности, C_{1-3} алкиленовая группа); в том числе, подходящей является C_{1-6} алкиленовая группа, необязательно содержащая оксогруппу (например, C_{1-3} алкиленовая группа, такая как метилен, этилен, пропилен, в частности, метилен).

[00360] Более конкретно, в качестве используют Z, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CO-$, $-CH_2CO-$, $-(CH_2)_2CO-$, $-CH(CH_3)-$ и т.п., и, в частности, подходящими являются $-CH_2-$, $-CO-$ и т.п.

[00361] Атом азота в формуле (I) может быть N-окисленным. Например, атом азота, который представляет собой атом, входящий в состав 4-пиридильной группы в качестве заместителя в 5-положении кольца, представленного формулой:



где символ в формуле имеет то же значение, что и приведенное выше, может быть N-окисленным. В качестве формулы (I), например, предпочтительным является соединение, представленное формулой:



отличающееся тем, что $n=0$ или 1, а другие символы имеют те же значения, что и приведенные выше, или их соли.

[00362] В качестве формулы (I) предпочтительно используют соединения, приведенные в пунктах (A)-(F) ниже.

[00363] (A) Формула (I), где R^1 представляет собой аминогруппу, необязательно содержащую заместители, R^2 представляет собой C_{6-14} арильную группу, необязательно содержащую заместители, R^3 представляет собой C_{6-14} арильную группу, необязательно содержащую заместители, X представляет собой атом серы, Y представляет собой атом кислорода или группу, представленную формулой NR^4 (где R^4 соответствует значению,

приведенному выше), или (и) Z представляет собой низшую алкиленовую группу, необязательно содержащую заместители.

[00364] (B) Формула (I), где R^1 представляет собой (i) C_{1-6} алкильную группу (например, C_{1-4} алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, бутил и т.п.),

[00365] (ii) C_{6-14} арильную группу (например, фенильную группу), необязательно замещенную заместителями, выбранными из C_{1-6} алкилтио (например, метилтио), C_{1-6} алкилсульфонила (например, метилсульфонила) и атома галогена (например, атома хлора, атома фтора) или

[00366] (iii) аминогруппу, необязательно содержащую 1 или 2 ацила, представленную формулой: $-(C=O)-R^{5'}$ [где $R^{5'}$ представляет собой {кольцо вокруг (1)} C_{1-6} алкильную группу (например, C_{1-3} алкильную группу, такую как метил и т.п.), {кольцо вокруг (2)} C_{6-14} арильную группу (например, фенильную группу) или {кольцо вокруг (3)} 5-14-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода (например, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода, такую как пиридинильная группа);

[00367] R^2 представляет собой C_{6-14} арильную группу (например, фенильную группу, нафтильную группу), необязательно замещенную атомом галогена (например, атомом хлора, атомом фтора) или C_{1-6} алкокси (например, метокси), или 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода (например, 5-6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода, такую как пиридинильная группа, тиенильная группа и т.п.);

[00368] R^3 представляет собой C_{6-14} арильную группу (в частности, фенильную группу), необязательно замещенную 1 или 2 C_{1-6} алкилами (например, метилом) или C_{1-6} алкокси (например, метокси);

[00369] X представляет собой атом серы;

[00370] Y представляет собой атом кислорода, необязательно окисленный атом серы или группу, представленную формулой $NR^{4'}$ ($R^{4'}$ представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу) (в частности, атом кислорода, S, SO_2 , NH, $N(CH_3)$ и т.п.);

[00371] Z представляет собой C_{1-6} алкиленовую группу (в частности, C_{1-3} алкиленовую группу), необязательно содержащую оксогруппу или C_{1-6} алкил (например, C_{1-3} алкил, такой как метил), или связь.

[00372] (C) Формула (I), где R^1 представляет собой аминогруппу, необязательно содержащую 1 или 2 ацила, представленную формулой $-(C=O)-R^{5''}$ (где $R^{5''}$ представляет собой {кольцо вокруг (1)} C_{6-14} арильную группу (например, фенильную группу) или {кольцо вокруг (2)} 5-14-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с

атомами углерода (например, 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода, такую как пиридильная группа);

[00373] R2 представляет собой C6-14 арильную группу (например, фенильную группу) или 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома одного или двух видов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода (например, 5-6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, наряду с атомами углерода, такую как пиридильная группа);

[00374] R3 представляет собой C6-14 арильную группу (в частности, фенильную группу), необязательно замещенную 1 или 2 C1-6 алкилами (например, метил) или C1-6 алкокси (например, метокси);

[00375] X представляет собой атом серы;

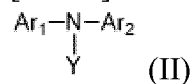
[00376] Y представляет собой O, NH или S;

[00377] Z представляет собой связь или C1-6 алкиленовую группу (в частности, C1-3 алкиленовую группу, необязательно содержащую оксогруппу, такую как метилен, этилен и т.п.), необязательно содержащую оксогруппу.

Описание рода II

[00378] Соединения рода II могут быть получены в соответствии с описанием в US 7115746, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00379] Род II характеризуется соединениями формулы (II):



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

каждый из Ar₁ и Ar₂ независимо представляет собой арил или гетероарил, необязательно конденсированный с насыщенным или ненасыщенным 5-8-членным кольцом, содержащим 0-4 гетероатома, при условии, что Ar₁ или Ar₂ представляет собой гетероарил;

где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена; C₁-C₆ алифатической группы, необязательно замещенной -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=CH-N(R')₂ или -OPO₃H₂; C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенный -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=CH-N(R')₂ или -OPO₃H₂; -Ar₃; -CF₃; -OCF₃; -OR'; -SR'; -SO₂N(R')₂; -OSO₂R'; -SCF₃; -NO₂; -CN; -N(R')₂; -CO₂R'; -CO₂N(R')₂; -C(O)N(R')₂; -NR'C(O)R'; -NR'CO₂R'; -NR'C(O)C(O)R'; -NR'SO₂R'; -OC(O)R'; -NR'C(O)R²; -NR'CO₂R²; -NR'C(O)C(O)R²; -NR'C(O)N(R')₂; -OC(O)N(R')₂; -NR'SO₂R²; -NR'R²; -N(R²)₂; -OC(O)R²; -OPO₃H₂; и -N=CH-N(R')₂;

R' выбран из водорода; C₁-C₆ алифатической группы; или 5-6-членной

карбоциклической или гетероциклической кольцевой системы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкокси, циано, нитро, amino, гидроксид и C₁-C₆ алифатической группы;

R² представляет собой C₁-C₆ алифатическую группу, необязательно замещенную -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂ или -SO₂N(R')₂; или карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, необязательно замещенную -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂ или -SO₂N(R')₂;

Ar₃ представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, необязательно конденсированную(ую) с насыщенным или ненасыщенным 5-8-членным кольцом, содержащим 0-4 гетероатома,

где Ar₃ необязательно замещен по одному или более атомам кольца одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена; C₁-C₆ алифатической группы, необязательно замещенной -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=C-N(R')₂ или -OPO₃H₂; C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -SO₂N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -N=C-N(R')₂, или -OPO₃H₂; -CF₃; -OCF₃; -OR'; -SR'; -SO₂N(R')₂; -OSO₂R'; -SCF₃; -NO₂; -CN; -N(R')₂; -CO₂R'; -CO₂N(R')₂; -C(O)N(R')₂; -NR'C(O)R'; -NR'CO₂R'; -NR'C(O)C(O)R'; -NR'SO₂R'; -OC(O)R'; -NR'C(O)R²; -NR'CO₂R²; -NR'C(O)C(O)R²; -NR'C(O)N(R')₂; -OC(O)N(R')₂; -NR'SO₂R²; -NR'R²; -N(R²)₂; -OC(O)R²; -OPO₃H₂; и -N=C-N(R')₂; и

Y представляет собой -C(O)-NH₂.

[00380] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 представляет собой 2-(2,4-дифторфенил)-6-(1-(2,6-дифторфенил)уреидо)никотинамид («VX-702»), формула II'.

Определения рода II

[00381] В настоящем документе используются следующие определения, если не указано иное. Выражение «необязательно замещенный» используют взаимозаменяемо с выражением «замещенный или незамещенный». Также допустимы комбинации заместителей, только в тех случаях, когда такие комбинации приводят к получению химически стабильных соединений. Кроме того, если не указано иное, функциональные радикалы выбраны независимым образом.

[00382] Термин «алифатический» в настоящем документе означает прямоцепочечную или разветвленную C₁-C₁₂ углеводородную цепь, полностью насыщенный или содержащий одну или более единиц ненасыщенности. Термин «алифатический» также включает моноциклический C₃-C₈ углеводород или бициклический C₈-C₁₂ углеводород, полностью насыщенный или содержащий одну или более единиц ненасыщенности, однако не являющийся ароматическим (указанные циклические углеводородные цепи также называют в настоящем документе «карбоциклом» или «циклоалкилом»), содержащий одну точку прикрепления к остальной молекуле, отличающийся тем, что любое индивидуальное кольцо в указанной бициклической

кольцевой системе содержит 3-7 членов. Например, подходящие алифатические группы включают, не ограничиваясь перечисленными, линейный или разветвленный алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[00383] Термины «алкил», «алкокси», «гидроксиалкил», «алкоксиалкил» и «алкоксикарбонил», по отдельности или в качестве части большего фрагмента, включают как прямолинейные, так и разветвленные цепи, содержащие от 1 до 12 атомов углерода. Термины «алкенил» и «алкинил», по отдельности или в качестве части большего фрагмента, включают как прямолинейные, так и разветвленные цепи, содержащие от 2 до 12 атомов углерода, где алкенил содержит по меньшей мере одну двойную связь, а алкинил содержит по меньшей мере одну тройную связь.

[00384] Термин «химически стабильный» или «химически осуществимый и стабильный» в настоящем документе относится к структуре соединения, придающей указанному соединению достаточную стабильность, чтобы позволять получение и введение млекопитающему с применением способов, известных в данной области техники. Как правило, такие соединения стабильны при температуре 40° С или менее, в отсутствие влажности или других химически реактивных условий, в течение по меньшей мере недели.

[00385] Термин «галогеналкил», «галоалкенил» и «галогеналкокси» означает алкил, алкенил, или алкокси, в зависимости от обстоятельств замещенные одним или более атомами галогена. Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[00386] Термин «гетероатом» означает N, O или S и должен включать любую окисленную форму азота и серы, и кватернизированную форму любого основного азота.

[00387] Термин «амин» или «амино», по отдельности или в качестве части большего фрагмента, относится к трехвалентному азоту, который может быть первичным или может быть замещен 1-2 алифатическими группами.

[00388] Термин «арил» по отдельности или в качестве части большего фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси», или «арилоксиалкиле», относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим карбоциклическим кольцевым системам, содержащим в общей сложности от 5 до 14 членов, где по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим и каждое кольцо в указанной системе содержит 3-8 членов кольца. Термин «арил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо».

[00389] Термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклический» в настоящем документе означает неароматические моноциклические, бициклические или трициклические кольцевые системы, содержащие от 5 до 14 членов кольца, где один или более членов кольца представляет собой гетероатом, где каждое кольцо в указанной системе содержит 3-7 членов кольца.

[00390] Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что максимальное число гетероатомов в стабильном, химически осуществимом гетероциклическом или гетероароматическом кольце определяется размером указанного кольца, степенью ненасыщенности и валентностью гетероатомов. В целом,

гетероциклическое или гетероароматическое кольцо может содержать от 1 до 4 гетероатомов при условии, что указанное гетероциклическое или гетероароматическое кольцо является химически осуществимым и стабильным.

[00391] Термин «гетероарил», по отдельности или в качестве части большего фрагмента, как в «гетероаралкиле» или «гетероарилалкокси», относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, содержащим в общей сложности от 5 до 14 членов кольца, отличающимся тем, что по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, по меньшей мере одно кольцо в указанной системе содержит один или более гетероатомов, и каждое кольцо в указанной системе содержит 3-7 членов кольца. Термин «гетероарил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «гетероарильное кольцо» или термином «гетероароматический».

[00392] Арильная группа (в том числе аралкильная группа, аралкоксигруппа, арилоксиалкильная группа и т.п.) или гетероарильная группа (в том числе гетероарилалкильная и гетероарилалкоксигруппа, и т.п.) может содержать один или более заместителей. Подходящие заместители на ненасыщенном атоме углерода арильной, гетероарильной, аралкильной или гетероаралкильной группы выбраны из галогена; галоалкила; $-\text{CF}_3$; $-\text{R}^4$; $-\text{OR}^4$; $-\text{SR}^4$; 1,2-метилендиокси; 1,2-этилендиокси; защищенного ОН (например, ацилоксигруппы); фенила (Ph); Ph, замещенного R^4 ; $-\text{OPh}$; $-\text{OPh}$, замещенного R^4 ; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{Ph}$, замещенного R^4 ; $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$, замещенного R^4 ; $-\text{NO}_2$; CN ; $\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{NRC}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^4$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^4-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$; $-\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$; $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}')_2$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{R}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHS}(\text{O})\text{R}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHSO}_2\text{R}^4$; или $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{V}-\text{R}^4)\text{R}^4$; где каждый R^4 независимо выбран из водорода, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, незамещенного 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца, фенила (Ph), $-\text{O}-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2(\text{Ph})$; где y равен 0-6; и V представляет собой линкерную группу. В тех случаях, когда R^4 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, она может быть замещена одним или более заместителями, выбранными из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алифатической группы), $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, $-\text{S}(\text{O})$ (C_{1-4} алифатической группы), $-\text{SO}_2$ (C_{1-4} алифатической группы), галоген, $-(\text{C}_{1-4}$ алифатической группы), $-\text{OH}$, $-\text{O}$ (C_{1-4} алифатической группы), $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ (C_{1-4} алифатической группы), $-\text{O}$ (галоген- C_{1-4} алифатической группы), или -галоген(C_{1-4} алифатической группы); где каждая C_{1-4} алифатическая группа является незамещенной.

[00393] Термин «линкерная группа» или «линкер» означает органический фрагмент, соединяющий две части соединения. Линкеры состоят из $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)_2-$, $-\text{C}(\text{O})$ или алкилиденовой цепи. Указанная алкилиденовая цепь является насыщенной или ненасыщенной, прямолинейной или разветвленной C_{1-6} углеродной цепью, которая необязательно замещена, где 1-2 несмежных насыщенных атомов углерода указанной цепи

необязательно замещены $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)NR^*$, $-C(O)NR^*NR^*$, NR^*NR^* , $-NR^*C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^*$, $-SO_2NR^*$ или $-NR^*SO_2-$; где R^* выбран из водорода или алифатической группы. Необязательные заместители на алкилиденовой цепи соответствуют приведенному ниже описанию для алифатической группы.

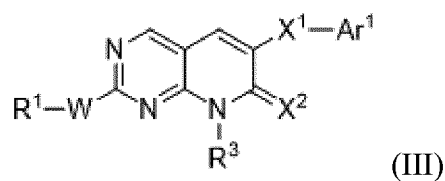
[00394] Алифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо может содержать один или более заместителей. Подходящие заместители на насыщенном атоме углерода алифатической группы или неароматического гетероциклического кольца выбраны из заместителей, перечисленных выше для ненасыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы, а также следующих заместителей: $=O$, $=S$, $=NNHR^5$, $=NN(R^5)_2$, $=NR^5$, $-OR^5$, $=NNHC(O)R^5$, $=NNHCO_2R^5$, $=NNHSO_2R^5$ или $=NR^5$, где каждый R^5 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы. В тех случаях, когда R^5 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, он может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-4}$ алифатической группы), $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы), $-O-(галоген-C_{1-4}$ алифатической группы) или (галоген- C_{1-4} алифатической группы); где каждая C_{1-4} алифатическая группа является незамещенной.

[00395] Заместители на азоте неароматического гетероциклического кольца выбраны из $-R^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$, $-C(O)C(O)R^6$, $-C(O)CH_2C(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-C(=S)N(R^6)_2$, $-C(=NH)-N(R^6)_2$ или $-NRSO_2R$; где каждый R^6 независимо выбран из водорода, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, необязательно замещенного фенила (Ph), необязательно замещенного $-O-Ph$, необязательно замещенного $-CH_2$ (Ph) или незамещенного 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца. В тех случаях, когда R^6 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу или фенильное кольцо, он может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, галогена, $-(C_{1-4}$ алифатической группы), $-OH$, $-O-(C_{1-4}$ алифатической группы), $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы), $-O-галоген(C_{1-4}$ алифатической группы) или (галоген- C_{1-4} алифатической группы); где каждая C_{1-4} алифатическая группа является незамещенной.

Описание рода III

[00396] Соединения рода III могут быть получены в соответствии с описанием в US 6696566, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00397] Род III характеризуется соединениями формулы III:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

R^1 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил-замещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R^{12} -SO₂-гетероциклоамино, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$, (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

где:

R^{12} представляет собой галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил,

каждый из Y^1 и Y^2 независимо отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, и

R^{11} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный, алкоксильный, аминный, моноалкиламино или диалкиламино,

W представляет собой NR²;

X¹ представляет собой O, NR⁴, S или CR⁵R⁶, или C=O,

где:

R^4 представляет собой водород или алкил, и

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород или алкил;

X² представляет собой O или NR⁷,

где R^7 представляет собой водород или алкил;

Ar¹ представляет собой арил или гетероарил;

R^2 представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или $--R^{21}--R^{22}$,

где:

R^{21} представляет собой алкилен или $--C(=O)--$, и

R^{22} представляет собой алкил или алкоксильный;

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O) $--R^{31}$, аминный, моноалкиламино, диалкиламино или NR³² $--Y^3--R^{33}$,

где:

R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкоксильный, аминный, моноалкиламино или диалкиламино, и

Y^3 представляет собой -C(O), -C(O)O-, -C(O)N(R³⁴)-, -S(O)₂- или -S(O)₂N(R³⁵)-,

где:

R^{34} представляет собой водород или алкил, и

R^{33} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил), или ацил.

[00398] Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода III выбран из следующих:

[00399] 2-амино-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00400] 6-(фенокси)-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-

- d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00401] 6-(3-фторфенокси)-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он
 [00402] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00403] 6-(2-фторбензил)-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00404] 6-[(4-фторфенил)тиол-]-2-[(4-гидроксициклогексил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00405] 6-(4-фторфенокси)-2-[(4-гидроксициклогексил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00406] 6-(2-фторбензил)-2-[(4-гидроксициклогексил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00407] 6-(2-фторфенокси)-2-[(4-метоксициклогексил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00408] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00409] 6-(2-фторфенокси)-8-(4-фторфенил)-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00410] 8-циклопропил-6-(2-фторфенокси)-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00411] 6-(2-хлорфенокси)-8-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00412] 6-(4-хлорфенокси)-8-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00413] 2-(циклопропиламино)-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00414] 2-(циклопентиламино)-6-(4-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00415] 2-(циклопентиламино)-6-(3-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00416] 2-(бутиламино)-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00417] 6-(2-фторфенокси)-2-[(2-гидроксиэтил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00418] 6-(2-фторфенокси)-2-(изобутиламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00419] 6-(2-фторфенокси)-2-{[(1S)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
 [00420] 2-[(2,3-дигидроксипропил)амино]-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-

- d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00421] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-[(2-пиперидин-1-илэтил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00422] 2-[(циклогексилметил)амино]-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00423] 2-[(циклопропилметил)амино]-6-(2-фтор фенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00424] 6-(2-фторфенокси)-2-[(2-метоксиэтил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00425] 2-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00426] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-{[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00427] N-(2-{[6-(2-фторфенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил)ацетамид;
- [00428] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-[(2-пиридин-3-илэтил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00429] этил-N-[6-(2-фторфенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-β-аланинат;
- [00430] 6-(2-фторфенокси)-2-[(3-метоксипропил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00431] 6-(4-хлорфенокси)-2-{[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00432] 6-(2,4-дифторфенокси)-2-{[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00433] 6-(2-фторбензил)-2-{[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00434] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-[(1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00435] 2-[(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00436] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-2-[(1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00437] 2-[(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-6-(2,4-дифторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00438] 6-(2,6-дифторфенокси)-2-{[1-(гидроксиметил)бутил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00439] 6-(2,6-дифторфенокси)-2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00440] 6-(2-фторфенокси)-2-{[1-(гидроксиметил) циклопентил]амино}-8-

метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00441] 6-(2-фторфенокси)-2-{{1-(гидроксиметил)-3-(метилтио)пропил}амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00442] 2-(бензиламино)-6-(4-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00443] 2-(бензиламино)-6-(4-фторбензил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00444] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-[(1-фенилпропил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00445] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-[(пиридин-2-илметил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00446] 6-(2-фторфенокси)-2-[(3-фурилметил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00447] 8-метил-6-фенокси-2-[(2-фенилэтил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00448] 6-(2-хлорфенокси)-8-метил-2-[(2-фенилэтил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00449] Этил 4-{{6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино} пиперидин-1-карбоксилат;

[00450] 8-метил-2-{{3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил}амино}-6-феноксипиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00451] 6-(2-хлорфенокси)-8-метил-2-{{3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00452] 2-анилино-6-(4-фторбензил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00453] 6-(4-фторфенокси)-2-[(4-фторфенил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00454] 6-(2,6-дихлорфенокси)-2-[(4-фторфенил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00455] 6-(4-фторбензил)-2-[(4-фторфенил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00456] 2-{{4-(2-гидроксиэтил)фенил}амино}-8-метил-6-феноксипиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00457] 6-(2-хлорфенокси)-2-({4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00458] 2-({4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}амино)-6-(4-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00459] 6-(2-фторфенокси)-2-[(3-гидроксипиридин-2-ил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00460] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

- [00461] 2-(бензилтио)-6-(4-фторфенокси)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-амин;
- [00462] 6-(2,4-дифторфенокси)-2-(бензилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00463] 1-трет-бутил-3-[6-(2,4-дифторфенокси)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-мочевина;
- [00464] N-[6-(2,4-дифторфенокси)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-метансульфонамид;
- [00465] 6-(2,4-дифторфенокси)-2-{{(1S)-2-фтор-1,2-диметилпропил}амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00466] 6-(2,4-дифторфенокси)-2-{{(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил}амино}-8-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00467] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00468] 8-амино-6-(2,4-дифторфенокси)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00469] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-изопропиламино-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00470] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-[N-метил-(N-3-метил-бутил)-амино]-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00471] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-N, N-диметиламино-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00472] 6-(2,4-дифтор-фениламино)-2-(2-гидрокси-1,1-диметил-этиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00473] 6-[(2,4-дифтор-фенил)-метиламино]-8-метил-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00474] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-этил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00475] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-этил-2-(3-гидрокси-тетрагидропиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00476] 6-(2,4-дифторфенокси)-2-(3-гидрокси-1,3-диметил-бутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00477] 6-(2,4-дифторфенокси)-2-(3-гидрокси-1(S),3-диметил-бутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00478] 6-(2,4-дифторфенокси)-2-(3-гидрокси-1(R),3-диметил-бутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он;
- [00479] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-2-(3-гидрокси-тетрагидропиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00480] 6-(2-фторфенокси)-2-[(5-гидрокси-пиразол-3-ил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;
- [00481] 6-(2-фторфенокси)-2-[(пиридин-2-ил-метил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он;

[00482] 2-{{(1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил}амино}-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00483] 2-{{(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил}амино}-6-(2-фторфенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00484] 6-(2-фторфенокси)-2-{{(3-метил-изоксазол-5-ил)метил}амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00485] 2-{{1-(Гидроксиметил)циклогексил}амино}-6-(2-метилбензил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00486] 2-{{1-(Гидроксиметил)циклопентил}амино}-6-(2-метилбензил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00487] 6-бензил-2-{{1-(гидроксиметил)циклопентил}амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00488] N-[6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-7-оксо-4а,7,8,8а-тетрагидропиридо[2,3d]пиримидин-2-ил]-N-(тетрагидропиран-4-ил)-ацетамид;

[00489] Этил-4-{{6-(2-фторфенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилат;

[00490] 6-(2-фторфенокси)-8-метил-2-{{(1-бензилсульфонил)пиперидину-4-ил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00491] 6-(2-метил-4-фторфенокси)-8-метил-2-{{(1-бензилсульфонил)пиперидину-4-ил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00492] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-2-(N1-метилсульфонил)-1,3-диаминопентан) пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он;

[00493] 6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он («R1487»), формула III'a; и

[00494] 6-(2,4-дифторфенокси)-2-((1,5-дигидроксипентан-3-ил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он («Памапимод»), формула III'b.

[00495] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой 6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он («R1487»), формула III'a.

[00496] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой 6-(2,4-дифторфенокси)-2-((1,5-дигидроксипентан-3-ил)амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он («Памапимод»), формула III'b.

Определения рода III:

[00497] «Ацил» означает радикал -C(O)R, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, где алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фенилалкил соответствуют определению в настоящем документе. Репрезентативные примеры включают, не ограничиваясь перечисленными формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и т.п.

[00498] «Ациламино» означает радикал -NR'C(O)R, где R' представляет собой водород или алкил, и R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил,

фенил или фенилалкил, где алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фенилалкил соответствуют определению в настоящем документе. Репрезентативные примеры включают, не ограничиваясь перечисленными формиламино, ацетиламино, циклогексилкарбониламино, циклогексилметилкарбониламино, бензоиламино, бензилкарбониламино и т.п.

[00499] «Алкокси» означает радикал -OR, где R представляет собой алкил согласно определению в настоящем документе, например, метокси, этокси, пропокси, бутокси и т.п.

[00500] «Алкил» означает линейный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и т.п.

[00501] «Алкилен» означает линейный насыщенный дивалентный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленный насыщенный дивалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, например, метилен, этилен, 2,2-диметилэтилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и т.п.

[00502] «Алкилтио» означает радикал -SR, где R представляет собой алкил согласно определению выше, например, метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио и т.п.

[00503] «Арил» означает моновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, который необязательно замещен независимо одним или более заместителями, предпочтительно, одним, двумя или тремя заместителями, предпочтительно, выбранными из группы, состоящей из алкила, гидроксигруппы, алкоксигруппы, галогеналкила, галогеналкоксигруппы, Y-C(O)-R (где Y отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, а R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галогеналкоксигруппу, гидроксигруппу, алкоксигруппу, аминогруппу, моноалкиламино или диалкиламино), гетероалкила, гетероалкилоксигруппы, гетероалкиламино, галогена, нитро, циано, аминогруппы, моноалкиламино, диалкиламино, алкилсульфониламино, гетероалкилсульфониламино, сульфониламино, метилendiокси, этилендиокси, гетероциклического или гетероциклического алкила. Более конкретно термин арил включает фенил, хлорфенил, метоксифенил, 2-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 1-нафтил, 2-нафтил и их производные, однако не ограничен перечисленными.

[00504] «Арилокси» означает радикал -OR, где R представляет собой арил согласно определению в настоящем документе, например, фенокси.

[00505] «Арилоксикарбонил» означает радикал R-C(=O)-, где R представляет собой арилокси, например, феноксикарбонил.

[00506] «Циклоалкил» относится к насыщенному моновалентному циклическому углеводородному радикалу с 3-7 атомами углерода в кольце, например, циклопропилу, циклобутилу, циклогексилу, 4-метил-циклогексилу и т.п.

[00507] «Циклоалкилалкил» означает радикал -R^aR^b, где R^a представляет собой алкиленовую группу, а R^b представляет собой циклоалкильную группу согласно определению в настоящем документе, например, циклогексилметил и т.п.

[00508] «Замещенный циклоалкил» означает циклоалкильный радикал согласно определению в настоящем документе с одним, двумя или тремя (предпочтительно, одним) атомами водорода в кольце, которые независимо заменены на цианогруппу или $-Y-C(O)R$ (где Y отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, а R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный, алкоксильный, амино-, моноалкиламино-, диалкиламино- или необязательно замещенный фенил).

[00509] «Диалкиламино» означает радикал $-NRR'$, где R и R' независимо представлены алкильной, гидроксильной, циклоалкильной или циклоалкилалкильной группой согласно определению в настоящем документе. Репрезентативные примеры включают, не ограничиваясь перечисленными диметиламино-, метилэтиламино-, ди(1-метилэтил)амино-, (метил)(гидроксиметил)амино-, (циклогексил)(метил)амино-, (циклогексил)(этил)амино-, (циклогексил)(пропил)амино-, (циклогексилметил)(метил)амино-, (циклогексилметил)(этил)амино- и т.п.

[00510] «Галоген» означает фтор, хлор, бром, или йод, предпочтительно фтор и хлор.

[00511] «Галогеналкил» означает алкил, замещенный одним или более одинаковыми или разными атомами галогена, например, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ и т.п.

[00512] «Гетероалкил» означает алкильный радикал согласно определению в настоящем документе отличающийся тем, что один, два или три атома водорода были заменены на заместитель, независимо выбранный из группы, состоящей из $-OR^a$, $-N(O)_nR^bR^c$ (где n равен 0 или 1, если оба R^b и R^c независимо представляют собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и 0, если это не так) и $-S(O)_nR^d$ (где n равен целому числу от 0 до 2), при условии, что точкой прикрепления гетероалкильного радикала служит атом углерода, где R^a представляет собой водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил; R^b и R^c независимо друг от друга представляют собой водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилсульфонил, аминсульфонил, моно- или диалкиламиносульфонил, аминоалкил, моно- или диалкиламиноалкил, гидроксильный, алкоксильный, гидроксильныйсульфонил или алкоксильныйсульфонил; и если n равен 0, R^d представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил, а если $n=1$ или 2, R^d представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил, амино-, ациламино-, моноалкиламино- или диалкиламино-. Репрезентативные примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 1-гидроксиметилэтил, 3-гидроксибутил, 2,3-дигидроксибутил, 2-гидрокси-1-метилпропил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 2-метилсульфонилэтил, аминсульфонилметил, аминсульфонилэтил, аминсульфонилпропил, метиламиносульфонилметил, метиламиносульфонилэтил, метиламиносульфонилпропил и т.п.

[00513] «Гетероалкилкарбонил» означает группу $R_a-C(=O)-$, где R_a представляет собой гетероалкильную группу. Репрезентативные примеры включают ацетилдиметилкарбонил, аминдиметилкарбонил, 4-ацетилдиокси-2,2-диметилбутан-2-онил,

2-амино-4-метил-пентан-2-оил и т.п.

[00514] «Гетероалкилокси» означает группу R_aO- , где R_a представляет собой гетероалкильную группу. Репрезентативные примеры включают $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-$ и т.п.

[00515] «Гетероалкилоксикарбонил» означает группу $R_a-C(=O)$, где R_a представляет собой гетероалкилоксигруппу. Репрезентативные примеры включают 1-ацетилокси-метоксикарбонил $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-C(=O)-)$ и т.п.

[00516] «Гетероарил» означает моновалентный моноциклический или бициклический радикал с 5-12 атомами в кольце, содержащий по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее один, два, или три гетероатома в кольце, выбранных из N, O или S, а остальные атомы кольца представлены атомами C, при условии, что точка прикрепления гетероарильного радикала расположена на ароматическом кольце. Указанное гетероарильное кольцо необязательно замещена независимо одним или более заместителями, предпочтительно, одним или двумя заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксид, алкокси, галогена, нитро или циано. Более конкретно, термин гетероарил включает, не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, изоксазолил, пирролил, пиазолил, пиримидинил, бензофуранил, тетрагидробензофуранил, изобензофуранил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, хинолил, тетрагидрохинолинил, изохинолил, бензимидазолил, бензизоксазолил или бензотиенил, имидазо[1,2-а]-пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил и их производные.

[00517] «Гетероаралкил» означает радикал $-R^aR^b$, где R^a представляет собой алкиленовую группу, а R^b представляет собой гетероарильную группу согласно определению в настоящем документе, например, пиридин-3-илметил, имидазолилэтил, пиридинилэтил, 3-(бензофуран-2-ил)пропил и т.п.

[00518] «Гетероалкил-замещенный циклоалкил» означает циклоалкильный радикал согласно определению в настоящем документе, отличающийся тем, что один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале были заменены на гетероалкильную группу, при условии, что гетероалкильный радикал присоединен к циклоалкильному радикалу углерод-углеродной связью. Репрезентативные примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, 1-гидроксиметилциклопентил, 2-гидроксиметилциклогексил и т.п.

[00519] «Гетерозамещенный циклоалкил» означает циклоалкильный радикал согласно определению в настоящем документе, отличающийся тем, что один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале были заменены на заместитель, независимо выбранный из группы, состоящей из гидроксид, алкокси, амина, ациламина, моноалкиламина, диалкиламина, оксо ($C=O$), имино, гидроксимино ($=NOH$), $NR'SO_2R^d$ (где R' представляет собой водород или алкил и R^d представляет собой алкил, циклоалкил, гидроксилалкил, амина, моноалкиламина или диалкиламина), $-X-Y-C(O)R$ (если X представляет собой O или NR' , Y представляет собой алкилен или отсутствует, R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, амина, моноалкиламина,

диалкиламино или необязательно замещенный фенил, а R' представляет собой H или алкил) или $-S(O)_nR$ (где n равен целому числу от 0 до 2), таким образом, что, если n равен 0, R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил или тиенил, а если $n=1$ или 2, R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил, тиенил, amino, ациламино, моноалкиламино или диалкиламино. Репрезентативные примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, 2-, 3-, или 4-гидроксициклогексил, 2-, 3-, или 4-аминоциклогексил, 2-, 3-, или 4-метансульфонамидо-циклогексил и т.п., предпочтительно 4-гидроксициклогексил, 2-аминоциклогексил или 4-метансульфонамидо-циклогексил.

[00520] «Гетерозамещенный циклоалкил-алкил» означает радикал R^aR^b- , где R^a представляет собой гетерозамещенный циклоалкильный радикал, а R^b представляет собой алкиленовый радикал.

[00521] «Гетероциклоамино» означает насыщенную моновалентную циклическую группу с 4-8 атомами в кольце, где один атом кольца представляет собой N, а остальные атомы кольца представлены атомами C. Репрезентативные примеры включают пиперидин и пирролидин.

[00522] «Гетероциклил» означает насыщенный или ненасыщенный неароматический циклический радикал с 3-8 атомами в кольце, где один или два атомами кольца представлены гетероатомами, выбранными из N, O или $S(O)_n$ (где n равен целому числу от 0 до 2), а остальные атомы кольца представлены C, где один или два атома C могут необязательно быть заменены на карбонильную группу. Гетероциклильное кольцо может быть необязательно замещено независимо одним, двумя, или тремя заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, гетероалкила, галогена, нитро, циано, цианоалкила, гидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино, аралкила, $-(X)_n-C(O)R$ (где X представляет собой O или NR' , n равен 0 или 1, R представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидрокси (если n равен 0), алкокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино или необязательно замещенный фенил, а R' представляет собой H или алкил), -алкилен- $C(O)R^a$ (где R^a представляет собой алкил или $NR'R''$, R представляет собой водород, алкил или галогеналкил, а R' и R'' независимо представляют собой водород или алкил) или $-S(O)_nR$ (где n равен целому числу от 0 до 2), таким образом, что, если n равен 0, R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, а если $n=1$ или 2, R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, amino, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино или гетероалкил. Более конкретно, термин гетероциклил включает, не ограничиваясь перечисленными, тетрагидропиранил, пиперидино, N-метилпиперидин-3-ил, пиперазино, N-метилпирролидин-3-ил, 3-пирролидино, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-1-оксид, тиоморфолино-1,1-диоксид, 4-(1,1-диоксо-тетрагидро-2H-тиопиранил), пирролинил, имидазолинил, N-метансульфонил-пиперидин-4-ил и их производные.

[00523] «Гетероциклилалкил» означает радикал $-R^aR^b$, где R^a представляет собой алкиленовую группу, а R^b представляет собой гетероциклильную группу согласно

определению выше, например, тетрагидропиран-2-илметил, 2- или 3-пиперидинилметил, 3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил и т.п.

[00524] «(Гетероциклил)(циклоалкил)алкил» означает алкильный радикал, где два атома водорода были заменены на гетероциклильную группу и циклоалкильную группу.

[00525] «(Гетероциклил)(гетероарил)алкил» означает алкильный радикал, где два атома водорода были заменены на гетероциклильную группу и гетероарильную группу. «Гетероциклил-спиро-циклоалкил» означает спиро-радикал, состоящий из циклоалкильного кольца и гетероциклического кольца, где каждое кольцо содержит 5-8 атомов в кольце и два кольца содержат только один общий атом углерода, при условии, что точка прикрепления гетероциклил-спиро-циклоалкильного радикала находится на циклоалкильном кольце. Спиро-радикал образуется, если два атома водорода на одном атоме углерода циклоалкильного радикала заменяют на гетероциклильную группу согласно определению в настоящем документе, и может быть необязательно замещен алкилом, гидроксигруппой, гидроксилалкилом или оксогруппой. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, например, 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,3-диазаспиро[4.5]декан-8-ил, 2,4-дион-1,3-диаза-спиро[4.5]декан-8-ил, 1,5-диокса-спиро[5.5]ундекан-9-ил, (3-гидроксиметил-3-метил)-1,5-диокса-спиро[5.5]ундекан-9-ил и т.п.

[00526] «Гидроксилалкил» означает алкильный радикал согласно определению в настоящем документе, замещенный одной или более, предпочтительно одной, двумя или тремя гидроксигруппами, при условии, что один и тот же атом углерода не несет более одной гидроксигруппы. Репрезентативные примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил, предпочтительно, 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил. Соответственно, в настоящем документе термин «гидроксилалкил» применяют для определения подгруппы гетероалкильных групп.

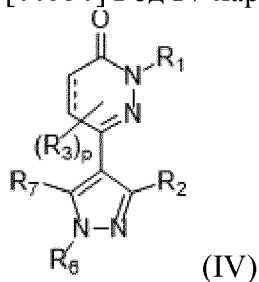
[00527] «Моноалкиламино» означает радикал -NHR, где R представляет собой алкильную, гидроксилалкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу согласно определению выше, например, метиламино, (1-метилэтил)амино, гидроксиметиламино, циклогексиламино, циклогексилметиламино, циклогексилэтиламино и т.п.

[00528] «Необязательно замещенный фенил» означает фенильное кольцо, которое необязательно замещено независимо одним или более заместителями, предпочтительно, одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гидрокси, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гетероалкила, галогена, нитро, циано, амина, метилendiокси, этилендиокси и ацила.

Описание рода IV:

[00529] Соединения рода IV могут быть получены в соответствии с описанием в US 2009/0042856, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00530] Род IV характеризуется соединениями формулы IV:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного арила;

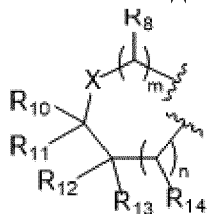
R² выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R³ представляет собой низший алкил;

p представляет собой 0, 1 или 2;

== представляет собой одиночную или двойную связь; и

R⁶ и R⁷ объединены с образованием группы формулы:



где:

R⁸ представляет собой водород, и

X представляет собой кислород или N-R⁹, где R⁹ представляет собой водород, замещенный или незамещенный низший алканоил или замещенный или незамещенный низший алкил; или

R⁸ и R⁹ могут быть объединены с образованием связи; и

каждый из m и n независимо равен 0, 1 или 2;

каждый из R¹⁰ и R¹² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной, формильной, циано-, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного низшего алкокси-, насыщенного циклического амина, замещенного или незамещенного карбамоила, карбокси-, замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила и замещенной или незамещенной ацилоксигруппы, или

R⁹ и R¹⁰ могут быть объединены с образованием низшего алкилена или связи; и

каждый из R¹¹, R¹³ и R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

галогена, замещенного или незамещенного низшего алкила, карбокси, и замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила, или

R^{10} и R^{11} или R^{12} и R^{13} объединены с образованием оксо, гидроксимино, замещенного или незамещенного низшего алкилена, в котором один или более атомов углерода может быть заменен гетероатомом или гетероатомами, или замещенного или незамещенного низшего алкилдена, или

R^{11} и R^{12} или R^{13} и R^{14} могут быть объединены с образованием связи; и

при условии, что, если $n = 1$ и R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} одновременно представляют собой водород, R^9 представляет собой замещенный или незамещенный низший алкил или замещенный или незамещенный низший алканоил.

[00531] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода IV выбран из следующих:

[00532] 6-{2-(2,4-дифторфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)-3(2H)-пиридазинон;

[00533] 6-{2-(2,4-дифторфенил)-6-[(диметиламино)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)-3(2H)-пиридазинон;

[00534] 6-[1-этил-6-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил]-2-(2-метилфенил)-3(2H)-пиридазинон;

[00535] 6-[2-(4-фторфенил)-6,6-бис(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00536] 6-[2-(2,4-дифторфенил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00537] 6-{2-(4-фторфенил)-6-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-она дигидрохлорид;

[00538] 6-{2-(2,4-дифторфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-он;

[00539] N-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;

[00540] 6-[6,6-дифтор-2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00541] 6-{6-[(трет-бутиламино)метил]-2-(2,4-дифторфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00542] 6-[1-ацетил-2'-(4-фторфенил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,6'-пиразоло[1,5-а]пиримидин]-3'-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00543] 6-[(5S)-2-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00544] 6-[(5S)-2-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00545] Этил 3-(4-фторфенил)-2-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-3-оксопропаноат;

[00546] 6-(5-Изопропил-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00547] 6-[2-(4-фторфенил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)-3(2H)-пиридазинон;

[00548] 6-[2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)-3(2H)-пиридазинон;

[00549] 6-[2-(2,4-дифторфенил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00550] 6-[2'-(4-фторфенил)-2,3,4',5,5',6-гексагидроспиро[пиран-4,6'-пиразоло[1,5-а]пиримидин]-3'-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00551] 6-[2'-(4-фторфенил)-4',5'-дигидроспиро[1,3-диоксолан-2,6'-пиразоло[1,5-а]пиримидин]-3'-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00552] 6-[(6R)-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00553] 6-[(5S)-2-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00554] 6-[(5S)-2-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00555] 6-[2-(4-фторфенил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00556] (+)-6-[2-(4-фторфенил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00557] (-)-6-[2-(4-фторфенил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00558] (+)-6-{2-(4-фторфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00559] (-)-6-{2-(4-фторфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00560] (+)-6-{2-(3-Метилфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00561] (-)-6-{2-(3-Метилфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00562] (+)-6-{2-(2-хлор-4-фторфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00563] (-)-6-{2-(2-хлор-4-фторфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00564] (+)-6-{2,5-дифторфенил)-6-[(диметиламино)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00605] (-)-6-{2-(2,4-дифторфенил)-6-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00606] (+)-6-{2-(2,5-дифторфенил)-6-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00607] (-)-6-{2-(2,5-дифторфенил)-6-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00608] (+)-6-{2-(3-Метилфенил)-6-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00609] (-)-6-{2-(3-Метилфенил)-6-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}-2-(2-метилфенил)пиридазин-3(2H)-он;

[00610] (+)-2-(4-фторфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил;

[00611] (-)-2-(4-фторфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил;

[00612] (+)-2-(2,4-дифторфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил;

[00613] (-)-2-(2,4-дифторфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил;

[00614] (+)-2-(2,5-дифторфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил (-)-2-(2,5-дифторфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил;

[00615] (+)-2-(3-Метилфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил;

[00616] (-)-2-(3-Метилфенил)-3-[1-(2-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил; и

[00617] (R)-6-(2-(4-фторфенил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(о-толил)пиридазин-3(2H)-он («AS1940477»), формула IV'.

[00618] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой (R)-6-(2-(4-фторфенил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(о-толил)пиридазин-3(2H)-он («AS1940477»), формула IV'.

Определения рода IV

[00619] Здесь и далее в настоящем документе символы формулы (IV) подробно объяснены. Во всех разделах настоящего описания и в формуле изобретения термин «низший» означает 1-6 атомов углерода, если не указано иное.

(Определение R¹)

[00620] В формуле (I) R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного арила.

[00621] Примеры «низшего алкила» из «замещенного или незамещенного низшего

алкила» для R^1 могут включать прямолинейный или разветвленный (C_{1-6}) алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п., где предпочтительным может быть (C_{1-4}) алкил, и более предпочтительным может быть метил, этил, пропил, изопропил, изобутил и т.п.

[00622] Примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^1 могут включать гидрокси, гидрокси(C_{5-8})циклоалкил, (C_{5-8})циклоалкил, нитро, нитро(C_{5-8})циклоалкил, амидо, амидо(C_{5-8})циклоалкил, сульфонамидо, сульфонамидо(C_{5-8})циклоалкил, уреидо, уреидо(C_{5-8})циклоалкил и т.п. Количество заместителей может быть равно одному; двум; или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00623] Примеры «арила» для «замещенного или незамещенного арила» для R^1 могут включать (C_{6-14})арил, такой как фенил, нафтил, инденил, антрил и т.п., где предпочтительным может быть (C_{6-10})арил, и более предпочтительным может быть фенил и т.п.

[00624] Примеры заместителей для «замещенного арила» для R^1 могут включать низший алкил [например, (C_{1-4})алкил (например, метил, этил, пропил, бутил и т.п.) и т.п.], (низший)алкиламиносульфонил [например, (C_{1-4})алкиламиносульфонил (например, метиламиносульфонил, этиламиносульфонил, пропиламиносульфонил, трет-бутиламиносульфонил и т.п.) и т.п.], арилоксигруппу (например, (C_{6-14})арилокси и т.п.), галоген(низший)алкил (например, хлорметил, дихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентахлорэтил и т.п.), гидрокси(низший)алкил (например, гидрокси(C_{1-4})алкил и т.п.), низший алканоил (например, (C_{1-4})алкилкарбонил и т.п.), галоген (например, фтор, хлор, бром, йод и т.п.), низшую алкоксигруппу (например, (C_{1-4})алкокси и т.п.), карбоксигруппу, низший алкоксикарбамоил, карбамоил, низший алкилкарбамоил и т.п. Заместители могут присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00625] Подходящие примеры R^1 могут включать водород, метилфенил, (трет-бутиламино)сульфонилфенил, этилфенил, метоксифенил, аминосульфонилафенил и т.п.

(Определение R^2)

[00626] В формуле (I) R^2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

[00627] Примеры «арила» из «замещенного или незамещенного арила» для R^2 могут включать арил, аналогичный примерам, приведенным для R^1 выше, где предпочтительным может быть (C_{6-10})арил, и более предпочтительным может быть фенил и т.п.

[00628] Примеры заместителей для «замещенного арила» для R^2 могут включать галоген (например, фтор, хлор, бром, йод и т.п.), низший алкил [например, (C_{1-4})алкил (например, метил, этил, пропил, бутил и т.п.) и т.п.], низшую алкоксигруппу [например, (C_{1-4})алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, бутокси и т.п.) и т.п.], галоген(низший)алкил (например, хлорметил, дихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентахлорэтил и т.п.), гидрокси(низший)алкил и т.п. Заместители могут

присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00629] Примеры «гетероарила» из «замещенного или незамещенного гетероарила» для R^2 могут включать 5-14-членный гетероарил, такой как фурил, пирролил, тиенил, оксазолил и т.п., где предпочтительным может быть 5 или 6-членный гетероарил, и более предпочтительным может быть тиенил и т.п.

[00630] Примеры заместителей для «замещенного гетероарила» для R^2 могут включать заместители, аналогичные примерам заместителей выше для «замещенного арила» для R^2 . Заместители могут присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00631] Подходящие примеры R^2 могут включать фенил, фторфенил, дифторфенил, хлорфторфенил, метилфенил, диметилфенил, метоксифенил, метил(фтор)фенил и т.п.

(Определение R^3)

[00632] В формуле (I) R^3 представляет собой низший алкил.

[00633] Примеры «низшего алкила» для R^3 могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для R^1 выше, где предпочтительным может быть (C_{1-4})алкил.

[00634] Подходящие примеры R^3 могут включать метил, этил и т.п.

(Определение p)

[00635] В формуле (I), $p=0, 1$ или 2 .

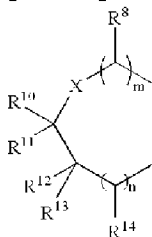
[00636] Подходящим примером p является 0 .

(Определения R^4 и R^5)

[00637] В формуле (I) каждый из R^4 и R^5 представляет собой водород или они объединены с образованием связи.

(Определения R^6 и R^7)

[00638] В формуле (I) R^6 и R^7 объединены с образованием группы формулы:



(Определение R^8)

[00639] R^8 представляет собой водород.

(Определение X)

[00640] X представляет собой кислород или $N-R^9$, где R^9 представляет собой водород, замещенный или незамещенный низший алканоил, или замещенный или незамещенный низший алкил.

[00641] Примеры «низшего алкила» из «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^9 могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для

R^1 выше.

[00642] Примеры заместителей для «замещенного низшего алкила для R^9 могут включать приведенные примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^{18} и R^{19} , упоминаемого ниже, где предпочтительными являются карбоксигруппа, гидроксигруппа, (C_{1-6}) алкоксикарбонил, морфолиновая группа, морфолинокарбонил или (C_{1-6}) алкилсульфонилокси.

[00643] Примеры «низшего алканоила» из «замещенного или незамещенного низшего алканоила» для R^9 могут включать (C_{2-7}) алканоил [например, (C_{1-6}) алкилкарбонил (например ацетил, этилкарбонил, пропилкарбонил, бутилкарбонил, пентилкарбонил, гексилкарбонил и т.п.) и т.п.].

[00644] Примеры заместителей для «замещенного низшего алканоила» для R^9 могут включать приведенные примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^{18} и R^{19} , упоминаемых ниже.

[00645] Предпочтительные примеры R^9 могут включать водород; (C_{1-6}) алкил, необязательно замещенный карбоксигруппой, гидроксигруппой, (C_{1-6}) алкоксикарбонилем, морфолиновой группой, морфолинокарбонилем или (C_{1-6}) алкилсульфонилокси; (C_{2-7}) алканоил и т.п.

[00646] Как вариант, R^6 и R^9 могут быть объединены с образованием связи.

(Определения m и n)

[00647] Каждый из m и n равен 0, 1 или 2.

(Определения R^{10} и R^{11})

[00648] В формуле (IV) R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, формила, циано, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенной или незамещенной аминогруппы, замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы, насыщенной циклической аминогруппы, замещенного или незамещенного карбамоила, карбокси и замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила.

[00649] В частности, R^{10} представляет собой водород или замещенный или незамещенный низший алкил.

[00650] Примеры «низшего алкила» для «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^{10} могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для R^1 выше, где предпочтительным может быть (C_{1-6}) алкил, и более предпочтительным может быть метил, этил, изопропил и т.п.

[00651] Примеры заместителей для «замещенный низший алкил» для R^{10} могут включать:

- (1) гидроксигруппу;
- (2) арилалкоксигруппу [например, (C_{6-14}) арил (C_{1-6}) алкокси, такую как бензилокси, фенэтилокси и т.п.];
- (3) ди (C_{6-14}) арил (C_{1-6}) алкилсилилоксигруппу (например, метилдифенилсилилокси, трет-бутилдифенилсилилокси и т.п.) и т.п.

Предпочтительные примеры R^{10} могут включать водород, (C_{1-6}) алкил, необязательно

замещенный (C_{6-14}) арил- (C_{1-6}) алкокси, ди (C_{6-14}) арил- (C_{1-6}) алкилсилилокси или гидроксигруппой, и т.п.

[00652] Примеры «замещенной или незамещенной аминогруппы», «замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы», «насыщенной циклической аминогруппы», «замещенного или незамещенного карбамоила» и «низшего алкоксикарбонила» для R^{10} могут быть аналогичны «замещенной или незамещенной аминогруппе», «замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппе», «насыщенной циклической аминогруппе», «замещенному или незамещенному карбамоилу» и «низшему алкоксикарбонилу», приведенным выше в качестве примеров заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^{12} , упоминаемого ниже.

[00653] Как вариант, R^9 и R^{10} могут быть объединены с образованием низшего алкилена (например, (C_{2-6}) алкилена, такого как этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен и т.п.), где предпочтительным может быть пропилен и т.п.

[00654] R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, замещенного или незамещенного низшего алкила, карбоксии, и замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила.

[00655] Примеры «галогена» для R^{11} могут включать хлор, фтор, бром, йод и т.п.

[00656] Примеры «низшего алкила» для «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^{11} могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для R^1 выше, а примеры «низшего алкоксикарбонила» для «замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила» для R^{11} могут включать приведенные выше примеры заместителей (8) для «замещенного низшего алкила» для R^{12} , упоминаемого ниже. Примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» и «замещенного низшего алкоксикарбонила» для R^{11} могут включать приведенные примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^1 .

[00657] В частности, R^{11} представляет собой водород или низший алкил.

[00658] Примеры низшего алкила для R^{11} могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для R^1 выше, где предпочтительным может быть (C_{1-4}) алкил и более предпочтительным может быть метил, этил, изопропил и т.п.

[00659] Как вариант, R^{10} и R^{11} могут быть объединены с образованием

(1) замещенного или незамещенного низшего алкилена [например, (C_{2-6}) алкилена (например, этилена, пропилена, бутилена, пентилена, гексилена и т.п., где предпочтительным может быть этилен, пропилен, бутилен и т.п.)];

(2) замещенный или незамещенный низший алкилиден [например, (C_{1-6}) алкилиден, такой как метилиден, этилиден, пропилиден, бутилиден, пентилиден, гексилен и т.п., где предпочтительным может быть метилиден, этилиден, пропан-2-илиден и т.п.];

(3) оксо, или

(4) гидроксимино и т.п.

[00660] В настоящем документе термин «низший алкилен» в выражении «замещенный низший алкилен», образованный R^{10} и R^{11} , может также включать

алкиленовую группу согласно определению выше, где один или более атомов углерода заменены одним или более гетероатомами, выбранными из атома азота, атома кислорода и атома серы, и примеры таких низших алкиленов, образованных R^{10} и R^{11} , могут включать, не ограничиваясь перечисленными, такие группы, как $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$; и т.п.

[00661] Примеры заместителей для вышеупомянутого «замещенного низшего алкилена», совместно образованного R^{10} и R^{11} , могут включать:

(1) арилалкоксикарбонил [например, (C_{6-14}) арил (C_{1-6}) алкоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил и т.п.];

(2) ацил [например, (C_{1-7}) алканоил, такой как формил, ацетил, пропионил, бутирил и т.п., (C_{6-14}) ацил, такой как бензоил и т.п.]; и т.п.

[00662] Предпочтительные примеры «замещенного или незамещенного низшего алкилена», образованного R^{10} и R^{11} , могут включать (C_{2-6}) алкилен, где один или более атомов углерода могут быть заменены гетероатомом (гетероатомами), выбранным(и) из атома кислорода и атома азота, который необязательно замещен (C_{6-14}) арил (C_{1-6}) алкоксикарбонилем или (C_{1-7}) алканоилом.

[00663] Как вариант, R^9 и R^{10} могут быть объединены с образованием низшего алкилена или связи.

[00664] Примеры «низшего алкилена», образованного R^9 и R^n , могут включать (C_{2-6}) алкилен, где предпочтительным является пропилен, и т.п.

(Определения R^{12} , R^{13} и R^{14})

[00665] В приведенной выше формуле (I), R^{12} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, формил, циано, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенной или незамещенной аминогруппы, замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы, насыщенной циклической аминогруппы, замещенного или незамещенного карбамоила, карбокси и замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила, замещенной или незамещенной ацилоксигруппы.

[00666] Примеры «галогена» для R^{12} может включать хлор, фтор, бром, йод и т.п., где предпочтительным может быть фтор и т.п.

[00667] Примеры «низшего алкила» из «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^{12} может включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным выше для R^1 , где предпочтительным может быть (C_{1-4}) алкил, и более предпочтительным может быть метил, этил, изопропил и т.п.

[00668] Примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^{12} могут включать:

- (1) гидроксигруппу, гидроксиминогруппу или три(низший)алкилсилилоксигруппу;
- (2) галоген (например, хлор, фтор, бром, йод и т.п.);
- (3) замещенную или незамещенную аминогруппу [например, амино, моно- или ди-(замещенный или незамещенный низший алкил)амино (например, моно- (C_{1-6}) алкиламино, где указанный (C_{1-6}) алкил может быть замещен (C_{6-14}) арилом, (C_{3-8}) циклоалкилкарбонилем

или гидрокси (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопрпиламино, бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино, гидроксиметиламино, гидроксиэтиламино, циклопропанкарбониламино и т.п.), ди-(C₁₋₄)алкиламино, где один или оба указанных (C₁₋₄)алкилов могут быть замещены (C₆₋₁₄)арилом (например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино и т.п.), 2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-(диметиламино)этиламино, 2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино, 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этиламино, (2-гидроксиэтил)метиламино, (2-метоксиэтил)метиламино, бензилметиламино, трет-бутилбензиламино, дибензиламино и т.п.), моно-(C₂₋₇)алканоиламино (например, ацетиламино, этилкарбониламино, пропилкарбониламино, изопрпилкарбониламино, бутилкарбониламино, пентилкарбониламино, гексилкарбониламино и т.п.), (C₃₋₈)циклоалкиламино (например, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино и т.п.) и т.п.]; (4) замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу (например, (C₁₋₆)алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопрпокси, бутокси, неопентилокси и т.п.), (C₆₋₁₄)арил(C₁₋₆)алкокси (например, бензилокси и т.п.), 2-гидроксиэтилокси, 2-гидрокси-1,1-диметилэтилокси, 2-метоксиэтилокси, 2-(диметиламино)этилокси и т.п.); (5) насыщенную циклическую аминогруппу [например, 4-, 5- или 6-членную насыщенную циклическую аминогруппу, которая может дополнительно содержать гетероатом(ы), выбранный(ые) из атома азота, атома кислорода и атома серы, и/или оксогруппу, помимо азота аминогруппы, и может содержать заместитель (или заместители), такие как азетидинил (например, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-амино-1-азетидинил, 3-метиламино-1-азетидинил и т.п.), пирролидинил (например, 1-пирролидинил, 3-гидрокси-1-пирролидинил, 3-амино-1-пирролидинил, 3-метиламино-1-пирролидинил и т.п.), морфолинил (например, морфолино и т.п.), 4-(низший)алкил-1-пиперазинил (например, 4-метил-1-пиперазинил, 4-изопрпил-1-пиперазинил и т.п.), 4-(моно- или ди-(низший)алкиламино)-1-пиперидинил (например, 4-(диметиламино)-1-пиперидинил и т.п.), оксопирролидинил (например, 2-оксо-1-пирролидинил и т.п.) и т.п.];

(6) замещенный или незамещенный карбамоил [например, карбамоил, (низший)алкилкарбамоил (например, (C₁₋₄)алкилкарбамоил, такой как метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопрпилкарбамоил, бутилкарбамоил и т.п.), (C₃₋₈)циклоалкилкарбамоил (например, циклопропилкарбамоил и т.п.) и т.п.];

(7) карбоксигруппу;

(8) низший алкоксикарбонил [например, (C₁₋₆)алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропилксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбамоил, гексилоксикарбамоил и т.п.) и т.п.]; (9) низшую алкилуреидогруппу [например, (C₁₋₆)алкилуреидо (например, метилуреидо, этилуреидо и т.п.)]

(10) низшую ацилоксигруппу [например, (C₁₋₇)алканоилокси (например, формилокси, ацетилокси, этилкарбонилокси, пропилкарбонилокси, бутилкарбонилокси, пентилкарбонилокси, гексилкарбонилокси и т.п.) и т.п.]

[00669] Количество заместителей может быть равно одному, двум или более. Если

заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00670] Примеры «замещенной или незамещенной аминогруппы», «насыщенной циклической аминогруппы», «замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы», «замещенного или незамещенного карбамоила» и «низшего алкоксикарбонила» для R^{12} могут быть аналогичны «замещенной или незамещенной аминогруппе», «насыщенной циклической аминогруппе», «замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппе», «замещенному или незамещенному карбамоилу» и «замещенному или незамещенному низшему алкоксикарбонилу», приведенным выше в качестве примеров заместителей «замещенного низшего алкила» для R^{12} .

[00671] Примеры «ацилоксигруппы» для «замещенной или незамещенной ацилоксигруппы» для R^{12} могут включать низшую ацилоксигруппу, аналогичную приведенным выше примерам заместителей (10) для «замещенного низшего алкила» для R^{12} , упоминаемым выше.

[00672] Примеры заместителей для «замещенной ацилоксигруппы» для R^{12} могут быть аналогичны приведенным примерам заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^{12} .

[00673] Предпочтительные примеры для R^{12} могут включать водород; галоген; гидроксид; карбоксид; формил; циано; гидроксидциано; (C_{1-6}) алкил, необязательно замещенный гидроксидом, гидроксидимино, галогеном, (C_{1-6}) алкоксидом, (C_{1-7}) алканоилоксидом, амином, моно- или ди- (C_{1-6}) алкиламино (где один или оба из указанных (C_{1-6}) алкилов необязательно замещены гидроксидом, (C_{1-6}) алкоксидом, (C_{6-14}) ариллом или (C_{3-6}) циклоалкилкарбониллом), (C_{1-6}) алкилуреидом, морфолином, (C_{1-7}) алканоилоксидом или 4-6-членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную гидроксидом, (C_{1-6}) алкилом или ди- (C_{1-6}) алкиламино; моно- или ди- (C_{1-7}) алкиламино; 4-6-членную циклическую аминогруппу; (C_{1-6}) алкоксигруппу, необязательно замещенную (C_{6-14}) ариллом; карбамоил, необязательно замещенный (C_{3-6}) циклоалкилом или гидроксид- (C_{1-6}) алкилом; (C_{1-6}) алкоксикарбонил; (C_{1-6}) алкоксикарбонилоксигруппу и т.п.

[00674] В числе вышеупомянутых заместителей, подходящие примеры R^{12} могут включать водород, фтор, гидроксид, формил, циано, метил, аминометил, трет-бутиламинометил, диметиламинометил, диэтиламинометил, дибензиламинометил, бензилметиламинометил, бензил(трет-бутил)аминометил, метоксикарбонилметил, 3-гидроксиазетинилметил, 4-метилпиперазинилметил, пирролидинилметил, гидроксиметил, гидроксидэтиламинометил, метоксиэтиламинометил, иодометил, метиламинометил, морфолинометил, (2-гидроксидэтил)метиламинометил, ацетилоксидметил, 4-(диметиламино)-1-пиперидинилметил, этоксикарбонилметил, циклопропилкарбамоилметил, этилуреидометил, гидроксидиминометил, диметиламино, изопропиламино, 3-гидроксид-1-азетидинил, пиперидино, морфолино, бензилоксид, неопентилоксид, карбоксид, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, карбамоил, циклопропилкарбамоил и т.п.

[00675] R^{13} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, замещенного или незамещенного низшего алкила, карбоксигруппы и замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила.

[00676] Примеры «галогена» и «замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила» для R^{13} могут быть аналогичны примерам, приведенным для R^{11} .

[00677] Примеры «низшего алкила» из «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^{13} могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным выше для R^1 , где предпочтительным может быть (C_{1-4}) алкил, и более предпочтительным может быть метил, этил, изопропил и т.п.

[00678] Примеры заместителей для «замещенный низший алкил» для R^{13} могут включать

- (1) гидроксигруппу;
- (2) галоген (например, хлор, фтор, бром, йод и т.п.);
- (3) замещенную или незамещенную аминогруппу [например, амино, моно- или ди-(замещенный или незамещенный низший алкил)амино (например, моно- (C_{1-6}) алкиламино (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино и т.п.), ди- (C_{1-4}) алкиламино (например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино и т.п.), 2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-(диметиламино)этиламино, 2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино, 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этиламино, (2-гидроксиэтил)метиламино, (2-метоксиэтил)метиламино и т.п.), моно- (C_{2-7}) алканоиламино (например, ацетиламино, этилкарбониламино, пропилкарбониламино, изопропилкарбониламино, бутилкарбониламино, пентилкарбониламино, гексилкарбониламино и т.п.), (C_{3-8}) циклоалкиламино (например, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино и т.п.) и т.п.];
- (4) замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу [например, (C_{1-4}) алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т.п.), 2-гидроксиэтилокси, 2-гидрокси-1,1-диметилэтилокси, 2-метоксиэтилокси, 2-(диметиламино)этилокси и т.п.];
- (5) низшую алканоилоксигруппу [например, (C_{1-7}) алканоилокси [например, формилокси, ацетилокси, этилкарбонилокси, пропилкарбонилокси, бутилкарбонилокси, пентилкарбонилокси, гексилкарбонилокси и т.п.]; и т.п.

Заместители могут присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00679] Подходящие примеры R^{13} могут включать водород, галоген (например, фтор и т.п.), (C_{1-6}) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой, фтором, галогеном, (C_{1-6}) алкоксигруппой или (C_{1-7}) алканоилом (например, метилом, гидроксиметилом, фторметилом, метоксиметилом, ацетилоксиметилом и т.п.), где предпочтительными являются водород, галоген или (C_{1-6}) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой или (C_{1-7}) алканоилоксигруппой (например, гидроксиметил, ацетилоксиметил и т.п.) и т.п.

[00680] R^{14} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, замещенного или незамещенного низшего алкила, карбоксигруппы и замещенного или незамещенного

низшего алкоксикарбонила.

[00681] «Галоген», «замещенный или незамещенный низший алкил» и «замещенный или незамещенный низший алкоксикарбонил» для R^{14} могут быть аналогичны примерам, приведенным для R^{11} .

[00682] Предпочтительно, R^{14} представляет собой водород.

[00683] Как вариант, R^{12} и R^{13} могут быть объединены с образованием (1) замещенного или незамещенного низшего алкилена [например, (C_{2-6}) алкилена (например, этилена, пропилена, бутилена, пентилена, гексилена и т.п., где предпочтительным может быть этилен, пропилен, бутилен и т.п.)];

(2) замещенного или незамещенного низшего алкилидена (например, (C_{1-6}) алкилидена, такого как метилиден, этилиден, пропилиден, бутилиден, пентилиден, гексилиден и т.п., где предпочтительным может быть метилиден, этилиден, пропан-2-илиден и т.п.);

(3) оксогруппы, или

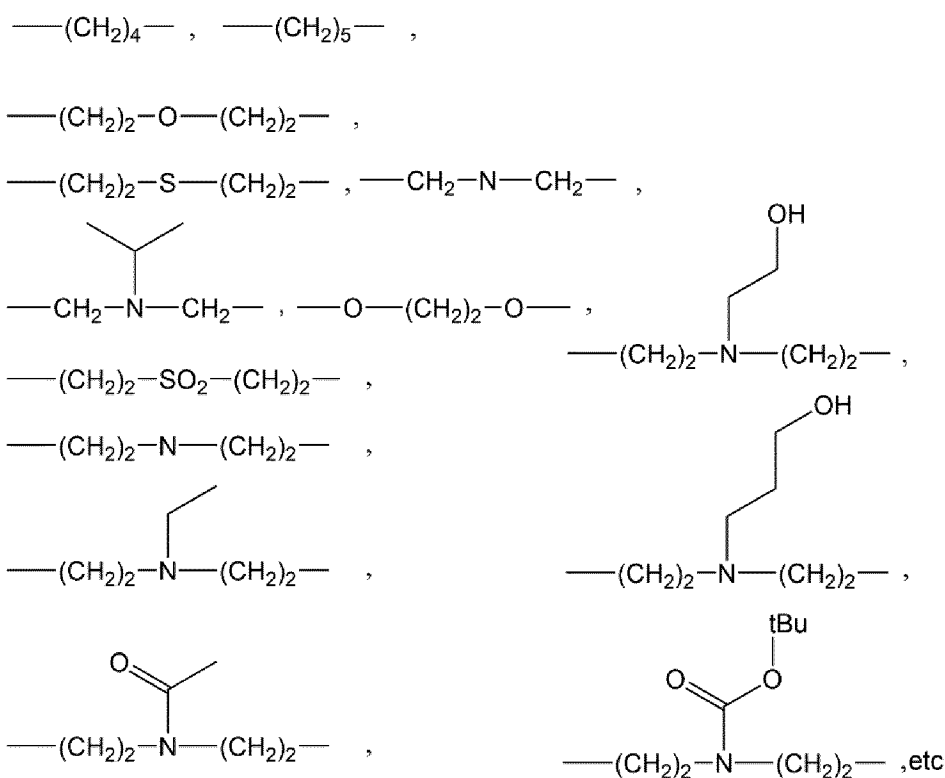
(4) гидроксимино.

[00684] Термин «низший алкилен» в выражении «замещенный или незамещенный низший алкилен» для R^{12} и R^{13} относится к алкиленовой группе согласно определению выше, где один или более атомов углерода заменены на один или более гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы

[00685] Примеры заместителей для вышеупомянутого «замещенного низшего алкилена», образованного R^{12} и R^{13} , могут включать

(1) заместители для «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^{12} ; и
(2) замещенный или незамещенный низший алкил [например, замещенный или незамещенный (C_{1-6}) алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п.), примеры заместителя могут включать заместители для «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^{12}]

[00686] Подходящие примеры «замещенного или незамещенного низшего алкилена», образованного R^{12} и R^{13} , могут включать, например, однако не ограничиваясь перечисленными, следующие группы:

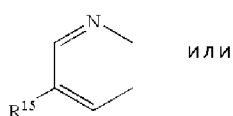


[00687] Примеры заместителей для вышеупомянутого «замещенного низшего алкилидена», образованного R^{12} и R^{13} , могут быть аналогичны примерам для «замещенного или незамещенного алкилена», образованного R^{12} и R^{13} .

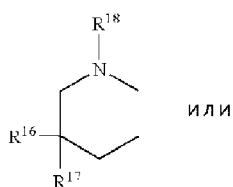
[00688] Подходящие примеры «замещенного или незамещенного низшего алкилидена», образованного R^{12} и R^{13} , могут включать (C_{1-6}) алкилиден, необязательно замещенный гидроксигруппой, как, например, но не ограничиваясь указанными, следующие группы: $-\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ и т.п.

[00689] Как вариант, R^{11} и R^{12} или R^{13} и R^{14} могут быть объединены с образованием связи.

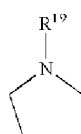
[00690] Согласно варианту реализации настоящего изобретения R^6 и R^7 объединены с образованием следующей структуры (A), (B1) или (B2).



(A)



(B1)



(B2)

(Определение R^{15})

[00691] В приведенной выше формуле (A), R¹⁵ выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного низшего алкокси, насыщенной циклической аминогруппы, низшего замещенного или незамещенного карбамоила, карбокси и замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонилгруппы.

[00692] Примеры «низшего алкила» из «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R¹⁵ могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для R¹ выше, где предпочтительным может быть (C₁₋₄)алкил и более предпочтительным может быть метил, этил, изопропил и т.п.

[00693] Примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R¹⁵ могут включать:

(1) гидроксигруппу;

(2) замещенную или незамещенную аминогруппу [например, амино, моно- или ди-(замещенный или незамещенный низший алкил)амино (например, моно-(C₁₋₆)алкиламино такие как метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино и т.п.; ди-(C₁₋₄)алкиламино, например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино и т.п.; 2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-(диметиламино)этиламино, 2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино, 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этиламино, (2-гидроксиэтил)метиламино, (2-метоксиэтил)метиламино и т.п.), моно-(C₂₋₅)алканоиламино (например, ацетиламино, этилкарбониламино, пропилкарбониламино, изопропилкарбониламино, бутилкарбониламино и т.п.), (C₃₋₆)циклоалкиламино (например, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино и т.п.) и т.п.];

(3) замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу [например, (C₁₋₄)алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т.п.), 2-гидроксиэтилокси, 2-гидрокси-1,1-диметилэтилокси, 2-метоксиэтилокси, 2-(диметиламино)этилокси и т.п.];

(4) насыщенную циклическую аминогруппу [например, 4-, 5- или 6-членную насыщенную циклическую аминогруппу, которая может дополнительно содержать гетероатом(ы), выбранный(ые) из атома азота, атома кислорода и атома серы, и/или оксогруппу, помимо азота аминогруппы, и могут содержать заместитель (или заместители), такие как азетидинил (например, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-амино-1-азетидинил), пирролидинил (например, 1-пирролидинил и т.п.), морфолинил (например, морфолино и т.п.), 4-(низший)алкил-1-пиперазинил (например, 4-метил-1-пиперазинил, 4-изопропил-1-пиперазинил и т.п.), оксопирролидинил (например, 2-оксо-1-пирролидинил и т.п.) и т.п.];

(5) замещенный или незамещенный карбамоил [например, карбамоил, (низший)алкилкарбамоил (например, (C₁₋₄)алкилкарбамоил, такой как метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопропилкарбамоил, бутилкарбамоил и т.п.) и т.п.],

(6) карбоксигруппу;

(7) низший алкоксикарбонил [например, (C₁₋₆)алкоксикарбонил (например,

метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил) и т.п.] и т.п. Заместители могут присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00694] Примеры «замещенной или незамещенной аминоксигруппы», «замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы», «насыщенной циклической аминоксигруппы», «замещенного или незамещенного карбамоила» и «низшего алкоксикарбонила» для R^{15} могут быть аналогичны «замещенной или незамещенной аминоксигруппе», «замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппе», «насыщенной циклической аминоксигруппе», «замещенному или незамещенному карбамоилу» и «низшему алкоксикарбонилу», приведенным выше в качестве примеров заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^{15} .

[00695] Подходящие примеры R^{15} могут включать диметиламинометил, метиламинометил, гидроксиметил, морфолино, 3-гидроксил-азетидинил и т.п.

(Определения R^{16} и R^{17})

[00696] В приведенной выше формуле (B1) R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенной или незамещенной аминоксигруппы, насыщенной циклической аминоксигруппой, замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы, замещенного или незамещенного карбамоила, карбоксигруппы и низшего алкоксикарбонила.

[00697] Примеры «галогена» для R^{16} могут включать хлор, фтор, бром, йод и т.п., где предпочтительным может быть фтор и т.п.

[00698] Примеры «низшего алкила» из «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^{16} могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для R^1 выше, где предпочтительным может быть (C_{1-4})алкил, и более предпочтительным может быть метил, этил, изопропил и т.п.

[00699] Примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^{16} могут включать:

- (1) гидроксигруппу или три(низшую)алкилсилилоксигруппу;
- (2) галоген (например, хлор, фтор, бром, йод и т.п.);
- (3) замещенную или незамещенную аминоксигруппу [например, amino, моно- или ди-(замещенный или незамещенный низший алкил)амино (например, моно-(C_{1-6})алкиламино (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино и т.п.), ди-(C_{1-4})алкиламино (например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино и т.п.), 2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-(диметиламино)этиламино, 2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино, 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этиламино, (2-гидроксиэтил)метиламино, (2-метоксиэтил)метиламино и т.п.), моно-(C_{2-5})алканоиламино (например, ацетиламино, этилкарбониламино, пропилкарбониламино, изопропилкарбониламино, бутилкарбониламино и т.п.), (C_{3-8})циклоалкиламино (например, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино,

циклогексиламино и т.п.) и т.п.];

(4) замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу (например, (C₁₋₄)алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т.п.), 2-гидроксиэтилокси, 2-гидрокси-1,1-диметилэтилокси, 2-метоксиэтилокси, 2-(диметиламино)этилокси и т.п.); (5) насыщенную циклическую аминогруппу [например, 4-, 5- или 6-членную насыщенную циклическую аминогруппу, которая может дополнительно содержать гетероатом(ы), выбранный(ые) из атома азота, атома кислорода и атома серы, и/или оксогруппу, помимо азота аминогруппы, и могут содержать заместитель (или заместители), такие как азетидинил (например, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-амино-1-азетидинил, 3-метиламино-1-азетидинил и т.п.), пирролидинил (например, 1-пирролидинил, 3-гидрокси-1-пирролидинил, 3-амино-1-пирролидинил, 3-метиламино-1-пирролидинил и т.п.), морфолинил (например, морфолино и т.п.), 4-(низший)алкил-1-пиперазинил (например, 4-метил-1-пиперазинил, 4-изопропил-1-пиперазинил и т.п.), 4-(моно- или ди-(низший)алкиламино)-1-пиперидинил (например, 4-(диметиламино)-1-пиперидинил и т.п.), оксопирролидинил (например, 2-оксо-1-пирролидинил и т.п.) и т.п.]; (6) замещенный или незамещенный карбамоил [например, карбамоил, (низший)алкилкарбамоил (например, (C₁₋₄)алкилкарбамоил, такой как метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопропилкарбамоил, бутилкарбамоил и т.п.) и т.п.];

(7) карбоксигруппу;

(8) низший алкоксикарбонил [например, (C₁₋₄)алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и т.п.) и т.п.] и т.п. Заместители могут присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00700] Примеры «замещенной или незамещенной аминогруппы», «насыщенной циклической аминогруппы», «замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы», «замещенного или незамещенного карбамоила» и «низшего алкоксикарбонила» для R¹⁶ могут быть аналогичны «замещенной или незамещенной аминогруппе», «насыщенной циклической аминогруппе», «замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппе», «замещенному или незамещенному карбамоилу» и «низшему алкоксикарбонилу», приведенным в качестве примеров заместителей из «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R⁷.

[00701] Подходящие примеры R¹⁶ могут включать водород, фтор, гидроксид, диметиламинометил, гидроксиметил, иодометил, 4-(диметиламино)-1-пиперидинилметил, диметиламино, пиперидино, изопропиламино, метиламинометил, морфолинометил, (2-гидроксиэтил)метиламинометил, морфолино, карбокси, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 3-гидрокси-1-азетидинил и т.п.

[00702] В приведенной выше формуле (B1) R¹⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, замещенного или незамещенного низшего алкила, карбокси и низшего алкоксикарбонила.

[00703] Примеры «галогена» для R¹⁷ могут включать хлор, фтор, бром, йод и т.п., где

предпочтительным может быть фтор и т.п.

[00704] Примеры «низшего алкила» для R^{17} могут включать низший алкил, аналогичные примерам, приведенным для R^1 выше, где предпочтительным может быть (C_{1-4}) алкил, и более предпочтительным может быть метил, этил, изопропил и т.п.

[00705] Примеры заместителей для «низшего алкила» для R^{17} могут включать

- (1) гидроксигруппу;
- (2) галоген (например, хлор, фтор, бром, йод и т.п.);
- (3) замещенную или незамещенную аминогруппу [например, amino, моно- или ди-(замещенный или незамещенный низший алкил)амино (например, моно- (C_{1-6}) алкиламино (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино и т.п.), ди- (C_{1-4}) алкиламино (например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино и т.п.), 2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-(диметиламино)этиламино, 2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино, 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этиламино, (2-гидроксиэтил)метиламино, (2-метоксиэтил)метиламино и т.п.), моно- (C_{2-5}) алканоиламино (например, ацетиламино, этилкарбониламино, пропилкарбониламино, изопропилкарбониламино, бутилкарбониламино и т.п.), (C_{3-8}) циклоалкиламино (например, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино и т.п.) и т.п.];

(4) замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу [например, (C_{1-4}) алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т.п.), 2-гидроксиэтилокси, 2-гидрокси-1,1-диметилэтилокси, 2-метоксиэтилокси, 2-(диметиламино)этилокси и т.п.] и т.п. Заместители могут присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00706] Подходящие примеры R^{17} могут включать водород, метил, гидроксиметил, фтор, фторметил, метоксиметил и т.п.

[00707] Как вариант, R^{16} и R^{17} объединены с образованием низшего алкилена или низшего алкилидена.

[00708] Примеры «низшего алкилена» для R^{16} и R^{17} могут включать (C_{2-6}) алкилен, такой как этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен и т.п., где предпочтительным может быть этилен, пропилен, бутилен и т.п.

[00709] Примеры «низшего алкилидена» для R^{16} и R^{17} могут включать (C_{1-6}) алкилиден, такой как метилиден, этилиден, пропилиден, бутилиден, пентилиден, гексилен и т.п., где предпочтительным может быть метилиден, этилиден, пропан-2-илиден и т.п.

(Определение R^{18})

[00710] В приведенной выше формуле (B1) R^{18} представляет собой водород или замещенный или незамещенный низший алкил; при условии, что, если и R^{16} , и R^{17} одновременно представляют собой водород, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный низший алкил.

[00711] Примеры «низшего алкила» из «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R¹⁸ могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для R¹ выше, где предпочтительным может быть (C₁₋₄)алкил, и более предпочтительным может быть этил, пропил и т.п.

[00712] Примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R¹⁸ могут включать

- (1) гидроксигруппу;
- (2) карбоксигруппу;
- (3) галоген (хлор, фтор, бром, йод);
- (4) (низший)алкоксикарбонил [например, (C₁₋₆)алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, t-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил и т.п.) и т.п.]; (5) замещенную или незамещенную аминогруппу (например, амино, моно- или ди-(замещенный или незамещенный низший алкил)амино (например, моно-(C₁₋₆)алкиламино (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино и т.п.), ди-(C₁₋₄)алкиламино (например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино и т.п.), 2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-(диметиламино)этиламино, 2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино, 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этиламино, (2-гидроксиэтил)метиламино, (2-метоксиэтил)метиламино и т.п.), моно-(C₂₋₅)алканоиламино (например, ацетиламино, этилкарбониламино, пропилкарбониламино, изопропилкарбониламино, бутилкарбониламино и т.п.), (C₃₋₉)циклоалкиламино (например, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино и т.п.) и т.п.);
- (6) замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу [например, (C₁₋₄)алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т.п.), 2-гидроксиэтилокси, 2-гидрокси-1,1-диметилэтилокси, 2-метоксиэтилокси, 2-(диметиламино)этилокси и т.п.);
- (7) насыщенную циклическую аминогруппу [например, 4-, 5- или 6-членную насыщенную циклическую аминогруппу, которая может дополнительно содержать гетероатом(ы), выбранные из атома азота, атома кислорода и атома серы, и/или оксогруппу, помимо азота аминогруппы, и могут содержать заместитель (или заместители), такие как азетидинил (например, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-амино-1-азетидинил, 3-метиламино-1-азетидинил и т.п.), пирролидинил (например, 1-пирролидинил, 3-гидрокси-1-пирролидинил, 3-амино-1-пирролидинил, 3-метиламино-1-пирролидинил и т.п.), морфолинил (например, морфолино и т.п.), 4-(низший)алкил-1-пиперазинил (например, 4-метил-1-пиперазинил, 4-изопропил-1-пиперазинил и т.п.), 4-(моно- или ди-(низший)алкиламино)-1-пиперидинил (например, 4-(диметиламино)-1-пиперидинил и т.п.), оксопирролидинил (например, 2-оксо-1-пирролидинил и т.п.) и т.п.);
- (8) низшую алкилсульфонилоксигруппу [например, (C₁₋₆)алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси,

пропилсульфонилокси, бутилсульфонилокси, пентилсульфонилокси, гексилсульфонилокси и т.п.) и т.п.];

(9) замещенную или незамещенную арилсульфонилоксигруппу (например, п-толуолсульфонилокси, бензенсульфонилокси, мезитиленсульфонилокси и т.п.) и т.п. Заместители могут присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00713] Подходящие примеры R^{18} могут включать водород, метил, этил, трет-бутоксикарбонилэтил, карбоксиэтил, гидроксипропил, метоксиэтил, гидроксиэтил, диметиламинопропил и т.п.

(Определение R^{19})

[00714] В приведенной выше формуле (B2) R^{19} представляет собой водород или замещенный или незамещенный низший алкил.

[00715] Примеры «низшего алкила» из «замещенного или незамещенного низшего алкила» для R^{19} могут включать низший алкил, аналогичный примерам, приведенным для R^1 выше, где предпочтительным может быть (C_{1-14})алкил и более предпочтительным может быть этил, пропил и т.п.

[00716] Примеры заместителей для «замещенного низшего алкила» для R^{19} могут включать

(1) гидроксигруппу;

(2) карбоксигруппу;

(3) (низший)алкоксикарбонил [например, (C_{1-6})алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, гексиллоксикарбонил и т.п.) и т.п.];

(4) насыщенную циклическую аминогруппу [например, 4-, 5- или 6-членную насыщенную циклическую аминогруппу, которая может дополнительно содержать гетероатом(ы), выбранный(ые) из атома азота, атома кислорода и атома серы, и/или оксогруппу, помимо азота аминогруппы, и могут содержать заместитель (или заместители), такие как азетидинил (например, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-амино-1-азетидинил и т.п.), морфолинил (например, морфолино и т.п.) и т.п.];

(5) (насыщенную циклическую аминогруппу)карбонил [например, группу, где насыщенная циклическая аминогруппа согласно иллюстративному описанию по пункту (4) выше присоединена к карбонильной группе (например, морфолинокарбонил и т.п.) и т.п.];

(6) (низший)алкилсульфонилокси [например, (C_{1-6})алкилсульфонилокси (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси, пропилсульфонилокси, бутилсульфонилокси, пентилкарбонилокси, гексилкарбонилокси и т.п.) и т.п.];

(7) замещенную или незамещенную аминогруппу [например, амино, моно- или ди-(замещенный или незамещенный низший алкил)амино (например, моно-(C_{1-6})алкиламино (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино и т.п.), ди-(C_{1-4})алкиламино (например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино и т.п.), 2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-

(диметиламино)этиламино, 2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино, 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этиламино, (2-гидроксиэтил)метиламино, (2-метоксиэтил)метиламино и т.п.), моно-(C₂₋₅)алканоиламино (например, ацетиламино, этилкарбониламино, пропилкарбониламино, изопропилкарбониламино, бутилкарбониламино и т.п.), (C₃₋₈) циклоалкиламино (например, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино и т.п.) и т.п.),

(8) замещенный или незамещенный арилсульфонилокси (например, п-толуолсульфонилокси, бензенсульфонилокси, мезитиленсульфонилокси и т.п.);

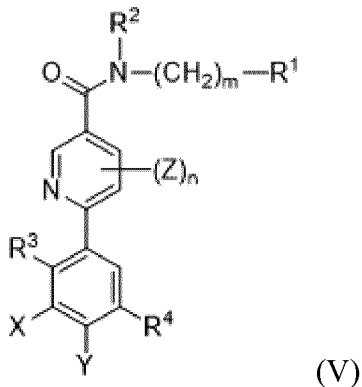
(9) галоген (например, хлор, фтор, бром, йод и т.п.) и т.п. Заместители могут присутствовать в количестве 1, 2 или более. Если заместители присутствуют в количестве два или более, они могут быть одинаковыми или разными.

[00717] Подходящие примеры R¹⁹ могут включать метил, этил, пропил, метоксиэтил, метоксипропил, гидроксиэтил, этоксикарбонилэтил, карбоксиэтил, гидроксипропил, морфолинокарбонилэтил, метилсульфонилоксипропил, морфолинопропил, метиламинопропил, диметиламинопропил и т.п.

Описание рода V

[00718] Соединения рода V могут быть получены в соответствии с описанием в US 7125898, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00719] Род V характеризуется соединениями формулы V:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

R¹ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из C₁₋₆ алкокси, галогена и гидрокси, C₂₋₆алкенила, C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами, фенила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из R⁵ и R⁶, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из R⁵ и R⁶,

R² выбран из водорода, C₁₋₆ алкила и - (CH₂)_q-C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами, или

-(CH₂)_mR¹ и R² в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 C₁₋₆ алкильными

группами;

R^3 представляет собой хлор или метил;

R^4 представляет собой $-\text{NH}-\text{CO}-R^7$ или $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-R^8$;

R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(\text{CH}_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, $-\text{CONR}^9R^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^9$, $(\text{CH}_2)_s\text{NHSO}_2R^{10}$, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^{11}R^{12}$ и трифторметила;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, трифторметила и $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^{11}R^{12}$;

R^7 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(\text{CH}_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, трифторметила, $-(\text{CH}_2)_r$ -гетероарила, необязательно замещенного R^{13} и/или R^{14} , и $-(\text{CH}_2)_r$ -фенила, необязательно замещенного R^{13} и/или R^{14} ;

R^8 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, $-\text{CONHR}^9$, фенила, необязательно замещенного R^{13} и/или R^{14} , и гетероарила, необязательно замещенного R^{13} и/или R^{14} ;

каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, или

R^9 и R^{10} в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и $\text{N}-R^{15}$, где указанное кольцо может быть замещено 1-2 C_{1-6} алкильными группами;

R^{11} выбран из водорода, C_{1-6} алкила и $-(\text{CH}_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами,

R^{12} выбран из водорода и C_{1-6} алкила, или

R^{11} и R^{12} в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и $\text{N}-R^{15}$;

R^{13} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(\text{CH}_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенных одной или более C_{1-6} алкильными группами, $-\text{CONR}^9R^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, галогена, $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^{11}R^{12}$, трифторметила, фенила, необязательно замещенного одной или более группами R^{14} , и гетероарила, необязательно замещенного одной или более группами R^{14} ;

R^{14} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, трифторметила и $-\text{NR}^{11}R^{12}$;

R^{15} выбран из водорода и метила;

каждый из X и Y независимо выбран из водорода, метила и галогена;

Z представляет собой галоген;

m выбран из 0, 1, 2, 3 и 4, где каждый атом углерода итоговой углеродной цепи может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными независимо из C_{1-6} алкила и галогена;

n выбран из 0, 1 и 2;

q выбран из 0, 1 и 2;

r выбран из 0 и 1; и

s выбран из 0, 1, 2 и 3.

[00720] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода V выбран из следующих:

[00721] 6-(5-циклопропилкарбамоил-3-фтор-2-метилфенил)-N-циклопропилметил-никотинамид;

[00722] 6-(5-циклопропилкарбамоил-3-фтор-2-метилфенил)-N-(1-циклопропилэтил)никотинамид;

[00723] 6-(5-циклопропилкарбамоил-3-фтор-2-метилфенил)-N-(2,2-диметилпропил)никотинамид;

[00724] 6-(5-циклопропилкарбамоил-3-фтор-2-метилфенил)-N-(2-метилпропил)никотинамид; и

[00725] 6-(5-циклопропилкарбамоил-3-фтор-2-метилфенил)-N-(1-метилпропил)никотинамид.

[00726] 6-(5-циклопропилкарбамоил-3-фтор-2-метилфенил)-N-циклобутилметил-никотинамид;

[00727] 6-(5-циклопропилкарбамоил-3-фтор-2-метилфенил)-N-циклобутил-никотинамид;

[00728] 6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}-N-(2,4,5-трифторбензил)никотинамид;

[00729] 6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}-N-(2,5-дифторбензил)никотинамид;

[00730] 6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}-N-(3,4-дифторбензил)никотинамид;

[00731] N-(3-хлорбензил)-6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}никотинамид;

[00732] N-(4-хлорбензил)-6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}никотинамид;

[00733] N-(3-хлор-2-фторбензил)-6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}никотинамид;

[00734] N-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}никотинамид;

[00735] 6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}-N-(2,3-дифтор-4-метилбензил)никотинамид;

[00736] 6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}-N-(2,3,5-трифторбензил)никотинамид;

[00737] 6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}-N-(3-фтор-4-метилбензил)никотинамид;

[00738] N-(5-хлор-2-фторбензил)-6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}никотинамид;

[00739] N-(2-хлорбензил)-6-{5-[(циклопропиламино)карбонил]-3-фтор-2-метилфенил}никотинамид;

- [00740] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(4-фторбензил)никотинамид;
- [00741] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(2,3,4-трифторбензил)никотинамид;
- [00742] N-бензил-6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ никотинамид;
- [00743] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-[3-(трифторметил)бензил]никотинамид;
- [00744] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(1,1-диметилбутил)никотинамид;
- [00745] N-(4-хлор-2-фторбензил)-6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ никотинамид;
- [00746] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-[4-(трифторметил)бензил]никотинамид;
- [00747] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-[(5-метил-2-фурил)метил]никотинамид;
- [00748] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(2,3-дифторбензил)никотинамид;
- [00749] N-(3-хлор-4-фторбензил)-6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ никотинамид;
- [00750] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(4-метилбензил)никотинамид;
- [00751] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-[(3-метилтиен-2-ил)метил]никотинамид;
- [00752] N-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ никотинамид;
- [00753] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(1-этил-1-метилпропил)никотинамид;
- [00754] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(2-фторбензил)никотинамид;
- [00755] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(трет-пентил)никотинамид;
- [00756] 6- $\{5-[(\text{циклопропиламино})\text{карбонил}]-3\text{-фтор-2-метилфенил}\}$ -N-(3-метилбензил)никотинамид; и
- [00757] 6-(5-(циклопропилкарбамоил)-3-фтор-2-метилфенил)-N-неопентилникотинамид («Лосмапимод»), формула V'.
- [00758] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой 6-(5-(циклопропилкарбамоил)-3-фтор-2-метилфенил)-N-неопентилникотинамид («Лосмапимод»), формула V'.

Определения рода V

[00759] В настоящем документе термин «алкил» относится к прямолинейным или разветвленным углеводородным цепям, содержащим указанное число атомов углерода. Например, C1-6 алкил означает прямолинейный или разветвленный алкил, содержащий по меньшей мере 1 и максимум 6 атомов углерода. Примеры «алкила» в настоящем документе включают, не ограничиваясь перечисленными, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, изобутил, изопропил и трет-бутил. C1-4 алкильная группа является предпочтительной, например, метил, этил, изопропил или трет-бутил. Указанные алкильные группы могут быть необязательно замещены одним или более атомами фтора, как, например, трифторметил.

[00760] В настоящем документе термин «алкенил» относится к прямолинейным или разветвленным углеводородным цепям, содержащим указанное число атомов углерода и содержащим по меньшей мере одну двойную связь. Например, C2-6 алкенил означает прямолинейный или разветвленный алкенил, содержащий по меньшей мере 2, максимум 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Примеры «алкенила» в настоящем документе включают, не ограничиваясь перечисленными этенил, пропенил, 3-метилбут-2-енил и 1,1-диметилбут-2-енил.

[00761] В настоящем документе термин «алкокси» относится к прямолинейной или разветвленной алкоксигруппе, например, метокси, этокси, пропокси, проп-2-окси, бутокси, бут-2-окси, 2-метилпроп-1-окси, 2-метилпроп-2-окси, пентокси или гексилокси. Предпочтительной является C1-4 алкоксигруппа, например, метокси или этокси.

[00762] В настоящем документе термин «циклоалкил» относится к неароматическому углеводородному кольцу, содержащему указанное число атомов углерода, которое может необязательно содержать до одной двойной связи. Например, C3-7 циклоалкил означает неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере три и максимум семь атомов углерода в кольце. Примеры «циклоалкила» в настоящем документе включают, не ограничиваясь перечисленными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. C3-6 циклоалкильная группа является предпочтительной, например, циклопропил, циклопентил или циклогексил. Указанные циклоалкильные группы могут быть необязательно замещены одной или более C1-6 алкильными группами, например одной или двумя метильными группами. Согласно одному варианту реализации указанные циклоалкильные группы могут быть необязательно замещены 1-4 C1-6 алкильными группами, например, одной или двумя C1-6 алкильными группами, в частности, одной или двумя C1-4 алкильными группами, такими как метил или этил.

[00763] В настоящем документе термины «гетероарильное кольцо» и «гетероарил» относятся к моноциклическому 5-7-членному ненасыщенному углеводородному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота и серы. Предпочтительно, указанное гетероарильное кольцо содержит пять или шесть атомов в кольце. Примеры гетероарильных колец включают, не ограничиваясь перечисленными, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил,

пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и триазинил. Указанное кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-6 алкила и оксигруппы.

[00764] В настоящем документе термины «гетероциклическое кольцо» или «гетероциклил» относятся к моноциклическому 3-7-членному насыщенному углеводородному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота и серы. Предпочтительно, указанное гетероциклильное кольцо содержит пять или шесть атомов в кольце. Примеры гетероциклильных групп включают, не ограничиваясь перечисленными, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидил, пиперазинил, морфолино, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и тиоморфолино. Указанное кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-6 алкила и окси.

[00765] В настоящем документе термины «галоген» или «гало-» относятся к элементам фтору, хлору, бром и йоду. Предпочтительными галогенами являются фтор, хлор и бром. В частности, предпочтительным галогеном является фтор или хлор.

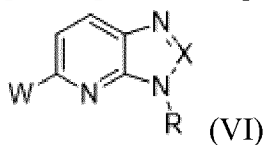
[00766] В настоящем документе термин «необязательно» означает, что описанное после него событие (или события) может происходить или может не происходить, и включает и происходящее(ие) событие (события), и не происходящее(ие) событие (события).

[00767] В настоящем документе термин «замещенный» относится к замене указанным заместителем или заместителями, где возможны несколько степеней замены, если не указано иное.

Описание рода VI

[00768] Соединения рода VI могут быть получены в соответствии с описанием в US 7582652, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

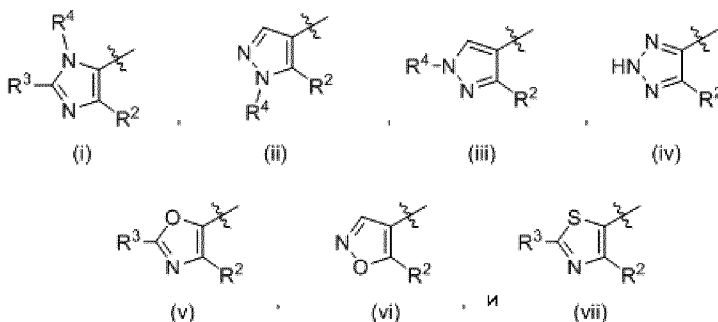
[00769] Род VI характеризуется соединениями формулы VI:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

W выбран из:



X представляет собой N или C-R¹;

R представляет собой C₁-C₇ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, (C₁-C₇ алкилен)-(C₃-C₇ циклоалкил), -SO₂- (C₁-C₇ алкил) или -SO₂-NR⁵R⁶;

R¹ представляет собой водород, амино, метил или -N=CH(NMe)₂;

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена;

R³ представляет собой водород, C₁-C₇ алкил, C₃-C₇ циклоалкил или фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и трифторметила;

R⁴ представляет собой водород или C₁-C₇ алкил; и

R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₇ алкила.

[00770] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 из рода VI выбран из следующих:

[00771] 5-(2-трет-бутил-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил)-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00772] 5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00773] 5-(2-трет-бутил-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил)-3-циклопропилметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00774] 5-(2-Циклопропил-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил)-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00775] 3-(2,2-Диметилпропил)-5-[5-(4-фторфенил)-2-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00776] 3-(2,2-Диметилпропил)-5-[2-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00777] 5-[2-Циклопропил-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00778] 5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00779] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00780] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-циклопропилметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00781] 5-[2-трет-бутил-5-(2,4-дифторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00782] R-5-[2-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(1,2,2-триметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00783] R-5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(1,2,2-триметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

- [00784] R-5-[5-(4-фторфенил)-2-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(1,2,2-триметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00785] 3-Циклопропилметил-5-[2-(2,6-дихлорфенил)-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00786] 3-Циклопропилметил-5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00787] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00788] 5-[2-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00789] 3-Циклопропилметил-5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00790] 3-Циклопропилметил-5-[2-(2,6-дихлорфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00791] 5-[5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,6-дифторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00792] 5-[3-(4-фторфенил)-1-метилпиразол-4-ил]-3Н-3-изобутил-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00793] 5-[5-(4-фторфенил)-1-метилпиразол-4-ил]-3Н-3-изобутил-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00794] 5-[3-(4-фторфенил)-1-морфолиноэтилпиразол-4-ил]-3Н-3-изобутил-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламин-метансульфонат;
- [00795] 5-[3-(4-фторфенил)-пиразол-4-ил]-3Н-3-изобутил-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00796] 3Н-3-изобутил-5-(3-фенил-1-изопропилпиразол-4-ил)-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00797] 3Н-3-изобутил-5-(3-фенил-1-метилпиразол-4-ил)-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00798] 3Н-3-изобутил-5-(3-фенил-пиразол-4-ил)-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламина диметансульфонат
- [00799] 5-[3-(2,4-дифторфенил)пиразол-4-ил]-3Н-3-изобутил-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00800] 5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00801] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00802] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-фенил-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00803] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;

- [00804] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-(2,4-дифторфенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00805] R-5-[2-(2-хлор-6-фторфенил)-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(1,2,2-триметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00806] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00807] 5-(2-трет-бутил-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил)-3-(2,2-диметилпропил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00808] 5-[2-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00809] 5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00810] 5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00811] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-(4-фторфенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00812] 3-Циклопропилметил-5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00813] 3-Циклопропилметил-5-[2-(2,6-дихлорфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00814] 5-(2-Циклопропил-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил)-3-(2,2-диметилпропил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00815] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00816] 5-[2-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00817] 5-(2-Циклопропил-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил)-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо-4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00818] 5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00819] 5-[3-(4-фторфенил)-1-изопропилпиразол-4-ил]-3Н-3-изобутилимидазо[4,5-b]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00820] 5-[2-трет-бутил-5-фенил-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00821] 5-[2-(2-фтор-6-хлорфенил)-5-фенил-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00822] 5-[2-Циклопропил-5-фенил-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

- [00823] 5-[2-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-5-фенил-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00824] 5-[2-(2-фтор-6-хлорфенил)-5-(4-фторфенил-1Н-имидазол-4-ил)-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00825] 5-[2-изопропил-5-фенил-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00826] 5-[2-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-5-(2,4-дифторфенил-1Н-имидазол-4-ил)-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00827] 5-[2-трет-бутил)-5-(2,4-дифторфенил-1Н-имидазол-4-ил)-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00828] 5-[2-Изопропил)-5-(2,4-дифторфенил-1Н-имидазол-4-ил)-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00829] 5-[2-(2-фтор-6-хлорфенил)-5-(2,4-дифторфенил-1Н-имидазол-4-ил)-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00830] 5-[2-Циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00831] 5-[2-Циклопропил-5-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00832] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламина диметансульфонат;
- [00833] N'-{5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-N, N-диметилформамидин;
- [00834] 5-[2-(2,6-дифторфенил)-3-метил-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламин;
- [00835] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-3-метил-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламин;
- [00836] 3-(2,2-Диметилпропил)-5-(5-фенил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00837] 3-(2,2-Диметилпропил)-5-[5-(4-фтор-фенил)-3Н-[1,2,3]триазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00838] 3-Циклопропилметил-5-[5-(4-фтор-фенил)-3Н-[1,2,3]триазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00839] 3-Циклопропилметил-5-(5-фенил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00840] 5-[2-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фенил-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина метансульфонат;
- [00841] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-фенил-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина метансульфонат;
- [00842] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-(2,4-дифтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина метансульфонат

- [00843] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил]-3-изобутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридина метансульфонат;
- [00844] 2-амино-5-(2-трет-бутил-5-фенил-3H-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-сульфоновой кислоты диметиламид метансульфонат;
- [00845] 2-амино-5-[(2-фтор-6-хлорфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-3-сульфоновой кислоты диметиламид метансульфонат;
- [00846] 2-амино-5-[(2,6-дихлорфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-3-сульфоновой кислоты диметиламид метансульфонат;
- [00847] 2-амино-5-(2-трет-бутил-5-(2,4-дифтор-фенил)-3H-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-сульфоновой кислоты диметиламид метансульфонат;
- [00848] 5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]-3-(пропан-2-сульфонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00849] 3-Бутил-5-[2-(2,6-дифторфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00850] 3-Бутил-5-[2-(2-фторфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламин, диметансульфонат;
- [00851] 3-Бутил-5-[2-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00852] 3-Бутил-5-(2-трет-бутил-5-фенил-3H-имидазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00853] 3-Бутил-5-[2-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00854] 2-амино-5-(5-(фенил-2H-[1,2,3]триазол-4-ил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-сульфоновой кислоты диметиламид;
- [00855] 5-[2-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]-3-(пропан-2-сульфонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00856] 5-(2-трет-бутил-5-фенил-3H-имидазол-4-ил)-3-(пропан-2-сульфонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00857] 5-[2-(2,6-Дихлорфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]-3-(пропан-2-сульфонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00858] 5-[2-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фенил-3H-имидазол-4-ил]-3-(пропан-2-сульфонил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00859] 3-Бутил-5-[2-трет-бутил-5-(2,4-дифторфенил)-3H-имидазол-4-ил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00860] 5-[2-трет-бутил-4-(4-фторфенил)оксазол-5-ил]-3-изобутил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламин;
- [00861] 5-[2-трет-бутил-4-(2,4-дифторфенил)оксазол-5-ил]-3-изобутил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;
- [00862] 5-[4-(4-фторфенил)-2-изопропил-оксазол-5-ил]-3-изобутил-3H-имидазо[4,5-

b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00863] 3-Изобутил-5-(2-метил-4-фенилтиазол-5-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00864] 5-[4-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-5-ил]-3-изобутил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00865] 2-амино-5-(2-трет-бутил-5-(4-фторфенил)оксазол-5-ил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-сульфоновой кислоты диметиламид;

[00866] 2-амино-5-(2-изопропил-5-(4-фторфенил) оксазол-5-ил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-сульфоновой кислоты диметиламид метан-сульфонат;

[00867] 5-[2-(2,6-Дихлор-фенил)-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00868] 3-(2,2-Диметилпропил)-5-[5-(4-фтор-фенил)-2-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00869] 5-[2-трет-бутил-5-(2,4-дифтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00870] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00871] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламина фумарат;

[00872] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламина диметансульфонат;

[00873] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламина сукцинат;

[00874] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламина дималеат;

[00875] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламина дигидрохлорид;

[00876] 5-[2-(2-хлор-6-фтор-фенил)-5-фенил-3Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00877] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(1(R),2,2-триметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00878] 5-[2-(2,6-дифтор-фенил)-5-(4-фтор-фенил)-3Н-имидазол-4-ил]-3-(1(R), 2,2-триметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламинметансульфонат;

[00879] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламин диметансульфонат 5-бром-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил-аммония бромид;

[00880] 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламин-диметансульфонат 2-амино-3-(2,2-диметилпропил)-5-[2-(4-фторфенил)-2-оксо-ацетил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ия

метансульфонат;

[00881] 5-(2-(трет-бутил)-4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-3-неопентил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин метансульфонат («Соль LY2228820»); и

[00882] 5-(2-(трет-бутил)-4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-3-неопентил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин («LY2228820»), формула VI'.

[00883] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 представляет собой 5-(2-(трет-бутил)-4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-3-неопентил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин («LY2228820»), формула VI'.

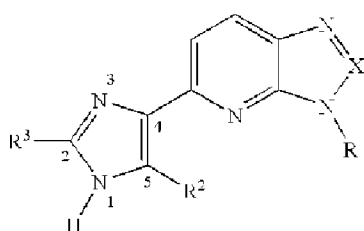
[00884] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 представляет собой 5-(2-(трет-бутил)-4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-3-неопентил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин метансульфонат («Соль LY2228820»).

[00885] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 представляет собой димезилатную соль («[CH₃S(O)₂OH]₂») LY2228820.

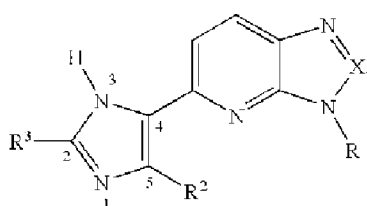
Определения рода VI

[00886] Общие химические термины, используемые в формулах выше, имеют обычные значения. Например, термин «C1-C7 алкил» включает фрагменты метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и гептил. Термин «C1-C7 алкилен» включает фрагменты метилен, этилен, пропилен, изопропилен, бутилен, изобутилен, втор-бутилен, трет-бутилен, пентилен, гексилен и гептилен. Термин «C3-C7 циклоалкил» включает фрагменты циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Термин «(C1-C7 алкилен)-(C3-C7 циклоалкил)» означает C3-C7 циклоалкил, присоединенный путем C1-C7 алкиленового линкера. Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

[00887] Специалисту также будет понятно, что в тех случаях, когда переменный «W» представляет собой имидазол (i), а R4 представляет собой водород, имидазольное кольцо существует в следующих двух таутомерных формах:



1H Имидазол
Таутомер I



3H Имидазол
Таутомер II

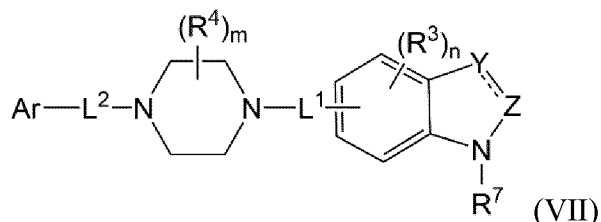
[00888] Хотя таутомеры I и II являются структурно различными, специалисту будет понятно, что они существуют в равновесии, и легко и быстро взаимопревратимы в обычных условиях. (См. источники: March, *Advanced Organic Chemistry*, Third Edition, Wiley Interscience, New York, N.Y. (1985), pages 66-70; и Allinger, *Organic Chemistry*, Second Edition, Worth Publishers, New York, N.Y., (1976), page 173). Соответственно, представление соединения формулы I в тех случаях, когда переменный «W» представляет собой имидазол (i), а R4 представляет собой водород, в одной таутомерной форме включает обе таутомерные формы имидазольного кольца. Сходным образом, название соединения формулы I в тех случаях, когда «W» представляет собой имидазол (i), а R4 представляет собой водород «1H-имидазол» или «3H-имидазол» включает обе таутомерные формы имидазольного кольца. В частности, название 5-[2-трет-бутил-5-(4-фтор-фенил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(2,2-диметилпропил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-иламин включает молекулу как в 1H-имидазол-4-ильной, так и 3H-имидазол-4-ильной форме. Аналогичным образом, в тех случаях, когда переменный «W» представляет собой триазол (iv), триазольный фрагмент существует в трех таутомерных формах, и представление или название одной таутомерной формы включает все три таутомерные формы триазольного кольца.

[00889] В частности, предпочтительными являются соли диметансульфоновой кислоты соединений формулы VI.

Описание рода VII

[00890] Соединения рода VII могут быть получены в соответствии с описанием в US 6867209, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00891] Род VII характеризуется соединениями формулы VII:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

== обозначает одинарную или двойную связь;

один из Y и Z представляет собой CA или CR⁸A, а другой представляет собой CR¹, CR¹₂, NR⁶ или N;

где:

каждый R¹ независимо представляет собой водород или представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил, гетероарил, -NH-ароил, галоген, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, алкил-OC(O)R, -SO₃R, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃ и -NO₂,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил;

R⁶ представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил или гетероарил, или представляет собой -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-C(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -CN, -CF₃ или -SiR₃,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил;

R⁸ представляет собой H, галоген, алкил или алкенил;

A представляет собой -W_i-C(O)X_jY,

где:

Y представляет собой C(O)R², и

где:

R² представляет собой водород или представляет собой прямолинейный или разветвленный алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, алкилом, -SR, -OR, -NR₂, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NRS(O)₂NR₂, -OC(O)NR₂, -CN, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)R или -SiR₃, где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или

R² представляет собой -OR, -NR₂, -NRCONR₂, -OC(O)NR₂, -NRS(O)₂NR₂, гетероарилалкил, -C(O)OR, -NRNR₂, гетероарил, гетероарилокси, гетероарил-NR, или -NROR,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или

два R, присоединенных к одному и тому же атому N, могут образовывать 3-8-членное кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиперазинового кольца, морфолинового кольца, тиазолидинового кольца, оксазолидинового кольца, пирролидинового кольца, пиперидинового кольца, азациклопропанового кольца, азациклобутанового кольца и азациклооктанового кольца; и

где указанное кольцо необязательно замещено алкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, арилалкилом, гетероарилом, гетероарилалкилом, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -SR, -OR, -NR₂, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NRS(O)₂NR₂, -OC(O)NR₂ или -SiR₃,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или

два R, присоединенных к одному и тому же атому N, могут образовывать 3-8-членное кольцо, необязательно замещенное согласно описанию выше, и

каждый из W и X представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, алкенилен или алкинилен, каждый размером 2-6 Å или

Y представляет собой тетразол; 1,2,3-триазол; 1,2,4-триазол; или имидазол, и

каждый из i и j независимо равен 0 или 1;

R^7 представляет собой -H или представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил, гетероарил, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-COR, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -NR₂, -OR, -алкил-SR, -алкил-S(O)R, -алкил-S(O)₂R, -алкил-OC(O)R, -алкил-C(O)OR, алкил-CN, -алкил-C(O)NR₂ или -SiR₃,

где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или R⁷ представляет собой метоксиметил, метоксиэтил, этоксиметил, бензилоксиметил или 2-метоксиэтилоксиметил;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, алкил, -OC(O)R, -OR, -NRC(O)R, -SR или -NR₂, где R представляет собой H, алкил или арил;

n равен 0-3;

L¹ представляет собой -C(O)-, -S(O)₂- или алкилен (1-4C);

L² представляет собой алкилен (1-4C) или алкенилен (2-4C), необязательно замещенный одним или двумя фрагментами, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, -NH-ароида, галогена, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂CN, -CF₃ и -SiR₃,

где каждый R независимо представляет собой H, алкил, алкенил или арил, а два заместителя на L² могут быть объединены с образованием неароматического насыщенного или ненасыщенного кольца, которое включает 0-3 гетероатома, представленных O, S и/или N, и содержит 3-8 членов, или указанные два заместителя могут быть объединены с образованием карбонильного фрагмента или оксима, простого оксимэфира, сложного оксимэфира или кетала указанного карбонильного фрагмента;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, -NH-ароида, галогена, -OR, -NR₂, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, -RCO, -COOR, -алкил-OOCR, -SO₃R, --CONR₂, -SO₂NR₂, -NRSO₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃ и -NO₂, или

два R⁴ в смежных положениях могут быть объединены с образованием конденсированного, необязательно замещенного ароматического или неароматического, насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 3-8 членов, или R⁴ представляет собой =O или его оксим, простой оксимэфир, сложный оксимэфир или кеталь

где каждый R независимо представляет собой H, алкил, алкенил или арил,;

m равен 0-4;

Ar представляет собой арильную группу, замещенную 0-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, -NH-ароида, галогена, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃ и -NO₂, где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, а два из указанных необязательных заместителей в смежных положениях могут быть объединены с

образованием конденсированного, необязательно замещенного ароматического или неароматического, насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 3-8 членов.

[00892] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода VII выбран из следующих:

[00893] 1-метил-6-метокси-[4'-фтор-(4-бензил-2,5-диметилпиперазинил)]-индол-5-карбоксамид-3-N, N-диметил глиоксальамид;

[00894] 1-метил-6-хлор-[4'-фтор-(4-бензил-2,5-диметилпиперазинил)]-индол-5-карбоксамид-3-N, N-диметил глиоксальамид;

[00895] 1-метил-6-хлор-[4'-фтор-(4-бензил-2R,5S-диметилпиперазинил)]-индол-5-карбоксамид-3-N, N-диметил глиоксальамид;

[00896] 1-метил-6-хлор-[4'-фтор-(4-бензил-2R,5S-диметилпиперазинил)]-индол-5-карбоксамид-3-глиоксальамид;

[00897] 1-метил-6-хлор-[4'-фтор-(4-бензил-2R,5S-диметилпиперазинил)]-индол-5-карбоксамид-3-N-метил-глиоксальамид;

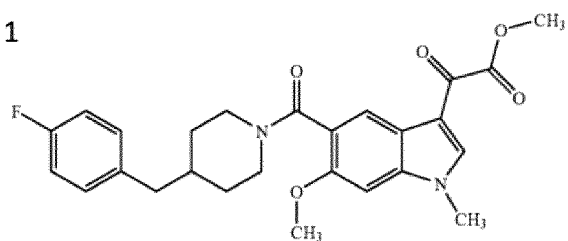
[00898] 1-метил-6-метокси-[4'-фтор-(4-бензил-2R,5S-диметилпиперазинил)]-индол-5-карбоксамид-3-N, N-диметил глиоксальамид;

[00899] 1-метил-6-хлор-[4'-фтор-(4-бензил-2R,5S-диметилпиперазинил)]-индол-5-карбоксамид-3-глиоксалево́й кислоты-морфолинамид; и

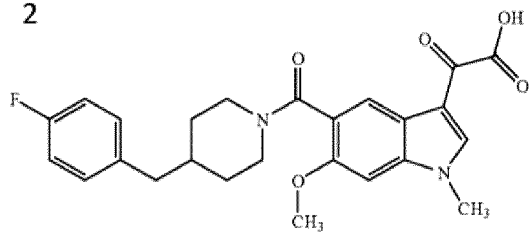
[00900] 1-метил-6-метокси-[4'-фтор-(4-бензил-2R,5S-диметилпиперазинил)]-индол-5-карбоксамид-3-глиоксалево́й кислоты-морфолинамид.

[00901] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 выбран из следующих соединений 1-182:

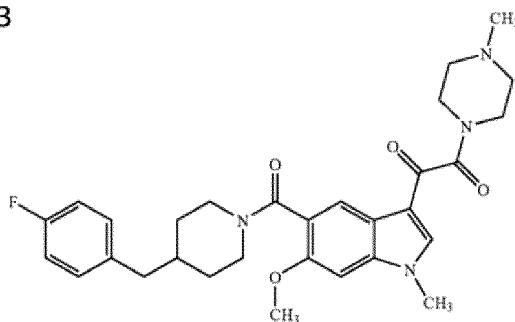
1



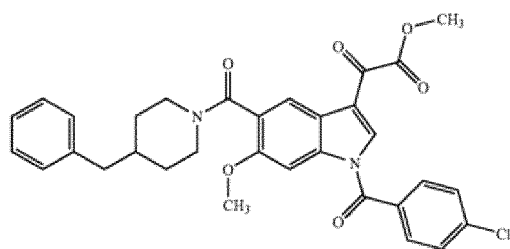
2



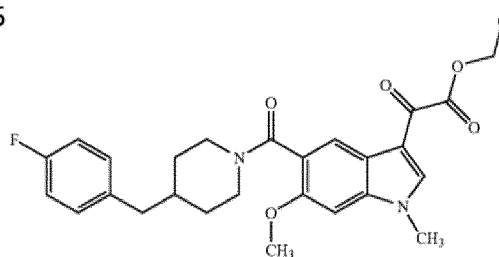
3



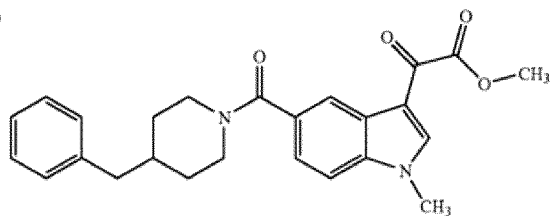
4



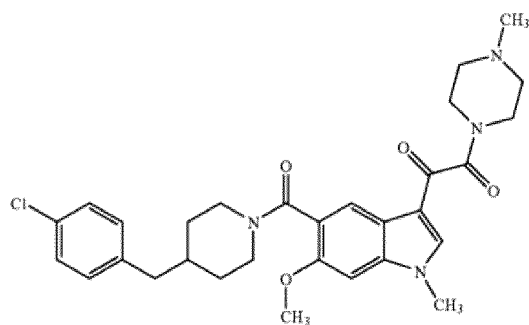
5



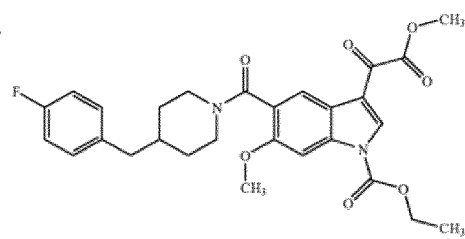
6



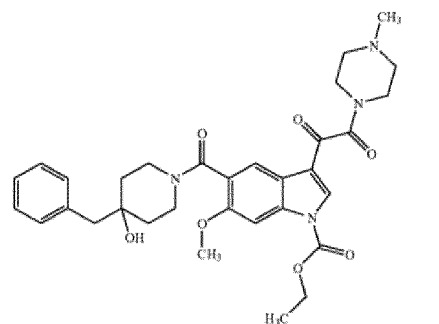
7



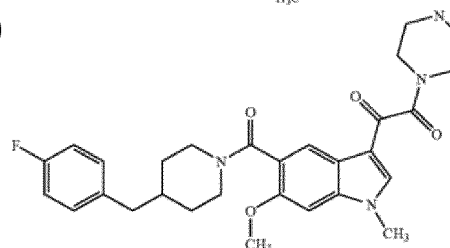
8



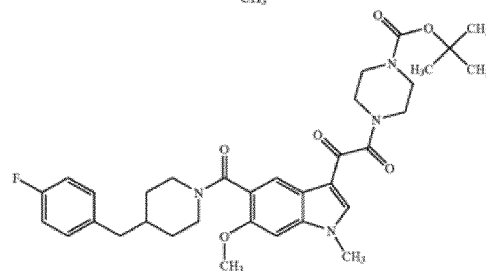
9



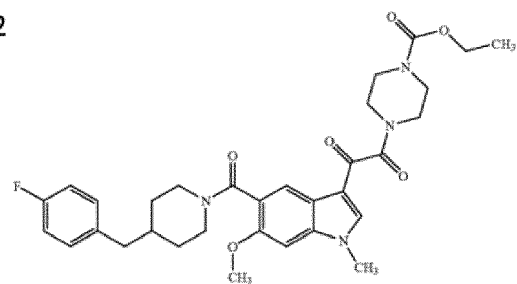
10



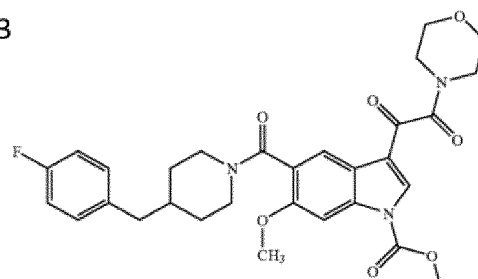
11



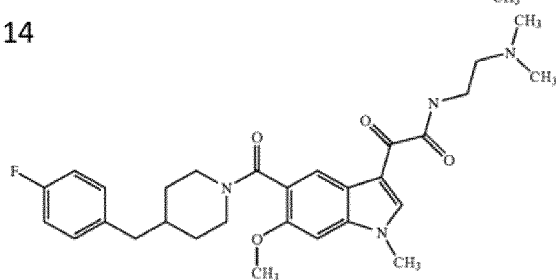
12



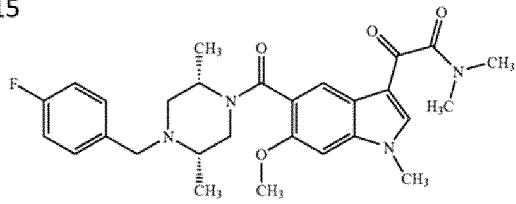
13



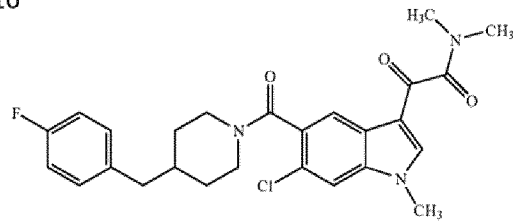
14



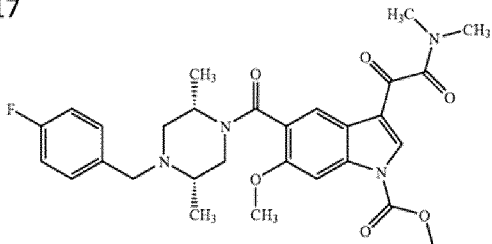
15



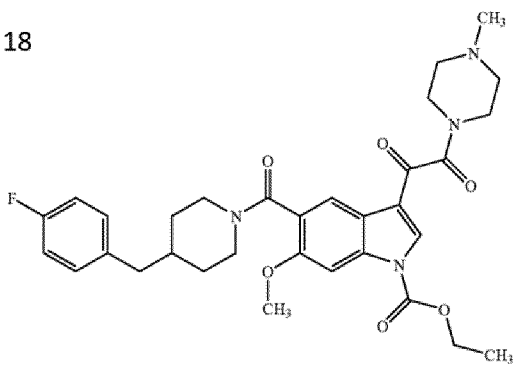
16



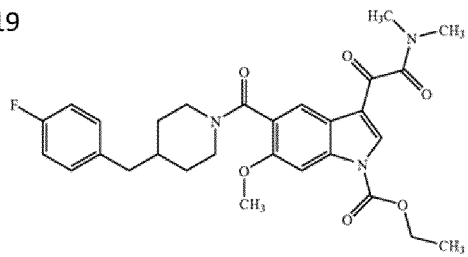
17



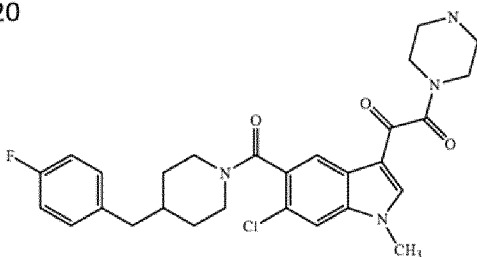
18



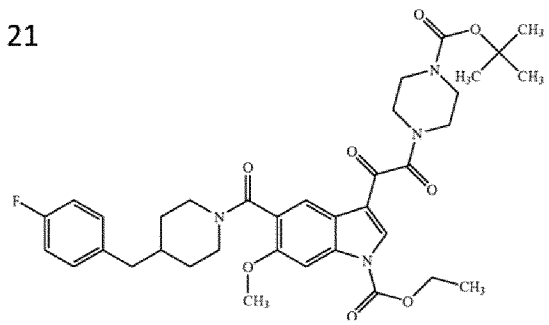
19



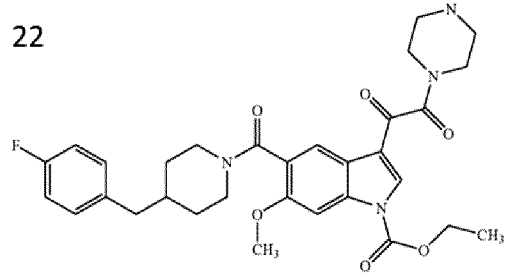
20



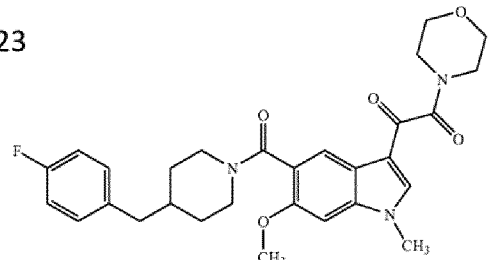
21



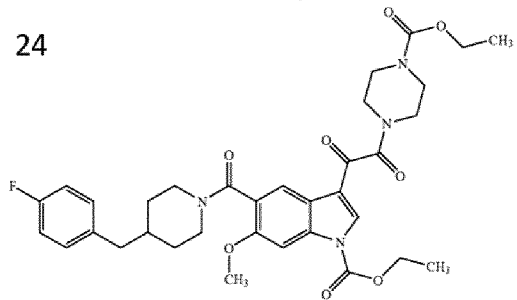
22



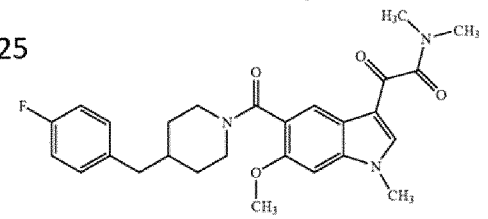
23



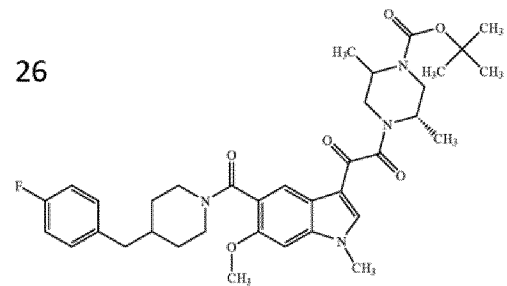
24



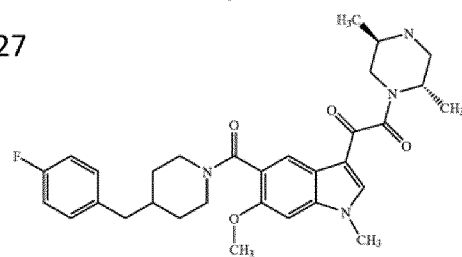
25

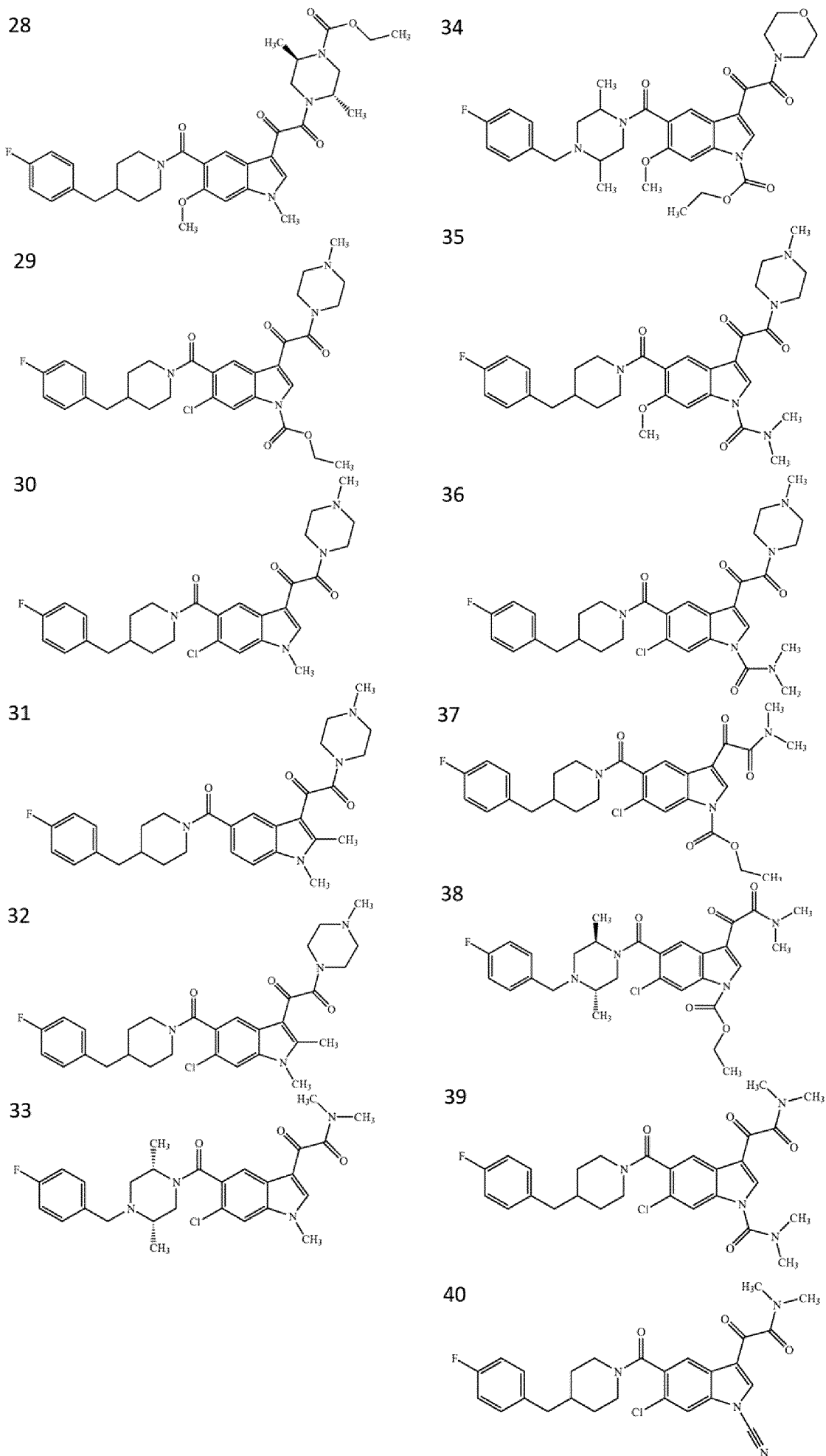


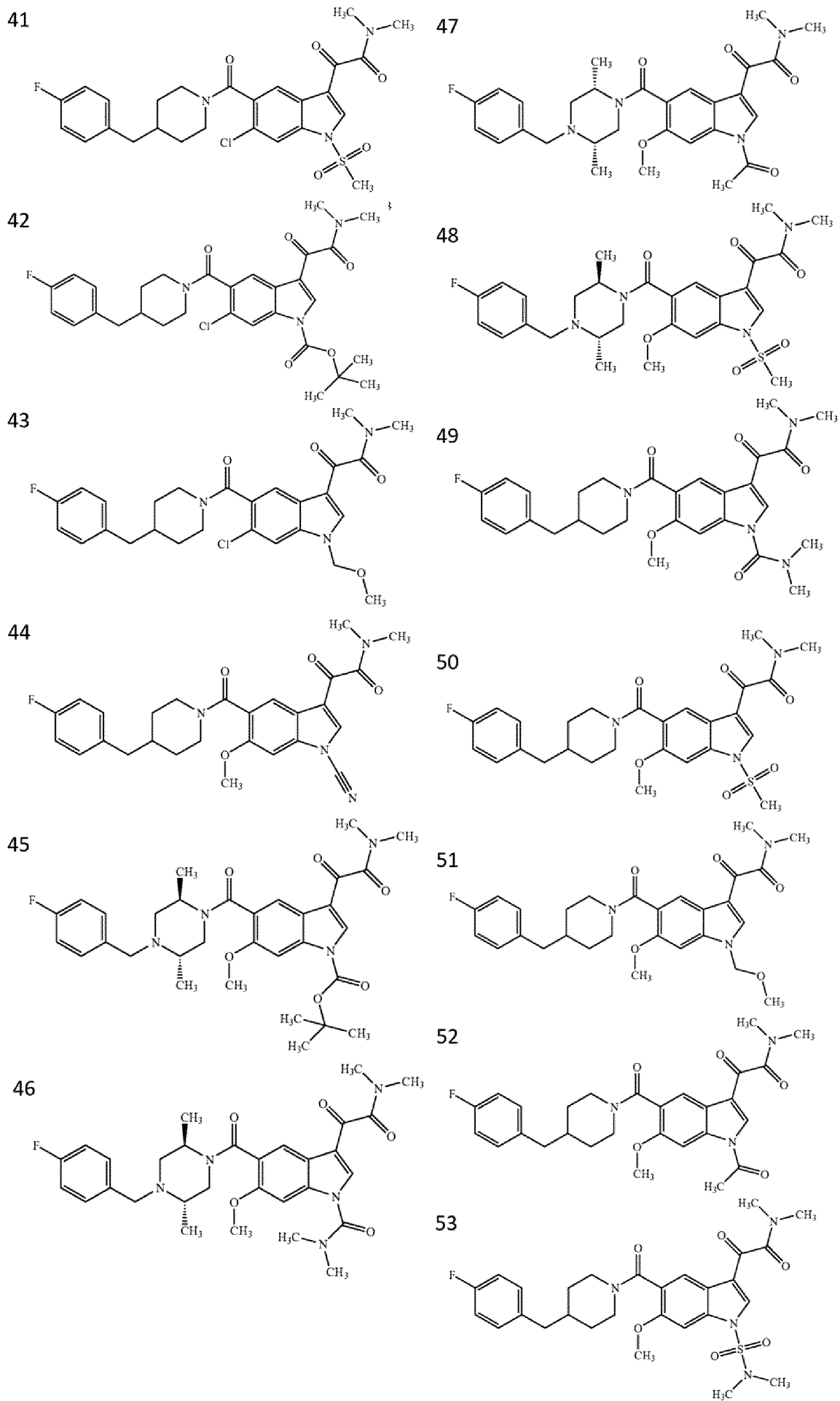
26

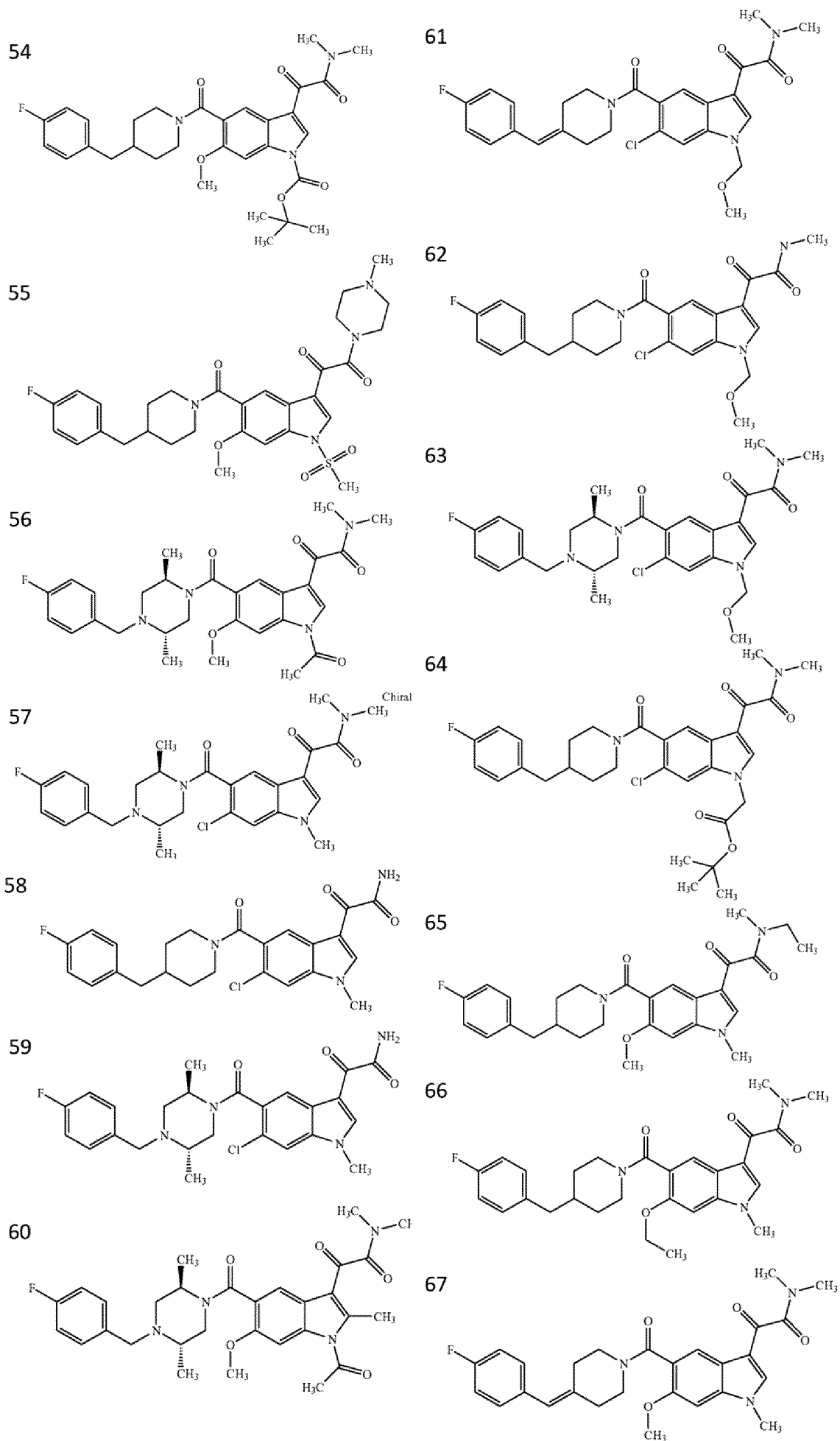


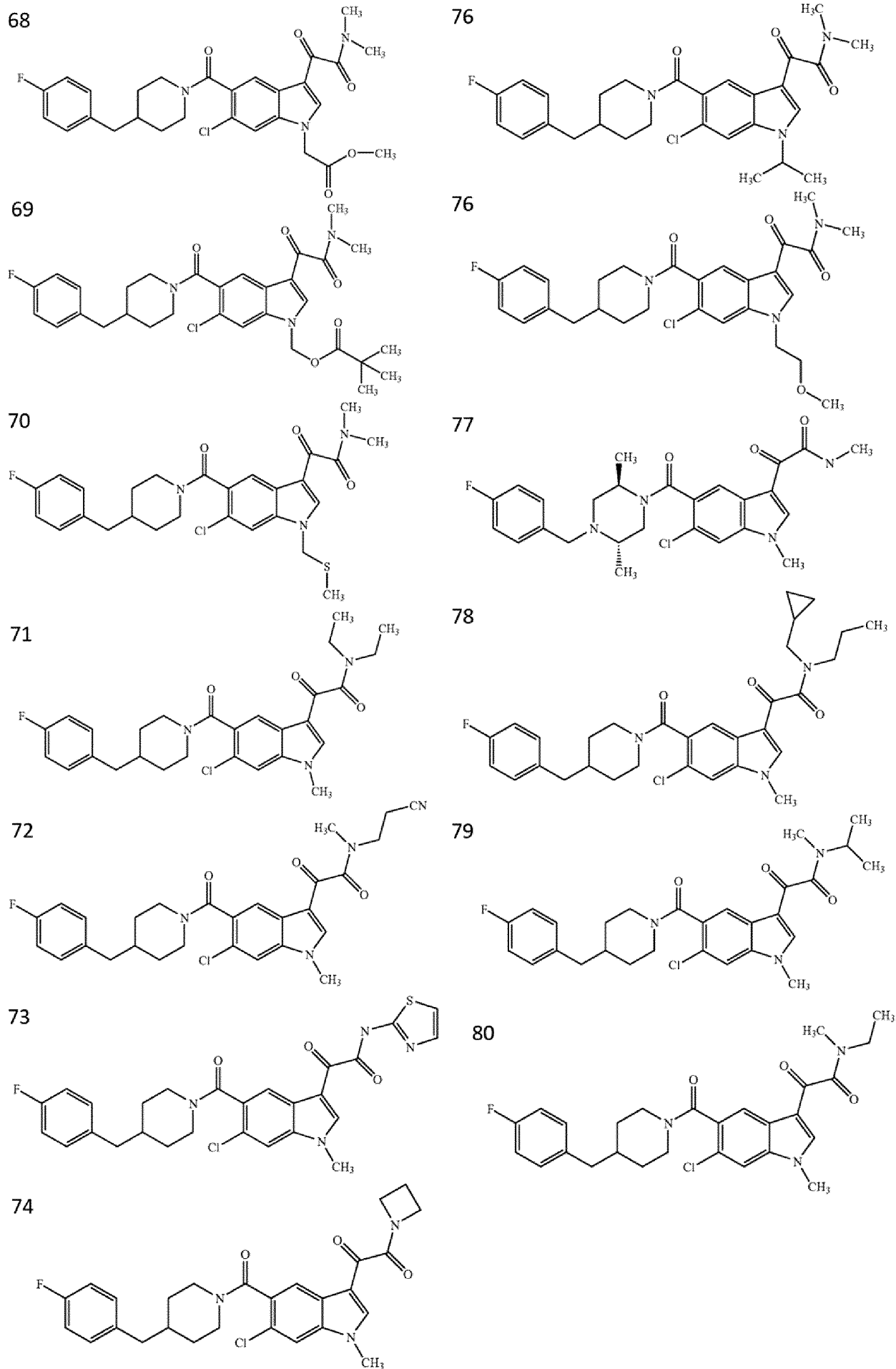
27



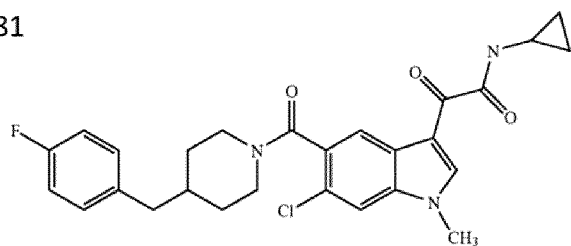




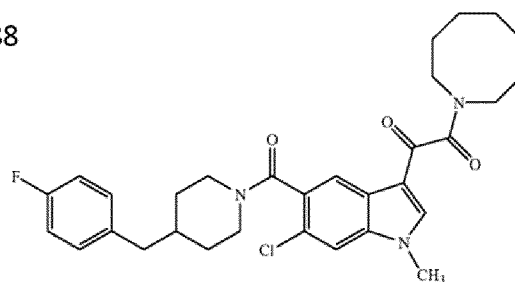




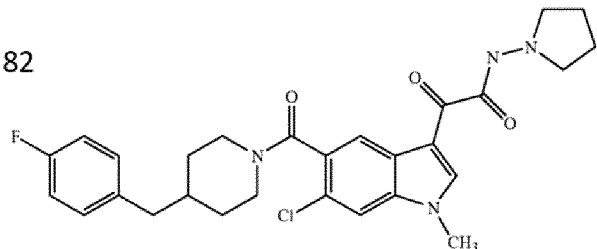
81



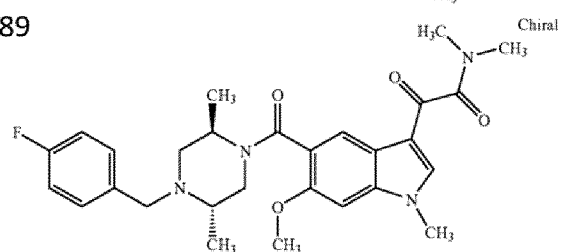
88



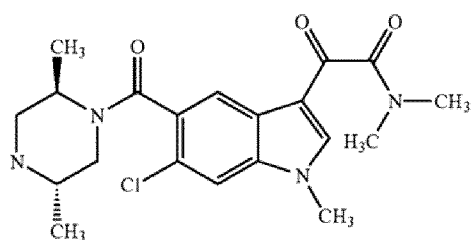
82



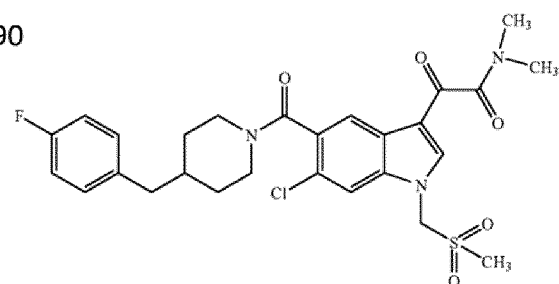
89



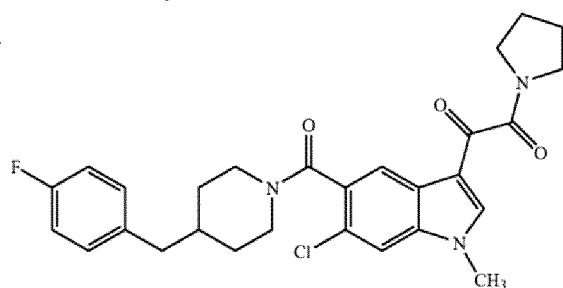
83



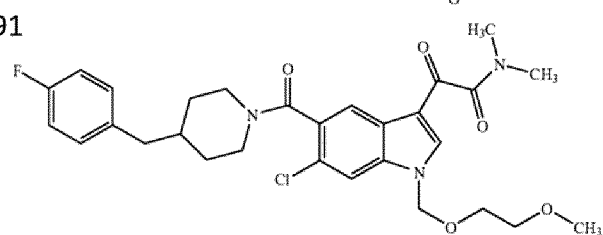
90



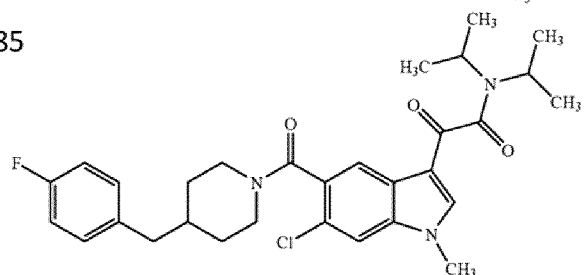
84



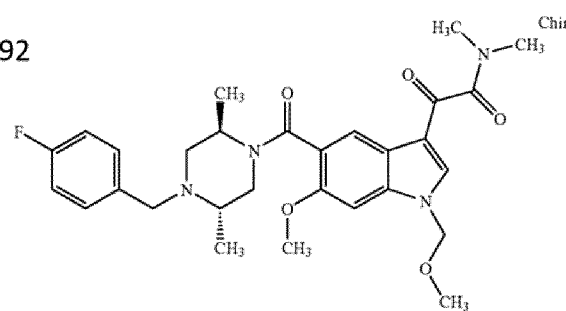
91



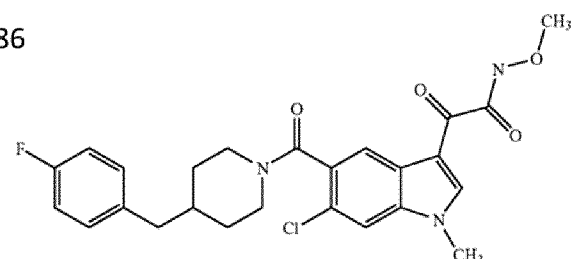
85



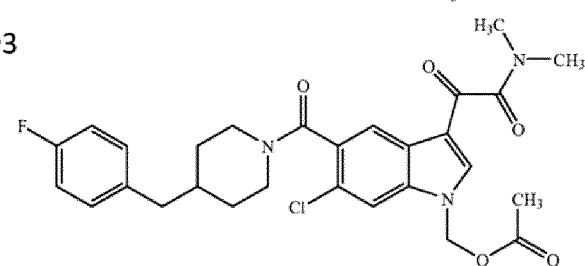
92



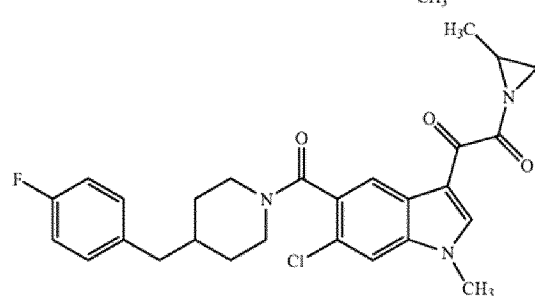
86



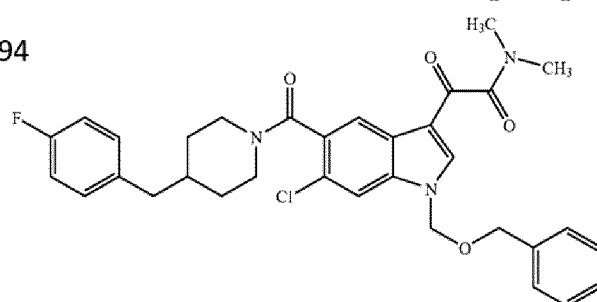
93



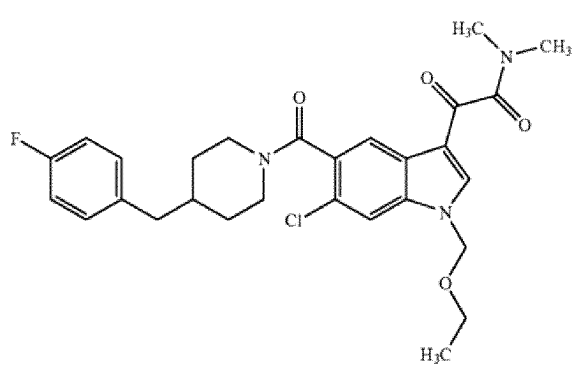
87



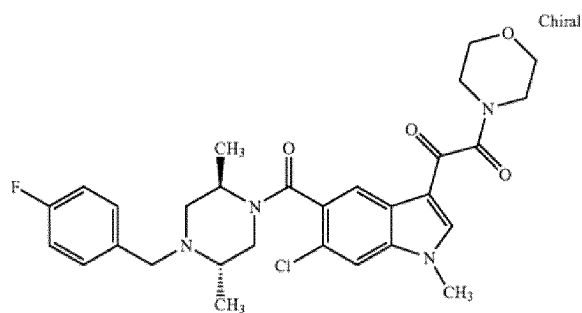
94



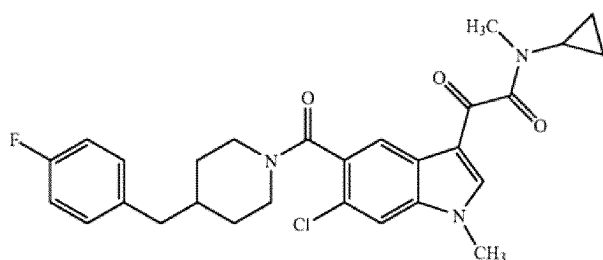
95



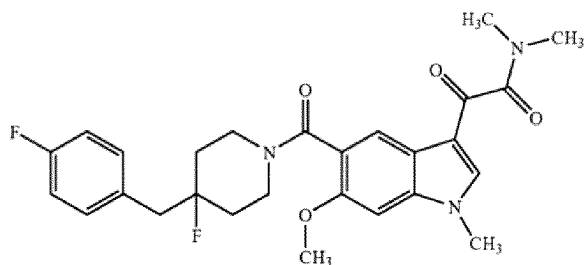
96



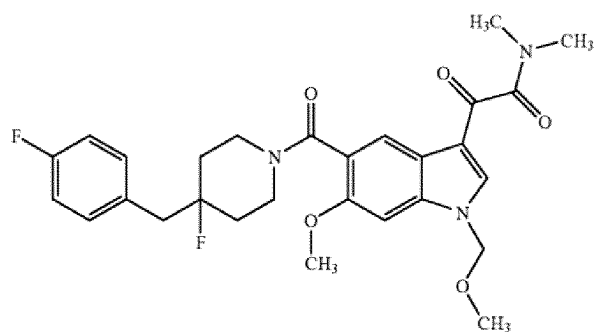
97



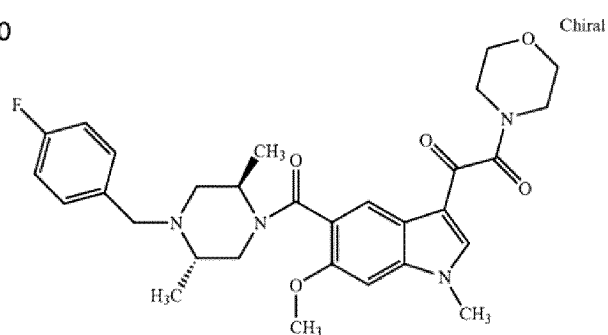
98



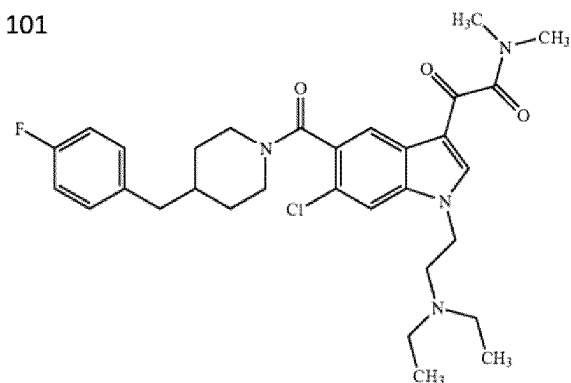
99



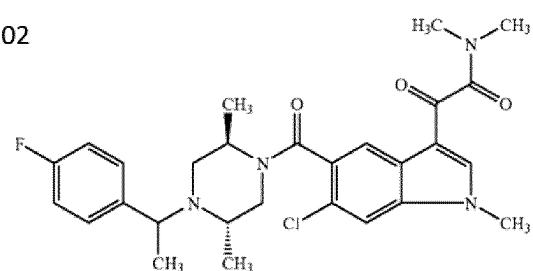
100



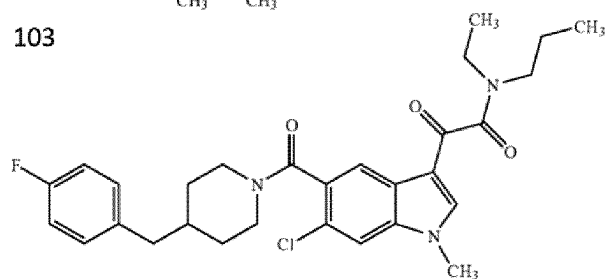
101



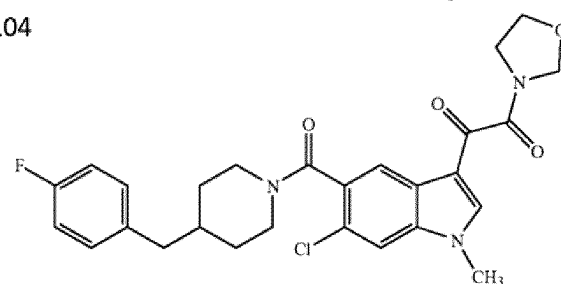
102



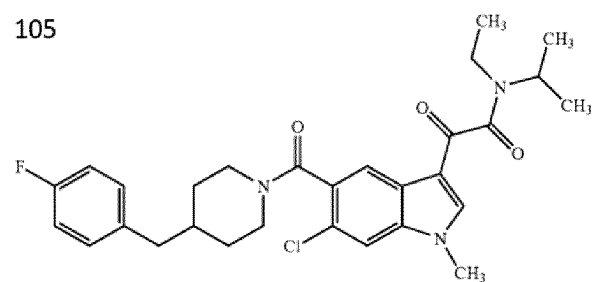
103



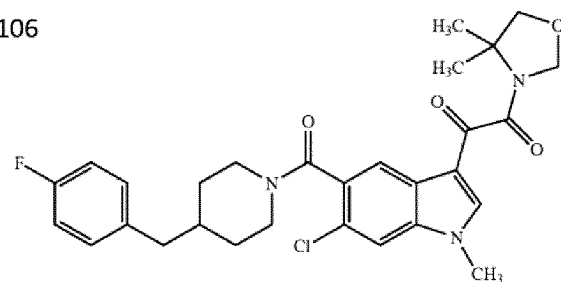
104



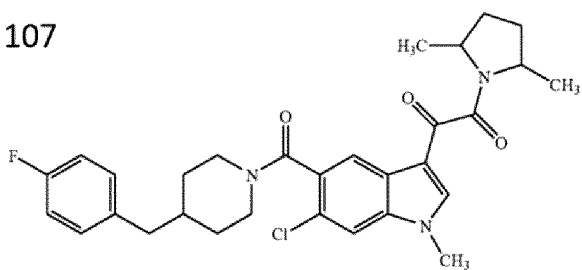
105



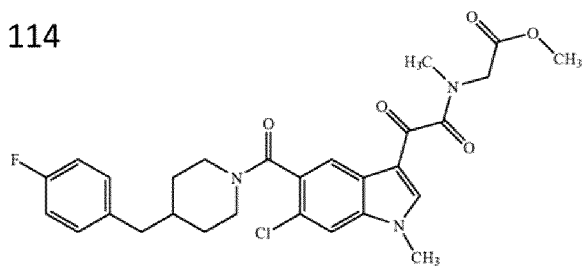
106



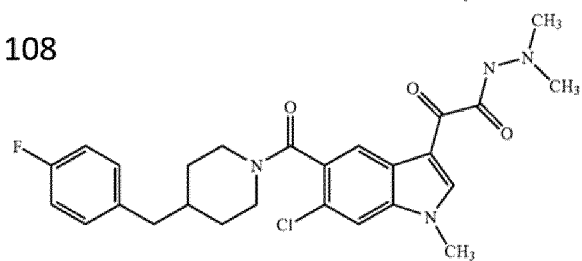
107



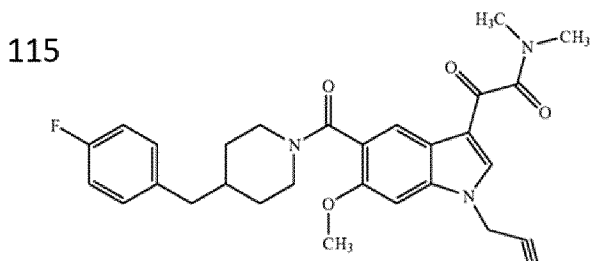
114



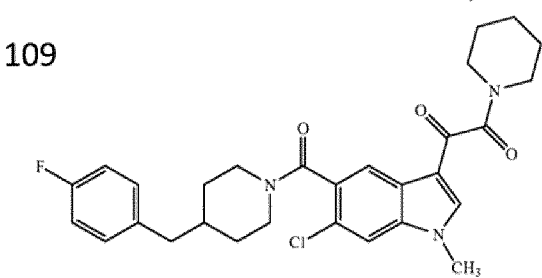
108



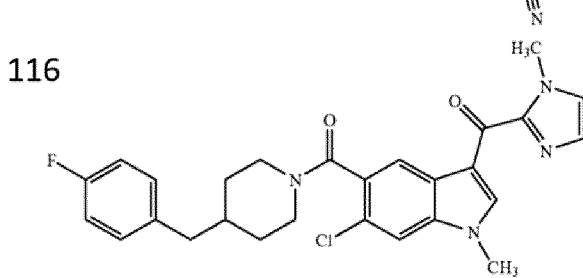
115



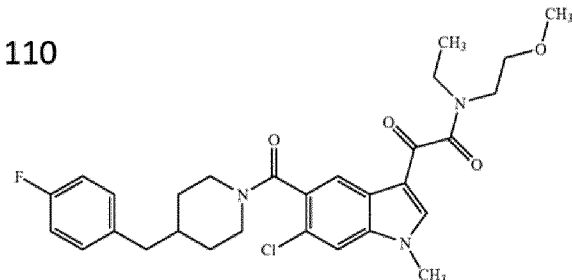
109



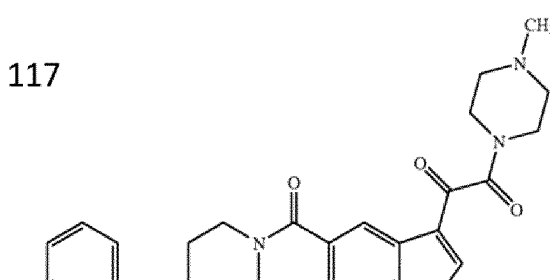
116



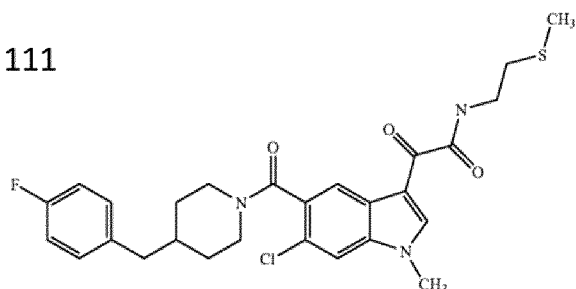
110



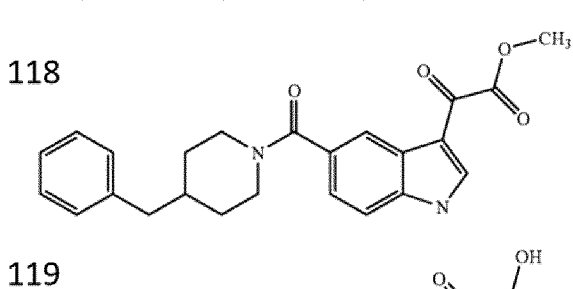
117



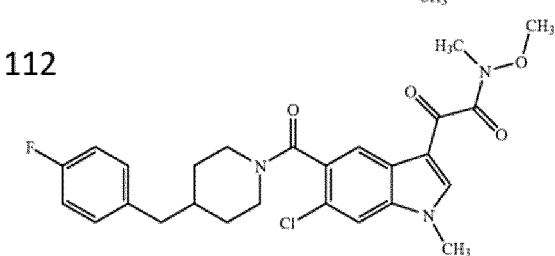
111



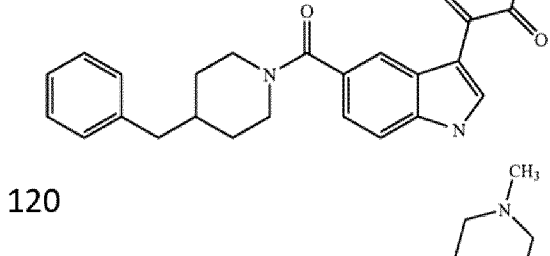
118



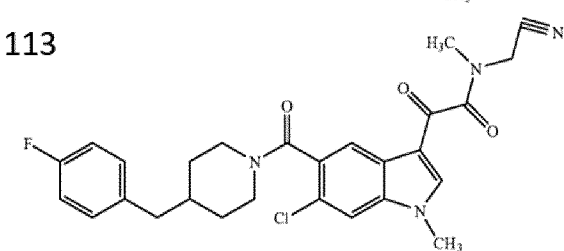
112



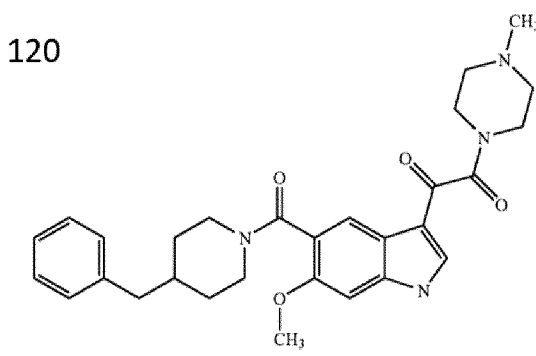
119

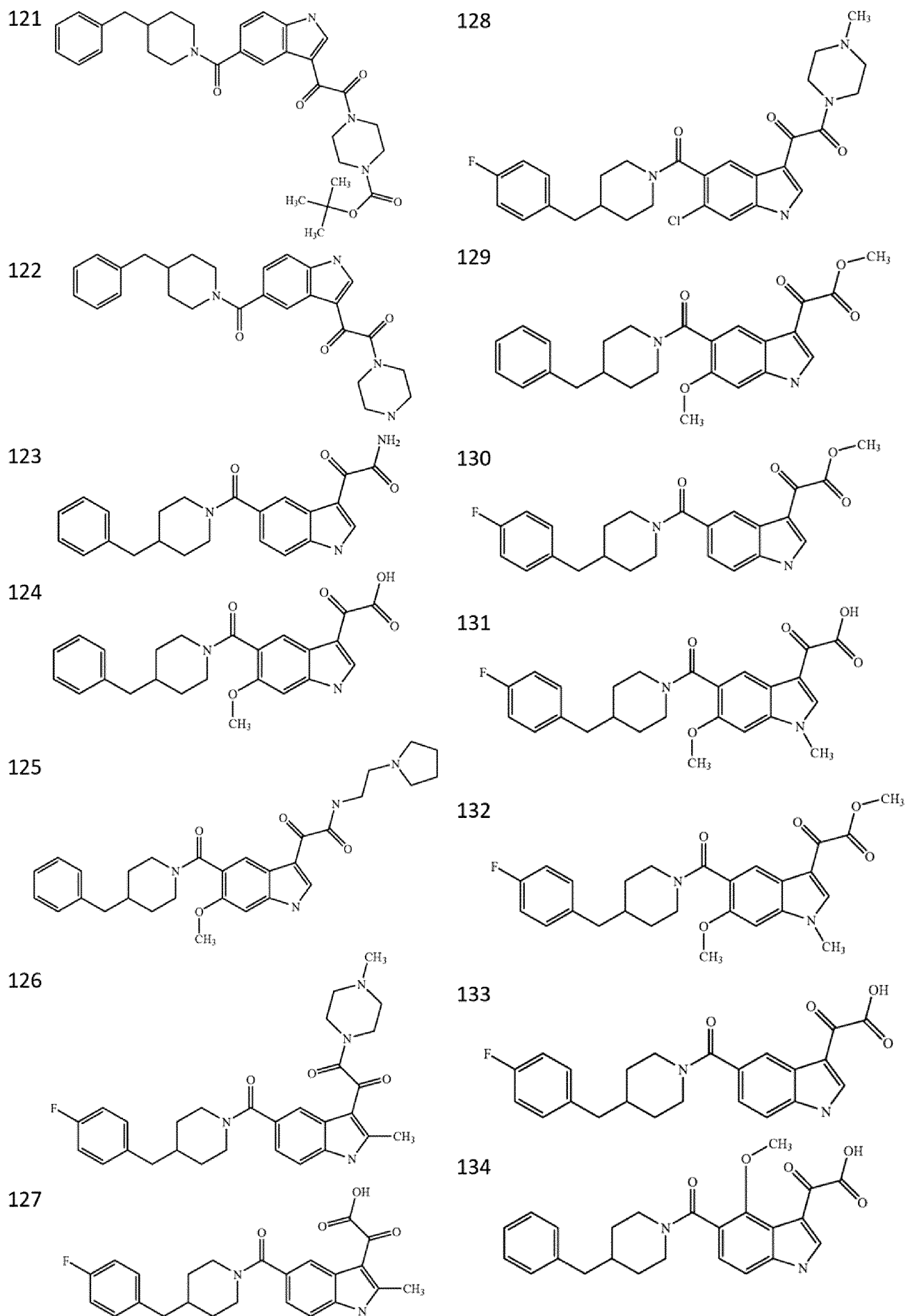


113

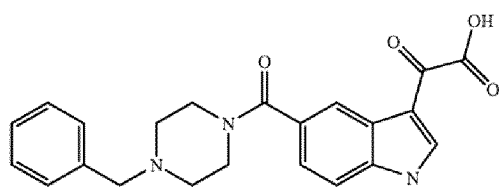


120

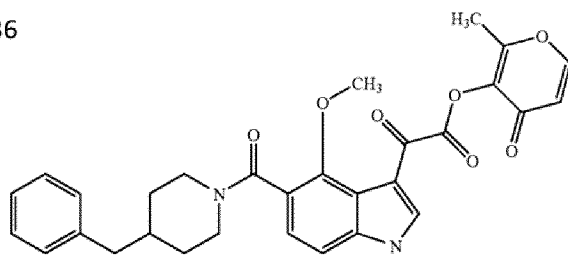




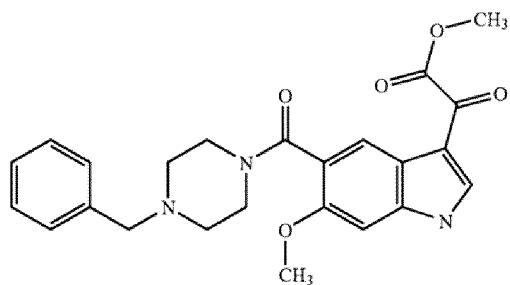
135



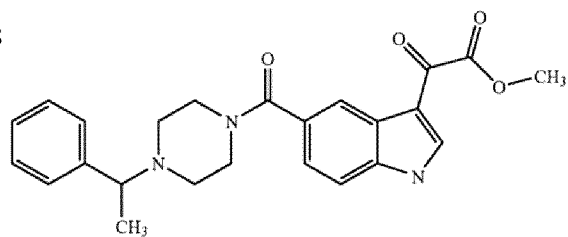
136



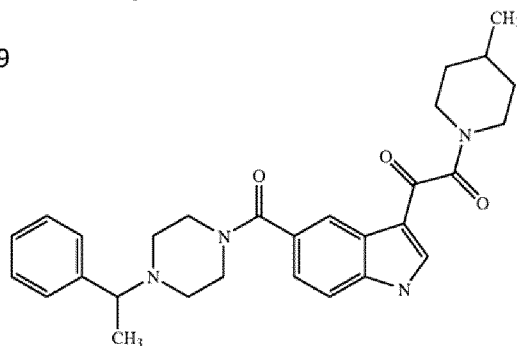
137



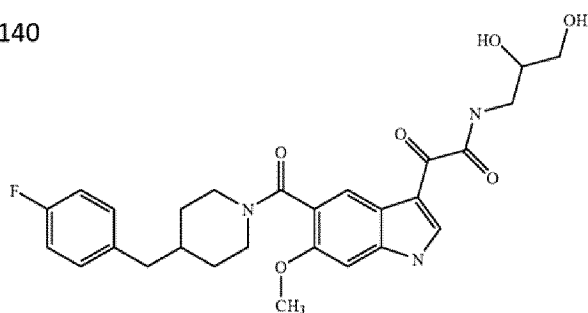
138



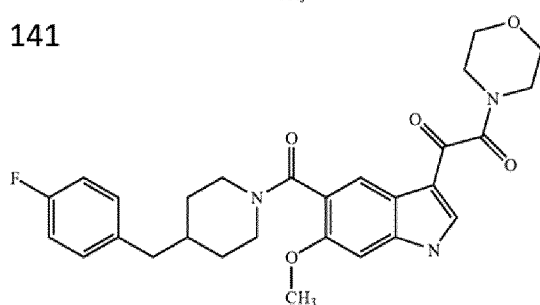
139



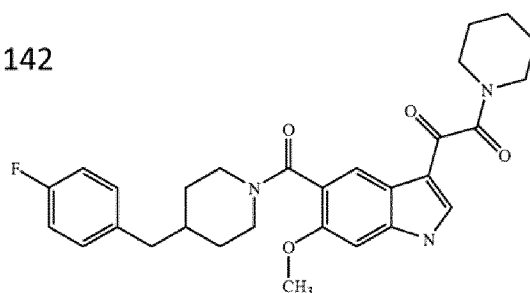
140



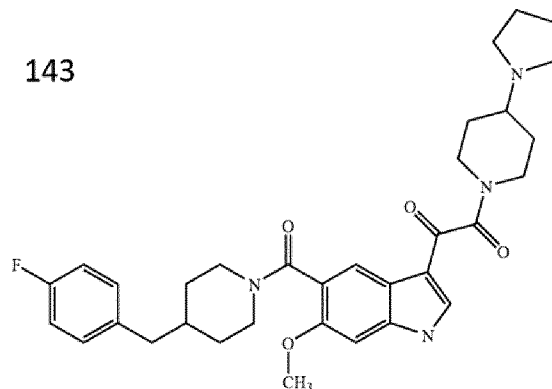
141



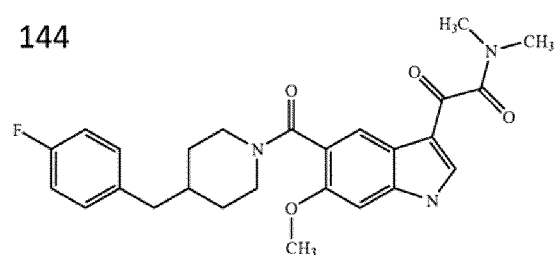
142



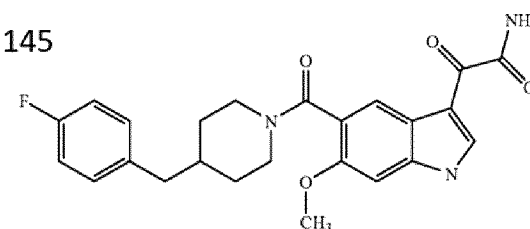
143



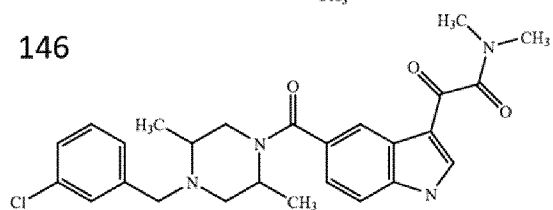
144



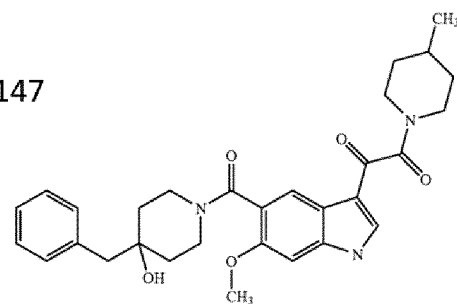
145



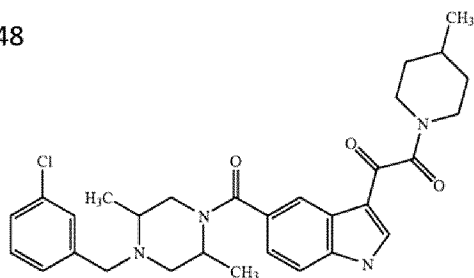
146



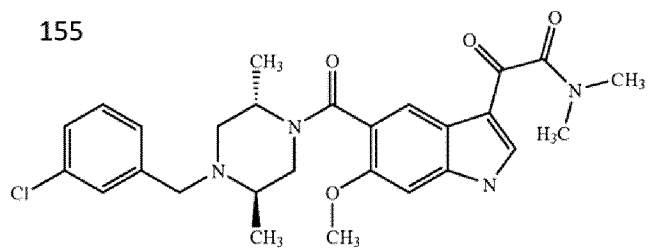
147



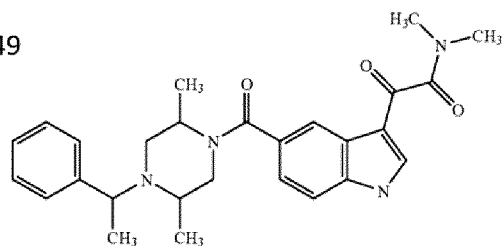
148



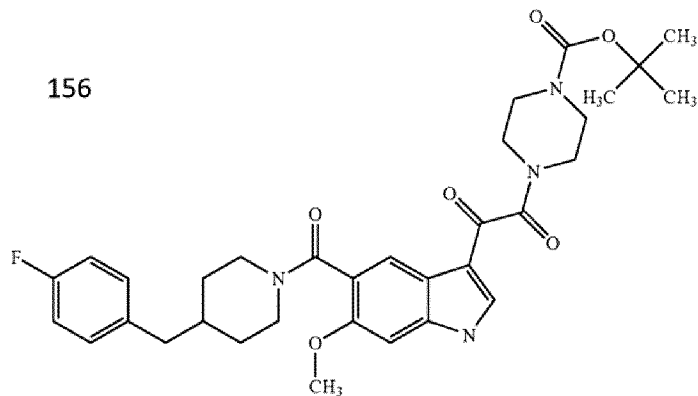
155



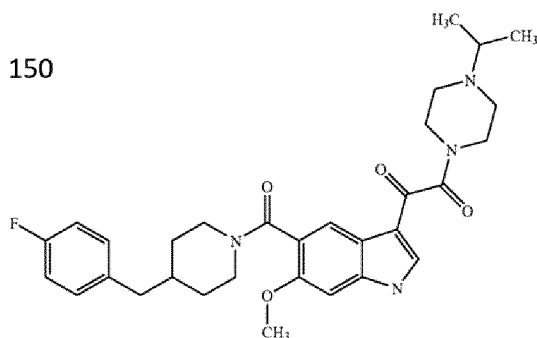
149



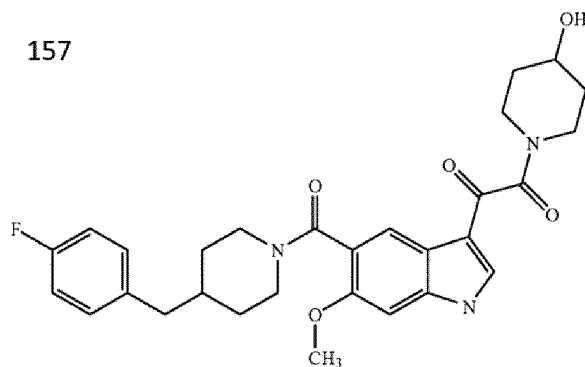
156



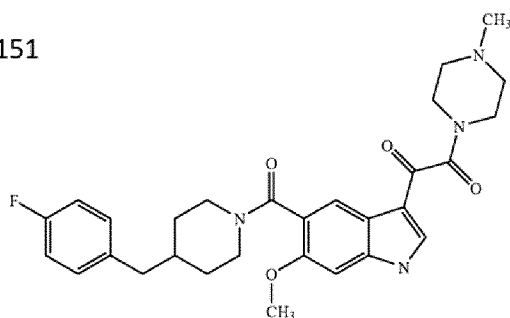
150



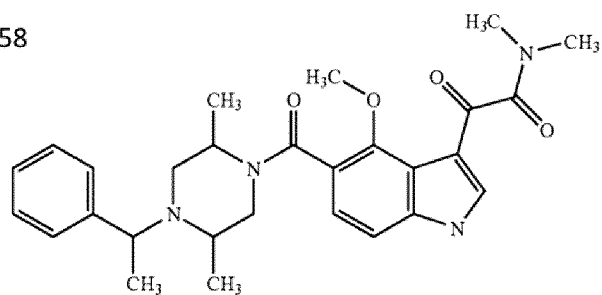
157



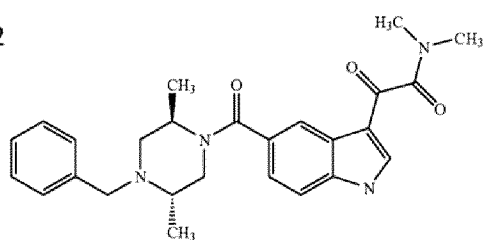
151



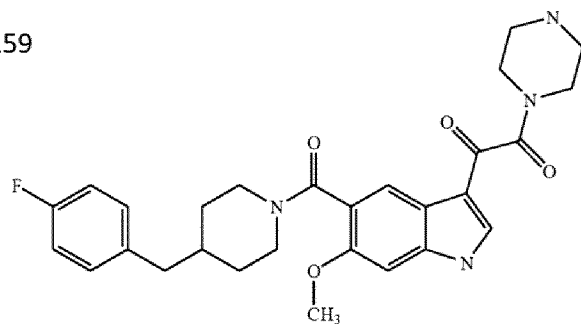
158



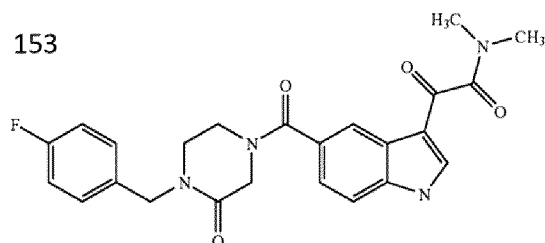
152



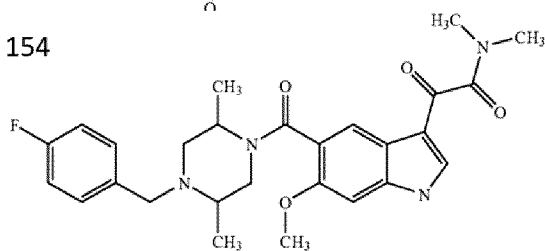
159



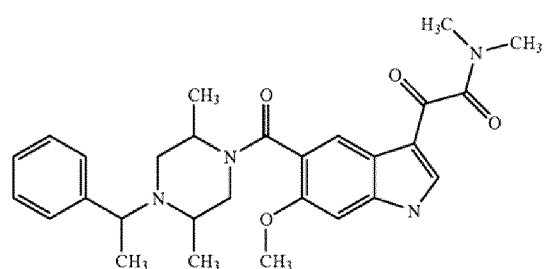
153



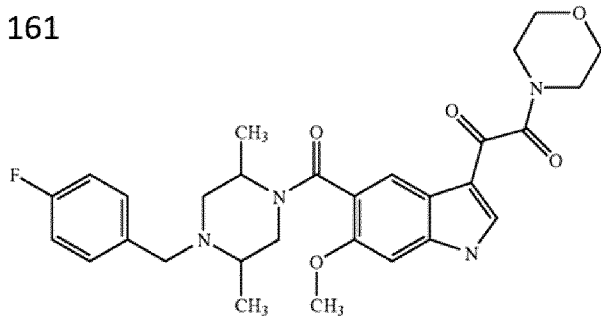
154



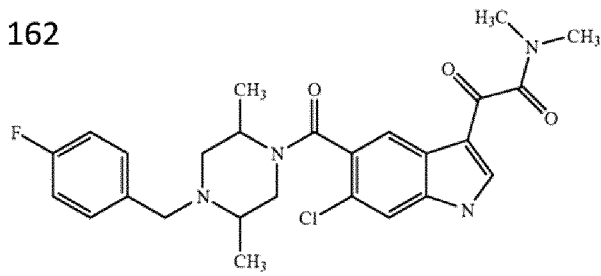
160



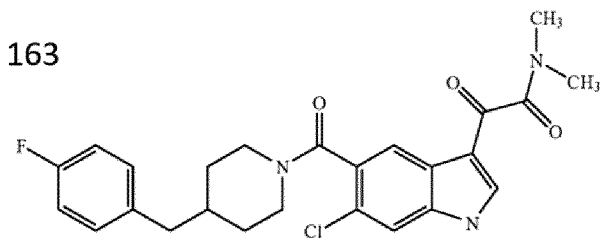
161



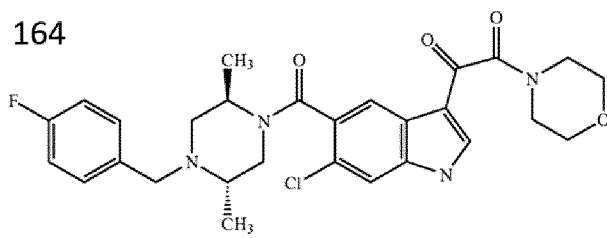
162



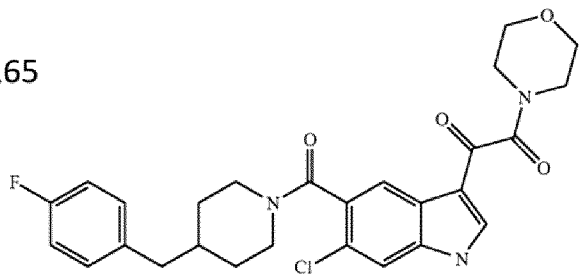
163



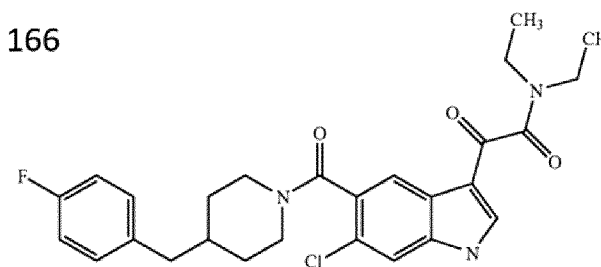
164



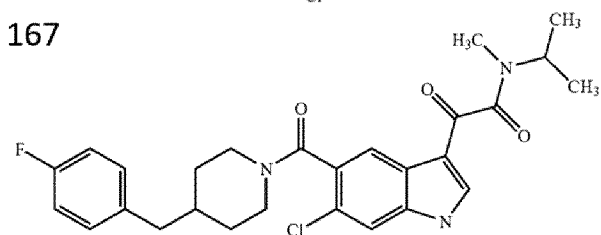
165



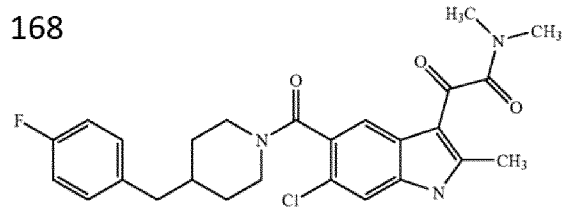
166



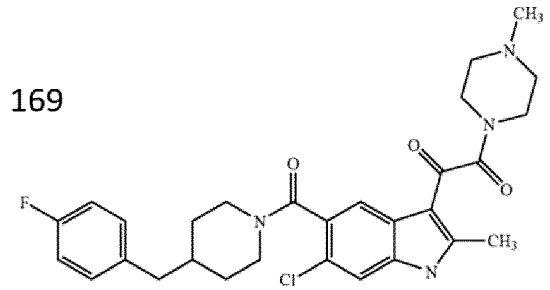
167



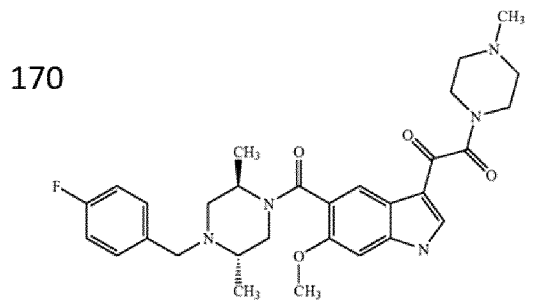
168



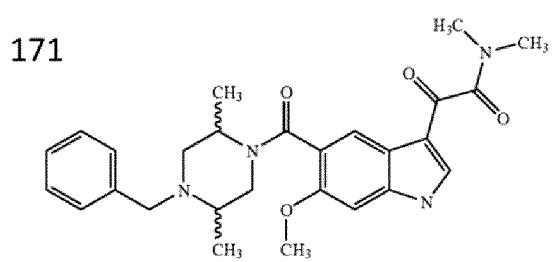
169



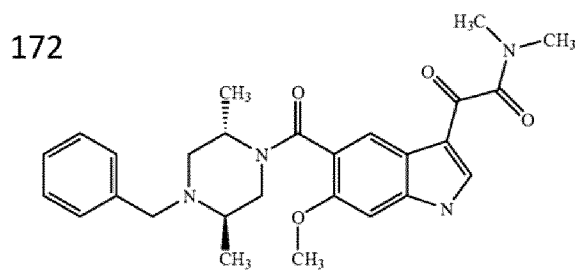
170



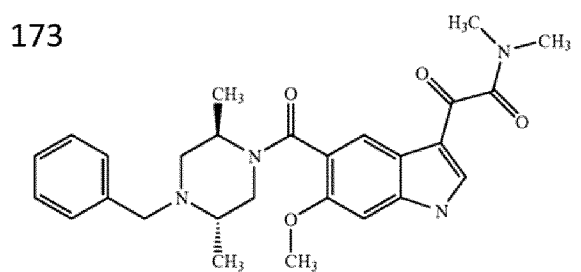
171



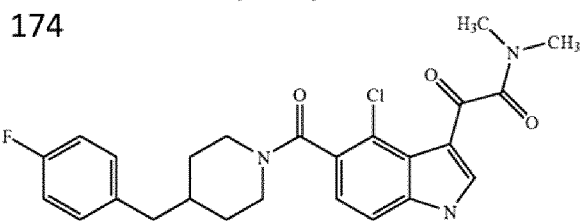
172



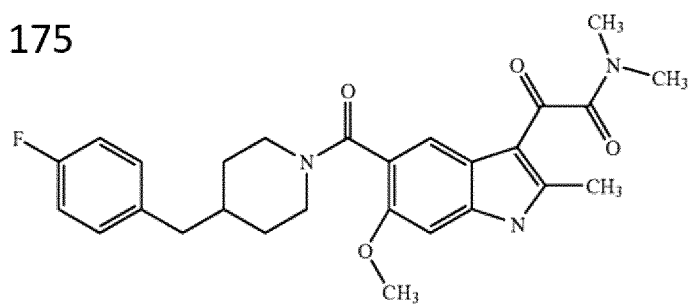
173



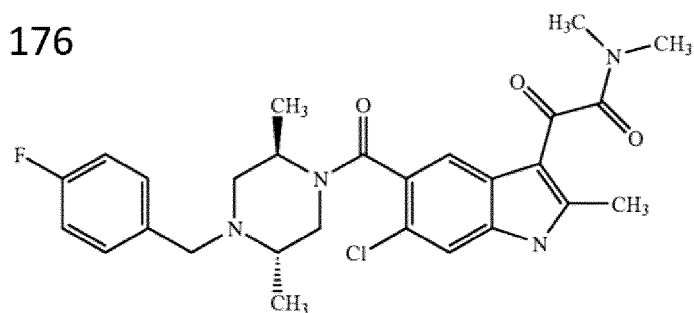
174



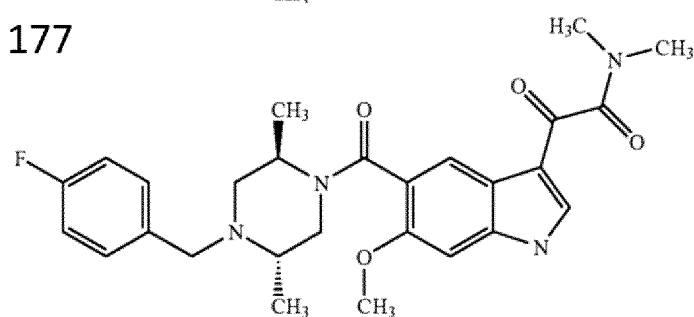
175



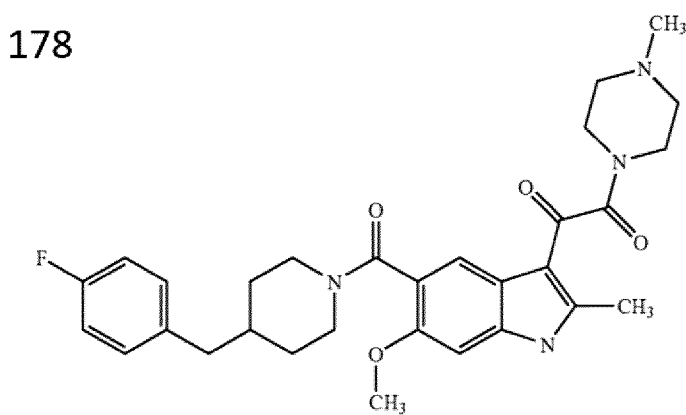
176



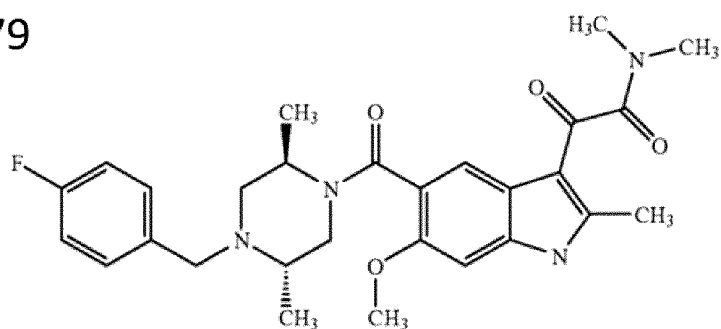
177



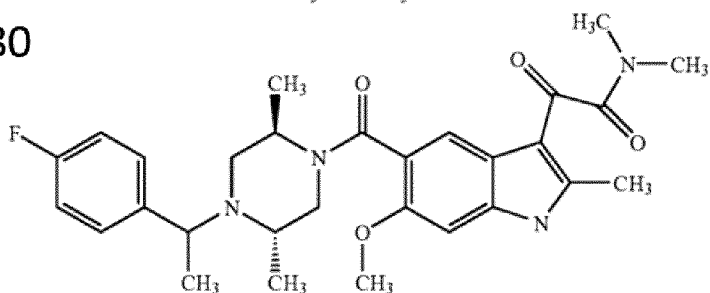
178



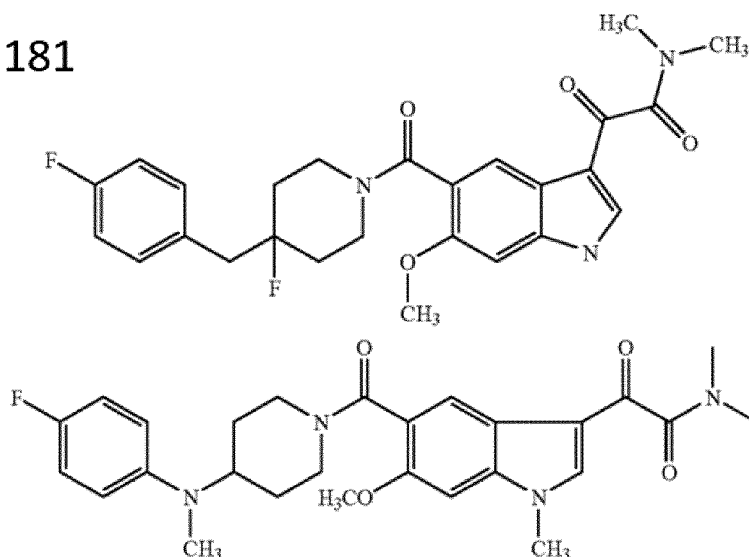
179



180



181



[00902] Согласно одному варианту реализации предложен 2-(6-хлор-5-((2R,5S)-4-(4-фторбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбонил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-N, N-диметил-2-оксоацетамид («SCIO-469»), формула VI'.

Определения рода VII

[00903] В настоящем документе термин «алкил», «алкенил» и «алкинил» включают прямолинейные и разветвленные, а также циклические моновалентные заместители. Примеры включают метил, этил, изобутил, циклогексил, циклопентилэтил, 2-пропенил, 3-бутинил и т.п. Как правило, указанные алкильные, алкенильные и алкинильные заместители содержат 1-10С (алкил) или 2-10С (алкенил или алкинил). Предпочтительно, они содержат 1-6С (алкил) или 2-6С (алкенил или алкинил). Гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил имеют аналогичные определения, но могут содержать 1-2 гетероатома O, S или N или их комбинации в составе остатков остова.

[00904] В настоящем документе «ацил» включает определения алкила, алкенила, алкинила и родственных гетероформ, сопряженных с дополнительным остатком

посредством карбонильной группы.

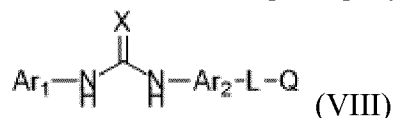
[00905] «Ароматический» фрагмент относится к моноциклическому или конденсированному бициклическому фрагменту, такому как фенил или нафтил; «гетероароматический» также относится к моноциклическим или конденсированным бициклическим кольцевым системам, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из O, S и N. Включение гетероатома позволяет включать 5-членные кольца, а также 6-членные кольца. Соответственно, типичные ароматические системы включают пиридил, пиримидил, индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, изохинолил, хинолил, бензотиазолил, бензофуранил, тиенил, фурил, пирролил, тиазолил, оксазолил, имидазолил и т.п. Любая моноциклическая или конденсированная кольцевая бициклическая система, обладающая характеристиками ароматичности в смысле распределения электронов по кольцевой системе, включена в указанное определение. Как правило, кольцевые системы содержат 5-12 атомов- членов кольца.

[00906] Аналогичным образом, «арилалкил» и «гетероалкил» относятся к ароматическим и гетероароматическим системам, которые сопряжены с другим остатком через углеродную цепь, в том числе замещенные или незамещенные, насыщенные или ненасыщенные углеродные цепи, как правило, с 1-6C. Указанные углеродные цепи могут также включать карбонильную группу, придающую им, соответственно, способность обеспечивать заместители в виде ацильного фрагмента.

Описание рода VIII

[00907] Соединения рода VIII могут быть получены в соответствии с описанием в US 6319921, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00908] Род VIII характеризуется соединениями формулы VIII:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями,

где

Ar₁ представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним или более из R₁, R₂ или R₃;

Ar₂ представляет собой фенил, нафтилхинолин, изохинолин, тетрагидронафтил, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин, бензимидазол, бензофуран, инданил, инденил или индол, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами R₂;

L представляет собой C₁₋₁₀ насыщенную или ненасыщенную разветвленную или неразветвленную углеродную цепь;

где одна или более метиленовых групп необязательно независимо заменены на O, N или S; и

где соединяющая группа необязательно замещена 0-2 оксо-группами и одним или более C₁₋₄ разветвленным или неразветвленным алкилом, который может быть замещен

одним или более атомами галогена;

Q выбран из группы, состоящей из:

а) пиридина, пиримидина, пиридазина, имидазола, бензимидазола, оксазо[4,5-b]пиридина и имидазо[4,5-b]пиридина, которые необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксид, моно- или ди- $(C_{1-3}$ алкил)амино, C_{1-6} алкил-S(O)_m и фениламино, где фенильное кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

б) морфолина, тиоморфолина, тиоморфолина сульфоксида, тиоморфолина сульфона, пиперидина, пиперидинона и тетрагидропиримидона, которые необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксид-, моно- или ди- $(C_{1-3}$ алкил)амино- C_{1-3} алкила, фениламино- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила;

R₁ выбран из группы, состоящей из:

а) C_{3-10} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, и необязательно замещен 1-3 фенильными, нафтильными или гетероциклическими группами, выбранными из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила; каждый такой фенил, нафтил или гетероцикл, выбранный из группы, описанной выше в настоящем документе, замещен 0-5 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, C_{3-8} циклоалкила, C_{5-8} циклоалкенила, гидроксид, циано, C_{1-3} алкилокси, который необязательно частично или полностью галогенирован, $NH_2C(O)$ и ди (C_{1-3}) алкиламинокарбонила;

б) C_{3-7} циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила и бициклогептанила, которые могут необязательно быть частично или полностью галогенированы и необязательно быть замещены 1-3 C_{1-3} алкильными группами, или аналога такой циклоалкильной группы, где одна или более кольцевых метиленовых групп заменена группами, независимо выбранными из O, S, CHOH, >C=O, >C=S и NH;

с) C_{3-10} разветвленного алкенила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован и необязательно замещен 1-3 C_{1-5} разветвленными или неразветвленными алкильными, фенильными, нафтильными или гетероциклическими группами, где каждая такая гетероциклическая группа независимо выбрана из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила, и каждая такая фенильная, нафтильная или гетероциклическая группа замещена 0-5 группами, выбранными из галогена, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, циклопропила, циклобутила,

циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила и бициклогептанила, гидроксид, циано, C_{1-3} алкилокси, который необязательно частично или полностью галогенирован, $NH_2C(O)$, моно- или ди(C_{1-3})алкиламинокарбонила;

d) C_{5-7} циклоалкенила, выбранного из группы, состоящей из циклопентенила, циклогексенила, циклогексадиенила, циклогептенила, циклогептадиенила, бициклогексенила и бициклогептенила, где циклоалкенильная группа может необязательно быть замещена 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

e) циано; и,

f) метоксикарбонила, этоксикарбонила и пропоксикарбонила;

R_2 выбран из группы, состоящей из:

a) C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, ацетила, ароила, C_{1-4} разветвленного или неразветвленного алкокси, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, галогена, метоксикарбонила и фенилсульфонила;

R_3 выбран из группы, состоящей из:

a) фенильной, нафтильной или гетероциклической группы, выбранной из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, тетрагидрофурила, изоксазолила, изотиазолила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензпиразолила, бензотиофуранила, циннолинила, птеридинила, фталазинила, нафтипиридинила, хиноксалинила, хиназолинила, пуридила и индазолила; где фенильная, нафтильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-5 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, фенила, нафтила, гетероцикла, выбранного из группы, описанной выше в настоящем документе, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, циклопропила, циклобутила, циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила, бициклогептанила, фенил- C_{1-5} алкила, нафтил- C_{1-5} алкила, галогена, гидроксид, циано, C_{1-3} алкилокси группы, которая может необязательно быть частично или полностью галогенирована, фенилокси, нафтилокси, гетероарила, где указанный гетероциклический фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, нитро, amino, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламино, фениламино, нафтиламино, гетероциклиламино,

где гетероциклильный фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, $NH_2C(O)$, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламинокарбонила, C_{1-5} алкил- $C(O)$ - C_{1-4} алкила, amino- C_{1-5} алкила, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламино- C_{1-5} алкила, amino- $S(O)_2$, ди-(C_{1-3})алкиламино- $S(O)_2$, R_4 - C_{1-5} алкила, R_5 - C_{1-5} алкокси, R_6 - $C(O)$ - C_{1-5} алкила и R_7 - C_{1-5} алкил(R_8)N;

b) конденсированного арила, выбранного из группы, состоящей из бензоциклобутанила, инданила, инданила, дигидронафтила, тетрагидронафтила, бензоциклогептанила и бензоциклогептенила, или конденсированного гетероциклила,

выбранного из группы, состоящей из циклопентенопиридина, циклогексанопиридина, циклопентаноимидазина, циклогексаноимидазина, циклопентаноимидазола, циклогексаноимидазола, циклопентаноизохинолина, циклогексаноизохинолина, циклопентаноиндола, циклогексаноиндола, циклопентанобензимидазола, циклогексанобензимидазола, циклопентанобензоксазола, циклогексанобензоксазола, циклопентанотиофена и циклогексанотиофена,

где конденсированный арил или конденсированное гетероциклическое кольцо замещено 0-3 группами, независимо выбранными из фенила, нафтила и гетероциклила, выбранных из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиазолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, галогена, циано, C_{1-3} алкилоксигруппы, необязательно частично или полностью галогенированной, фенилокси, нафтилокси, гетероциклилокси, где гетероциклический фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, нитро, amino, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламино, фениламино, нафтиламино, гетероциклиламино,

где гетероциклический фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, $NH_2C(O)$, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламинокарбонила, C_{1-4} алкил- $OC(O)$, C_{1-5} алкил- $C(O)-C_{1-4}$ разветвленного или неразветвленного алкила, amino- C_{1-5} алкила, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламино- C_{1-5} алкила, R_9-C_{1-5} алкила, $R_{10}-C_{1-5}$ алкокси, $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ алкила и $R_{12}-C_{1-5}$ алкил $(R_{13})N$;

с) циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила и бициклогептанила,

где циклоалкил необязательно частично или полностью галогенирован и может, необязательно, быть замещен 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

d) C_{5-7} циклоалкенила, выбранного из группы, состоящей из циклопентенила, циклогексенила, циклогексаденила, циклогептенила, циклогептаденила, бициклогексенила и бициклогептенила,

где циклоалкенильная группа необязательно замещена 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

e) ацетила, ароила, алкоксикарбонилалкила или фенилсульфонила; и

f) C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован; или R_1 и R_2 объединены с образованием конденсированного фенильного или пиридинильного кольца;

каждый из R_8 и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован;

каждый R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ независимо выбран из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина, имидазола и тетразола;

m=0, 1 или 2; и

X=O или S.

[00909] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода VIII выбран из следующих:

[00910] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00911] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(цис-2,6-диметилморфолин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00912] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(транс-2,6-диметилморфолин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00913] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-(метоксиметилеморфолин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил)-мочевина;

[00914] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00915] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(морфолин-4-ил)-2-метилэтокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00916] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(морфолин-4-ил)-1-метилэтокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00917] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-тиоморфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00918] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(1-оксотiomорфолин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00919] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)-3-метилнафтален-1-ил]-мочевина;

[00920] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиперидин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00921] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00922] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-тиазолидин-3-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00923] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(морфолин-4-ил-карбонилохо)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00924] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(тетрагидропиран-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00925] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(N-метил-2-метоксиэтиламино)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

[00926] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(1-оксо-тетрагидротиофен-3-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

- [00927] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-морфолин-4-илпропил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00928] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(морфолин-4-ил-метил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00929] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-тиазолидин-3-илпропил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00930] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(тетрагидропиран-2-ил-окси)пропил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00931] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-ил-этил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00932] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-ил-этенил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00933] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(морфолин-4-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00934] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(тетрагидропиран-2-ил-окси)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00935] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(метоксиметилокси)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00936] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(морфолин-4-ил)-3-метилпропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00937] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(морфолин-4-ил)-3,3-диметилпропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00938] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(тетрагидропиран-2-ил-окси)бутин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00939] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(фуран-2-илкарбонилокси)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00940] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(пиперидин-1-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00941] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(2-метоксиметилморфолин-4-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00942] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(пиридин-4-ил-метокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00943] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00944] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-пиридин-4-ил-пропокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00945] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-имидазол-1-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00946] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-бензимидазол-1-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

- [00947] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(3,4-диметоксифенил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00948] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(пиридин-4-ил-метиламино)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00949] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(пиридин-4-ил-карбониламино)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00950] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(морфолин-4-ил-ацетамидо)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00951] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(пиридин-3-ил-метиламино)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00952] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(пиридин-3-ил-карбониламино)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00953] 1-[5-изопропил-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00954] 1-[5-(Тетрагидропиран-3-ил)-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00955] 1-[5-циклогексил-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00956] 1-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00957] 1-[5-(1-метилциклопроп-1-ил)-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00958] 1-[5-этоксикарбонил-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00959] 1-[5-(1-метилциклогекс-1-ил)-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00960] 1-[5-трет-бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00961] 1-[5-трет-бутил-2-бензил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00962] 1-[5-трет-бутил-2-(4-хлорфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00963] 1-[5-трет-бутил-2-бутил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00964] 1-[5-трет-бутил-2-(этоксикарбонилметил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00965] 1-[5-трет-бутил-2-(4-метил-3-карбамилфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00966] 1-[5-трет-бутил-2-(4-метил-3-(2-этоксикарбонилвинил)фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

- [00967] 1-[5-трет-бутил-2-(4-метил-3-(морфолин-4-ил)метилфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00968] 1-[5-трет-бутил-2-(4-метил-3-диметиламинометилфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00969] 1-[5-трет-бутил-2-(3-(2-морфолин-4-ил-этил)фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00970] 1-[5-трет-бутил-2-(3-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00971] 1-[5-трет-бутил-2-(3-диметиламинометилфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00972] 1-[5-трет-бутил-2-(4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00973] 1-[5-трет-бутил-2-(4-(3-бензилуреидо)фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00974] 1-[5-трет-бутил-2-(2-хлорпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00975] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00976] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метоксипиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00977] 1-[5-трет-бутил-2-(пиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00978] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00979] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(транс-2,6-диметилморфолин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00980] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-морфолин-4-ил-пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00981] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-диметиламинометилморфолин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00982] 1-[5-трет-бутил-2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00983] 1-[5-трет-бутил-2-циклопропил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00984] 1-[5-трет-бутил-2-(тиофен-3-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00985] 1-[5-трет-бутил-2-циклопентил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00986] 1-[5-трет-бутил-2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(тетрагидропиран-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

- [00987] 1-[5-трет-бутил-2-циклопропил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(1-оксо-тетрагидротиофен-3-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00988] 1-[5-трет-бутил-2-(тиофен-3-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридинил-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00989] 1-[5-трет-бутил-2-циклопентил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(пиридин-4-ил-метокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00990] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(пиридин-4-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00991] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(2-метиламинопиридин-4-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00992] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(1-оксо-тетрагидротиофен-3-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00993] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(тиазолидин-3-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00994] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(тетрагидропиран-4-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00995] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-метиламинопиримидин-4-ил-метокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00996] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00997] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(4-метоксибензимидазол-1-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00998] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(4-метиламинобензимидазол-1-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [00999] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001000] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-[1,8]нафтиридин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001001] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-5-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001002] 1-[5-трет-бутил-2-пиридин-3-ил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-метиламинопиримидин-4-метокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001003] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001004] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(4-метоксибензимидазол-1-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001005] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(4-метиламинобензимидазол-1-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001006] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-имидазо[4,5*b*]пиридин-1-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

- [001007] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-[1,8]нафтиридин-4-ил)этоксинафтаден-1-ил]-мочевина;
- [001008] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-5-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001009] 1-[5-трет-бутил-2-циклопропил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-метиламинопиримидин-4-ил-метокси)нафтаден-1-ил]-мочевина;
- [001010] 1-[5-трет-бутил-2-циклопропил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001011] 1-[5-трет-бутил-2-циклопропил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(4-метоксибензимидазол-1-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001012] 1-[5-трет-бутил-2-циклопропил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(4-метиламинобензимидазол-1-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001013] 1-[5-трет-бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001014] 1-[5-трет-бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-[1,8]нафтиридин-4-ил)этоксинафтаден-1-ил]-мочевина;
- [001015] 1-[5-трет-бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-5-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина
- [001016] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001017] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(*cis*-2,6-диметилморфолин-4-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001018] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-диметилморфолин-4-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001019] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(2-(метоксиметил)морфолин-4-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001020] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001021] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(морфолин-4-ил)-2-метилэтоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001022] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(морфолин-4-ил)-1-метилэтоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001023] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-тиоморфолин-4-ил-этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001024] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(1-оксотiomорфолин-4-ил)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;
- [001025] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этоксинафтаден-1-ил)-3-метилнафтаден-1-ил]-мочевина;
- [001026] 1-[5-трет-бутил-2-*p*-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(морфолин-4-ил-карбонилохо)этоксинафтаден-1-ил)-мочевина;

- [001027] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(тетрагидропиран-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001028] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(1-оксо-тетрагидротиофен-3-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001029] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-морфолин-4-илпропил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001030] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(морфолин-4-ил-метил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001031] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-ил-этил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001032] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(морфолин-4-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001033] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(тетрагидропиран-2-ил-окси)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001034] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(тетрагидропиран-2-ил-окси)бутин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001035] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(пиперидин-1-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001036] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-(2-метоксиметилморфолин-4-ил)пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001037] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(пиридин-4-ил-метокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001038] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001039] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-пиридин-4-ил-пропокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001040] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-имидазол-1-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001041] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(3,4-диметоксифенил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001042] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(пиридин-4-ил-метиламино)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001043] 1-[5-изопропил-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001044] 1-[5-циклогексил-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001045] 1-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001046] 1-[5-(1-метилциклопроп-1-ил)-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;

- [001047] 1-[5-(1-метилциклогекс-1-ил)-2-фенил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001048] 1-[5-трет-бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001049] 1-[5-трет-бутил-2-(4-хлорфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001050] 1-[5-трет-бутил-2-бутил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001051] 1-[5-трет-бутил-2-(4-метил-3-карбамилфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001052] 1-[5-трет-бутил-2-(4-метил-3-(морфолин-4-ил)метилфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001053] 1-[5-трет-бутил-2-(4-метил-3-диметиламинометилфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001054] 1-[5-трет-бутил-2-(3-диметиламинометилфенил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001055] 1-[5-трет-бутил-2-(2-хлорпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001056] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001057] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метоксипиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001058] 1-[5-трет-бутил-2-(пиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001059] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001060] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(транс-2,6-диметилморфолин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001061] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(3-морфолин-4-ил-пропин-1-ил)нафтален-1-ил]-мочевина.
- [001062] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001063] 1-[5-трет-бутил-2-п-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-(1-оксопиоморфолин-4-ил)этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001064] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метилпиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-пиридин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001065] 1-[5-трет-бутил-2-(2-метоксипиридин-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина;
- [001066] 1-[5-трет-бутил-2-метил-2Н-пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)нафтален-1-ил]-мочевина; и

[001067] 1-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-(4-(2-морфолиноэтокси)нафтален-1-ил)мочевина («дорамапимод»), формула VIII'.

[001068] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой 1-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-(4-(2-морфолиноэтокси)нафтален-1-ил)мочевина («дорамапимод»), формула VIII'.

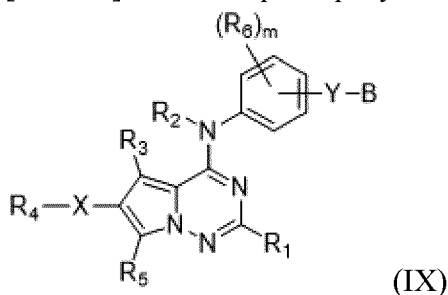
Определения рода VIII

[001069] Термин «ароил» в настоящем описании означает «бензоил» или «нафтоил».

Описание рода IX

[001070] Соединения рода IX могут быть получены в соответствии с описаниями в US 7160883, US 7462616 и US 7759343, которые включены в настоящий документ в настоящем документе полностью посредством ссылки.

[001071] Род IX характеризуется соединениями формулы IX:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

X выбран из -O-, -OC(=O)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-, -CO₂-, -NR₈-, -NR₈C(=O)-, -NR₈C(=O)NR₉-, -NR₈CO₂-, -NR₈SO₂-, -NR₈SO₂NR₉-, -SO₂NR₈-, -C(=O)NR₈-, галогена, нитро и циано, или X отсутствует;

Y представляет собой -C(=O)NH-, -NR_{10a}CO-B^a, -NR₁₀CO₂-B^{aa}, -NR₁₀SO₂ или -SO₂NR₁₀;

каждый из B^a и B^{aa} независимо выбран из группы, состоящей из C₃₋₇ циклоалкила, 5-членного гетероарила и 5-6-членной гетероциклической группы, где указанный C₃₋₇ циклоалкил, 5-членный гетероарил или 5-6-членная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-2 R₇;

где:

(a) R₇ присоединен к любому доступному атому углерода или азота из B^a или B^{aa}, где B^a или B^{aa} представляет собой замещенный циклоалкил, замещенную гетероциклическую группу или замещенный гетероарил, и

(b) в каждом случае R₇ независимо выбран из группы, состоящей из кето (=O), алкила, замещенного алкила, галогена, галогеналкокси, уреидо, циано, -SR₂₀, -OR₂₀, -NR₂₀R₂₁, -NR₂₀SO₂R₂₁, -SO₂R₁₉, -SO₂NR₂₀R₂₁, -CO₂R₂₀, -C(=O)R₂₀, -C(=O)NR₂₀R₂₁, -OC(=O)R₂₀, -OC(=O)NR₂₀R₂₁, -NR₂₀C(=O)R₂₁, -NR₂₀CO₂R₂₁, арила, циклоалкила, гетероцикла и гетероарила; и/или

(с) если V^a или V^{aa} представляет собой циклоалкил, две группы R_7 могут быть объединены с образованием необязательно замещенного углерод-углеродного мостика из 3-4 атомов углерода, или две группы R_7 могут быть объединены с образованием конденсированного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, где указанное конденсированное кольцо, в свою очередь, необязательно замещено 1-3 R_{22} ;

V представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклическую группу или необязательно замещенный гетероарил; или арил, замещенный одним R_{11} и 0-2 R_{12} , или

V выбран из $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ и $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}R_{14a}$, $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)R_{14a}$, $-NR_{14}CO_2R_{14a}$, $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$, галогена, нитро и циано;

R_2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R_3 представляет собой водород, метил, перфторметил, метокси, галоген, циано, $-NH_2$ или $-NH(CH_3)$;

R_4 выбран из:

а) водорода, при условии, что R_4 не представляет собой водород, если X представляет собой $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR_8CO_2-$ или $-NR_8SO_2-$;

б) алкила, алкенила и алкинила, любой из которых может быть необязательно замещен кетогруппой и/или 1-4 R_{17} ;

с) арила и гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 R_{16} ; и

д) гетероциклической группы и циклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен кетогруппой и/или 1-3 R_{16} ; или

R_4 отсутствует, если X представляет собой галоген, нитрогруппу или цианогруппу;

R_6 присоединен к любому доступному атому углерода фенильного кольца и в каждом случае независимо выбран из алкила, галогена, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^e$, $-C(=O)R^e$, $-OC(=O)R^e$, $-SH$, $-SR^e$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-R^fCO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR^e$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)$ (арила), $-NHSO_2$ (арила), $-NHSO_3$ (арила), $-NHSO_2R^e$, $-SO_3H$, $-SO_2(R^e)$, $-SO_3(R^e)$, $-SO_2NH_2$, фенила, бензила, $-O$ (арила) и $-O$ (бензила),

где:

R^e представляет собой алкил, и

R^f представляет собой алкилен, и каждая алкильная, алкиленовая, арильная или бензильная группа R_6 , в свою очередь, может быть дополнительно замещена одним-двумя R_{18} ;

R_8 и R_9 независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, арила, циклоалкила, гетероциклической группы и гетероарила;

каждый из R_{10} и R_{10a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкокси и арила;

R_{11} выбран из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенной гетероциклической группы и необязательно замещенного гетероарила;

R_{12} выбран из алкила, R_{17} , и C_{1-4} алкила, замещенного кетогруппой ($=O$) и/или 1-3 R_{17} ;

R_{13} и R_{13a} независимо выбраны из водорода, алкила и замещенного алкила;

R_{14} , R_{14a} и R_{14b} независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, арила, циклоалкила, гетероциклической группы и гетероарила, кроме случаев, когда R_{14} присоединен к сульфонильной группе, как в $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$ и $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, тогда R_{14} не представляет собой водород;

R_{16} выбран из алкила, R_{17} и C_{1-4} алкила, замещенного кетогруппой ($=O$) и/или 1-3 R_{17} ;

R_{17} выбран из (а) галогена, галогеналкила, галогеналкокси, нитро, циано, $-SR_{23}$, $-OR_{23}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}SO_2R_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{23}R_{24}$, $-CO_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-C(=O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}C(=O)R_{24}$, $-NR_{23}CO_2R_{24}$; (b) арила или гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 R_{26} ; или (с) циклоалкила или гетероциклической группы, любой из которых может быть необязательно замещен чем-либо одним или более из кето($=O$) и 1-3 R_{26} ;

R_{18} и R_{26} независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, нитро, amino, C_{1-4} алкиламино, amino- C_{1-4} алкила, гидроксид, гидроксид- C_{1-4} алкила, алкоксид, C_{1-4} алкилтио, фенила, бензила, фенилоксид и бензилоксид;

R_{19} представляет собой C_{1-4} алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил или 5-6-членную гетероциклическую группу, или гетероарил;

каждый из R_{20} и R_{21} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, замещенного алкила, замещенного алкенила, фенила, арила, C_{3-7} циклоалкила и 5-6-членной гетероциклической группы, и гетероарила;

R_{22} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, нитро, amino, C_{1-4} алкиламино, amino- C_{1-4} алкил, гидроксид, гидроксид- C_{1-4} алкила, алкоксид, алкилтио, фенила, бензила, фенилоксид и бензилоксид;

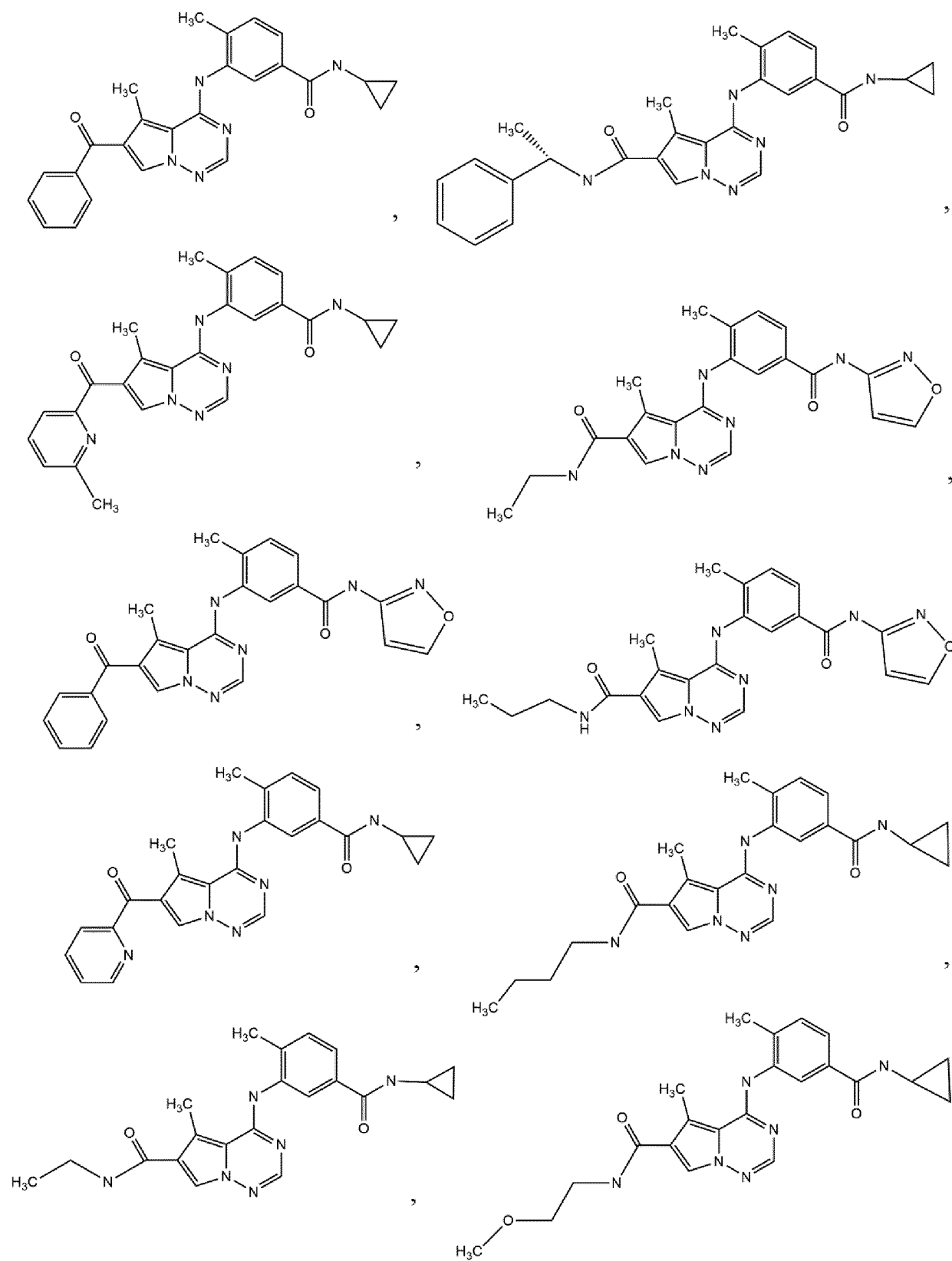
каждый из R_{23} и R_{24} независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, замещенного алкила, замещенного алкенила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклической группы;

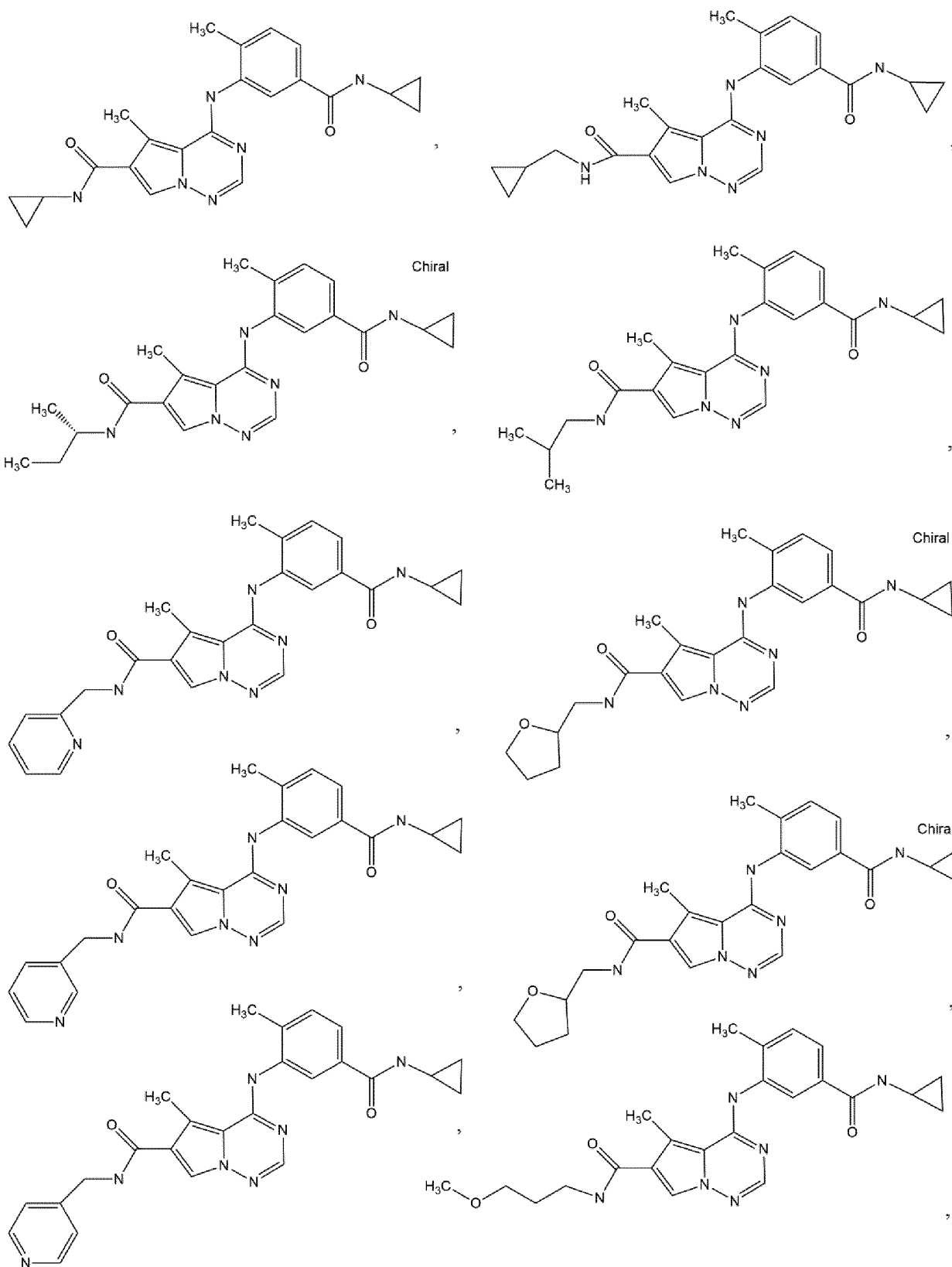
R_{25} выбран из алкила, замещенного алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклической группы; и

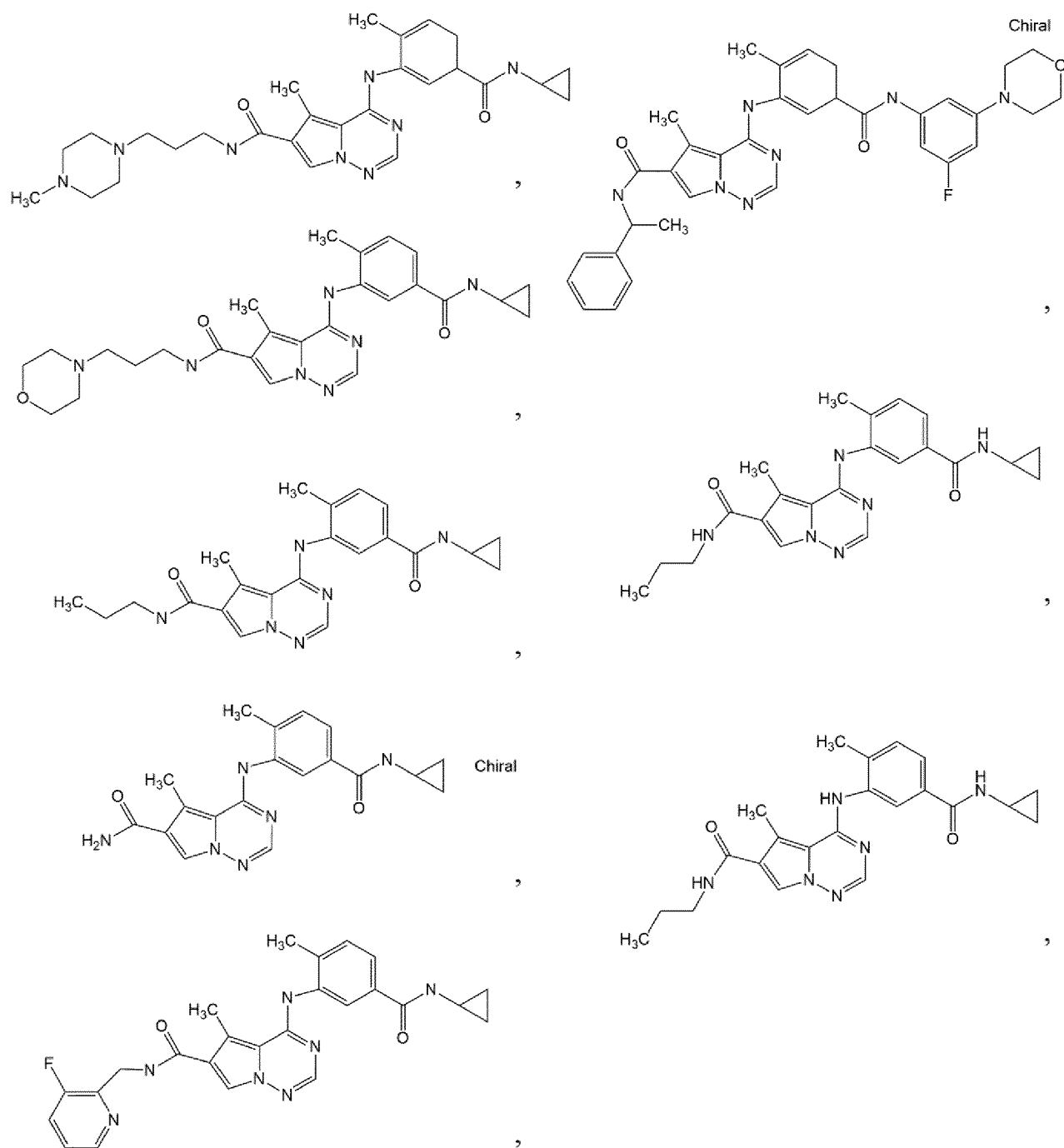
m равен 0, 1, 2 или 3.

[001072] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода IX выбран из соединений 1-131 из US 7160883.

[001073] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода IX выбран из следующих:







[001074] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор р38 представляет собой 4-((5-(циклопропилкарбамоил)-2-метилфенил)амино)-5-метил-N-пропилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамид («MBS-582949»), формула IX'.

Определения рода IX

[001075] Термин «алкил» относится к прямолинейным или разветвленным незамещенным углеводородным группам с 1-20 атомами углерода, предпочтительно, 1-7 атомами углерода. Выражение «низший алкил» относится к незамещенным алкильным группам с 1-4 атомами углерода. При использовании нижнего индекса применительно к алкилу или другой группе указанный нижний индекс относится к числу атомов углерода, которое может содержать указанная группа. Например, термин «C₀₋₄алкил» включает связь

и алкильные группы с 1-4 атомами углерода.

[001076] Термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе, замещенной 1-4 заместителями, выбранными из галогена, гидроксиды, алкокси, кето ($=O$), алканоила, арилокси, алканоилокси, NR_aR_b , алканоиламино, ароиламино, аралканоиламино, замещенной алканоиламино, замещенной ариламино, замещенной аралканоиламино, тиолом, алкилтио, арилтио, аралкилтио, алкилтионо, арилтионо, аралкилтионо, алкилсульфонилом, арилсульфонилом, аралкилсульфонилом, $-SO_2NR_aR_b$, нитро, циано, $-CO_2H$, $-CONR_aR_b$, алкоксикарбонилем, арилом, гуанидино и гетероарилами или гетероциклами (такими как индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п.), где R_a и R_b выбраны из водорода, алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероцикла и гетероциклалкила. Заместитель на алкиле необязательно, в свою очередь, может быть также замещен, в этом случае он замещен чем-либо одним или более из C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, нитро, амина, C_{1-4} алкиламино, амина- C_{1-4} алкила, гидроксиды, гидроксиды- C_{1-4} алкила, алкокси, алкилтио, фенила, бензила, фенилокси и/или бензилокси.

[001077] Термин «алкенил» относится к прямолинейным или разветвленным углеводородным группами с 2-20 атомами углерода, предпочтительно, 2-15 атомами углерода, и наиболее предпочтительно, 2-8 атомами углерода, содержащим по меньшей мере одну двойную связь, и, в зависимости от числа атомов углерода, до четырех двойных связей.

[001078] Термин «замещенный алкенил» относится к алкенильной группе, замещенной 1-2 заместителями, выбранными из описанных выше для замещенных алкильных групп.

[001079] Термин «алкинил» относится к прямолинейным или разветвленным углеводородным группами с 2-20 атомами углерода, предпочтительно, 2-15 атомами углерода, и наиболее предпочтительно, 2-8 атомами углерода, содержащим по меньшей мере одну тройную связь, и в зависимости от числа атомов углерода, до четырех тройных связей.

[001080] Термин «замещенный алкинил» относится к алкинильной группе, замещенной 1-2 заместителями, выбранными из описанных выше для алкильных групп.

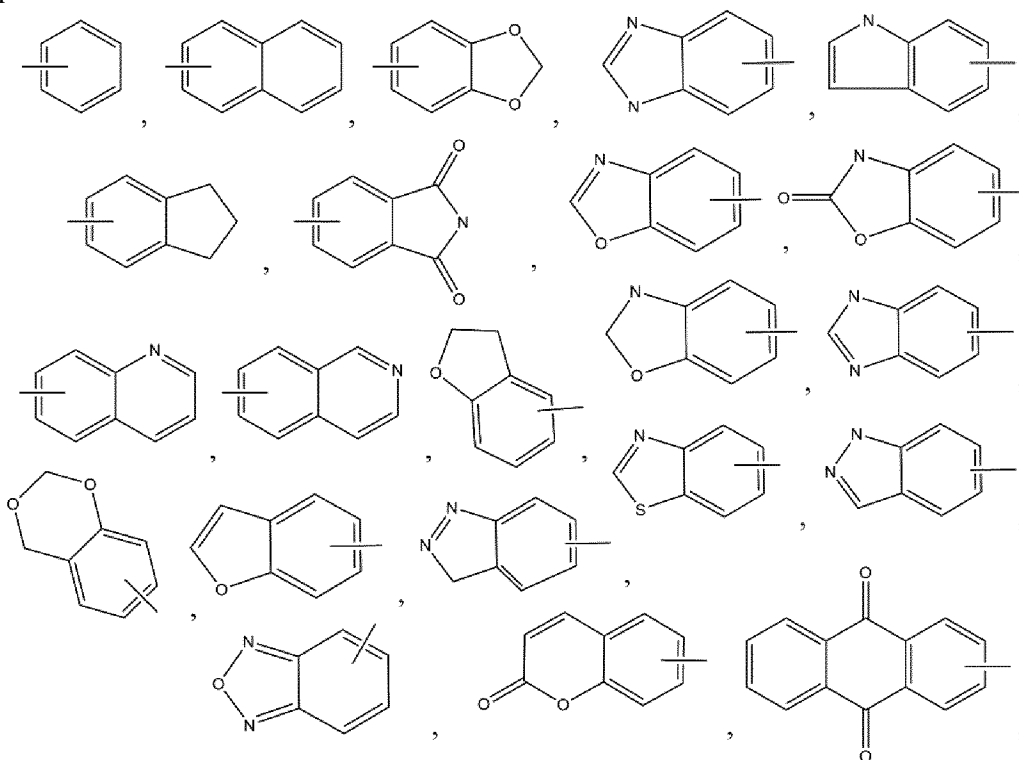
[001081] При использовании термина алкил применительно к другой группе, как в гетероциклоалкиле или циклоалкилалкиле, это означает, что идентифицированная (первая названная) группа связана прямо посредством алкильной группы, которая может быть разветвленной или прямоцепочечной (например, циклопропил- C_{1-4} алкил означает циклопропильную группу, связанную посредством прямолинейной или разветвленной алкильной группы, содержащей от 1 до 4 атомов углерода.). В случае заместителей, как в «замещенном циклоалкилалкиле», алкильная часть группы, помимо того, что она может быть разветвленной или прямоцепочечной, может быть замещена согласно описанию выше для замещенных алкильных групп, и/или первая названная группа (например, циклоалкил)

может быть замещена согласно описанию в настоящем документе для указанной группы.

[001082] Термин «галоген» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

[001083] Термин «арил» относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим замещенным или незамещенным углеводородным группам с 6-12 атомами углерода в кольцевой части, таким как фенильные, нафтильные и бифенильные группы.) Арильные группы могут необязательно включать конденсированные с ними 1-3 дополнительных кольца (циклоалкильная, гетероциклическая группа или гетероарил).

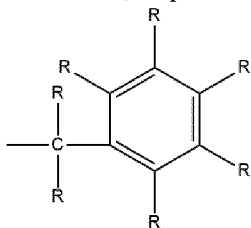
Примеры включают:



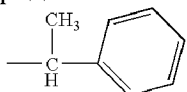
и т.п. Каждое кольцо указанного арила может быть необязательно замещено 1-3 группами R_c , где R_c в каждом случае выбрана из алкила, замещенного алкила, галогена, трифторметокси, трифторметила, $-SR$, $-OR$, $-NRR'$, $-NRSO_2R'$, $-SO_2R$, $-SO_2NRR'$, $-CO_2R'$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NRR'$, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NRR'$, $-NRC(=O)R'$, $-NRCO_2R'$, фенила, C3-7 циклоалкила и 5-6-членной гетероциклической группы или гетероарила, где каждый R и R' выбран из водорода, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, фенила, C3-7 циклоалкила и 5-6-членной гетероциклической группы или гетероарила, за исключением того, что в случае сульфонильной группы R не будет представлять собой водород. Каждый заместитель R_c необязательно, в свою очередь, может быть дополнительно замещен одной или более (предпочтительно, 0-2) группами R_d , где R_d выбрана из C1-6 алкила, C2-6 алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, нитро, amino, C1-4 алкиламино, amino-C1-4 алкила, гидроксид, гидроксид-C1-4 алкила, алкокси, алкилтио, фенила, бензила, фенилэтила, фенилокси и бензилокси.

[001084] Термин «аралкил» относится к арильной группе, связанной прямо посредством алкильной группы, такой как бензил, где указанная алкильная группа может быть разветвленной или прямоцепочечной. В случае «замещенного аралкила» алкильная

часть группы, помимо того, что она может быть разветвленной или прямоцепочечной, может быть замещена согласно описанию выше для замещенных алкильных групп, и/или арильная часть может быть замещена согласно описанию в настоящем документе для арила. Соответственно, термин «необязательно замещенный бензил» относится к группе:

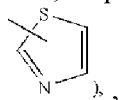


где каждая группа R может представлять собой водород или может также быть выбрана из R_c согласно определению выше, в свою очередь, необязательно замещенной одной или более R_d. По меньшей мере две из указанных групп «R» должны представлять собой водород; предпочтительно, по меньшей мере пять из групп «R» представляют собой водород. Предпочтительная бензильная группа включает алкильную часть, разветвленную для определения:



[001085] Термин «гетероарил» относится к замещенной или незамещенной ароматической группе, например, которая представляет собой 4-7-членную моноциклическую, 7-11-членную бициклическую или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере один гетероатом в содержащем по меньшей мере один атом углерода кольце. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от 1 до 4 атома азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Атомы азота и серы могут необязательно быть окисленными, а атомы азота могут необязательно быть кватернизированы. Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими, должны включать по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, тогда как другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или неароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Она может необязательно быть замещена 1-3 (предпочтительно 0-2) группами R_c, согласно определению выше для арила, которые, в свою очередь, могут быть замещены одним или более (предпочтительно 0-2) группами R_d, также согласно описанию выше.

[001086] Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил (т.е.,



тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и т.п.

[001087] Примеры бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксаксолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и т.п.

[001088] Примеры трициклических гетероарильных групп включают карбазолил, бензидолил, фенантроллинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

[001089] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной неароматической циклической углеводородной кольцевой системе, предпочтительно содержащей 1-3 кольца и 3-7 атомов углерода на кольцо, которое может быть замещенным или незамещенным и/или которое может быть конденсировано с C3-C7 карбоциклическим кольцом, гетероциклическим кольцом, или может содержать мостик с 3-4 атомами углерода. Циклоалкильные группы, включающие любые доступные атомы углерода или азота на любых конденсированных кольцах или кольцах с мостиками, необязательно могут содержать 0-3 (предпочтительно, 0-2) заместителя, выбранных из групп R_c согласно описанию выше и/или из кетогруппы (в подходящих случаях), которые, в свою очередь, могут быть замещены 1-3 группами R_d, также соответствующими описанию выше. Соответственно, если указано, что углерод-углеродный мостик может быть необязательно замещен, это означает, что атомы углерода в кольце с мостиками необязательно могут быть замещены группой R_c, которую предпочтительно выбирают из C1-4 алкила, C2-4 алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, C1-4 алкиламина, амина-C1-4 алкила, гидрокси, гидрокси-C1-4 алкила и C1-4 алкокси. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бициклогептан, циклооктил, циклодецил, циклододецил и адамантил.

[001090] Каждый из терминов «гетероцикл», «гетероциклический» и «гетероцикло» относится к полностью насыщенной или частично ненасыщенной неароматической циклической группе, которая может быть замещенной или незамещенной, например, которая представляет собой 4-7-членную моноциклическую, 7-11-членную бициклическую или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере один гетероатом в содержащем по меньшей мере один атом углерода кольце. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащей гетероатом, может содержать 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, где гетероатомы азота и серы также необязательно могут быть окислены, и гетероатомы азота также необязательно могут быть кватернизированы. Предпочтительно, два смежных гетероатома не выбраны одновременно из кислорода и азота. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому атому азота или углерода. Гетероциклические группы необязательно могут

содержать 0-3 (предпочтительно 0-2) заместителя, выбранных из кето (=O), и/или одной или более групп R_c, согласно описанию выше, которые, в свою очередь, могут быть замещены 1-3 группами R_d, также соответствующими описанию выше.

[001091] Примеры моноциклических гетероциклических групп включают пирролидинил, пирролил, индолил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридил, N-оксо-пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1, 1-диоксо-тиенил, диоксанил, изотиазолидинил, тиетанил, тииранил, триазинил и триазолил и т.п.

[001092] Примеры бициклических гетероциклических групп включают 2,3-дигидро-2-оксо-1H-индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, хинолинил-N-оксид, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такие как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,1-b]пиридинил] или фуро[2,3-b]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензодиазинил, бензофуразанил, бензотиопиранил, бензотриазолил, бензпиразолил, дигидробензофурил, дигидробензотиенил, дигидробензотиопиранил, дигидробензотиопиранилсульфон, дигидробензопиранил, индолинил, изохроманил, изоиндолинил, нафтиридинил, фталазинил, пиперонил, пуринил, пиридопиридил, хиназолинил, тетрагидроизохинолинил, тиенофурил, тиенопиридил, тиенотиенил и т.п.

[001093] Также включены гетероциклы меньшего размера, такие как эпоксиды и азиридины.

[001094] Если не указано иное, при упоминании конкретно названного арила (например, фенила), циклоалкила (например, циклогексил), гетероциклической группы (например, пирролидинила) или гетероарила (например, индолила), указанное упоминание включает кольца с 0-3, предпочтительно, 0-2 заместителями, выбранными из описанных выше для арила, циклоалкила, гетероциклической группы и/или гетероарильных групп, по мере целесообразности. Кроме того, при упоминании конкретной гетероарильной или гетероциклической группы указанное упоминание включает системы, содержащие максимальное число некумулятивных двойных связей или менее максимального числа двойных связей. Соответственно, например, термин «изохинолин» относится к изохинолину и тетрагидроизохинолину.

[001095] Кроме того, следует понимать, что специалист в данной области техники может выбрать подходящие заместители для арила, циклоалкила, гетероциклических и

гетероарильных групп для обеспечения стабильных соединений и соединений, подходящих для применения в качестве фармацевтически приемлемых соединений и/или промежуточных соединений, подходящих для применения при получении фармацевтически приемлемых соединений. Соответственно, например, в соединениях формулы (IX), где В представляет собой циклопропильное кольцо, предпочтительно, указанное кольцо содержит не более двух заместителей, и, предпочтительно, указанные заместители не содержат нитро (NO_2), более чем одной цианогруппы или три группы галогена. Аналогичным образом, если m равен 3, предпочтительно R_6 , заместители на фенильном кольце А, не все являются нитрогруппами, и т.д.

[001096] Термин «гетероатомы» включает кислород, серу и азот.

[001097] Термин «галогеналкил» означает алкил, содержащий один или более заместителей - галогенов.

[001098] Термин «перфторметил» означает метильную группу, замещенную одним, двумя или тремя атомами фтора, т.е. CH_2F , CHF_2 и CF_3 . Термин «перфторалкил» означает алкильную группу, содержащую от одного до пяти атомов фтора, такую как пентафторэтил.

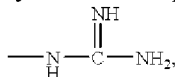
[001099] Термин «галогеналкокси» означает алкоксигруппу с одним или более заместителями - галогенами. Например, «галогеналкокси» включает $-\text{OCF}_3$.

[001100] Термин «карбоциклический» означает насыщенное или ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, в котором все атомы всех колец представлены углеродом. Соответственно, термин включает циклоалкильные и арильные кольца. Карбоциклическое кольцо может быть замещено, в этом случае заместители выбраны из описанных выше для циклоалкильных и арильных групп.

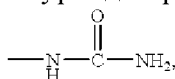
[001101] В тех случаях, когда термин «ненасыщенный» применяют в настоящем документе в отношении кольца или группы, указанное кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

[001102] Используют следующие определения для различных других групп, описанных выше применительно к замещенному алкилу, замещенному алкенилу, арилу, циклоалкилу и так далее: алкокси представляет собой $-\text{OR}_e$, алканоил представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_e$, арилокси представляет собой $-\text{OAr}$, алканоилокси представляет собой $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_e$, амино представляет собой $-\text{NH}_2$, алкиламино представляет собой $-\text{NHR}_e$ или $-\text{N}(\text{R}_e)_2$, ариламино представляет собой $-\text{NHAr}$ или $-\text{NR}_e\text{Ar}$, аралкиламино представляет собой $-\text{NH}-\text{R}_f-\text{Ar}$, алканоиламино представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_e$, ароиламино представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{Ar}$, аралканоиламино представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f-\text{Ar}$, тиол представляет собой $-\text{SH}$, алкилтио представляет собой $-\text{SR}_e$, арилтио представляет собой $-\text{SAr}$, аралкилтио представляет собой $-\text{S}-\text{R}_f-\text{Ar}$, алкилтионо представляет собой $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, арилтионо представляет собой $-\text{S}(=\text{O})\text{Ar}$, аралкилтионо представляет собой $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_f-\text{Ar}$, алкилсульфонил представляет собой $-\text{SO}(\text{q})\text{R}_e$, арилсульфонил представляет собой $-\text{SO}(\text{q})\text{Ar}$, арилсульфонилламин представляет собой $-\text{NHSO}(\text{q})\text{Ar}$, алкилсульфонилламин представляет собой $-\text{NHSO}_2\text{R}_e$, аралкилсульфонил представляет собой $-\text{SO}(\text{q})\text{R}_f\text{Ar}$, сульфонамидо представляет собой $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, замещенный сульфонамид представляет собой

-SO₂NHR_e или -SO₂N(R_e)₂, нитро представляет собой -NO₂, карбокси представляет собой -CO₂H, карбамил представляет собой -CONH₂, замещенный карбамил представляет собой -C(=O)NHR_g или -C(=O)NR_gR_h, алкоксикарбонил представляет собой -C(=O)OR_e, карбоксиалкил представляет собой -R_f-CO₂H, сульфоновая кислота представляет собой SO₃H, гуанидино представляет собой



и уреидо представляет собой

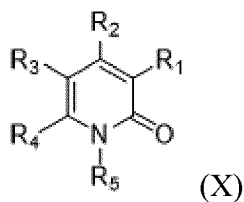


где R_e представляет собой алкил или замещенный алкил согласно определению выше, R_f представляет собой алкилен или замещенный алкилен согласно определению выше, R_g и R_h выбран из алкила, замещенного алкила, арила, аралкила, циклоалкила, гетероциклической группы и гетероарила; Ar представляет собой арил согласно определению выше, и q представляет собой 2 или 3.

Описание рода X

[001103] Соединения рода X могут быть получены в соответствии с описанием в US 2005-0176775, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[001104] Род X характеризуется соединениями формулы X:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

R₁ представляет собой галоген, замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой галоген, -(C₁-C₆)алкил-N(R)-CO₂R₃₀, галогеналкил, гетероарил, гетероарилалкил, -NR₆R₇, R₆R₇N-(C₁-C₆ алкил)-, -C(O)NR₆R₇, -(C₁-C₄)алкил-C(O)NR₆R₇, -(C₁-C₄ алкил)-NRC(O)NR₁₆R₁₇, галогеналкокси, алкил, -CN, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкокси, алкоксикарбонил, фенил, -SO₂-фенил, где фенил и -SO₂-фенильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими собой галоген или -NO₂ или -OC(O)NR₆R₇,

где:

R₁₆ и R₁₇ независимо представляют собой -H или C₁-C₆ алкил, или

R₁₆, R₁₇ и азот, к которому они присоединены, образуют морфолинильное кольцо;

R₆ и R₇ независимо представляют собой в каждом случае -H, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкокси, алканоил, арилалкил, арилалкокси, алкоксикарбонил, -SO₂-алкил, -OH, алкокси, алкоксиалкил, арилалкоксикарбонил, -(C₁-C₄)алкил-CO₂-алкил, гетероарилалкил или арилалканоил,

каждый из которых не замещен или замещен 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, -ОН, -SH, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, C₃-C₇ циклоалкил, алкокси, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)(алкил), -О-алканоил, алкил, галогеналкил, карбоксальдегид или галогеналкокси, или

R₆, R₇ и азот, к которому они присоединены, образуют морфолинил, пирролидинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S, S-диоксид, пиперидинильное, пирролидинильное или пиперазинильное кольцо, который необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо представляющими собой C₁-C₄ алкил, алкоксикарбонил, C₁-C₄ алкокси, гидроксил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил или галоген;

R₃₀ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами независимо представляющими собой -ОН, -SH, галоген, amino, моноалкиламино, диалкиламино или C₃-C₆ циклоалкил;

R₃ представляет собой -H, галоген, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, арилоксикарбонил, арилалкил, -OC(O)NH(CH₂)_nарил, арилалкокси, -OC(O)N(алкил)(CH₂)_nарил, арилокси, арилтио, тиоалкокси, арилтиоалкокси, алкенил, -NR₆R₇, NR₆R₇-(C₁-C₆)алкил или алкил,

где:

арильная часть арилалкоксикарбонила, арилоксикарбонила, арилалкила, -OC(O)NH(CH₂)_nарил, арилалкокси, -OC(O)N(алкил)(CH₂)_nарила и арилтиоалкокси не замещена или замещена 1, 2, 3, 4 или 5 группами, которые независимо представляют собой галоген, алкокси, алкил, галогеналкил или галогеналкокси,

где:

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R₄ представляет собой алкил, незамещенный или замещенный одной или двумя группами, независимо представляющими собой -CO₂R, -CO₂-(C₁-C₆)алкил, -C(O)NR₆R₇, -C(O)R₆, -N(R₃₀)C(O)NR₁₆R₁₇, -N(R₃₀)C(O)-(C₁-C₆)алкокси; или -NR₆R₇, арилалкокси, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, галогеналкил, R₆R₇N-(C₁-C₆ алкил)-, -NR₆R₇, алкокси, карбоксальдегид, -C(O)NR₆R₇, CO₂R, алкоксиалкил или алкоксиалкокси, где гетероарильные или арильные части вышеперечисленных групп не замещены или замещены 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой галоген, гидрокси, алкокси, алкил, -CO₂-(C₁-C₆)алкил, -CONR₆R₇, -NR₆R₇, R₆R₇N-(C₁-C₆)алкил-, нитро, галогеналкил или галогеналкокси; и

R₅ представляет собой H, арил, арилалкил, арилтиоалкил, алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими собой арилалкоксикарбонил, -NR₈R₉, галоген, -C(O)NR₈R₉, алкоксикарбонил, C₃-C₇ циклоалкил; или алканоил, алкокси, алкоксиалкил, необязательно замещенный одной триметилсилильной группой, amino, алкоксикарбонил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкинил, -SO₂-алкил, алкокси, необязательно замещенный одной триметилсилильной группой, гетероциклоалкилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, -алкил-S-арил, -алкил-

SO₂-арил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил; или алкенил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем,

где:

каждая из вышеперечисленных групп не замещена или замещена 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой алкил, галоген, алкокси, гидроксилалкил, дигидроксиалкил, арилалкокси, тиоалкокси, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, CO₂R, CN, OH, гидроксилалкил, дигидроксиалкил, амидинооксим, -NR₆R₇, -NR₈R₉, R₆R₇N-(C₁-C₆ алкил)-, карбоксальдегид, SO₂ алкил, -SO₂H, -SO₂NR₆R₇, алканоил, где алкильная часть необязательно замещена OH, галогеном или алкокси, -C(O)NR₆R₇, -(C₁-C₄ алкил)-C(O)NR₆R₇, амидино, галогеналкилом, -(C₁-C₄ алкил)-NR₁₅C(O)NR₁₆R₁₇, -(C₁-C₄ алкил)-NR₁₅C(O)R₁₈, -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-; или галогеналкокси; где:

R₁₅ представляет собой H или C₁-C₆ алкил; и

R₁₈ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -O-(C₂-C₆ алканоилом, C₁-C₆ гидроксилалкилом, C₁-C₆ дигидроксиалкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкокси-C₁-C₆ алкилом; амино-C₁-C₆ алкилом, моно- или диалкиламино-C₁-C₆ алкилом.

[001105] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 из рода X выбран из следующих:

[001106] 3-хлор-4-(2,4-дифторбензилокси)-6-метил-1-(1H-пиразол-4-илметил-1H-пиридин-2-он);

[001107] 2-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-метил}бензонитрил;

[001108] 3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-метил}бензонитрил;

[001109] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-метил}бензонитрил;

[001110] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-метил}бензамид;

[001111] Метил-4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-метил}бензат;

[001112] Метил-3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-метил}бензат;

[001113] 3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-метил}бензамид;

[001114] 2-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-метил}бензамид;

[001115] 1-[2-(аминометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-1(2H)-илон;

[001116] 3-бром-1-[3-(бромметил)бензил]-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001117] 3-бром-1-[4-(бромметил)бензил]-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-

- метилпиридин-2(1H)-он;
[001118] 1-[4-(аминометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- метилпиридин-2(1H)-он;
[001119] 1-[3-(аминометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- метилпиридин-2(1H)-он;
[001120] 1-[3-((морфолин-4-ил)метил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001121] 1-[3-((диметиламино)метил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001122] 1-[3-((изопропиламино)метил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001123] 1-[3-((пиперидин-1-ил)метил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001124] 1-[3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001125] 1-[3-((бис(2-гидроксиэтил)амино)метил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001126] 1-[3-((пиперазин-1-ил)метил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001127] 3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензойная кислота;
- [001128] 1-[3-((1-оксоэтил)аминометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001129] 1-[3-(карбометоксиаминометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001130] 1-[3-(метилсульфониламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001131] 1-[3-(гликолиламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001132] 1-[3-(аминокарбониламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001133] 1-[4-(изопропиламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001134] 1-[4-(морфолин-4-илметил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001135] 1-[4-(диметиламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001136] 1-[4-(пиперидин-1-илметил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001137] 1-[4-((бис(2-гидроксиэтил)амино)метил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-

дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001138] 1-[4-((2-этолил)аминометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001139] 1-[4-пиперазин-1-илметил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001140] 1-[4-(метоксикарбониламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001141] 1-[4-(ацетиламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001142] 1-[4-(метилсульфониламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001143] 1-[4-(карбамиламинометил)бензил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001144] 4-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензоил)пиперазин-1-карбоксамид;

[001145] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-2-метоксиацетамид;

[001146] Метил-2-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензилкарбамоил)ацетат;

[001147] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

[001148] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1-гидроксициклопропанкарбоксамид;

[001149] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-аминоацетамид;

[001150] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-гидроксиацетамид;

[001151] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-(1-оксоэтиламино)ацетамид;

[001152] 1-{4-[(4-ацетилпиперазин-1-ил)карбонил]бензил}-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001153] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(4-{[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]карбонил}бензил)пиридин-2(1H)-он;

[001154] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[3-(гидроксиметил)фенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001155] Метил-4-[3-бром-4-[(дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1-(2H)-ил]бензоат;

[001156] 4-[3-бром-4-[(дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензойная кислота;

[001157] 4-(Бензилокси)-1-(3-фторбензил)-3-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он;

- [001158] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензилокси)-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензойная кислота;
- [001159] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[4-(гидроксиметил)бензил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001160] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)бензил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001161] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-{4-[(метиламино)метил]бензил}пиридин-2(1H)-он;
- [001162] 4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(4-метоксибензил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001163] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(4-метоксибензил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001164] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(4-гидроксибензил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001165] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1{4-[(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)карбонил]бензил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001166] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензилокси)-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамид;
- [001167] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1{4-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]бензил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001168] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидроксиэтил)бензамид;
- [001169] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-((аминоэтил)аминокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001170] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-((аминопропил)аминокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001171] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-(гидроксиаминокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001172] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-((аминометил)аминокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001173] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-(диметиламинокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001174] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-(диэтанол-2-иламинокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001175] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-(изопропиламинокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001176] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-((диметиламиноэтил)аминокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001177] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-((метоксиэтил)аминокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;

- [001178] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-((этанол-2-ил)метиламинокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001179] 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-6-метил-1-[4-((метоксиэтил)метиламинокарбонил)бензил]пиридин-2(1H)-он;
- [001180] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-гидроксиэтил)бензамид};
- [001181] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-аминоэтил)бензамид;
- [001182] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(3-аминопропил)бензамид;
- [001183] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-гидроксibenзамид;
- [001184] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-метилбензамид;
- [001185] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,N-диметилбензамид;
- [001186] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,N-бис(2-гидроксиэтил)бензамид;
- [001187] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-изопропилбензамид;
- [001188] 4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензамид;
- [001189] Метил-4-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензоат;
- [001190] 3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-метилбензамид;
- [001191] 3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-(2-аминоэтил)бензамид;
- [001192] 3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-(3-аминопропил)бензамид;
- [001193] 3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-гидроксibenзамид;
- [001194] 3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N,N-диметилбензамид;
- [001195] 3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-(2-гидроксиэтил)бензамид;
- [001196] 3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N,N-бис(2-гидроксиэтил)бензамид;
- [001197] 3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-изопропилбензамид;

[001198] N-(3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-2-метоксиацетамид;

[001199] N-(3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-аминоацетамид;

[001200] N-(3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-(1-оксоэтиламино)ацетамид;

[001201] N-(3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-3-оксобутанамид;

[001202] N-(3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

[001203] N-(3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-1-гидроксициклопропанкарбоксамид;

[001204] N'-(3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-N,N-диметилмочевина;

[001205] 1-(3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-3-метилмочевина;

[001206] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензойная кислота;

[001207] Этил 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензоат;

[001208] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-метилбензамид;

[001209] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-аминоэтил)бензамид;

[001210] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(3-аминопропил)бензамид;

[001211] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-гидроксибензамид;

[001212] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,N-диметилбензамид;

[001213] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-гидроксиэтил)бензамид;

[001214] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-изопропилбензамид;

[001215] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-бензамид;

[001216] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-метоксиэтил)бензамид;

[001217] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид;

[001218] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилбензамид;

[001219] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбензамид; 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензамид;

[001220] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензи)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензойная кислота;

[001221] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[3-(гидроксиметил)фенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001222] 1-[3-(аминометил)фенил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001223] N-{3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензил} метансульфонамид;

[001224] N-(3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)ацетамид;

[001225] Метил-3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензилкарбамат;

[001226] N-{3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензил}-2-метоксиацетамид;

[001227] N-(3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)-2-аминоацетамид;

[001228] N-(3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)-2-гидроксиацетамид;

[001229] N'-{3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензил}-N, N-диметилмочевина;

[001230] 1-(3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)-3-метилмочевина;

[001231] N-{3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензил} мочевиная;

[001232] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{3-[(диметиламино)метил]фенил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001233] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензилокси)-6-метил-1-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2(1H)-он;

[001234] 3-бром-1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001235] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(2,4,6-трифторфенил)пиридин-2(1H)-он;

[001236] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(2,4,6-трифторфенил)пиридин-2(1H)-он;

[001237] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-1-(2,4,6-

трифторфенил)пиридин-2(1H)-он;

[001238] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-1-(2,4,6-

трифторфенил)пиридин-2(1H)-он;

[001239] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифтор-4-морфолин-4-

илфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001240] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-

ил)фенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001241] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-

ил)фенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001242] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[4-(диметиламино)-2,6-

дифторфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001243] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{2,6-дифтор-4-[(2-

гидроксиэтил)(метил)амино]фенил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001244] 3-бром-1-(3,5-дибром-2,6-дифтор-4-гидроксибензил)-4-[(2,4-

дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001245] 2-{4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-

ил]-3,5-дифторфеноксил}ацетамид;

[001246] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[2,6-дифтор-4-(2-

гидроксиэтокси)фенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001247] 3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-4-{[4-фтор-2-(гидроксиметил)бензил]окси}-

6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001248] 3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-4-{[4-фтор-2-(гидроксиметил)бензил]окси}-6-

метилпиридин-2(1H)-он;

[001249] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-

2-метил)-N-(2-морфолин-4-илэтил)бензамид;

[001250] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-

(2-метоксиэтил)-2-метилбензамид;

[001251] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,

N,2-триметилбензамид;

[001252] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-

(2-гидроксиэтил)-2-метилбензамид;

[001253] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-

N,2-диметилбензамид;

[001254] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-

(2-гидроксиэтил)-N,2-диметилбензамид;

[001255] 4-(2,4-дифторбензилокси)-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил-2-

метилфенил)-3-бром-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001256] 4-(2,4-дифторбензилокси)-1-(3-(морфолин-4-ил)карбонил-2-метилфенил)-

3-бром-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001257] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-

(2-метоксиэтил)-N,2-диметилбензамид;

[001258] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-метилбензамид;

[001259] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[3-(гидроксиметил)-2-метилфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001260] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензилокси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-метоксиэтил)-2-метилбензамид;

[001261] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N,2-диметилбензамид;

[001262] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-2-метилбензамид;

[001263] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-2-метилбензамид;

[001264] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-диметилфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001265] 3-бром-1-(2,6-диметилфенил)-4-[(4-фторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001266] 3-бром-1-(2,6-диметилфенил)-6-метил-4-[(2,4,6-трифторбензил)окси]пиридин-2(1H)-он;

[001267] 3-бром-4-[(2,6-дифторбензил)окси]-1-(2,6-диметилфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001268] 3-бром-1-(2,6-дихлорфенил)-4-[(4-фторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001269] 3-бром-1-(2,6-дихлорфенил)-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001270] 3-бром-1-(2,6-дихлорфенил)-4-[(2,6-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001271] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2-метокси-6-метилфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001272] 4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3,5-дихлорбензенсульфонамид;

[001273] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001274] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-5-йод-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001275] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[2-(диметиламино)-4,6-дифторфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001276] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{2,4-дифтор-6-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]фенил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001277] 2-({[3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-

ил]окси} метил)-5-фторбензонитрил;

[001278] 4-{[2-(Аминометил)-4-фторбензил]окси}-3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001279] N-[2-({[3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]окси} метил)-5-фторбензил]мочевина;

[001280] Метил-2-({[3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]окси} метил)-5-фторбензилкарбамат;

[001281] N-[2-({[3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]окси} метил)-5-фторбензил]-2-гидроксиацетамид;

[001282] Этил-2-({[3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]окси} метил)-5-фторбензилкарбамат;

[001283] Изобутил-2-({[3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]окси} метил)-5-фторбензилкарбамат;

[001284] Циклоуронилметил-2-({[3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]окси} метил)-5-фторбензилкарбамат;

[001285] 1-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001286] 1-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-она гидрохлорид;

[001287] 1-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001288] 1-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-она гидрохлорид;

[001289] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(1H-индазол-5-илметил)-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001290] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-{[2-(метилтио)пиримидин-4-ил]метил} пиридин-2(1H)-он;

[001291] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-{[2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]метил} пиридин-2(1H)-он;

[001292] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил} пиримидин-2-карбонитрила трифторацетат;

[001293] 4-{[2-(Аминометил)-4-фторбензил]окси}-3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001294] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[(2-метоксипиримидин-4-ил)метил]-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001295] Метил-4-({[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил} пиримидин-2-карбоксилата трифторацетат;

[001296] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[(2-гидроксипиримидин-4-ил)метил]-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001297] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-

- ил]метил} пиримидин-2-карбоксамид трифторацетат;
- [001298] Метил-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил} пиримидин-2-ил)метилкарбамат;
- [001299] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]пиридин-2(1H)-он;
- [001300] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(пиразин-2-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001301] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{[5-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]метил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001302] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{5-[(диметиламино)метил]пиразин-2-ил} метил)-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;
- [001303] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[(5-{[(2-гидроксиэтил)-(метил)амино]метил} пиразин-2-ил)метил]-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;
- [001304] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-({5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиразин-2-ил} метил)пиридин-2(1H)-она трифторацетат;
- [001305] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-({5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиразин-2-ил} метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001306] 5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилпиразин-2-карбоксамид;
- [001307] 5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2,3-дигидроксипропил)пиразин-2-карбоксамид;
- [001308] 5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидроксиэтил)пиразин-2-карбоксамид;
- [001309] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{[5-(метоксиметил)пиразин-2-ил]метил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001310] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-({5-[(2-метоксиэтокси)метил]пиразин-2-ил} метил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001311] (5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил} пиразин-2-ил)метилкарбамат;
- [001312] 1-бензил-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001313] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001314] 3-бром-1-(4-фторбензил)-4-[(4-фторбензил)амино]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001315] 3-бром-1-(циклопропилметил)-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001316] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(пиридин-4-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001317] 4-(4-фторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-4-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;

- [001318] 4-(2,4,6-трифторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-4-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001319] 4-(2,6-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-4-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001320] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(пиридин-3-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001321] 4-(4-фторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-3-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001322] 4-(2,4,6-трифторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-(пиридин-3-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001323] 4-(2-фторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-3-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001324] 4-(2,4,5-трифторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-3-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001325] 4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-3-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001326] 4-(2-хлор-4-фторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-3-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001327] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(пиридин-2-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001328] 4-(2,6-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-3-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001329] 4-(4-фторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-2-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001330] 4-(2,4,6-трифторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-2-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001331] 4-(2,4,5-трифторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-((пиридин-2-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;
- [001332] 3-бром-4-[2-(4-фторфенил)этил]-6-метил-1-(пиридин-3-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001333] 3-бром-4-[2-(4-фторфенил)этил]-6-метил-1-(пиридин-4-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001334] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(пиридин-3-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001335] 1-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-илметил]-3-бром-6-метил-4-[(2,4,6-трифторбензил)окси]пиридин-2(1H)-она трифторацетат;
- [001336] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-{[2-метил-4-(метиламино)пиримидин-5-ил]метил} пиридин-2(1H)-она трифторацетат;
- [001337] этил-N-(5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-2-метилпиримидин-4-ил)глицината трифторацетат;

- [001338] N-(5-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-2-метилпиримидин-4-ил)-2-гидроксиацетамида трифторацетат;
- [001339] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-({5-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]пиразин-2-ил}метил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001340] 5-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиразин-2-карбоксамид;
- [001341] 5-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2,2,2-трифторэтил-пиразин-2-карбоксамид);
- [001342] 1-аллил-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001343] 1-аллил-3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001344] Метил-(2E)-4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бут-2-еноат;
- [001345] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-проп-2-инилпиридин-2(1H)-он;
- [001346] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-1-(пиридин-3-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001347] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-[(диметиламино)метил]-1-(пиридин-3-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001348] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001349] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-(гидроксиметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001350] 5-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбальдегид;
- [001351] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-[(диметиламино)метил]пиридин-2(1H)-он;
- [001352] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-(морфолин-4-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001353] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-{{(2-метоксиэтил)амино}метил} пиридин-2(1H)-он;
- [001354] 5-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновая кислота;
- [001355] Метил-4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3-метилбензоат;
- [001356] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилбензойная кислота;
- [001357] 4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-1-(4-(гидроксиметил)-2-метилфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001358] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-метоксиэтил)-3-метилбензамид;

- [001359] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,3-диметилбензамид;
- [001360] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(2-метил-4-винилфенил)пиридин-2(1H)-он;
- [001361] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[4-(1,2-дигидроксиэтил)-2-метилфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001362] Метил-3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-хлорбензоат;
- [001363] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-хлорбензойная кислота;
- [001364] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[5-(гидроксиметил)-2-метилфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001365] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[5-(гидроксиметил)-2-метилфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001366] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{5-[(диметиламино)метил]-2-метилфенил}-6-метилпиридин-2(1H)-она гидрохлорид;
- [001367] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{5-[(изопропиламино)метил]-2-метилфенил}-6-метилпиридин-2(1H)-она гидрохлорид;
- [001368] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензамид;
- [001369] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-метоксиэтил)-4-метилбензамид;
- [001370] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,4-диметилбензамид;
- [001371] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,N,4-триметилбензамид;
- [001372] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-метилфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001373] Метил-3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метилбензоат;
- [001374] Метил-4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3-хлорбензоат;
- [001375] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)амино]-6-метил-1-(пиридин-4-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001376] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)амино]-6-метил-1-(пиридин-3-илметил)пиридин-2(1H)-он;
- [001377] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)амино]-1-(2,6-дифторфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001378] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)амино]-1-(2,6-дифторфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

- [001379] 3-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)амино]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензонитрил;
- [001380] 4-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)амино]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензонитрил;
- [001381] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001382] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторбензойная кислота;
- [001383] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фтор-N-метилбензамид;
- [001384] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N, N-диметилбензамид;
- [001385] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N-(2-гидроксиэтил)бензамид;
- [001386] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N-(2-метоксиэтил)бензамид;
- [001387] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилбензамид;
- [001388] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N-(3-гидроксипропил)бензамид;
- [001389] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N-(2,3-дигидроксипропил)бензамид;
- [001390] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторбензойная кислота;
- [001391] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метоксибензойная кислота;
- [001392] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метокси-N-метилбензамид;
- [001393] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метокси-N, N-диметилбензамид;
- [001394] 1-[(5-аминометил)-2-фторфенил]-3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-она гидрохлорид;
- [001395] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фтор-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]бензамид;
- [001396] N-(3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фторбензил)ацетамид;
- [001397] N-(3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фторбензил)-2-метоксиацетамид;
- [001398] N-(3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фторбензил)-метилсульфонамин;

- [001399] 1-(3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фторбензил)мочевина;
- [001400] 2-({[3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]окси} метил)-5-фторбензонитрил;
- [001401] 4-{[2-(аминометил)-4-фторбензил]окси}-3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;
- [001402] Метил-2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензилкарбамат;
- [001403] N-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-2,2,2-трифторацетамид;
- [001404] Изопропил-2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензилкарбамат;
- [001405] 1-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-3-этилмочевина;
- [001406] тетрагидрофуран-3-ил 2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензилкарбамат;
- [001407] пропил-2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензилкарбамат;
- [001408] аллил-2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензилкарбамат;
- [001409] проп-2-инил-2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензилкарбамат;
- [001410] или их фармацевтически приемлемые соли.
- [001411] 40. Соединение по п. 1, которое представляет собой
- [001412] трет-бутил-2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензилкарбамат;
- [001413] 1-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-3-трет-бутилмочевину;
- [001414] N-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-2-(пропилсульфонил)ацетамид;
- [001415] N-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-2-(этилсульфонил)ацетамид;
- [001416] 1-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-3-изопропилмочевину
- [001417] 1-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-3-метилмочевину;
- [001418] 3-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-1-трет-бутил-1-метилмочевину;
- [001419] 1-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-3-циклопропилмочевину;

- [001420] 1-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-3-(2,2,2-трифторэтил)мочевину;
- [001421] 1-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-3-(циклопропилметил)мочевину;
- [001422] 1-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-3-неопентилмочевину;
- [001423] 3-(2-((3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензил)-1,1-диметилмочевину;
- [001424] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-2-ил]метил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001425] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{[5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]метил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001426] 6-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилникотинамид;
- [001427] 6-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидроксиэтил)никотинамид;
- [001428] 6-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N, N-диметилникотинамид;
- [001429] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-[2-(трифторметил)фенил]пиридин-2(1H)-он;
- [001430] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-5-винилпиридин-2(1H)-он;
- [001431] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001432] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001433] 4-(бензилокси)-3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001434] 5-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]метилкарбамат;
- [001435] 5-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид;
- [001436] 5-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторбензил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида оксим;
- [001437] 5-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил;
- [001438] 4-(бензилокси)-3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-5-йод-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001439] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензилокси)-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-5-оксиран-2-ил]пиридин-2(1H)-он;
- [001440] 4-(бензиламино)-3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-5-йод-6-метилпиридин-

2(1H)-он;

[001441] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-5-[(E)-2-фенилэтенил]пиридин-2(1H)-он;

[001442] Этил-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксо-2H-1,2'-бипиридин-5'-карбоксилат;

[001443] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-5'-(1-гидрокси-1-метилэтил)-6-метил-2H-1,2-бипиридин-2-он;

[001444] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2-фурилметил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001445] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-(тиен-2-илметил)пиридин-2(1H)-он;

[001446] 3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-4-(2-фурилметокси)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001447] 3-бром-1-[2-фтор-6-(3-фурилметокси)фенил]-4-(3-фурилметокси)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001448] 3-бром-1-[2-фтор-6-(thien-3-илметокси)фенил]-6-метил-4-(тиен-3-илметокси)пиридин-2(1H)-он;

[001449] Метил-2-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-[(метиламино)карбонил]бензоат;

[001450] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-N-метилбензамид;

[001451] 4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3-хлорбензамид;

[001452] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид;

[001453] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензилокси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N,4-диметилбензамид;

[001454] N-{3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторбензил}пропанамид;

[001455] N-{3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторбензил}диметилмочевина;

[001456] N-{3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторбензил}-2-гидроксиацетамид;

[001457] N-{3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторбензил}-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

[001458] N-{3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензи)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторбензил}глицинамида гидрохлорид;

[001459] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторбензамид;

[001460] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-

4-фтор-N-метилбензамид;

[001461] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-

4-фтор-N, N-диметилбензамид;

[001462] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{2-фтор-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001463] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилбензамид;

[001464] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамид;

[001465] Метил-4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3-фторбензоат;

[001466] 4-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензойную кислоту;

[001467] 4-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензамид;

[001468] 4-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N, N-диметилбензамид;

[001469] 4-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамид;

[001470] N-{4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензил}-2-гидроксиацетамид;

[001471] 3-[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензамид;

[001472] 1-(4-аминобензил)-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001473] 1-(3-аминобензил)-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001474] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}фенил)ацетамид;

[001475] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)-2-гидроксиацетамид;

[001476] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)-(диметиламиносульфонилкарбонил)амин;

[001477] N-(3-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}фенил)ацетамид;

[001478] N-(3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)-(диметиламиносульфонилкарбонил)амин;

[001479] N-(3-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)-2-гидроксиацетамид;

[001480] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-

ил]метил}бензил)-N'-метилмочевину;

[001481] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-N'-(2-гидрокси-2-метилпропил)мочевину;

[001482] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)пиперидин-1-карбоксамид;

[001483] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)морфолин-4-карбоксамид;

[001484] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)пиперазин-1-карбоксамид гидрохлорид;

[001485] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-N'-(2-гидроксиэтил)мочевину;

[001486] N'-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-N, N-диметилмочевина;

[001487] N-(4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид;

[001488] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N, N-диметилбензенсульфонамид;

[001489] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидроксиэтил)бензенсульфонамид;

[001490] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензенсульфонамид;

[001491] 3-хлор-4-(2,4-дифторбензилокси)-6-метил-1-(1H-пиразол-3-илметил)-1H-пиридин-2-он;

[001492] 3-хлор-4-(2,4-дифторбензилокси)-6-метил-1-(2,3-дигидро-1H-индол-5-илметил)-1H-пиридин-2-он;

[001493] 5-[3-хлор-4-(2,4-дифторбензилокси)-6-метил-2-оксо-2H-пиридин-1-илметил]-1,3-дигидро-индол-2-он;

[001494] N-[(5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}пиазин-2-ил)метил]-N-метилметансульфонамид;

[001495] Метил-(5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}пиазин-2-ил)метил(метил)карбамат;

[001496] N-[(5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}пиазин-2-ил)метил]-2-гидрокси-N,2-диметилпропанамид;

[001497] 5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензилокси)-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиазин-2-карбоксамид;

[001498] 1-[(5-аминопиазин-2-ил)метил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001499] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-[(3-метил-1,2,4-триазин-6-ил)метил]пиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001500] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(1H-индазол-5-ил)-6-метилпиридин-

2(1H)-он;

[001501] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(1H-индазол-6-ил)-6-метилпиридин-

2(1H)-он;

[001502] Метил-2-{{(3-бром-6-метил-1-{2-метил-5-[(метиламино)карбонил]фенил}-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)окси}метил}-5-фторбензилкарбамат;

[001503] Метил-2-{{(3-бром-1-(5-{{(2-гидроксиэтил)амино}карбонил}-2-метилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)окси}метил}-5-фторбензилкарбамат;

[001504] Метил-2-{{(3-бром-1-(5-{{(2-гидрокси-2-метилпропил)амино}карбонил}-2-метилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)окси}метил}-5-фторбензилкарбамат;

[001505] Метил-2-{{(3-бром-1-(5-{{(2-метоксиэтил)амино}карбонил}-2-метилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)окси}метил}-5-фторбензилкарбамат;

[001506] Метил-2-{{(1-[5-(аминокарбонил)-2-метилфенил]-3-бром-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)окси}метил}-5-фторбензилкарбамат;

[001507] N-[2-{{(3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)окси}метил}-5-фторбензил]-N'-фенилмочевину;

[001508] Тиен-3-илметил 2-{{(3-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)окси}метил}-5-фторбензилкарбамат;

[001509] Этил-2-{{(3-бром-6-метил-1-{2-метил-5-[(метиламино)карбонил]фенил}-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)окси}метил}-5-фторбензилкарбамат;

[001510] 3-[3-бром-4-{{(2-{{(циклопропиламино)карбонил}амино}метил)-4-фторбензил)окси}-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N,4-диметилбензамид;

[001511] 3-[3-бром-4-{{(2-{{(циклопропиламино)карбонил}амино}метил)-4-фторбензил)окси}-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метилбензойную кислоту;

[001512] Метил-3-[6-[(ацетилокси)метил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метилбензоат;

[001513] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метилбензойную кислоту;

[001514] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метилбензойную кислоту;

[001515] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензамид;

[001516] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N,4-диметилбензамид;

[001517] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-(гидроксиметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид;

[001518] (5-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{2-метил-5-[(метиламино)карбонил]фенил}-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метилацетат;

[001519] (2E)-4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-метилбут-2-енамид;

[001520] Метил-5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-2-фууроат;

[001521] 3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-(гидроксиметил)-N-метилбензамид;

[001522] 2-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N, N'-диметилтерефталъамид;

[001523] 2-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N-(4-метилтерефталъамид);

[001524] Метил-4-(аминокарбонил)-2-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бензоат;

[001525] 2-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-N1,N1,N4-триметилтерефталъамид;

[001526] 2-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-[(метиламино)карбонил]бензил-карбамат;

[001527] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-(2,6-дифтор-4-винилфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001528] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[4-(1,2-дигидроксиэтил)-2,6-дифторфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001529] 4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3,5-дифторбензальдегид;

[001530] 4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3,5-дифторбензилкарбамат;

[001531] 4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-1-((5-метилпиразин-2-ил)метил)пиридин-2(1H)-он;

[001532] 4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-1-((5-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)метил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001533] 4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-1-((1-(2-гидроксиацетил)индолин-5-ил)метил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001534] 1-((1H-пиразол-3-ил)метил)-4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001535] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,4-диметилбензамид;

[001536] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилбензамид;

[001537] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

[001538] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-хлор-N-метилбензамид;

- [001539] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-фторбензамид;
- [001540] 4-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,3-диметилбензамид;
- [001541] 4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-1-(4-(1,2-дигидроксиэтил)-2-метилфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001542] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)-2-гидроксиацетамид;
- [001543] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1-гидроксициклопропанкарбоксамид;
- [001544] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-гидроксиацетамид;
- [001545] N-(4-((4-(2,4-дифторбензилокси)-3-хлор-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)ацетамид;
- [001546] Этил-2-((3-бром-1-(2,6-дифторфенил)-1,2-дигидро-6-метил-2-оксопиридин-4-илокси)метил)-5-фторбензилкарбамат;
- [001547] 3-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-(2-гидроксиэтил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,4-диметилбензамид;
- [001548] 4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-1-(5-(2-гидроксиэтил)-2-метилфенил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001549] 5-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-N,4-диметилбензамид;
- [001550] 4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-1-(4-метил-2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-пиридин-2(1H)-он;
- [001551] 5-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпиримидин-2-карбонитрил;
- [001552] 4-(2,4-дифторбензилокси)-1-(2-(аминометил)-4-метилпиримидин-5-ил)-3-бром-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001553] 4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-1-(2-((диметиламино)метил)-4-метилпиримидин-5-ил)-6-метилпиридин-2(1H)-он;
- [001554] N-((5-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпиримидин-2-ил)метил)-2-гидроксиацетамид;
- [001555] 5-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпиримидин-2-карбоновую кислоту;
- [001556] 5-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпиримидин-2-карбоксамид;
- [001557] 5-(4-(2,4-дифторбензилокси)-3-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,4-диметилпиримидин-2-карбоксамид;
- [001558] N-(4-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-2-гидроксиацетамид;

[001559] N-(4-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил)-1-гидроксициклопропанкарбоксамид;

[001560] 4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}бензил карбамат;

[001561] 2-[4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}фенил)амино]-1-метил-2-оксоэтилацетат;

[001562] 2-[4-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}фенил)амино]-1,1-диметил-2-оксоэтилацетат;

[001563] {1-[3-(аминокарбонил)фенил]-5-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил} метилацетат;

[001564] или их фармацевтически приемлемые соли.

[001565] 43. Соединение по п. 1, которое представляет собой

[001566] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-{[2-(метилтио)пиримидин-5-ил]метил} пиридин-2(1H)-он;

[001567] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-1-{[2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил]метил} пиридин-2(1H)-он;

[001568] Этил-2-({[3-бром-1-(5-{[(2-гидроксиэтил)амино]карбонил}-2-метилфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]окси}метил)-5-фторбензилкарбамат;

[001569] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[5-(1H-имидазол-2-ил)-2-метилфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-она трифторацетат;

[001570] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[5-(5-гидрокси-1H-пиразол-3-ил)-2-метилфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001571] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[5-(5-гидроксилоксазол-3-ил)-2-метилфенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001572] 5-{[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-2-фурамид;

[001573] 5-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-2-фурамид;

[001574] 1-[3,5-бис(гидроксиметил)фенил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензилокси)-6-метилпиридин-2(1H)-он];

[001575] 5-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]изофталамид;

[001576] 1-[3,5-бис(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001577] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001578] 3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001579] 1-(5-амино-2-фторфенил)-3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-

метилпиридин-2(1H)-она гидрохлорид;

[001580] N-{3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторфенил}-2-гидроксиацетамид;

[001581] N-{3-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-4-фторфенил}-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

[001582] 4-[3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-3-фтор-N, N-диметилбензамид;

[001583] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-[(1-гликолоил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)метил]-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001584] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]метил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001585] 3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-1-{[1-(метоксиацетил)-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]метил}-6-метилпиридин-2(1H)-он;

[001586] 5-{[3-хлор-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил]метил}-N, N-диметилиндолин-1-карбоксамид; и

[001587] 3-(3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,4-диметилбензамид («РН-797804»), формула X'.

[001588] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой 3-(3-бром-4-[(2,4-дифторбензил)окси]-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N,4-диметилбензамид («РН-797804»), формула X'.

Определения рода X

[001589] В настоящем документе термин «алкенил» относится к прямолинейному или разветвленному углеводороду с предусмотренным числом атомов углерода, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры «алкенила» включают винил, аллил и 2-метил-3-гептен.

[001590] Термин «алкокси» означает алкил, присоединенный к исходному молекулярному фрагменту посредством кислородного мостика. Примеры алкоксигрупп включают, например, метокси, этокси, пропокси и изопропокси.

[001591] Термин «тиоалкокси» представляет собой алкил, присоединенный к исходному молекулярному фрагменту посредством атома серы. Примеры тиоалкоксигрупп включают, например, тиометокси, тиоэтокси, тиопропокси и тиоизопропокси.

[001592] В настоящем документе термин «алкил» включает алкильные группы с предусмотренным числом атомов углерода. Алкильные группы могут быть прямолинейными или разветвленными. Примеры «алкила» включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо-, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, 3-этилбутил и т.п. «Сх-Су алкил» представляет собой алкильную группу с указанным числом атомов углерода. Например, С1-С4 алкил включает все алкильные группы, которые включают по меньшей мере один и не более четырех атомов углерода. Он также содержит подгруппы, такие как, например, С2-С3 алкил или С1-С3 алкил.

[001593] Термин «арил» относится к ароматической углеводородной кольцевой

системе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Указанное ароматическое кольцо может необязательно быть конденсировано или иным образом присоединено к другим ароматическим углеводородным кольцам или неароматическим углеводородным кольцам. Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, инданил и бифенил. Предпочтительные примеры арильных групп включают фенил и нафтил. Наиболее предпочтительной арильной группой является фенил. Арильные группы согласно настоящему документу не замещены или, если это указано, замещены по одному или более подходящим для замещения положениям различными группами. Соответственно, такие арильные группы могут быть необязательно замещены такими группами, как, например, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, гидроксид, циано, нитро, amino-, моно- или ди-(C1-C6)алкиламино, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, amino-(C1-C6)алкил, моно- или ди-(C1-C6)алкиламино(C1-C6)алкил.

[001594] Термин «арилалкил» относится к арильной группе согласно определению выше, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы согласно определению выше. Предпочтительные арилалкильные группы включают бензил, фенэтил, фенпропил и фенбутил. Более предпочтительные арилалкильные группы включают бензил и фенэтил. Наиболее предпочтительной арилалкильной группой является бензил. Арильные части указанных групп не замещены или, если это указано, замещены в одном или более подходящих для замещения положениях различными группами. Соответственно, такие арильные группы могут быть необязательно замещены такими группами как, например, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, гидроксид, циано, нитро, amino-, моно- или ди-(C1-C6)алкиламино, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, amino-(C1-C6)алкил, моно- или ди-(C1-C6)алкиламино(C1-C6)алкил.

[001595] Термин «арилалкокси» относится к арильной группе согласно определению выше, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкоксигруппы согласно определению выше. Предпочтительные арилалкоксигруппы включают бензилокси, фенэтилокси, фенпропилокси и фенбутилокси. Наиболее предпочтительной арилалкоксигруппой является бензилоксигруппа.

[001596] Термин «циклоалкил» относится к C3-C8 циклическому углеводороду. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Более предпочтительные циклоалкильные группы включают циклопропил.

[001597] Термин «циклоалкилалкил» в настоящем документе относится к C3-C8 циклоалкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы согласно определению выше. Примеры циклоалкилалкильных групп включают циклопропилметил и циклопентилэтил.

[001598] Термины «галоген» или «галоген» обозначают фтор, хлор, бром или йод.

[001599] Термин «гетероциклоалкил» относится к неароматической кольцевой

системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, где неароматический гетероцикл присоединен к ядру. Гетероциклоалкильное кольцо может быть необязательно конденсировано или иным образом присоединено к другим гетероциклоалкильным кольцам, ароматическим гетероциклам, ароматическим углеводородам и/или неароматическим углеводородным кольцам. Предпочтительные гетероциклоалкильные группы содержат 3-7 членов. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, например, пиперазин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, морфолин, пиперидин, тетрагидрофуран, пирролидин и пиразол. Предпочтительные гетероциклоалкильные группы включают пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и пирролидинил. Гетероциклоалкильные группы согласно настоящему документу не замещены или, если это указано, замещены по одному или более подходящим для замещения положениям различными группами. Соответственно, такие гетероциклоалкильные группы могут быть необязательно замещены такими группами, как, например, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, гидроксильная, циано, нитро, амино, моно- или ди-(C1-C6)алкиламино, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, амино(C1-C6)алкил, моно- или ди(C1-C6)алкиламино(C1-C6)алкил.

[001600] Термин «гетероарил» относится к ароматической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано или иным образом присоединено к одному или более гетероарильным кольцам, ароматическим или неароматическим углеводородным кольцам или гетероциклоалкильным кольцам. Примеры гетероарильных групп включают, например, пиридин, фуран, тиофен, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин и пиримидин. Предпочтительные примеры гетероарильных групп включают тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиразинил, пиримидил, имидазолил, бензимидазолил, фуранил, бензофуранил, тиазолил, бензотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, триазолил, тетразолил, пирролил, индолил, пиразолил и бензопиразолил. Предпочтительные гетероарильные группы включают пиридил. Гетероарильные группы согласно настоящему документу не замещены или, если это указано, замещены по одному или более подходящим для замещения положениям различными группами. Соответственно, такие гетероарильные группы могут быть необязательно замещены такими группами, как, например, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, гидроксильная, циано, нитро, амино, моно- или ди-(C1-C6)алкиламино, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, амино(C1-C6)алкил, моно- или ди(C1-C6)алкиламино(C1-C6)алкил.

[001601] Термин «гетероарилалкил» относится к гетероарильной группе, согласно определению выше, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы согласно определению выше. Предпочтительные гетероарилалкильные группы включают пиразолметил, пиразолэтил, пиридилметил, пиридилэтил, тиазолметил, тиазолэтил, имидазолметил, имидазолэтил, тиенилметил, тиенилэтил, фуранилметил, фуранилэтил, изоксазолметил, изоксазолэтил, пиразинметил и пиразинэтил. Более

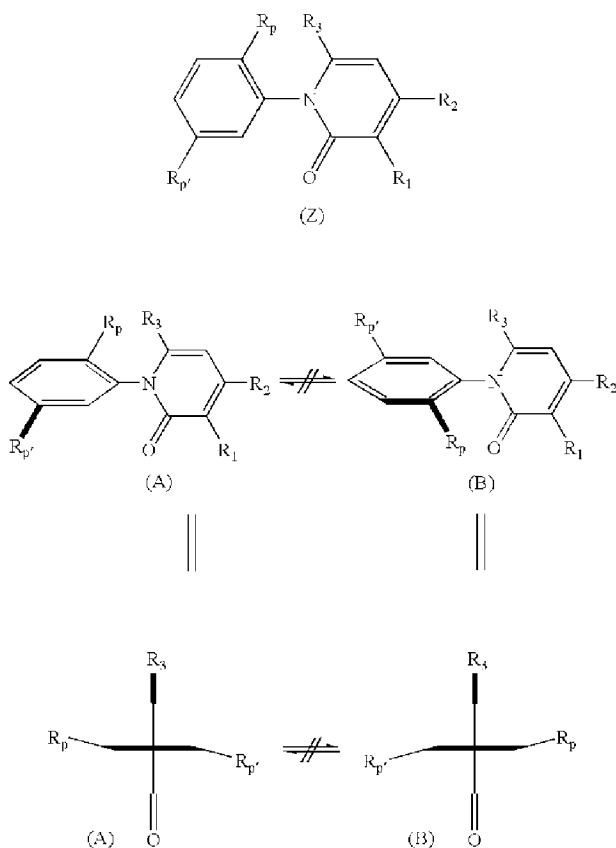
предпочтительные гетероарилалкильные группы включают пиридилметил и пиридилэтил. Гетероарильные части указанных групп не замещены или, если это указано, замещены по одному или более подходящим для замещения положениям различными группами. Соответственно, такие гетероарильные группы могут быть необязательно замещены такими группами, как, например, С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси, галоген, гидроксид, циано, нитро, амино, моно- или ди-(С1-С6)алкиламино, С2-С6 алкенил, С2-С6 алкинил, С1-С6 галогеналкил, С1-С6 галогеналкокси, амино(С1-С6)алкил, моно- или ди(С1-С6)алкиламино(С1-С6)алкил.

[001602] Если на одном атоме расположены два или более из перечисленных заместителей, например, ди(С1-С6)алкиламино, следует понимать, что природа каждой группы независима от другой.

[001603] В настоящем документе термин «опосредованное р38 расстройство» относится к любым расстройствам и болезненным состояниям, при которых играет роль р38, либо за счет контроля собственно р38, либо за счет того, что р38 вызывает высвобождение другого фактора, например, но не ограничиваясь перечисленными, ИЛ-1, ИЛ-6 или ИЛ-8. Соответственно, болезненное состояние, при котором, например, основной компонент представлен ИЛ-1, продуцирование или действие которого усиливается, или секреция которого происходит в ответ на р38, считают расстройством, опосредованным р38.

[001604] ФНО-бета обладает значительной структурной гомологией с ФНО-альфа (также известным как кахектин); поскольку каждый из них индуцирует аналогичные биологические ответы и связывается с одним и тем же клеточным рецептором, соединения согласно настоящему изобретению ингибируют синтез как ФНО-альфа, так и ФНО-бета, и соответственно, в настоящем документе их называют в совокупности «ФНО», если конкретным образом не указано иное.

[001605] Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде атропоизомеров, т.е. хиральных ротационных изомеров. Настоящим изобретением охвачены как рацемические, так и разделенные атропоизомеры. На иллюстрации ниже представлен общий вид соединения (Z), которое может существовать в виде атропоизомеров, а также его два возможных атропоизомера (A) и (B). На указанной иллюстрации также показан каждый из атропоизомеров (A) и (B) в проекции Фишера. На указанной иллюстрации R1, R2 и R4 соответствуют определениям, данным для формулы I, R_p' представляет собой заместитель в рамках определения R5, а R_p представляет собой неводородный заместитель в рамках определения R5.

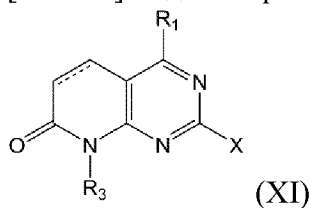


[001606] В тех случаях, когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, если не указано иное, предполагается, что указанные соединения включают цис-, транс-, Z- и E-конфигурации. Аналогичным образом, предполагается, что также включены все таутомерные формы.

Описание рода XI

[001607] Соединения рода XI могут быть получены в соответствии с описаниями в US 7314881, US 7323472 и US 8058282, которые включены в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[001608] Род XI характеризуется соединениями формулы XI:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

== представляет собой одиночную или двойную связь;

R₁ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенное гетероарильное кольцо;

R₂ представляет собой фрагмент, выбранный из водорода, C₁₋₁₀ алкила, C₃₋₇

циклоалкила, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₁₀алкила, арила, арил-C₁₋₁₀ алкила, гетероарила, гетероарил-C₁₋₁₀ алкила, гетероциклической группы и гетероциклил-C₁₋₁₀ алкила, где каждый фрагмент, за исключением водорода, необязательно замещен, или

R₂ представляет собой X₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) или C(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкил;

A₂ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкил;

A₃ представляет собой водород или представляет собой необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкил; где A₁, A₂, и A₃, за исключением водорода, необязательно замещены 1-4 раза (CR₁₀R₂₀)_nOR₆;

R₃ представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄алкил, арил, арил-C₁₋₁₀ алкил, гетероарил, гетероарил-C₁₋₁₀ алкил, гетероциклический или гетероциклил-C₁₋₁₀ алкильный фрагмент, где указанные фрагменты необязательно замещены;

R₆ представляет собой водород или C₁₋₁₀ алкил;

R₁₀ и R₂₀ независимо выбраны из водорода или C₁₋₄алкила;

X представляет собой R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄ или (CH₂)_nN(R₂)₂;

X₁ представляет собой N(R₁₀), O, S(O)_m или CR₁₀R₂₀;

n равен 0 или целому числу от 1 до 10;

m равен 0 или целому числу 1 или 2; и

q равен 0 или целому числу от 1 до 10.

[001609] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 из рода XI выбран из следующих:

[001610] 4-хлор-2-метилсульфанил-6-фениламино-пиримидин-5-карбальдегид;

[001611] 4-хлор-6-(2,6-дифтор-фениламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001612] 4-хлор-6-(2-хлор-фениламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001613] 4-хлор-6-(2-фтор-фениламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001614] 4-хлор-6-(1-этилпропиламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001615] 4-хлор-6-изопропиламино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001616] 4-хлор-6-циклопропиламино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001617] 4-хлор-6-(циклопропилметиламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001618] 2-Метилсульфанил-4-фенил-6-фениламино-пиримидин-5-карбальдегид;

[001619] 4-(2-хлорфенил)-6-(1-этилпропиламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001620] 4-(2-хлорфенил)-6-(2-хлор-фениламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-

карбальдегид;

[001621] 4-(2-фторфенил)-6-(2-хлор-фениламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-

карбальдегид;

[001622] 4-(2-фтор-фенил)-6-изопропиламино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-

карбальдегид;

[001623] 4-хлор-2-метилсульфанил-6-циклогексиламинопиримидин-5-

карбоксальдегид;

[001624] 2-Метилсульфанил-4-(2-метил-4-фторфенил)-6-

циклогексиламинопиримидин-5-карбальдегид;

[001625] 4-амино-6-(2-фтор-фенил)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001626] 4-Циклопропиламино-6-(2-фтор-фенил)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-

карбальдегид;

[001627] 4-(Циклопропилметиламино)-6-(2-фтор-фенил)-2-метилсульфанил-

пиримидин-5-карбальдегид;

[001628] 4-(2,6-дифтор-фениламино)-6-(2-фтор-фенил)-2-метилсульфанил-

пиримидин-5-карбальдегид;

[001629] 4-(2-фторфенил)-6-(2-фтор-фениламино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-

карбальдегид;

[001630] 4-втор-Бутиламино-6-(2-фтор-фенил)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-

карбальдегид;

[001631] 4-(4-фтор-2-метилфенил)-6-изопропиламино-2-метилсульфанил-

пиримидин-5-карбальдегид;

[001632] 4-Циклопропиламино-6-(4-фтор-2-метилфенил)-2-метилсульфанил-

пиримидин-5-карбальдегид;

[001633] 4-(Циклопропилметиламино)-6-(4-фтор-2-метилфенил)-2-

метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001634] 4-(4-фтор-2-метилфенил)-6-(2-фтор-фениламино)-2-метилсульфанил-

пиримидин-5-карбальдегид;

[001635] 4-втор-Бутиламино-6-(4-фтор-2-метилфенил)-2-метилсульфанил-

пиримидин-5-карбальдегид;

[001636] 4-амино-6-(2-фтор-фенил)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001637] 4-амино-6-хлор-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001638] 4-втор-Бутиламино-6-хлор-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегид;

[001639] 4-(2,6-дифтор-фениламино)-6-(4-фтор-2-метилфенил)-2-метилсульфанил-

пиримидин-5-карбальдегид;

[001640] 4-(1-этилпропиламино)-6-(4-фтор-2-метилфенил)-2-метилсульфанил-

пиримидин-5-карбальдегид;

[001641] 2-Метилсульфанил-4-(2-метил-4-фторфенил)-6-

циклогексиламинопиримидин-5-карбальдегид;

[001642] 4-хлор-2-метилсульфанил-6-циклогексиламинопиримидин-5-

карбоксальдегид; и

[001643] 8-(2,6-дифторфенил)-2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-4-(4-фтор-2-метилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он («Дилмапимод»), формула XI'.

[001644] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 представляет собой 8-(2,6-дифторфенил)-2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-4-(4-фтор-2-метилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он («Дилмапимод»), формула XI'.

Определения рода XI

[001645] В настоящем документе «необязательно замещенный», в отсутствие специального определения, означает такие группы, как галоген, например, фтор, хлор, бром или йод; гидрокси; гидрокси-замещенный C₁₋₁₀алкил; C₁₋₁₀ алкоксигруппу, такую как метокси- или этоксигруппа; галогензамещенный C₁₋₁₀ алкокси; S(O)_m алкил, например, метилтио, метилсульфинил или метилсульфонил; -C(O); NR₄R₁₄', где каждый из R₄' и R₁₄' независимо представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, например, amino или моно- или -двузамещенный C₁₋₄ алкил, или где R₄'R₁₄' могут быть циклизованы совместно с азотом, к которому они присоединены, с образованием 5-7-членного кольца, которое необязательно содержит дополнительный гетероатом, выбранный из O/N/S; C₁₋₁₀алкил, C₃₋₇циклоалкил или C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₁₀ алкильная группа, например, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил и т.п., или циклопропилметил; галогензамещенный C₁₋₁₀ алкил, например, CF₂CF₂H или CF₃; необязательно замещенный арил, такой как фенил, или необязательно замещенный арилалкил, такой как бензил или фенэтил, где арил-содержащие фрагменты могут также быть замещены 1-2 раза галогеном; гидрокси; гидрокси-замещенный алкил; C₁₋₁₀ алкокси; S(O)_mалкил; amino, моно- и ди-замещенную C₁₋₄ алкиламиногруппу, например, как в группе NR₄R₁₄ ; C₁₋₄ алкил или CF₃.

[001646] Подходящие фармацевтически приемлемые соли хорошо известны специалистам в данной области техники и включают основные соли неорганических и органических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, уксусная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, фенилуксусная кислота и миндальная кислота.

[001647] Кроме того, фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (XI) могут также быть образованы с фармацевтически приемлемым катионом, например, если группа заместителей содержит карбоксильный фрагмент. Подходящие фармацевтически приемлемые катионы хорошо известны специалистам в данной области техники и включают щелочные катионы, щелочноземельные катионы, катионы аммония и четвертичного аммония.

[001648] Термин «галоген» или «галогены» в настоящем документе означает галогены, хлор, фтор, бром и йод.

[001649] Термин «C₁₋₁₀ алкил», или «алкил», или «алкил 1-10» в настоящем документе означает и прямолинейные и разветвленные радикалы из 1-10 атомов углерода,

если длина цепи не ограничена иным образом, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил и т.п.

[001650] Термин «циклоалкил» в настоящем документе означает циклические радикалы, предпочтительно с 3-8 атомами углерода, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, циклопропил, циклопентил, циклогексил и т.п.

[001651] Термин «циклоалкенил» в настоящем документе означает циклические радикалы, предпочтительно с 5-8 атомами углерода, которые содержат по меньшей мере одну связь в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, циклопентенил, циклогексенил и т.п.

[001652] Термин «алкенил» применяют в настоящем документе во всех случаях для обозначения прямолинейного или разветвленного радикала с 2-10 атомами углерода, если длина цепи не ограничена указанной, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, этенила, 1-пропенила, 2-пропенила, 2-метил-1-пропенила, 1-бутенила, 2-бутенила и т.п.

[001653] Термин «арил» в настоящем документе означает фенил и нафтил.

[001654] Термин «гетероарил» (отдельно или в составе любой комбинации, такой как «гетероарилокси» или «гетероарилалкил») в настоящем документе означает 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, одно или более колец которой содержат один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O или S, например, но не ограничиваясь перечисленными пиррол, пиразол, фуран, пиран, тиофен, хинолин, изохинолин, хиназолинил, пиридин, пиримидин, пиридазина, пиразин, урацил, оксадиазол, оксазоле, изоксазол, охатиадиазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, тетразол, триазол, индазол, имидазол или бензимидазол.

[001655] Термин «гетероциклический» (отдельно или в составе любой комбинации, такой как «гетероциклилалкил») в настоящем документе означает насыщенную или частично ненасыщенную 4-10-членную кольцевую систему, одно или более колец в которой содержат один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, S или S(O) m , и m равен 0 или целому числу 1 или 2; например, однако не ограничиваясь перечисленными, насыщенные или частично насыщенные варианты гетероарильных фрагментов согласно определению выше, такие как тетрагидропиррол, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен (в том числе окисленные варианты серного фрагмента), пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин (в том числе окисленные варианты серного фрагмента) или имидазолидин.

[001656] Термин «аралкил» или «гетероарилалкил» или «гетероциклоалкил» в настоящем документе означает C1-4 алкил согласно определению выше, присоединенный к арильному, гетероарильному или гетероциклическому фрагменту, также соответствующим определениям в настоящем документе, если не указано иное.

[001657] Термин «сульфинил» в настоящем документе означает оксид S(O) соответствующего сульфида, термин «тио» относится к сульфиду, а термин «сульфонил» относится к полностью окисленному S(O)₂-фрагменту.

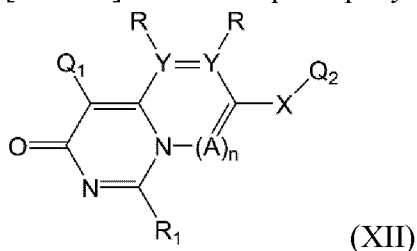
[001658] Термин «ароил» в настоящем документе означает C(O)Ar, где Ar представляет собой фенильное, нафтильное или арилалкильное производное, такое как определенные выше; такая группа включает, не ограничиваясь указанными, бензил и фенэтил.

[001659] Термин «алканоил» в настоящем документе означает C(O)C₁₋₁₀ алкил, где алкил соответствует определению выше.

Описание рода XII

[001660] Соединения рода XII могут быть получены в соответствии с описанием в US 6147080, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[001661] Род XII характеризуется соединениями формулы XII:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

каждый из Q₁ и Q₂ независимо выбран из фенила и 5-6-членных гетероарильных кольцевых систем, содержащих один гетероатом азота;

Q₁ замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена; C₁-C₃ алкила; C₁-C₃ алкила, замещенного -NR'₂, -OR', -CO₂R' или -CONR'₂; -O-(C₁-C₃)-алкила; -O-(C₁-C₃)-алкила, замещенного -NR'₂, -OR', -CO₂R' или -CONR'₂; -NR'₂; -OCF₃; -CF₃; -NO₂; -CO₂R'; -CONR'; -SR'; -S(O₂)N(R')₂; -SCF₃; или -CN; и

Q₂ необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена; C₁-C₃ прямолинейного или разветвленного алкила; C₁-C₃ прямолинейного или разветвленного алкила, замещенного -NR', -NR'₂, -OR', -CO₂R' или -CONR'₂; -O-(C₁-C₃)-алкила; -O-(C₁-C₃)-алкила, замещенного -NR', -NR'₂, -OR', -CO₂R' или -CONR'₂; -NR'₂; -OCF₃; -CF₃; -NO₂; -CO₂R'; -CONR'; -SR'; -S(O₂)N(R')₂; -SCF₃; или -CN;

где R' выбран из водорода, (C₁-C₃)-алкила или (C₂-C₃)-алкенила или алкинила; и

X выбран из -S-, -O-, -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)-, -N(R)- или -C(R)₂-;

каждый R независимо выбран из водорода или (C₁-C₃) алкила;

Y представляет собой C;

A представляет собой CR';

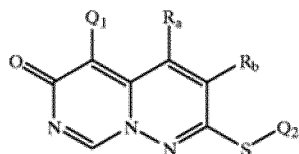
n=1; и

R₁ выбран из водорода, (C₁-C₃)-алкила, -OH или -O-(C₁-C₃)-алкила.

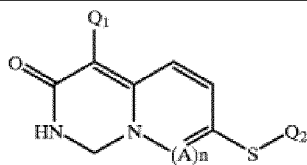
[001662] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 из рода XII выбран из следующих:

№ соединения	Q ₁	Q ₂	R _a	R _b
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------

2	4-фторфенил	фенил	водород	водород
3	2,4-дихлорфенил	фенил	водород	водород
5	2,4-дихлорфенил	4- метилфенил	водород	водород
6	2,6-дихлорфенил	фенил	водород	водород
7	2-хлорфенил	фенил	водород	водород
8	2-метилфенил	фенил	водород	водород
9	3,4-дихлорфенил	фенил	водород	водород
10	4-метоксифенил	фенил	водород	водород
11	2-метоксифенил	фенил	водород	водород
12	2,6-дихлорфенил	4-фторфенил	водород	водород
13	2,6-дихлорфенил	фенил	метил	метил
14	2,6-дихлорфенил	4-метилфенил	водород	водород
15	2,6-дихлорфенил	3-метилфенил	водород	водород
16	2,6-дихлорфенил	3,4-дихлорфенил	водород	водород
17	2,6-дифторфенил	фенил	водород	водород
18	2,6-дихлорфенил	2-изопропилфенил	водород	водород
10	2,6-дихлорфенил	3,4-диметилфенил	водород	водород
20	2,6-дихлорфенил	2-этилфенил	водород	водород
21	2,6-дихлорфенил	3-фторфенил	водород	водород
22	2-фтор-6-трифторметилфенил	фенил	водород	водород



№ соединения	Q ₁	Q ₂	R _a	R _b
23	2,6-дихлорфенил	2-метилфенил	водород	водород
24	2,6-дихлорфенил	3-хлор-4-фторфенил	водород	водород
25	2,6-дихлорфенил	3-хлорфенил	водород	водород
26	2,6-дихлорфенил	2-карбометоксифенил	водород	водород
27	2,6-дихлорфенил	2-карбоксифенил	водород	водород
28	2,6-дихлорфенил	2-метил-4- хлорфенил	водород	водород
29	2,6-дихлорфенил	2-бромфенил	водород	водород
30	2,6-дихлорфенил	2-пиридил	водород	водород
31	2,6-дихлорфенил	2-метиленгидроксифенил	водород	водород



№ соединения	Q ₁	Q ₂	A	n
101	2,6-дихлорфенил	2-карбометоксифенил	азот	1
102	2,6-дихлорфенил	2-метилфенил	азот	1
103	2,6-дихлорфенил	4-фторфенил	азот	1
104	2,6-дихлорфенил	2-карбоксифенил	азот	1
105	2,6-дихлорфенил	2-карбоксамидофенил	азот	1

106	2,6-дихлорфенил	2-метил-4-хлорфенил	азот	1
107	2,6-дихлорфенил	2-пиридил	азот	1
108	2,6-дихлорфенил	2-метиленгидроксифенил	азот	1
109	2,6-дихлорфенил	2-бромфенил	азот	1
110	2,6-дихлорфенил	фенил	углерод	1

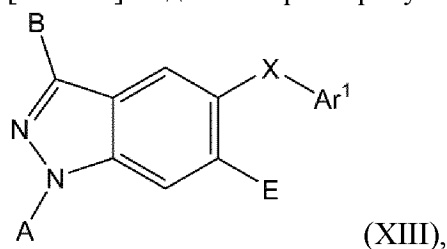
и 5-(2,6-дихлорфенил)-2-((2,4-дифторфенил)тио)-6Н-пиримидо[1,6-в]пиридазин-6-она («Нефламапимод»), формула XII'.

[001663] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы р38 представляет собой 5-(2,6-дихлорфенил)-2-((2,4-дифторфенил)тио)-6Н-пиримидо[1,6-в]пиридазин-6-он («Нефламапимод»), формула XII'.

Описание рода XIII

[001664] Соединения рода XIII могут быть получены в соответствии с описанием в US 7521447, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[001665] Род XIII характеризуется соединениями формулы XIII:



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

Ar¹ представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным;

A представляет собой -H, -OH, защитную группу аминов, -Z_n-NR²R³, -Z_n-NR²(C=O)R², -Z_n-SO₂R², -Z_n-SOR², -Z_n-SR², -Z_n-OR², -Z_n-(C=O)R², -Z_n-(C=O)OR², -Z_n-O-(C=O)R², алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, -Z_n-циклоалкил, -Z_n-гетероциклоалкил или -Z_n-Ar¹, где указанные алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкоксигруппа, -Z_n-циклоалкил, -Z_n-гетероциклоалкил или -Z_n-Ar¹ могут быть замещенными или незамещенными;

Z представляет собой алкилен, содержащий 1-4 атомов углерода, или алкенилен, или алкинилен, каждый из которых содержит по 2-4 атомов углерода, где указанный алкилен, алкенилен или алкинилен может быть замещенным или незамещенным;

R² и R³ независимо представляют собой -H, -OH, защитную группу аминов, защитную группу спиртов, защитную группу кислот, защитную группу серы, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, -Z_n-циклоалкил, -Z_n-гетероциклоалкил или -Z_n-Ar¹,

где указанные алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, -Z_n-циклоалкил, -Z_n-

гетероциклоалкил или $Z_n\text{-Ar}^1$ могут быть замещенными или незамещенными, или

R^2 совместно с R^3 и N образует насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо с 1 или более гетероатомами в указанном кольце, где указанный гетероцикл может быть замещенным или незамещенным, и может быть конденсирован с ароматическим кольцом;

В представляет собой -H, $-\text{NH}_2$, или замещенный или незамещенный метил;

Е представляет собой $-\text{Z}_n\text{-NR}^2\text{R}^3$, $-\text{Z}_n\text{-(C=O)R}^4$, $-\text{Z}_n\text{-(C=O)R}^5$, $-\text{Z}_n\text{-NR}^5\text{(C=O)R}^5$, $-\text{Z}_n\text{-O(C=O)R}^5$, $-\text{Z}_n\text{-OR}^5$, $-\text{Z}_n\text{-SO}_2\text{R}^5$, $-\text{Z}_n\text{-SOR}^5$, $-\text{Z}_n\text{-SR}^5$ или $-\text{Z}_n\text{-NH(C=O)NHR}^5$;

R^4 представляет собой $-\text{NH}(\text{CHR}^6)(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$, где m равен целому числу от 1 до 4, или $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

R^5 представляет собой -H, -OH, защитную группу аминов, защитную группу спиртов, защитную группу кислот, защитную группу серы, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкоксигруппу, гетероалкоксигруппу, $-\text{Z}_n\text{-циклоалкил}$, $-\text{Z}_n\text{-гетероциклоалкил}$ или $-\text{Z}_n\text{-Ar}^1$,

где указанные алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкоксигруппа, гетероалкоксигруппа, $-\text{Z}_n\text{-циклоалкил}$, $-\text{Z}_n\text{-гетероциклоалкил}$ или $-\text{Z}_n\text{-Ar}^1$ могут быть замещенными или незамещенными;

R^6 представляет собой боковую цепь природной аминокислоты, $-\text{Z}_n\text{-NR}^2\text{R}^3$, $\text{Z}_n\text{-OR}^5$, $\text{Z}_n\text{-SO}_2\text{R}^5$, $\text{Z}_n\text{-SOR}^5$ или $\text{Z}_n\text{-SR}^5$; и

n равен 0 или 1.

[001666] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 из рода XIII выбран из следующих:

[001667] 5-(4-фторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (2-диметиламиноэтил)амин;

[001668] N-(2-(диметиламино)этил)-N-((5-(4-фторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил)метил)метансульфонамид;

[001669] N-(2-(диметиламино)этил)-N-((5-(4-фторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил)метил)ацетамид

[001670] [5-(4-фторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил]морфолин-4-ил-метанон;

[001671] [5-(4-фторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон;

[001672] 5-(4-фторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (1-бензилпиперидин-4-ил)амид;

[001673] 5-(4-фторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты метил-(1-метилпиперидин-4-ил)амид;

[001674] 3-{[5-(4-фторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбонил]-амино}-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир

[001675] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (1-карбамоил-3-диметиламинопропил)амид

[001676] (S)-метил 2-(5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-

карбоксамидо)-4-(диметиламино)бутаноат;

[001677] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-N-(4-(диметиламино)-1-гидроксипутан-2-ил)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоксамид;

[001678] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (1-гидроксиметил-3-изопропиламинопропил)амид;

[001679] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (3-диметиламино-1-диметилкарбамоилпропил)амид;

[001680] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (3-диметиламино-1-метилкарбамоилпропил)амид;

[001681] 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновая кислота;

[001682] {3-[5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-илокси]-пропил} диметиламин;

[001683] 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-6-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индазол;

[001684] 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-6-(3-пиперазин-1-ил-пропокси)-1H-индазол;

[001685] 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-6-(морфолин-2-илметокси)-1H-индазол;

[001686] 1-[5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-илокси]-3-пирролидин-1-ил-пропан-2-ол;

[001687] {3-[5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-илокси]-пропил} диметиламин;

[001688] 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-6-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индазол;

[001689] 5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-6-(морфолин-2-илметокси)-1H-индазол; N'-[5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил]-N, N-диметилпропан-1,3-диамин;

[001690] [5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил]-пиперидин-4-иламин;

[001691] [5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил]-пиперидин-3-илметиламин;

[001692] (S)-2-{[5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбонил]-амино}-4-диметиламиномасляная кислота;

[001693] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (1-гидроксиметил-3-пиперидин-1-илпропил)амид;

[001694] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты [1-(2-диметиламиноэтил)-2-гидрокси-2-метилпропил]амид;

[001695] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты {1-гидроксиметил-3-[(2-метоксиэтил)метиламино]пропил} амид;

[001696] (S)-5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты

[3-диметиламино-1-(2-гидроксиэтилкарбамоил)пропил]амид; и

[001697] (5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил)((2-диметиламино)этил)-12-азанеил)метанон («ARRY-797»), формула XIII'.

[001698] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 представляет собой (5-(2,4-дифторфенокси)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил)((2-диметиламино)этил)-12-азанеил)метанон («ARRY-797»), формула XIII'.

Определения рода XIII

[001699] Термин «алкил» в настоящем документе относится к насыщенному линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу с 1-12 атомами углерода, отличающемуся тем, что указанный алкильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными ниже. Примеры алкильных групп включают, не ограничиваясь перечисленными, метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и т.п.

[001700] «Алкилен» означает линейный или разветвленный насыщенный дивалентный углеводородный радикал с 1-12 атомами углерода, например, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, пентилен и т.п.

[001701] Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу с 2-12 атомами углерода, содержащему по меньшей мере одну двойную связь, например, этенилу, пропенилу и т.п., отличающемуся тем, что указанный алкенильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе, и включает радикалы в «цис» и «транс» ориентации, или, как вариант, «E» и «Z» ориентации.

[001702] Термин «алкенилен» относится к линейному или разветвленному дивалентному углеводородному радикалу с 2-12 атомами углерода, содержащему по меньшей мере одну двойную связь, отличающемуся тем, что указанный алкениленовый радикал может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, этенилен, пропенилен и т.п.

[001703] Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу с 2-12 атомами углерода, содержащему по меньшей мере одну тройную связь. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, этинил, пропинил и т.п., где указанный алкинильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

[001704] Термин «алкинилен» относится к линейному или разветвленному дивалентному углеводородному радикалу с 2-12 атомами углерода, содержащему по меньшей мере одну тройную связь, отличающемуся тем, что указанный алкиниленовый радикал может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

[001705] Термин «аллил» относится к радикалу формулы $RC=CHCHR$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или любой заместитель согласно определению в настоящем документе, отличающемуся тем, что указанный аллил может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

[001706] Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу с 3-12 атомами углерода, отличающемуся тем, что указанный циклоалкил может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Термин «циклоалкил» также включает бициклические и трициклические циклоалкильные структуры, отличающиеся тем, что указанные бициклические и трициклические структуры могут включать насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, конденсированный с насыщенным или частично ненасыщенным циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, или арильным или гетероарильным кольцом. Примеры циклоалкильных групп включают, не ограничиваясь перечисленными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

[001707] Термин «гетероалкил» относится к насыщенному линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу с 1-12 атомами углерода, отличающемуся тем, что по меньшей мере один из атомов углерода заменен гетероатомом, выбранным из N, O или S, и тем, что указанный радикал может представлять собой углеродный радикал или гетероатомный радикал (т.е. гетероатом может находиться в середине или в конце указанного радикала). Гетероалкильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Термин «гетероалкил» охватывает алкокси- и гетероалкокси-радикалы.

[001708] Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому радикалу с 3-8 атомами в кольце, где по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, а остальные атомы кольца представлены C, где один или более атомов кольца могут быть необязательно замещены независимо одним или более заместителями, описанными ниже, и указанное гетероциклоалкильное кольцо может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Указанный радикал может представлять собой углеродный радикал или гетероатомный радикал. «Гетероциклоалкил» также включает радикалы, в которых гетероциклильные радикалы конденсированы с ароматическими или гетероароматическими кольцами. Примеры гетероциклоалкильных колец включают, не ограничиваясь перечисленными, пирролидин, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиранил, морфолин, тиоморфолин, гомопиперазин, фталимид и их производные.

[001709] Термин «гетероалкенил» относится к линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу с 2-12 атомами углерода, содержащему по меньшей мере одну двойную связь, например, этенилу, пропенилу и т.п., отличающемуся

тем, что по меньшей мере один из атомов углерода заменен гетероатомом, выбранным из N, O или S, и тем, что указанный радикал может представлять собой углеродный радикал или гетероатомный радикал (т.е. гетероатом может находиться в середине или в конце указанного радикала). Гетероалкенильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе, и включает радикалы в «цис» и «транс» ориентации, или, как вариант, в «E» и «Z» ориентации.

[001710] Термин «гетероалкинил» относится к линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу с 2-12 атомами углерода, содержащему по меньшей мере одну тройную связь. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, этинил, пропирил и т.п., где по меньшей мере один из атомов углерода заменен на гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанный радикал может представлять собой углеродный радикал или гетероатомный радикал (т.е. гетероатом может находиться в середине или в конце указанного радикала). Гетероалкинильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

[001711] Термин «гетероаллил» относится к радикалам формулы $RC=CHCHR$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, или любой заместитель согласно определению в настоящем документе, где по меньшей мере один из атомов углерода заменен на гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанный радикал может представлять собой углеродный радикал или гетероатомный радикал (т.е. гетероатом может находиться в середине или в конце указанного радикала). Гетероаллил может быть необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

[001712] «Арил» означает моновалентный ароматический углеводородный моноциклический радикал с 6-10 атомами в кольце или полициклический ароматический углеводород, необязательно замещенный независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Более конкретно, термин «арил» включает, не ограничиваясь перечисленными, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и их производные.

[001713] «Гетероарил» означает моновалентный моноциклический ароматический радикал с 5-10 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S, где остальные атомы кольца представлены C. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, тиазолил и их производные.

[001714] Термин «галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[001715] «Защитные группы аминов» относится к органическим группам, предназначенным для защиты атомов азота от нежелательных реакций в ходе процедур

синтеза, и включающим, не ограничиваясь перечисленными, бензил, бензилоксикарбонил (CBZ), трет-бутоксикарбонил (Boc), трифторацетил и т.п.

[001716] «Защитные группы спиртов» относится к органическим группам, предназначенным для защиты спиртовых групп или заместителей от нежелательных реакций в ходе процедур синтеза, и включающим, не ограничиваясь перечисленными, (триметилсилил)этоксиметил (SEM), трет-бутил, метоксиметил (MOM) и т.п.

[001717] «Защитные группы серы» относится к органическим группам, предназначенным для защиты серных групп или заместителей от нежелательных реакций в ходе процедур синтеза, и включающим, не ограничиваясь перечисленными, бензил, (триметилсилил)этоксиметил (SEM), трет-бутил, тритил и т.п.

[001718] «Защитные группы кислот» относится к органическим группам, предназначенным для защиты кислотных групп или заместителей от нежелательных реакций в ходе процедур синтеза, и включающим, не ограничиваясь перечисленными, бензил, (триметилсилил)этоксиметил (SEM), метилэтиловые и трет-бутиловые сложные эфиры и т.п.

[001719] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 может быть выбран из следующих: 2-(4-хлорфенил)-4-(фторфенил)-5-пиридин-4-ил-1,2-дигидропиразол-3-он, RWJ-67657, RDP-58, Scios-469 (талмапимод), SB-210313, SB-220025, SB-238039, HEP-689, SB-203580, SB-239063, SB-239065, SB-242235, VX-702 и VX-745, AMG-548, BIRB-796 (дорампимод), RO 4402257 (памапимод), FR-167653, SB-681323 (дилмапимод), SB-281832, SC-040, SC-XX906, CP-64131, CNI-1493, RPR-200765A, Ro-320-1195, AIC-3, AKP-001, LL Z1640-2, ARRY-614, ARRY-797, AS-1940477, AVE-9940, AZD-7624, BCT-197, BIRB-1017BS, BMS-582949, CAY10571, CBS-3595, CCT-196969, CCT-241161, CDP-146, CGH 2466, CHR-3620, хлорметиазола эдисилат и CM PD-1.

[001720] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбран из следующих: дорампимод, EO 1428, FY-101C, FX-005, GSK-610677 HE-3286, HSB-13, JX 401, KC-706, KC-706 (ITX-5061), LEO-15520, LEO-1606, лосмапимод, LP-590, LY-30007113, LY2228820, M L 3403, OX-27-NO, NP-202, пексметиниб, PF-03715455, PH-797804, PS-540446, ралиметиниб, регорафениб, RO-3201195, RWJ 67657, RWJ-67657, SB 202190, SB 203580, гидрохлорид SB 203580, SB202190, гидрохлорид SB202190, SB-681323, SB-856553, SC-80036, SCD-282, SCIO-323, SCIO-469, SD-06, семапимод, SKF 86002, SX Oil, SYD-003, TA-5493, TAK 715, TOP-1210, TOP-1630, UR-13870, UR-13870, VGX-1027.27, 8-(2,6-дифторфенил)-2-(1,3-дигидроксипропан-2-иламино)-4-(4-фтор-2-метилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (дилмапимод) и GSK-610677.

[001721] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбран из следующих: 6-[5-(циклопропилкарбамоил)-3-фтор-2-метилфенил]-N-(2,2-диметилпропил)пиридин-3-карбоксамид (лосмапимод), 5-[(2-хлор-6-фторфенил)ацетиламино]-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиримидинил)изоксазол (AKP-001), KC-706, (1-[5-трет-бутил-2-(3-хлор-4-гидроксифенил)пиразол-3-ил]-3-[[2-[[3-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-

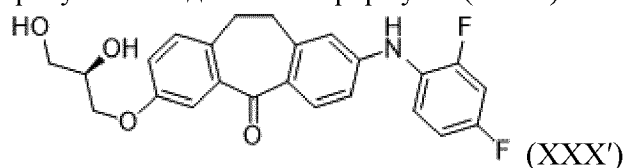
ил]сульфанил]фенил]метил]мочевина) (PF-03715455), (3-[3-бром-4-[(2,4-дифторфенил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил]-N,4-диметилбензамид) (PH-797804), RV-703 1.29, 2-метокси-1-{4-[(4-{3-[5-(трет-бутил)-2-(п-толил)-2H-пиразол-3-илуреидо}-1, AMG-548, BIRB-796 (дорамапимод), RO 4402257 (памапимод), FR-167653 SB-681323 (дилмапимод), SB-281832, SC-040 и SC-XX906, CP- 64131, CNI-1493, RPR-200765A, Ro-320-1195, АК-3, АКР-001, LL Z1640-2, ARRY-614, ARRY-797, AS-1940477, AVE-9940, AZD-7624, ВСТ-197, BIRB-1017BS, BMS-582949, СAУ10571, CBS-3595, ССТ-196969, ССТ-241161, СDP-146, СGH 2466, CHR-3620, хлорметиазола эдисилат и СМ PD-1.

[001722] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбран из следующих: дорамапимод, EO 1428, FY-101C, FX-005, GSK-610677 HE-3286, HSB-13, JX 401, KC-706, KC-706 (ITX-5061), LEO-15520, LEO-1606, лосмапимод, LP-590, LY-30007113, LY2228820, M L 3403, OX-27-NO, NP-202, пексметибиб, PF-03715455, PH-797804, PS-540446, ралиметиниб, регорафениб, RO-3201195, RWJ 67657, RWJ-67657, SB 202190, SB 203580, гидрохлорид SB 203580, SB202190, гидрохлорид SB202190, SB-681323, SB-856553, SC-80036, SCD-282, SCIO-323, SCIO-469, SD-06, семапимод, SKF 86002, SX Oil, SYD-003, TA-5493, ТАК 715, TOP-1210, TOP-1630, UR-13870, UR-13870 и VGX-1027, SB 203580, гидрохлорид SB 203580, SB681323 (дилмапимод) и димезилат LY2228820.

[001723] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 выбран из следующих: BIRB 796 (дорамапимод), BMS-582949, памапимод, GW856553, ARRY-797AL 8697, AMG 548, СМРD-1, EO 1428, JX 401, RWJ 67657, ТА 01, ТА 02, VX 745, DBM 1285 дигидрохлорид, ML 3403, SB 202190, SB 239063, SB 706504, гидрохлорид SCIO 469, SKF 86002 дигидрохлорид, SX Oil, ТАК 715, VX 702 и PH797804.

[001724] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 характеризуется соединением рода XXX.

[001725] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 характеризуется соединением формулы (XXX'):

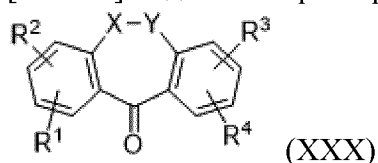


или его стереоизомерами, его изотопно-обогащенными соединениями, его пролекарствами, его сольватами и фармацевтически приемлемыми солями.

Описание рода XXX

[001726] Соединения рода XXX могут быть получены в соответствии с описанием в US 8633312 который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[001727] Род XXX характеризуется соединениями формулы (XXX'):



или их стереоизомерами, изотопно-обогащенными соединениями, пролекарствами, сольватами и фармацевтически приемлемыми солями;

где:

один из атомов кольца X и Y представляет собой CH_2 , а другой представляет собой O, S, SO, SO_2 или NR_5 , или -X-Y- представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^1 выбран из:

A) $\text{RO}-$, где R выбран из:

a) C_1-C_6 -алкила, который замещен 1, 2 или 3 гидроксильными или C_1-C_6 -алкоксигруппами;

b) C_1-C_6 -алкила, который замещен насыщенным или ненасыщенным неароматическим гетероциклическим радикалом с 5 или 6 атомами в кольце, которое содержит 1, 2 или 3 гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из O, N и S, где указанный гетероциклический радикал может необязательно содержать 1 или 2 гидрокси, C_1-C_6 -алкокси или C_1-C_6 -алкильных заместителя, и может быть конденсирован с фенильным кольцом или насыщенным или ненасыщенным карбоциклическим радикалом с 5 или 6 атомами в кольце;

c) неароматического гетероциклического радикала с 5 или 6 атомами в кольце, который содержит 1 или 2 гетероатомов, который выбраны независимо друг от друга из O и N;

d) C_1-C_6 -алкила;

e) H;

f) C_1-C_6 -алкила, который замещен NR_6R_7 ;

g) CF_3SO_2- ;

h) C_1-C_6 -алкилкарбонилокси- C_1-C_6 -алкила; и

i) (C_3-C_7 -циклоалкил)- C_1-C_6 -алкила, который может необязательно содержать 1 или 2 гидрокси-, C_1-C_6 -алкокси- или C_1-C_6 -алкильных заместителя на циклоалкильном радикале;

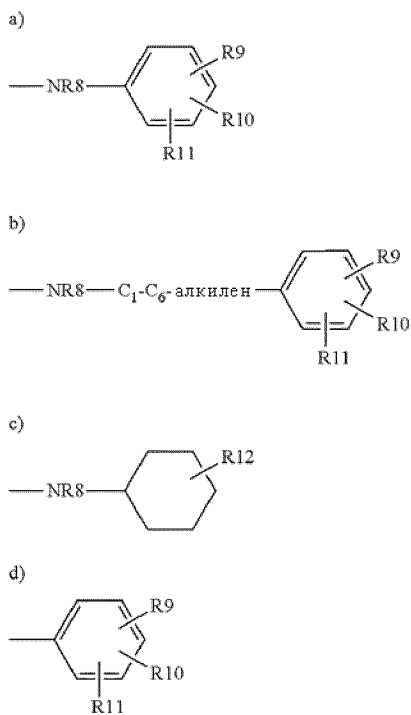
B) NR_6R_7 ;

C) тетраоло; и

D) $\text{NR}_8\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$;

R_2 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

R_3 выбран из:



e) $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилена-NR}_6\text{R}_7$

R_4 представляет собой H, галоген или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;

R_5 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$,

где указанный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил замещен 1, 2 или 3 гидроксильными или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигруппами}$;

каждый из R_6 и R_7 независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, который замещен 1, 2 или 3 гидроксильными или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигруппами}$;

R_8 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;

каждый из R_9 , R_{10} и R_{11} независимо выбран из H, NH_2 , моно- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкиламино}$, ди- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкиламино}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, гидроксил, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, который замещен 1, 2 или 3 атомами галогена; CONR_6R_7 ; и NO_2 ;

R_{12} представляет собой H или NH_2 ;

R_{13} и R_{14} , независимо выбраны из H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, или

R_{13} и R_{14} объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием неароматического гетероциклического радикала с 5 или 6 атомами в кольце, который содержит 1 или 2 гетероатомов, который выбраны независимо друг от друга из O и N.

[001728] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор киназы p38 из рода XXX выбран из следующих:

[001729] (1) 2-(2-аминоанилино)-7-метоксидибензосуберон;

[001730] (2) 2-(2-амино-4-фторанилино)-7-метоксидибензосуберон;

[001731] (3) 2-(2,4-дифторанилино)-7-метоксидибензосуберон;

[001732] (4) 2-(2-хлор-4-фторанилино)-7-метоксидибензосуберон;

[001733] (5) 2-(2,4,5-трифторанилино)-7-метоксидибензосуберон;

[001734] (6) 2-(2-трифторметиланилино)-7-метоксидибензосуберон;

- [001735] (7) 2-(анилино)-7-метоксидибензосуберон;
- [001736] (8) 2-(2-метоксианилино)-7-метоксидибензосуберон;
- [001737] (9) 2-(3-метил-4-фторанилино)-7-метоксидибензосуберон;
- [001738] (10) 2-(2-амино-4-трифторметиланилино)-7-метоксидибензосуберон;
- [001739] (11) 2-(фенил)-7-метоксидибензосуберон;
- [001740] (12) 2-(2,4-дифторанилино)-7-метоксидибензосуберенон;
- [001741] (13) 2-(2,4-дифторанилино)-7-(S-1,2-изопропилиденглицер-3-ил)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001742] (14) 2-(2,4-дифторанилино)-7-(R-1,2-изопропилиденглицер-3-ил)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001743] (15) 2-(2-аминоанилино)-7-(S-1,2-изопропилиденглицер-3-ил)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001744] (16) 2-(2-аминоанилино)-7-(R-1,2-изопропилиденглицер-3-ил)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001745] (17) 2-(2,4-дифторанилино)-7-[2R-,3-дигидроксипропокс]-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001746] (18) 2-(2,4-дифторанилино)-7-[2S-,3-дигидроксипропокс]-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001747] (19) 2-(2-аминоанилино-7-[2R-,3-дигидроксипропокс]-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001748] (20) 2-(2-аминоанилино-7-[2S-,3-дигидроксипропокс]-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001749] (21) 2-(2,4-дифторанилино)-7-(2-гидрокси-этокс)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001750] (22) 2-(2,4-дифторанилино)-7-(3-гидрокси-пропокс)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001751] (23) 2-(2,4-дифторанилино)-7-(2-морфолин-4-ил-этокс)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001752] (24) 2-(2-аминоанилино)-7-(2-морфолин-4-ил-этокс)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001753] (25) 2-(2,4-дифторанилино)-7-(2-тетрагидропиран-4-ил-окси)-10,11-дигидродибензо[a, d]-циклогептен-5-он;
- [001754] (26) (S)-2-(2,4-дифторфениламино)-8-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-10,11-дигидродибензо[a, d]циклогептен-5-он;
- [001755] (27) (R)-2-(2,4-дифторфениламино)-8-(2,3-дигидроксипропокс)-10,11-дигидродибензо[a, d]циклогептен-5-он;
- [001756] (28) (S)-2-(2-аминофениламино)-8-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-10,11-дигидродибензо[a, d]циклогептен-5-он;
- [001757] (29) (R)-2-(2-аминофениламино)-8-(2,3-дигидроксипропокс)-10,11-дигидродибензо[a, d]циклогептен-5-он;

- [001758] (30) 2-(2,4-дифторфениламино)-8-(2-морфолин-4-ил-этокси)-10,11-дигидродибензо[а, d]циклогептен-5-он;
- [001759] (31) 8-(2,4-дифторфениламино)-1-гидрокси-10,11-дигидродибензо[а, d]циклогептен-5-он;
- [001760] (32) 8-(2,4-дифторфениламино)-1-метокси-10,11-дигидродибензо[а, d]циклогептен-5-он;
- [001761] (33) 8-(2-аминофениламино)-1-метокси-10,11-дигидродибензо[а, d]циклогептен-5-он;
- [001762] (34) (S)-8-(2,4-дифторфениламино)-1-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-10,11-дигидродибензо[а, d]циклогептен-5-он;
- [001763] (35) (R)-8-(2,4-дифторфениламино)-1-(2,3-дигидроксипропокс)-10,11-дигидродибензо-[а, d]циклогептен-5-он;
- [001764] (36) (S)-8-(2-аминофениламино)-1-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-10,11-дигидродибензо[а, d]циклогептен-5-он;
- [001765] (37) (R)-8-(2-аминофениламино)-1-(2,3-дигидроксипропокс)-10,11-дигидродибензо-[а, d]циклогептен-5-он;
- [001766] (38) 8-(2,4-дифторфениламино)-1-(тетрагидропиран-4-илокси)-10,11-дигидродибензо[а, d]циклогептен-5-он;
- [001767] (39) 8-(2,4-дифторфениламино)-1-(2-морфолин-4-ил-этокси)-10,11-дигидродибензо-[а, d]циклогептен-5-он;
- [001768] (40) 3-(2,4-дифторфениламино)-8-амино-6Н-дибензо[в, е]оксепин-11-он;
- [001769] (41) 3-(2-аминофениламино)-8-амино-6Н-дибензо[в, е]оксепин-11-он;
- [001770] (42) 8-амино-3-(2-метоксифениламино)-6Н-дибензо[в, е]оксепин-11-он;
- [001771] (43) 8-амино-3-(4-фтор-2-метоксифениламино)-6Н-дибензо[в, е]-оксепин-11-он;
- [001772] (44) 8-амино-3-(2-амино-4-трифторметилфениламино)-6Н-дибензо[в, е]оксепин-11-он;
- [001773] (45) 8-амино-3-(тетразол-1-ил)-6Н-дибензо[в, е]оксепин-11-он;
- [001774] (46) 3-(2,4-дифторфениламино)-8-тетразол-1-ил-6Н-дибензо[в, е]оксепин-11-он;
- [001775] (47) 2-(2-метил-4-фторанилино)-7-метоксидибензосуберон;
- [001776] (48) 2-(2-хлоранилино)-7-метоксидибензосуберон;
- [001777] (49) 2-(2-амино-4-фторанилино)-7-гидрокси-10,11-дигидродибензо[а, d]-циклогептен-5-он;
- [001778] (50) 2-(2,4-дифторанилино)-7-гидрокси-10,11-дигидродибензо[а, d]-циклогептен-5-он;
- [001779] (51) 2-(2-хлор-4-фторанилино)-7-гидрокси-10,11-дигидродибензо[а, d]-циклогептен-5-он;
- [001780] (52) 2-(2-хлоранилино)-7-гидрокси-10,11-дигидродибензо[а, d]-циклогептен-5-он;

[001781] (53) 2-(анилино)-7-гидрокси-10,11-дигидродибензо[а, d]-циклогептен-5-он;
 [001782] (54) 2-(2,4-дифторанилино)-7-гидрокси-дибензо[а, d]-циклогептен-5-он;
 [001783] (55) 2-(2,4-дифторанилино)-7-[3-(4-Гидроксипиперидин-4-ил-пропокси)]-10,11-дигидродибензо[а, d]-циклогептен-5-он;

[001784] (56) 3-(2-амино-4-фторфениламино)-8-нитро-6H-дибензо[b, e]оксепин-11-он;

[001785] (57) морфолин-4-карбоновая кислота [3-(2,4-дифторфениламино)-1-оксо-6,11-дигидродибензо[b, e]оксепин-8-ил]амид; и

[001786] (R)-2-((2,4-дифторфенил)амино)-7-(2,3-дигидроксипропокси)-10,11-дигидро-5H-дибензо[а, d][7]аннулен-5-он («скепинон-L»), формула XXX'.

[001787] Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор р38 представляет собой (R)-2-((2,4-дифторфенил)амино)-7-(2,3-дигидроксипропокси)-10,11-дигидро-5H-дибензо[а, d][7]аннулен-5-он («скепинон-L»), формула XXX'.

Определения рода V

[001788] Выражение «алкил» (также в комбинации с другими группами, такими как алкокси, галогеналкил и т.п.) включает прямоцепочечные и разветвленные алкильные группы, содержащие предпочтительно 1-6 или 1-4 атомов углерода, такие как метил, этил, н- и изо-пропил, н-, изо- и трет-бутил, втор-бутил, н-пентил и н-гексил.

[001789] Выражение «галоген» означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности, атом фтора или хлора.

[001790] C₁-C₆-Алкокси, который замещен 1, 2 или 3 гидроксильными или C₁-C₆-алкоксигруппами, предпочтительно представляет собой C₂-C₆-алкокси, в частности, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2-гидроксипропокси, 1,2-дигидроксиэтокси, 2,3-дигидроксипропокси или 2,3-диметоксипропокси.

[001791] Насыщенный неароматический гетероциклический радикал представляет собой, в частности, пирролидинил, пиперидинил, гидроксипиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, 2,2-диметилдиоксоланил, диоксанил, морфолинил или тиоморфолинил. Пиперидинильный радикал может быть замещен 1, 2, 3 или 4 C₁-C₄-алкильными группами, в частности, метильными группами. Предпочтительным пиперидинильным радикалом является 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил. Азот-содержащие гетероциклические радикалы могут быть связаны посредством атома азота или атома углерода.

[001792] Ненасыщенный неароматический гетероциклический радикал представляет собой, в частности, пирролинил, ди- или тетрагидропиперидинил.

[001793] Ароматический гетероциклический радикал представляет собой, в частности пиридил, предпочтительно 3- или 4-пиридил, пиримидинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, фурил, тиенил, тиазолил, тиadiaзолил, изотиазолил или их соответствующие бензопроизводные.

[001794] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы р38. Указанный способ может

включать введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества р38-агента или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ включает лечение расстройств, ассоциированных с экспрессией гена DUX4, где ингибирование киназы р38 р38-агентом может снижать уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

[001795] Согласно некоторым вариантам реализации указанный р38-агент может быть выбран из любых ингибиторов киназы р38, описанных в настоящем документе, и/или выбран из соединений, описанных в любых последующих патентах и публикациях, или соответствующих патентах США и публикациях, которые были доступны на момент подачи приоритетной заявки, т.е. 5 октября 2017 г.:

WO 2016066687	WO 2007147103	WO 2005073232	WO 2004010995
WO 2015004089	WO 2007144390	WO 2005073219	WO 2003093248
WO 2014014706	WO 2007147109	WO 2005073217	WO 2003088972
WO 2013106643	WO 2007059500	WO 2005073189	WO 2003087394
AR 59008	WO 2006134382	WO 2005014550	WO 2003068747
WO 2009074518	WO 2006127678	WO 2004089876	WO 2003057197
WO 2009074519	WO 2006110173	WO 2004089875	WO 2003033483
WO 2008071665	WO 2006104889	WO 2004089874	WO 2003033482
WO 2008071664	WO 2006104915	WO 2004073628	WO 2003033482
WO 2007147104	US 20060217401	WO 2004021979	WO 2003032987
WO 2003032986	WO 2002076396	WO 2001037837	WO 9857966
WO 2003032980	WO 2002060869	US 6218537	WO 9856377
WO 2003032972	WO 2002059083	WO 2001019322	WO 9828292
WO 2003032971	WO 2002032862	WO 2000025791	WO 9807425
WO 2003032970	US 6369068 B1	WO 2000019824	US 5716955
WO 2002090360	WO 2002016359	WO 2000010563	WO 9735856
WO 2002076985	WO 2001064679	WO 9961437 A1	WO 9735855
WO 2002076984	WO 2001038314	WO 9921859 A1	WO 9734137
WO 2002076954	WO 2001038313	WO 9901136 A1	WO 9733883
WO 2002076463	WO 2001038312	WO 9901130 A1	WO 9732583
WO 9725048	WO 2000017175	WO 2008049842	US 20040033222
WO 9725047	WO 9964400	WO 2006067165	WO 2004004725
WO 9725046	WO 9958502	WO 2006067175	WO 2003087096
WO 9640143	WO 9942592	WO 2006067168	WO 2003084539
WO 9621452	WO 9900357	WO 2006015775	WO 2003084503
WO 2004029040	WO 9900357	WO 2005018624	WO 2003064419
WO 2003048340	WO 9900357	DE 10255040	WO 2003064418
WO 2002100405	WO 2010089391	WO 2004024699	WO 2003064417
WO 2002092087	WO 2009103336	WO 2004014870	WO 2003049742
US 6147080	WO 2008098096	WO 2004014387	WO 2016142310
WO 2015191996	WO 2007023114	US 20040209904	WO 2001029042
WO 2015191986	WO 2007023115	US 20040209903	WO 2001029041
WO 2015091889	WO 2007023110	US 20040097493	WO 2001021591
WO 2014083026	WO 2007023105	WO 2004014907	WO 9957101
WO 2013174780	WO 2006063856	WO 2003082871	WO 9920624
WO 2012074933	WO 2006048266	WO 2003074530	WO 2008024391
WO 2011050192	WO 2005085248	WO 2003020715	WO 2006055302
US 20080207684	WO 2005085206	WO 2002064594	US 20060079461
US 20080146590	EP 1538201	WO 2002018380	US 20060058296
WO 2007023111	US 20050107408	WO 2002018379	US 20060052390
US 20050288299	WO 2004019873	US 6340685	US 8497269
WO 2005065691	WO 2004010929	WO 2001064676	WO 2010083246

WO 2005033072	WO 2003097615	WO 2000071535	US 7759337
WO 2005032481	US 6589954	WO 2000059904	WO 2010042649
WO 2005032551	US 6476031	WO 2000012497	WO 2010042646
US 6867209	US 6448257	WO 9961426	WO 2010025202
WO 2004053107	US 20020115671	US 8772481	WO 2010025201
WO 2004032874	WO 2002046158	US 8420649	WO 2009117156
WO 2004022712	WO 2002044168	US 8367671	WO 2009078992
WO 2004022712	WO 2002042292	US 8314131	WO 2009038784
WO 2009011871	WO 2006044860	WO 2009034432	US 20060111416
WO 2009011880	WO 2006039718	WO 2008135819	WO 2006051373
WO 2008136948	US 20030236193	WO 2008041095	WO 2006051375
WO 2008137176	US 20170073343	WO 2007107828	US 20060035922
WO 2008045393	WO 2014181213	WO 2007091176	WO 2005090288
WO 2008011032	WO 2011083387	WO 2007091152	EP 1577292
WO 2007124181	WO 2010007552	WO 2007072163	EP 1577291
WO 2007084391	WO 2010007561	WO 2007052124	EP 1574501
WO 2007024754	WO 2010004517	WO 2007045989	WO 2005060967
WO 2006094187	WO 2009069032	WO 2007034325	WO 2005009966
WO 2005009965	WO 2004020440	WO 2007075896	WO 2004014900
US 20050026952	WO 2004020438	WO 2007056016	WO 2002094833
US 20050020626	WO 2003032894	WO 2012074761	WO 2008001929
US 20050020587	EP 1247810	WO 2007053394	WO 2008001930
WO 2004108675	WO 2002072579	WO 2007053346	WO 2006070927
WO 2004072072	WO 2002072576	WO 2006009741	US 8202899
US 20040157877	WO 2004100946	EP 1609789	US 8044083
US 20040092547	WO 2008089034	WO 2005080380	WO 2009015000
US 20040087615	WO 2008021388	WO 2005075478	WO 2007126871
US 20040077682	WO 2007146712	WO 2004026871	WO 2007089646
WO 2006122230	WO 2009015169	US 20050176965	US 20040157846
US 20040192653	US 7473784	WO 2005042537	US 20040067996
US 20040176325	US 20080275052	US 20050043306	US 20030229081
US 20110166154	WO 2008079857	WO 2005012875	WO 2003099820
WO 2012031057	WO 2007103839	US 20040242602	WO 2003099206
WO 2010120963	WO 2007016392	WO 2004099156	WO 2003091229
WO 2009155389	US 20060235020	WO 2004098528	WO 2003090912
WO 2009155388	WO 2006084017	WO 2004098518	WO 2003082208
WO 2009094556	US 20060019928	US 20040209886	WO 2003002544
US 20090041722	WO 2005077945	WO 2004069793	US 20020137747
WO 2002040486	WO 2010129208	WO 2006055404	WO 2005005380
WO 2001047897	WO 2009152072	WO 2006040056	WO 2004100874
US 8846931	WO 2008103276	WO 2006026196	WO 2004041277
US 20120157500	WO 2008048540	US 20050277681	WO 2003103590
US 9051318	WO 2007115670	WO 2005105091	WO 2003092588
US 8003657	WO 2007038444	WO 2005082862	WO 2003077919
US 8513289	WO 2007021710	WO 2005075425	WO 2003059293
WO 2012119690	WO 2007016358	WO 2005058308	WO 2003039534
WO 2012003912	WO 2006060108	WO 2005025572	WO 2003026568
WO 2012000595	WO 2006058023	WO 2005005606	WO 2003000682
WO 2002085405	US 20140296208	WO 2017093208	WO 2013083604
WO 2002058695	WO 2014140582	US 8916708	WO 2013083206
US 20160016934	WO 2014076484	US 8450314	WO 2013083606
US 20150225373	WO 2014033449	US 8557797	WO 2012168359
WO 2016051188	WO 2014033447	WO 2016166239	WO 2011154738
WO 2016051187	WO 2014033448	WO 2016128456	WO 1997025046
WO 2016051186	WO 2014033446	WO 2014195402	WO 1998047892
WO 2015121660	WO 2014027209	WO 2014195400	JP 2009263234
WO 2015121444	WO 2017134053	WO 2014194956	US 2011250197
WO 2015092423	WO 2017108736	US 20140069419	US 2015232449

US 9427439	WO 2000043384	WO 2005058308	WO 2016198698
WO 1998027098	WO 2001004115	WO 2005063715	WO 2004072038
WO 2005091891	WO 2002007772	WO 2005091891	WO 2007103468
WO 2010038428	WO 2003005999	WO 2005110455	WO 2010038428
WO 2012154814	WO 2003015828	WO 2006127678	WO 2010093889
WO 2016007616	WO 2003049742	WO 2013007708	WO 2010093890
WO 2017075013	WO 2003068223	WO 2014155135	WO 2016159301
US 5670527	WO 2003084503	WO 2015006752	WO 2017110093
WO 1996021452	WO 2005009367	WO 2015006753	WO 1999057101
WO 1997035856	WO 2005018624	WO 2016159301	WO 2001021591
WO 2005091891	WO 2007147104	WO 2011119863	WO 2003041644
WO 2006127678	WO 2013086002	WO 2000031063	WO 2004019873
WO 1999001130	US 6096753	WO 2003068747	WO 2004021988
WO 2002064594	WO 2001042189	WO 2006127678	WO 2005032551
WO 2005023201	WO 2002045752	WO 2007144390	WO 2006055302
WO 2000071535	WO 2001026645	WO 2014014706	WO 2007005863
US 2016166587	WO 2002069892	WO 2015004089	WO 2008013823
WO 2002059083	WO 2007016201	WO 2016066687	WO 2008024391
WO 2006127678	WO 2008105808	US 6867209	WO 2016049677
WO 2007059500	WO 2011119848	WO 2000071535	WO 2005018557
WO 2008072079	US 20040192653	WO 2013130573	WO 2005023761
WO 2014181213	WO 2006122230	WO 2014134313	WO 2007103839
WO 2017110093	WO 2007126871	WO 2005009973	WO 2009158446
WO 2005075478	WO 2008076265	WO 2007096151	WO 2009158450
WO 2013070460	US 2009312331	WO 2013139809	WO 2018148797
WO 2016049677	US 2012108594	WO 2004099156	WO 201800778
WO 2016159301	WO 2003090912	WO 2008079857	WO 20171117182
WO 2006070927	WO 2006020904	WO 2004076450	WO 2010/040843
WO 2008099615	WO 2012031057	US 2010093734	
WO 2006089798	WO 2007089646	US 2011117055	

[001796] Вышеперечисленные патенты и публикации полностью включены в настоящий документ посредством ссылок.

[001797] В настоящем изобретении предложены способы снижения экспрессии мРНК DUX4-fl, полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого последующим целевым геном DUX4, в клетках, включающие приведение указанных клеток в контакт с р38-агентом, что приводит к снижению уровня активного белка р38 в клетке, со снижением таким образом экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого последующим целевым геном DUX4. Указанные способы могут быть реализованы с применением ряда разных типов р38-агентов, для модуляции ряда разных биологических процессов в клетке, например, ингибирования апоптоза, а также для лечения у субъектов заболеваний, ассоциированных с aberrантной экспрессией DUX4, таких как FSHD. Согласно конкретным вариантам реализации указанный белок р38 представляет собой р38- α и/или р38- β . Согласно конкретным вариантам реализации указанный белок р38 не представляет собой р38- γ . Согласно некоторым вариантам реализации указанный р38-агент связывает белок р38, например, р38- α или р38- β , или связывает полинуклеотид, кодирующий указанный белок р38, например, р38- α или р38- β , или его антисмысловой полинуклеотид.

[001798] Согласно определенным вариантам реализации любых способов,

описанных в настоящем документе, указанная клетка представляет собой мышечную клетку, необязательно, терминально дифференцированную мышечную клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка отличается повышенным уровнем экспрессии мРНК DUX4-fl, полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого последующим целевым геном, по сравнению с уровнем экспрессии мРНК DUX4-fl, полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого последующим целевым геном, в контрольной клетке, например, в клетке, полученной от здорового субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации указанный повышенный уровень экспрессии мРНК DUX4-fl, полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого последующим целевым геном, обусловлен сниженной репрессией в локусе D4Z4 в клетке. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка ассоциирована с плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофией (FSHD), например, получена от субъекта, у которого диагностирована FSHD, или присутствует у субъекта, у которого диагностирована FSHD. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка содержит делецию одного или более макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35, необязательно где указанная клетка содержит <7 макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка содержит одну или более мутаций в гене содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (SMCHD1). Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка содержит по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA. Согласно определенным вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный p38-агент ингибирует экспрессию или активность, или уменьшает количество белка p38, где указанная активность необязательно представляет собой киназную активность.

[001799] Согласно некоторым вариантам реализации указанный p38-агент ингибирует экспрессию белка p38. Согласно конкретным вариантам реализации указанный p38-агент связывает полинуклеотид, кодирующий указанный белок p38, или связывает его антисмысловой полинуклеотид. Согласно конкретным вариантам реализации указанный p38-агент содержит нуклеиновую кислоту или состоит из нуклеиновой кислоты, необязательно, ДНК, РНК, гидовой РНК (гРНК), малой шпилечной РНК (мшРНК), малой интерферирующей РНК (миРНК) или антисмыслового олигонуклеотида.

[001800] Согласно некоторым вариантам реализации указанный p38-агент ингибирует активность белка p38. Согласно конкретным вариантам реализации указанный p38-агент связывает белок p38. Согласно конкретным вариантам реализации указанный p38-агент содержит полипептид или состоит из полипептида, необязательно, белка, пептида, миметика белка, пептидомиметика, или антитела или его функционального фрагмента. Согласно некоторым вариантам реализации указанный p38-агент содержит малую молекулу, необязательно, малую органическую молекулу или малую неорганическую молекулу.

[001801] Согласно определенным вариантам реализации любых способов,

описанных в настоящем документе, последующий целевой ген представляет собой RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, KHDC1L, ZSCAN4, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A.

[001802] Согласно конкретным вариантам реализации любых способов, описанных в настоящем документе, экспрессия или активность белка p38, или количество белка p38 снижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[001803] Согласно родственному варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ассоциированного с повышенной экспрессией мРНК DUX4-fl, белка DUX4 или полипептида, кодируемого последующим целевым геном DUX4, у нуждающегося в этом субъекта, включающий обеспечение субъекта фармацевтической композицией, содержащей p38-агент, что приводит к снижению количества активного белка p38 в одной или более тканях указанного субъекта, со снижением таким образом экспрессии мРНК DUX4-fl, белка DUX4 или полипептида, кодируемого последующим целевым геном, в одной или более тканях указанного субъекта.

[001804] Согласно многим вариантам реализации указанные клетки представляют собой мышечные клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки представляют собой терминально дифференцированные мышечные клетки.

[001805] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки включают одну или более мутаций в гене содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (SMCHD1). Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA.

[001806] Согласно многим вариантам реализации указанные клетки могут отличаться повышенным уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, по сравнению с уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами в контрольной клетке.

[001807] Согласно многим вариантам реализации DUX4 представляет собой полноразмерный DUX4 (DUX4-fl).

[001808] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут быть ассоциированы с FSHD.

[001809] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4.

[001810] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4, и указанная экспрессия гена DUX4 может быть обусловлена наличием у субъекта менее 10 повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут

включать делецию одного или более макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35. Согласно другим вариантам реализации указанные клетки могут включать менее 7 макросателлитных повторов *D4Z4* в субтеломерной области хромосомы 4q35.

[001811] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4* на хромосоме 4q35 перед введением р38-агента. Согласно одному варианту реализации указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4*, включающий менее 11 единиц повтора. Согласно некоторым вариантам реализации указанный разрегулированный массив *D4Z4* может включать менее 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2 единиц повтора.

[001812] Согласно некоторым вариантам реализации указанные клетки представляют собой мышечные клетки, и указанные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4* на хромосоме 4q35 перед введением р38-агента. Согласно одному варианту реализации указанные мышечные клетки могут включать разрегулированный массив *D4Z4*, включающий менее 11 единиц повтора. Согласно некоторым вариантам реализации указанный разрегулированный массив *D4Z4* может включать менее 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2 единиц повтора.

[001813] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство представляет собой FSHD. FSHD может включать что-либо одно или более из FSHD1 и FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1. Согласно другому варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1 и FSHD2.

[001814] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой ICF.

[001815] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой ALS.

[001816] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой IBM.

[001817] Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой рак. Указанный рак может быть выбран из саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы, и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза взрослого или детского возраста.

[001818] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство может быть выбрано из чего-либо одного или более из: FSHD1, FSHD2, ICF, ALS, IBM, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза взрослого или детского возраста.

[001819] Согласно одному варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на

основании присутствия одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A в мышцах. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании повышенных уровней экспрессии одного или более последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A относительно здорового контроля. Согласно другому варианту реализации у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4 и присутствия последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A.

[001820] Согласно другому варианту реализации указанный способ может включать измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта перед введением р38-агента. Указанный способ может дополнительно включать определение того, что указанный субъект нуждается в лечении, если уровень экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A повышен относительно здорового контроля.

[001821] Согласно другому варианту реализации указанный способ может включать измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A в клетках субъекта до и после введения р38-агента. Указанный способ может включать сравнение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта до и после введения р38-агента. Указанный способ может включать определение эффективности лечения путем сравнения уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A до и после введения р38-агента, где снижение уровня экспрессии указывает на эффективность лечения.

[001822] Согласно некоторым вариантам реализации указанный р38-агент снижает экспрессию одного или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A.

[001823] Согласно одному варианту реализации указанный р38-агент снижает экспрессию *MBD3L2*.

[001824] Согласно одному варианту реализации указанный р38-агент снижает

экспрессию ZSCAN4.

[001825] Согласно одному варианту реализации указанный p38-агент снижает экспрессию LEUTX.

[001826] Согласно одному варианту реализации указанный p38-агент снижает экспрессию PRAMEF2.

[001827] Согласно одному варианту реализации указанный p38-агент снижает экспрессию TRIM43.

[001828] Согласно одному варианту реализации указанный p38-агент снижает экспрессию KHDC1L.

[001829] Согласно одному варианту реализации транскрипционный модулятор DUX4 и последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A ингибирует киназа p38.

[001830] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение может быть скомбинировано с клиническим ведением, включающим физическую терапию, аэробные упражнения, респираторную терапию, ортопедические вмешательства.

[001831] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение включает введение p38-агента с другим фармацевтическим агентом.

[001832] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение включает введение p38-агента с другим фармацевтическим агентом для лечения FSHD.

[001833] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение вызывает уменьшение мышечной дегенерации.

[001834] Согласно некоторым вариантам реализации указанное введение вызывает снижение апоптоза мышечных клеток у субъекта. Согласно одному варианту реализации указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными.

[001835] Согласно нескольким вариантам реализации предложен способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD). Указанный способ может включать введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества p38-агента, описанного в настоящем документе, или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

[001836] Согласно некоторым вариантам реализации указанное расстройство представляет собой FSHD. FSHD может включать что-либо одно или более из FSHD1 и FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1. Согласно другому варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD2. Согласно одному варианту реализации указанное расстройство представляет собой FSHD1 и FSHD2.

Модифицированные соединения согласно настоящему изобретению

[001837] Также предусмотрено модифицированное соединение, соответствующее любому из таких соединений, включающее модификацию, обладающее улучшенной, например, усиленной, большей фармацевтической растворимостью, стабильностью,

биодоступностью и/или терапевтическим индексом по сравнению с немодифицированным соединением. Примеры модификаций включают, не ограничиваясь перечисленными, пролекарственные производные и меченые изотопами соединения, например, обогащенные дейтерием соединения.

[001838] Пролекарственные производные: пролекарства, после введения субъекту, преобразуются *in vivo* в активные соединения согласно настоящему изобретению (Nature Reviews of Drug Discovery, 2008, 7:255). Отметим, что во многих случаях сами по себе пролекарства также включены в совокупность предложенных согласно настоящему изобретению соединений. Пролекарства из соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием стандартной органической реакции, например, путем проведения реакции с карбамилирующим агентом (например, 1,1-ацилоксиалкилхлорформиадом, пара-нитрофенилкарбонатом или т.п.) или ацилирующим агентом. Дополнительные примеры способов и стратегий получения пролекарств описаны в источнике: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4:1985.

[001839] Определенные изотопно-меченые соединения различных формул (например, соединения, меченые ^3H и ^{14}C) подходят для анализов распределения соединения и/или субстрата в тканях. Тритированный изотоп (*m.e.* ^3H) и изотоп углерод-14 (*m.e.* ^{14}C), в частности, являются предпочтительными за счет простоты их получения и возможности детектирования. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (*m.e.* ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенное время полужизни *in vivo* или снижение требуемых дозировок), и поэтому могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченые соединения различных формул могут, как правило, быть получены с применением следующих процедур, аналогичных представленным на схемах и/или описанным в примерах ниже в настоящем документе, путем замещения подходящего изотопно-меченого реагента на изотопно- немеченый реагент.

[001840] Обогащенные дейтерием соединения: дейтерий (D или ^2H) представляет собой стабильный, нерадиоактивный изотоп водорода и имеет атомную массу 2,0144. Водород в природе встречается в виде смеси изотопов $x\text{H}$ (водород или протий), D (^2H или дейтерий) и T (^3H или тритий). Относительное содержание дейтерия в природе составляет 0,015%. Специалисту в данной области техники будет понятно, что во всех химических соединениях, содержащих атом H, указанный атом H фактически представляет собой смесь H и D, где D составляет приблизительно 0,015%. Соответственно, соединения, обогащенные дейтерием до уровня, превышающего относительное содержание в природе 0,015%, должны рассматриваться не встречающиеся в природе и, соответственно, новыми относительно их небогатых эквивалентов.

[001841] Предполагается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающиеся в описанных соединениях. Изотопы включают атомы с одинаковым атомным номером, но разными массовыми числами. В частности, один атом, некоторые

атомы или все атомы водорода могут быть представлены дейтерием. Радиоактивные изотопы могут быть использованы, например, для структурного анализа или для облегчения отслеживания судьбы соединений или их метаболических продуктов после введения. Согласно общему примеру и без ограничений изотопы водорода включают дейтерий и тритий, а изотопы углерода включают C-13 и C-14.

[001842] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены и, необязательно, введены в форме солей и сольватов. Например, в объем настоящего изобретения входит преобразование и применение соединений согласно настоящему изобретению в форме их фармацевтически приемлемых солей, происходящих из различных органических и неорганических кислот и оснований в соответствии с процедурами, хорошо известными в данной области техники.

[001843] В тех случаях, когда соединения согласно настоящему изобретению имеют форму свободного основания, указанные соединения могут быть получены в виде фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты путем проведения реакции указанного соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, например, гидрогалогенидами, такими как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид; другими минеральными кислотами, такими как сульфат, нитрат, фосфат и т.п.; и алкил- и моноарилсульфонатами, такими как этансульфонат, толуолсульфонат и бензенсульфонат; и другими органическими кислотами и их соответствующими солями, такими как ацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, салицилат и аскорбат. Дополнительные соли присоединения кислоты согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленными: адипат, альгинат, аргинат, аспарат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, циклопентанпропионат, диглюконат, дигидрогенфосфат, динитробензоат, додецилсульфат, фумарат, галактерат (из муциновой кислоты), галактуронат, глюкогептаат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гемисукцинат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изетионат, изобутират, лактат, лактобионат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногидрофосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фосфонат и фталат. Следует понимать, что формы свободного основания, как правило, несколько отличаются от соответствующих солевых форм физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, однако в остальном указанные соли являются эквивалентами соответствующих форм свободного основания для целей настоящего изобретения.

[001844] В тех случаях, когда соединения согласно настоящему изобретению имеют форму свободной кислоты, может быть получена фармацевтически приемлемая соль присоединения основания путем проведения реакции указанного соединения в форме свободной кислоты с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием. Примеры таких оснований представлены гидроксидами щелочных металлов, в том числе гидроксидами калия, натрия и лития; гидроксидами щелочно-земельных

металлов, такими как гидроксиды бария и кальция; алкоксидами щелочных металлов, например, этанолатом калия и пропанолатом натрия; и различными органическими основаниями, такими как гидроксид аммония, пиперидин, диэтаноламин и N-метилглутамин. Также включены алюминиевые соли соединений согласно настоящему изобретению. Дополнительные соли оснований согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленными: соли меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия и цинк солей. органическое основание солей включают, не ограничиваясь перечисленными, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, аргинина, бетаина, кофеина, хлорпрокаина, холина, N, N'-дибензилэтилендиамин (бензатина), дициклогексиламина, диэтаноламина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, этаноламина, этилендиамин, N-этилморфолина, N-этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, гистидина, гидрабамина, изопропиламина, лидокаина, лизина, меглюмина, N-метил-D-глюкамина, морфолина, пиперазина, пиперидин, полиаминных смол, прокаина, пуринов, теобромина, триэтаноламина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина и трис-(гидроксиметил)-метиламина (триметамин). Следует понимать, что формы свободной кислоты, как правило, несколько отличаются от соответствующих солевых форм физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, однако в остальном указанные соли являются эквивалентами соответствующих форм свободной кислоты для целей настоящего изобретения.

[001845] Согласно одному аспекту фармацевтически приемлемая соль представляет собой хлористоводородную соль, бромистоводородную соль, метансульфонат, толуолсульфонат, ацетат, фумарат, сульфат, бисульфат, сукцинат, цитрат, фосфат, малеат, нитрат, тартрат, бензоат, бикарбонат, карбонат, соль гидроксид натрия, соль гидроксид кальция, соль гидроксид калия, триметаминую соль или их смеси.

[001846] Соединения согласно настоящему изобретению, включающие содержащие третичный азот группы, могут быть кватернизированы такими агентами, как (C₁₋₄) алкилгалогениды, например, метил-, этил-, изопропил- и трет-бутилхлориды, бромиды и йодиды; ди-(C₁₋₄) алкилсульфаты, например, диметил-, диэтил- и диамилсульфаты; алкилгалогениды, например, децил-, додецил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды; и арил-(C₁₋₄)алкилгалогениды, например, бензилхлорид и фенэтилбромид. Такие соли позволяют получать как водо-, так и жирорастворимые соединения согласно настоящему изобретению.

[001847] В качестве пролекарств были разработаны аминоксиды противораковых агентов с атомами третичного азота, также известные как амин-N-оксид и N-оксид (Mal. Cancer Therapy, 2004 Mar; 3(3):233-244). Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат третичные атомы азота, могут быть окислены такими агентами, как пероксид водорода (H₂O₂), кислота Каро или перкислоты, например,

мета-хлорпероксибензойная кислота (mCPBA), с образованием аминоксида.

Фармацевтические композиции

[001848] Настоящим изобретением охвачены фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтические вспомогательные вещества, а также другие стандартные фармацевтически неактивные агенты. Любое инертное вспомогательное вещество, обычно используемое в качестве носителя или разбавителя, может быть использовано в композициях согласно настоящему изобретению, например, сахара, многоатомные спирты, растворимые полимеры, соли и липиды. Подходящие для применения сахара и многоатомные спирты включают, без ограничения, лактозу, сахарозу, маннит и сорбит. Иллюстративными примерами подходящих для применения растворимых полимеров являются полиоксиэтилен, поллоксамеры, поливинилпирролидон и декстран. Подходящие соли включают, без ограничения, хлорид натрия, хлорид магния и хлорид кальция. Подходящие для применения липиды включают, без ограничения, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот и глицерина, гликолипиды и фосфолипиды.

[001849] Кроме того, указанные фармацевтические композиции могут дополнительно содержать связующие вещества (например, аравийскую камедь, кукурузный крахмал, желатин, карбомер, этилцеллюлозу, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, повидон), агенты для улучшения распадаемости (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту, диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон, гуаровую камедь, натрия крахмал гликолят, примогель), буферы (например, трис-HCl, ацетатный, фосфатный) с различными значениями pH и ионной силы, добавки, такие как альбумин или желатин для предотвращения абсорбции на поверхностях, детергенты (например, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, соли желчных кислот), ингибиторы протеазы, поверхностно-активные вещества (например, лаурилсульфат натрия), усилители проницаемости, солюбилизующие агенты (например, глицерин, полиэтилен глицерина, циклодекстрины), скользящее вещество (например, коллоидный диоксид кремния), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, бутилированный гидроксианизол), стабилизаторы (например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу), увеличивающие вязкость агенты (например, карбомер, коллоидный диоксид кремния, этилцеллюлозу, гуаровую камедь), подсластители (например, сахарозу, аспартам, лимонную кислоту), вкусоароматические агенты (например, перечную мяту, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор), консерванты (например, тимеросал, бензиловый спирт, парабены), смазывающие вещества (например, стеариновую кислоту, стеарат магния, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия), агенты для увеличения текучести (например, коллоидный диоксид кремния), пластификаторы (например, диэтилфталат, триэтилцитрат), эмульгаторы (например, карбомер, гидроксипропилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия), полимерные покрытия

(например, полоксамеры или полоксамины), образующие покрытия и пленки агенты (например, этилцеллюлозу, акрилаты, полиметакрилаты) и/или адьюванты.

[001850] Согласно одному варианту реализации указанные фармацевтические композиции получают с носителями, защищающими указанное соединение от быстрой элиминации из организма, например, в виде состава для контролируемого высвобождения, в том числе имплантатов и микроинкапсулированных систем доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэферы и полимолочная кислота. Способы получения таких составов очевидны специалистам в данной области техники. Указанные материалы могут также быть приобретены у Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (в том числе, нацеленные на инфицированные клетки липосомы с моноклональными антителами к вирусным антигенами) могут также применяться в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, согласно описанию в патенте США №4522811.

[001851] Кроме того, настоящим изобретением охвачены фармацевтические композиции, содержащие любую твердую или жидкую физическую форму соединения согласно настоящему изобретению. Например, указанные соединения могут находиться в кристаллической форме, в аморфной форме, и содержать частицы любого размера. Частицы могут быть микронизированы, или могут быть агломерированы, представлены дисперсными гранулами, порошками, маслами, масляными суспензиями или любой другой твердой или жидкой физической формой.

[001852] В тех случаях, когда соединения в соответствии с настоящим изобретением проявляют недостаточную растворимость, могут быть использованы способы солюбилизации указанных соединений. Такие способы известны специалистам в указанной области техники и включают, не ограничиваясь перечисленными, коррекцию pH и получение солей с применением коррастворителей, таких как этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 300, ПЭГ 400, ДМА (10-30%), ДМСО (10-20%), NMP (10-20%), с применением поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 80, полисорбат 20 (1-10%), кремофор EL, кремофор RH40, кремофор RH60 (5-10%), плуроник F68/полоксамер 188 (20-50%), солютол HS15 (20-50%), витамин E TPGS и d-α-токоферил ПЭГ 1000 сукцинат (20-50%), а также применение передовых подходов, например, мицелл, добавление полимера, суспензии наночастиц и получение липосом.

[001853] В сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению может быть использован широкий спектр способов введения. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены или совместно введены местно, перорально, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, чрескожно, сублингвально, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, путем ингаляции, вагинально, интраокулярно, путем локальной доставки (например, с помощью катетера или стента), подкожно, интраадипозно, внутрисуставно, интратекально,

трансмукозально, в легкие или парентерально, например, путем инъекции, в том числе подкожной, внутрикожной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной, субкапсулярной, интраорбитальной, внутрибрюшинной, внутритрахеальной, внутрикожной, внутрисуставной, субарахноидальной и интрастеральной; путем имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно. Например, введение может быть скомбинировано с введением ингибиторов миостатина, противовоспалительных агентов и генной терапией для снижения продуцирования патогенного белка DUX4 при FSHD путем контроля метилирования *D4Z4*, супрессии мРНК *DUX4* и ингибирования путей DUX4. Например, введение может быть скомбинировано с применением малой интерферирующей РНК (миРНК), малой шпилечной РНК (мшРНК), микроРНК, редактированием генома с использованием CRISPR и антисмысловых олигонуклеотидов, направленных на DUX4 и последующие транскрипты.

[001854] Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут также быть введены или совместно введены в лекарственных формах для медленного высвобождения. Соединения могут быть представлены в газообразной, жидкой, полужидкой или твердой форме, в составе, подходящем для предполагаемого маршрута введения. В случае перорального введения подходящие для применения твердые составы включают таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, пеллеты, саше и шипучие формы, порошки и т.п. Подходящие жидкие составы для перорального применения включают растворы, суспензии, дисперсии, сиропы, эмульсии, масла и т.п. В случае парентерального введения, как правило, проводят восстановление лиофилизированного порошка.

[001855] Подходящие дозы соединений для применения в лечении заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе могут быть определены специалистами в соответствующей области техники. Терапевтические дозы обычно идентифицируют с помощью исследования диапазона доз на людях, основанного на предварительных данных, полученных в исследованиях на животных. Дозы должны быть достаточными для того, чтобы приводить к требуемому благоприятному терапевтическому эффекту, не вызывая нежелательных побочных эффектов. Способ введения, лекарственные формы и подходящие фармацевтические вспомогательные вещества могут также быть часто употребляемыми и могут легко быть скорректированы специалистами в данной области техники. Все изменения и модификации включены в объем настоящей патентной заявки.

[001856] Согласно некоторым вариантам реализации соединение, описанное в настоящем документе, может быть введено в дозировке от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг или более. Например, указанное соединение может быть введено субъекту в дозировке 5, 10, 15, 20, 25, 40, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг, или в диапазоне между любыми указанными значениями, например, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, и т.п. Согласно другому варианту реализации соединение, описанное в настоящем документе, может быть введено в дозировке от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

Например, указанное соединение может быть введено субъекту в дозировке 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг, или в диапазоне между любыми указанными значениями, например, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 12 мг/кг, и т.п. Согласно другому варианту реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят в дозировке ≤ 15 мг/кг. Например, соединение может вводиться в дозировке 15 мг/кг в сутки в течение 7 дней, что составляет в общей сложности 105 мг/кг в неделю. Например, соединение может вводиться в дозировке 10 мг/кг два раза в сутки в течение 7 дней, что составляет в общей сложности 140 мг/кг в неделю.

[001857] Согласно многим вариантам реализации дозировки, описанные в настоящем документе, могут относиться к однократной дозировке, ежедневной дозировке или еженедельной дозировке.

[001858] Согласно одному варианту реализации соединение может быть введено в дозе до 120 мг/кг в сутки.

[001859] Согласно одному варианту реализации соединение может быть введено в дозе до 840 мг/кг в неделю

[001860] Согласно одному варианту реализации соединение может вводиться один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации соединение может вводиться два раза в сутки. Согласно некоторым вариантам реализации соединение может вводиться три раза в сутки. Согласно некоторым вариантам реализации соединение может вводиться четыре раза в сутки.

[001861] Согласно некоторым вариантам реализации соединение, описанное в настоящем документе, может быть введено 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 раза в неделю. Согласно другим вариантам реализации указанное соединение вводят один раз в две недели.

[001862] Согласно некоторым вариантам реализации соединение, описанное в настоящем документе, может быть введено перорально.

[001863] Согласно некоторым вариантам реализации соединение, описанное в настоящем документе, может быть введено перорально в дозировке ≤ 15 мг/кг один раз в сутки.

[001864] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (V') может быть введено перорально в дозировке ≤ 15 мг/кг один раз в сутки.

[001865] Согласно некоторым вариантам реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят перорально в дозировке ≤ 15 мг/кг два раза в сутки.

[001866] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (V') может быть введено перорально в дозировке ≤ 15 мг/кг два раза в сутки.

[001867] Фактическая использованная дозировка может варьировать в зависимости от потребностей пациента и тяжести состояния, лечение которого проводят. Определение надлежащей схемы дозирования для конкретной ситуации известно на существующем уровне техники. Для удобства общая суточная дозировка может быть разделена и введена

по частям в течение дня по мере необходимости.

[001868] Схему дозирования при использовании предложенного соединения выбирают исходя из различных факторов, включающих тип, вид, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; маршрут введения; функции почек или печени пациента; и конкретное используемое предложенное соединение. Специалист в данной области техники, лечащий врач или ветеринар, может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования указанного состояния.

[001869] Количество и частота введения соединений согласно настоящему изобретению и/или их фармацевтически приемлемых солей регулируются в соответствии с решением лечащего врача, с учетом таких факторов, как возраст, состояние и размер пациента, а также степень тяжести симптомов, подлежащих лечению.

АСО антисмысловые олигонуклеотиды

DAPI 4',6-диамидино-2-фенилиндол (дигидрохлорид)

ДМСО диметилсульфоксид

DUX4 двойной гомеобокс 4

DUX4-fl двойной гомеобокс 4, полноразмерный

FSHD плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия

гРНК гидовая РНК

MBD3L2 метил-CpG связывающий домен белок 3-подобный 2

МНС тяжелая цепь миозина

МРАК14 митоген-активируемая протеинкиназа 14

мРНК матричная РНК

MYOG миогенин (миогенный фактор 4)

p HSP27 фосфорилированный белок теплового шока 27

ПЦР полимеразная цепная реакция

pLAM последовательность сигнала полиаденилирования

POLR2A Субъединица А РНК-полимеразы II

кПЦР количественная полимеразная цепная реакция

РНК рибонуклеиновая кислота

огРНК одиночная гидовая РНК

миРНК малая интерферирующая РНК

ПРИМЕРЫ

Предложенное изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже примерами, которые не должны быть истолкованы как ограничивающие объем или сущность раскрытого изобретения конкретными процедурами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что приведенные примеры предназначены для иллюстрации определенных вариантов реализации и не предусматривают каких-либо ограничений объема настоящего изобретения. Следует также понимать, что можно прибегнуть к

различным другим вариантам реализации, их модификациям и эквивалентам, которые смогут предложить специалисты в данной области техники, без отступления от существа настоящего изобретения.

МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ

Материалы:

Миобласты скелетных мышц человека:

[001870] FTCE-00016-01 (линия иммортализованных пораженных FSDH миобластов, 6,3 повтора) и изогенные линии A4 нормальных здоровых контрольных и C12 пораженных FSDH миобластов использовали для всех исследований (согласно описанию в источниках: Mamchaoui et al., 2011; Thorley et al., 2016). Четыре отдельных линии миобластов от пациентов, FTCE-016, -020, -197, -196, были предоставлены R. Tawil. Было показано, что пораженные FSDH миобласты экспрессируют aberrантный DUX4 за счет деметилирования *D4Z4* на хромосоме 4q35.

Компоненты среды и материалы для культур тканей:

[001871] Ростовая среда для скелетных мышц (PromoCell, C-23160) с добавлением 15% ФБС (Hyclone, SH30071) и Pen/Strep (Gibco, 15140148). Среда для дифференцировки клеток скелетных мышц (PromoCell, C-23061) с добавлением 20% заменителя сыворотки крови KnockOut (Gibco, 10828010) и Pen/Strep (Среда для дифференцировки). 0,1% раствор желатина EmbryoMax (EMDmillipore ES-006-B). ФСБ (Gibco, 10010023), 96-луночный микропланшет, обработанный для культивирования тканей (Corning, CLS3595), обработанный для культивирования тканей многолуночный планшет для культур клеток (Falcon, 353046).

Реагенты и наборы для ПЦР в реальном времени:

[001872] Буфер для лизиса - готовый буфер для лизиса Roche Realtime Ready Lysis Buffer, 19,5 мкл (для 20 мкл) (Roche, 07248431001), ДНКаза I (Ambion, AM2222), 0,25 мкл, защитный ингибитор РНКазы (Roche, 3335402001), 0,25 мкл. Набор RNeasy Micro Kit (Qiagen, 74004), мастер-миксы Taqman Preamp Master Mix (ThermoFisher Scientific, 4391128), Taqman Multiplex Master Mix (ThermoFisher Scientific, 4484262), наборы для анализа ZSCAN4 Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs00537549_m1, FAM-MGB), *MYOG* Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs01072232_m1, JUN-QSY), RPLP0 Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs99999902_m1), LEUTX Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs00418470_m1).

Антисмысловые олигонуклеотиды (АСО)

[001873] АСО приобретали у Exiqon: FTSE-000001 (АСО DUX4 от Exiqon, CAGCGTCGGAAGGTGG (SEQ ID NO: 1), 300610)), ненацеливающий АСО (Exiqon, AACACGTCTATACGC (SEQ ID NO: 2), 300610)

Покрытие сосудов для культур тканей желатином:

[001874] За три дня до обработки готовили 0,1% раствор желатина, соединяя 1 г желатина (например, Sigma G9391) и 1 л воды подходящего для культуры тканей качества; обрабатывали в автоклаве в течение 30 минут для растворения и стерилизации.

Использовали достаточное количество 0,1% желатина для покрытия с применением стерильной пипетки, удаляя раствор аспирацией, до тех пор, пока полностью не были покрыты все сосуды. Высушивали на воздухе и хранили в оригинальной упаковке при комнатной температуре.

[001875] Высевание клеток: За три дня до обработки высевали по 10 000 клеток на лунку в желатинизированные 96-луночные планшеты, или по 100 000 клеток в желатинизированные 6-луночные планшеты.

Обработка антисмысловыми олигонуклеотидами и соединениями:

[001876] Для обработки АСО или соединениями клетки высевали в 100 мкл ростовой среды Promocell, содержащей АСО или соединения в описанных концентрациях.

Дифференцировка мышечных трубочек скелетных мышц:

[001877] На 0 день среду заменяют на среду для дифференцировки. Планшеты извлекают из инкубатора и удаляют ростовую среду путем аспирации. Однократно промывают ФСБ, используя 100 мкл для 96-луночного планшета и 1 мл для 6-луночного планшета. Добавляют 100 мкл или 2 мл среды для дифференцировки на лунку 96-луночного или 6-луночного планшета, соответственно. Добавляют антисмысловые олигонуклеотиды или лекарственное средство в требуемой концентрации и убирают обратно в инкубатор. Слияние должно начинаться в течение 1-2 дней. Инкубируют в течение 3-4 дней.

Получение РНК:

[001878] Клетки извлекали из инкубатора и удаляли среду путем аспирации. Быстро лизировали, следуя одному из следующих протоколов: Для лизиса в 96-луночных планшетах использовали прямой лизис и одноэтапный протокол кПЦР с преамплификацией в реальном времени, описанный ниже. Для каждого 96-луночного планшета готовят смесь, содержащую: 19,5 мкл готового буфера для лизиса Roche Realtime Ready Lysis Buffer, 0,25 мкл ингибитора РНКаз, 0,25 мкл ДНКазы I (от Thermo, не включена в набор). По 20 мкл указанной смеси добавляли в каждую лунку, 5-кратно перемешивали и инкубировали 5 минут при КТ или, как вариант, интенсивно встряхивали в течение 15 минут. Лизис наблюдали под микроскопом. Образцы замораживали при -80°C по меньшей мере в течение 15 минут,

Одноэтапная кПЦР:

[001879] Для проведения кПЦР разводят 1:10 и используют 2 мкл для 10 мкл 1-этапной реакции РВ-кПЦР. Для детекции GAPDH, RPLP0, TBP, MYOG, FRG1, MYH3, ACTN2 и т.п.). На объем реакции 10 мкл: РНК (разведение в лизате 1:10), 2 мкл, мастер-микс Fast Advanced Taqman Master Mix (2X) 5 мкл, смесь ферментов RT Enzyme Mix (40X), 0,25 мкл, набор зондов Taqman (20X), 0,5 мкл, H₂O 2,25 мкл. На QuantStudio 7 проводили реакцию по следующему протоколу: 48°C в течение 15 минут, 50°C в течение 2 минут, 95°C в течение 30 секунд, 40x, 95°C в течение 5 секунд, 60°C в течение 30 секунд, после чего считывали планшеты, следуя указаниям производителя (Thermo). Одноэтапную РВ-преамплификацию использовали для детекции последующих относительно DUX4 генов, т.е. MBD3L2, ZSCAN4, LEUTX, TRIM43, KHDC1L. POL2RA-VIC использовали в качестве

эндогенного контроля). На реакцию объемом 10 мкл: РНК (разведение в лизате 1:10), 2,25 мкл, мастер-микс для преамплификации Taqman Pre-Amp Master Mix (2X), 5 мкл, смесь ферментов RT Enzyme Mix (40X) 0,25 мкл, набор зондов Taqman (0,2X)*, 2,5 мкл, * Объединение наборов для анализа TaqMan: комбинировали равные объемы каждого из наборов для анализа генной экспрессии TaqMan® в концентрации 20X, используя до 100 наборов. Например, для объединения 50 наборов для анализа TaqMan по 10 мкл каждого набора комбинировали в микроцентрифужной пробирке. Объединенные наборы для анализа TaqMan разводили с использованием 1X ТЕ-буфера до конечной концентрации каждого набора 0,2X. В описанном выше примере в объединенные наборы для анализа TaqMan добавляют 500 мкл 1X ТЕ-буфера, доводя общий итоговый объем до 1 мл. Использовали протокол QuantStudio7, 48°C в течение 15 мин, 95°C в течение 10 мин, 10 циклов: 95°C в течение 15 секунд, 60°C в течение 4 мин, 4°C без ограничения. Затем образцы разводили до 50 мкл и переходили к этапу кПЦР. На реакцию объемом 10 мкл: разведение смеси для преамплификации, 2 мкл, мастер-микс Fast Advanced Taqman Master Mix (2X), 5 мкл, набор зондов Taqman (20X), 0,5 мкл, H₂O, 2,5 мкл. При мультиплексировании объем доводили до общего объема 10 мкл). На QuantStudio7 выполняли следующую программу: 50°C в течение 2 минут, 95°C в течение 30 секунд, 40×, 95°C в течение 5 секунд, 60°C в течение 30 секунд; планшеты считывали в соответствии с инструкциями производителя (Thermo).

Способы экстракции тотальной РНК из мышечных трубочек с применением набора RNeasy Micro Plus Kit:

[001880] В 6-луночный планшет добавляли 450 мкл буфера RLT Plus. Лизат гомогенизировали путем переноса на спин-колонку для элиминации гДНК, помещенную в пробирку для сбора объемом 2 мл (в комплекте), центрифугировали в течение 30 с при $\geq 8000 \times g$ ($\geq 10\,000$ об/мин) и утилизировали колонку, сохраняя проточную фракцию. Затем в проточную фракцию добавляли 250 мкл этанола (итоговое содержание 35%) и тщательно перемешивали путем пипетирования, без центрифугирования. Затем образцы переносили, вместе с любым осадком, который может образовываться, на спин-колонку RNeasy MinElute, помещенную в пробирку для сбора объемом 2 мл (в комплекте). Затем центрифугировали в течение 15 с при $\geq 8000 \times g$. Проточную фракцию утилизировали или собирали для осаждения белка. 700 мкл буфера RW1 добавляли на спин-колонку RNeasy MinElute, после чего центрифугировали в течение 15 с при $\geq 8000 \times g$ и утилизировали проточную фракцию. Проводили обработку ДНКазой путем осторожного перемешивания 10 мкл ДНКазы I с 70 мкл буфера RDD, добавляли непосредственно на колонку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем добавляли 700 мкл буфера RW1 (следуя инструкции производителя) на спин-колонку RNeasy MinElute, центрифугировали в течение 15 с при $\geq 8000 \times g$, и проточную фракцию утилизировали. 500 мкл буфера RPE добавляли на спин-колонку RNeasy MinElute, центрифугировали в течение 15 с при $\geq 8000 \times g$ и утилизировали проточную фракцию. 500 мкл 80% этанола добавляли на спин-колонку RNeasy MinElute, центрифугировали в течение 2 минут при $\geq 8000 \times g$ для

промывания мембраны спин-колонки, и пробирка для сбора с проточной фракцией утилизировали. Спин-колонку RNeasy MinElute помещали в новую пробирку для сбора объемом 2 мл (в комплекте), центрифугировали на полной скорости в течение 5 минут для высушивания мембраны, и пробирку для сбора с проточной фракцией утилизировали. Спин-колонку RNeasy MinElute помещали в новую пробирку для сбора объемом 1,5 мл (в комплекте). 14 мкл не содержащей РНКаз воды добавляли непосредственно в центр мембраны спин-колонки и центрифугировали в течение 1 минут на полной скорости для элюирования РНК. Должно получиться примерно 12 мкл элюированной РНК.

Детекция DUX4-fl с применением способа, описанного Himeda с соавторами в 2015 г.:

[001881] Получение кДНК. На реакцию объемом 10 мкл: РНК (1 мкг), 1 мкл, Олиго(dT), 0,5 мкл, 10 mM дНТФ, 0,5 мкл, H₂O, 4,5 мкл. Образцы инкубировали при 65°C в течение 2 минут, быстро переносили на лед и выдерживали по меньшей мере 1 минуту перед добавлением смеси ферментов, 5× буфера для синтеза первой цепи, 2 мкл, 0,1M ДТТ, 0,5 мкл, ингибитора РНКаз, 0,5 мкл, обратной транскриптазы SSIV RT, 0,5 мкл; образцы инкубировали при 55°C в течение 20 минут и 80°C в течение 10 мин, с охлаждением до 4 °С. Проводили преамплификацию DUX4: на реакцию объемом 10 мкл - 1 мкл смеси для ОТ-реакции, 2 мкл 5X GC-буфера, 0,8 мкл ДМСО, 0,2 мкл 10 mM дНТФ, 0,2 мкл 10 мкМ TJJ38F, 0,2 мкл 10 мкМ TJJ40R, 0,1 мкл ДНК-полимеразы Phusion II, 5,5 мкл H₂O. Выполняли следующий протокол на QuantStudio 7: 98°C в течение 2 мин, 10 циклов по 98°C в течение 15 секунд, 64°C в течение 20 секунд, 72°C в течение 15 секунд, 4°C без ограничения. кПЦР DUX4 с вложенными праймерами: на реакцию объемом 10 мкл - 1 мкл преамплифицированной ДНК DUX4, 5 мкл 2X смеси IQ SYBR Mix, 0,4 мкл 10 мкМ TJJ38F, 0,4 мкл 10 мкМ TJJ41R, 3,2 мкл H₂O. Выполняли следующий протокол на QuantStudio 7: 95°C в течение 3 мин, 40 циклов по, 95°C в течение 10 секунд, 64°C в течение 15 секунд, 72°C в течение 20 секунд, 86°C в течение 10 секунд, после чего считывали планшет на QuantStudio 7, следуя инструкциям производителя (Thermo). Значения Ct получали с использованием программного обеспечения для ПЦР в реальном времени QuantStudio Realtime PCR; Genedata применяли для вычисления относительных уровней экспрессии с использованием POLR2A в качестве «гена домашнего хозяйства».

Иммуноцитохимическое исследование пораженных FSHD мышечных трубочек

[001882] Вкратце, клетки фиксировали в 4% параформальдегиде и пермеабилizировали в 4% параформальдегид (ПФА) в течение 10 мин при комнатной температуре. Клетки пермеабилizировали с применением ФСБ-Т (PBST) (1× раствор ФСБ с 0,1% Triton X-100), после чего блокировали 10% нормальной сывороткой осла (NDS) или 3% БСА (NDS) в PBST. Затем клетки инкубировали с разведенными надлежащим образом первичными антителами в PBST с 5% NDS в течение 1 часа при комнатной температуре или 12 часов при 4 °С, троекратно промывали PBST при комнатной температуре и затем инкубировали с требуемыми вторичными антителами в TBST с 5% NDS и DAPI для контр-окрашивания ядер. DUX4 детектировали путем иммуноцитохимического исследования с

применением антитела E5-5 в дифференцированных пораженных FSHD мышечных трубочках. Активированную каспазу-3 детектировали с применением антитела от Cell Signaling Technology, которое авторы использовали для ICC, Asp175 (<https://www.cellsignal.com/products/primary-antibodies/cleaved-caspase-3-aspl75-antibody/9661>).

Способы РНК-секвенирования (RNAseq)

[001883] Односторонние риды размером 40 п.о. от Illumina обладали хорошим качеством по оценке с использованием FastQC (<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>). Риды картировали на hg19 с применением TopHat v2.1.1. Генную модель для TopHat создавали путем объединения известного гена в формате gtf с таблицей kgXref. И известный ген, и kgXref загружали из табличного браузера UCSC в сборке hg19. Подсчет ридов осуществляли с использованием функции featureCounts из пакета Subread со значением опции 'strandness' -r 2. Риды нормировали с использованием DESeq2. Биологические повторности в образцах нейронов, обработанных в разные периоды времени, демонстрируют групповой эффект, на что указывает анализ главных компонентов. Соответственно, использовали Combat для уменьшения указанного группового эффекта. Вычисляли стандартные значения экспрессии в RPKM. Общая генная сигнатура очень незначительна и определена с использованием стандартных статистических значений отсека: 86/19 799 мРНК-генов. Сигнатура DUX4-регулируемых генов составляет большую часть от общей сигнатуры: 77/86 мРНК-генов=90%. Не регулируемые DUX4 гены составляют меньшинство от общей сигнатуры с умеренной кратностью различия: 9/86 мРНК-генов=10%; 2-2,7X logFC.

Способы трансдукции миРНК и РНП Cas9/огРНК пораженных FSHD мышечных трубочек:

[001884] Синтетические crRNA (CRISPR-РНК) приобретали у Thermo Fisher Scientific и отжигали с tracrRNA (транс-активирующими crRNA) в соответствии с техническими условиями. Вкратце, crRNA и tracrRNA ресуспендировали в ТЕ-буфере до концентрации 100 мкМ, перемешивали и разводили 5-кратно в буфере для отжига. Отжиг проводили в ПЦР-системе ProFlex, следуя рекомендациям производителя. 100 нг собранной crRNA:tracrRNA инкубировали с 500 нг TrueCut Cas9 (ThermoFisher, #A36497) в буфере для ресуспензии, поставляемом с набором Neon Transfection System (ThermoFisher, #MPK10096). После 15 минут инкубации реакционную смесь использовали для трансфекции 50 000 миобластов в соответствии с описанными способами. Последовательности, используемые для нацеливания на MAPK14 (3 огРНК) и область pLAM (последовательность полиаденилирования DUX4, 4 гРНК): NT-CTRL, GTATTACTGATATTGGTGGG (SEQ ID NO: 3); MAPK14, GCTGAACAAGACAATCTGGG (SEQ ID NO: 4), CTGCTTTTGACACAAAAACG (SEQ ID NO: 5), CTTATCTACCAAATTCTCCG (SEQ ID NO: 6); pLAM, AGAATTTACGGAAGAACA (SEQ ID NO: 7), CAGGTTTGCCTAGACAGCGT (SEQ ID NO: 12), ATTAAAATGCCCCCTCCCTG (SEQ ID NO: 8), AATCTTCTATAGGATCCACA (SEQ ID

NO: 9). миРНК MAPK14, антисмысловая: UAGAUUACUAGGUUUUAGGTC (SEQ ID NO: 10), CCUAAAACCUAGUAAUCUATT (SEQ ID NO: 11)

Эксперименты

ПРИМЕР 1

Репрессия DUX4 с применением Направленного на последовательность Антисмыслового Олигонуклеотида Уменьшает экспрессию Последующих целевых генов

[001885] Мышечные трубочки дикого типа обрабатывали контролем - основой ДМСО, а зрелые полученные от пациентов пораженные FSHD мышечные трубочки, которые экспрессируют белок DUX4, обрабатывали контролем - основой ДМСО или 1 мкМ направленного на последовательность DUX4 антисмыслового олигонуклеотида (АСО; FTX-2), приобретенного у Exiqon. После обработки мышечные трубочки лизировали в 19,5 мкл буфера для лизиса Roche Real Time Ready Lysis Buffer, 0,25 мкл ДНКазы 1 (Ambion, AM2222), 0,25 мкл защитного ингибитора РНКаз (Roche, 3335402001), и собирали РНК в мастер-микс RNeasy Micro Kit Master Mix. Уровни экспрессии DUX4-регулируемых последующих генов (ZSCAN4, TRIM43, *MBD3L2*, LEUTX, и KHDC1L) определяли с применением ПЦР в реальном времени (ThermoFisher Scientific, 4484262), наборов для анализа ZSCAN4 Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs00537549_m1, FAM-MGB), *MYOG* Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs01072232_m1, JUN-QSY), RPLP0 Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs99999902_m1) и/или LEUTX Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs00418470_m1). Значения Ct получали с использованием программного обеспечения для ПЦР в реальном времени QuantStudio Realtime PCR, и Genedata применяли для вычисления относительных уровней экспрессии с использованием POLR2A в качестве «гена домашнего хозяйства».

[001886] Результаты показали, что пораженные FSHD мышечные трубочки, обработанные направленным на последовательность DUX4 АСО, экспрессируют пониженные количества DUX4 и последующих относительно DUX4 целевых генов транскрипционных факторов, ZSCAN4, TRIM43, *MBD3L2*, LEUTX и KHDC1L, по сравнению с пораженными FSHD мышечными трубочками, обработанными контролем - основой ДМСО (фиг. 2).

[001887] Данные на фиг. 3А представляют собой сгруппированные данные контроля качества для планшетов со сравнением экспрессии мРНК *MBD3L2* в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных контролем - ДМСО или 1 мкМ DUX4 АСО, и нормальных здоровых изогенных контрольных мышечных трубочках. На фиг. 3В приведены данные фармакологического контроля качества и показано дозозависимое снижение уровней DUX4 и последующего гена, *MBD3L2*, при применении разных разведений DUX4 АСО. На фиг. 3С приведена статистика анализа на планшетах со сравнением пораженных FSHD мышечных трубочек, обработанных ДМСО, с WT: $Z' = 0,512$, а отношение сигнала к шуму (S/N) составляет 5,1; и пораженных FSHD мышечных трубочек, обработанных ДМСО или DUX4 АСО: $Z' = 0,319$, а отношение сигнала к шуму (S/N) составляет 4,6.

ПРИМЕР 2

низкомолекулярные ингибиторы p38 снижают экспрессию мРНК *MBD3L2*

[001888] Мышечные трубочки дикого типа и зрелые полученные от пациентов пораженные FSHD мышечные трубочки, которые экспрессируют белок DUX4, обрабатывали контролем - основой ДМСО или различными ингибиторами p38 α/β в нескольких концентрациях с разными диапазонами селективности по изоформам и киному, в том числе SB239063 (фиг. 4А; IC₅₀=15 нМ), VX-702 (фиг. 4В), памапимодом (фиг. 4С) и ТАК-715 (фиг. 4D). После обработки контрольные и обработанные клетки подготавливали для количественного определения с помощью ПЦР в реальном времени экспрессии мРНК *MBD3L2* (последующего относительно DUX4 гена) и мРНК миогенина (*MYOG*) (контроль). Указанные ингибиторы p38 α/β продемонстрировали мощное (IC₅₀ приблизительно <10 нМ, фиг. 4А-Д) снижение экспрессии мРНК *MBD3L2* в отсутствие нарушений экспрессии мРНК *MYOG* в пораженных FSHD мышечных трубочках.

[001889] В пораженных FSHD мышечных трубочках ингибиторы киназы p38 (например, памапимод) дозозависимым образом снижали экспрессию мРНК DUX4 и мРНК последующего относительно DUX4 гена *MBD3L2*, не нарушая образование мышечных трубочек. По сравнению с обработкой ДМСО FTX000839 (памапимод) в концентрации 10, 100 и 1000 нМ дозозависимым образом снижал уровни как DUX4-fl, так и мРНК последующего гена *MBD3L2*, нормированные по мРНК POLR2A, по оценке с применением кПЦР и Taqman, в пораженных FSHD мышечных трубочках (фиг. 5А), не нарушая дифференцировку в мышечные трубочки (фиг. 5В). Эти данные показывают, что ингибиторы киназы p38 дозозависимым образом снижают экспрессию мРНК *MBD3L2*, не нарушая экспрессию мРНК миогенина.

ПРИМЕР 3

Снижение уровней мРНК p38 MAPK14 и мРНК *MBD3L2* путем нокдауна миРНК

[001890] миРНК p38 α MAPK14 85 и p38 α MAPK14 86 трансфицировали пораженные FSHD мышечные трубочки пациентов согласно описанию в разделе «Материалы и способы». Все миРНК, миРНК p38 α MAPK14 85 и миРНК p38 α MAPK14 86 (в меньшей степени), снижали экспрессию p38 MAPK14, как показано на фиг. 6А, а также экспрессию мРНК *MBD3L2* (целевой ген DUX4), как показано на фиг. 6В, по сравнению с нецелевым контролем миРНК (NT CTRL 1 и NT CTRL 2). Данные показывают, что геномное снижение уровня p38 α MAPK14 >50% специфическим образом снижало уровни DUX4 и последующих целевых генов, как показано на примере *MBD3L2*.

ПРИМЕР 4

снижение уровней мРНК *MBD3L2* при применении Cas9/огРНК РНП для киназы p38 α

[001891] Нацеливание CRISPR-гРНК на MAPK14 или pLAM (последовательность сигнала полиаденилирования DUX4) осуществляли согласно описанию в разделе «Материалы и способы». CRISPR-гРНК, нацеленная на MAPK14 или pLAM (последовательность сигнала полиаденилирования DUX4), обеспечивала снижение

экспрессии *MBD3L2*, но не *MYOG*. Данные показывают, что геномное снижение уровня р38α MAPK14 специфическим образом снижало уровни DUX4 и последующих целевых генов, как показано на примере *MBD3L2*.

ПРИМЕР 5

FTX-1821 Понижающе регулирует белок DUX4 и мРНК *MBD3L2*

[001892] Полученные от пациентов пораженные FSHD мышечные трубочки (с 6 повторами в массивах *D4Z4*) обрабатывали контролем - основой ДМСО и FTX-1821 в разных концентрациях, и определяли уровни белка DUX4 и мРНК *MBD3L2* согласно описанию в разделе «Способы и материалы». Для DUX4 и *MBD3L2* анализировали по четыре биологических повторности. Кроме того, определяли уровни рHSP27. Для количественного определения рHSP27 получали по три повторности в двух независимых экспериментах.

[001893] Обработка полученных от пациента с FSHD мышечных трубочек FTX 1821 приводила к зависимому от концентрации снижению уровня белка DUX4 ($IC_{50}=25$ нМ) и *MBD3L2* мРНК ($IC_{50}=25$ нМ), которое коррелировало с наблюдаемыми изменениями уровней фосфо-HSP27 ($IC_{50}=10$ нМ) что свидетельствует о вовлечении мишени (фиг. 7). Результаты указывают на зависимое от концентрации снижение белка DUX4 ($IC_{50}=25$ нМ) и *MBD3L2* мРНК ($IC_{50}=10$ нМ). Снижение уровней белка DUX4 и мРНК *MBD3L2* коррелировало с наблюдаемыми изменениями уровней р-HSP27 ($IC_{50}=10$ нМ), что свидетельствует о вовлечении мишени. Результаты показывают, что ингибирование пути р38α FTX-1821 приводит к мощной понижающей регуляции белка DUX4 и мРНК *MBD3L2*.

ПРИМЕР 6

FTX-1821 Не влияет на образование мышечных трубочек

[001894] Иммуортиализованные FSHD мышечные трубочки дифференцировали и обрабатывали контролем - основой ДМСО или FTX-1821 в концентрациях 1 мкМ, 0,33 мкМ, 0,11 мкМ или 0,037 мкМ. Через 4 дня клетки фиксировали и окрашивали антителами, направленными против МНС, или DAPI. См. фиг. 8А. Ядра в мышечных трубочках количественно определяли на основании окрашивания МНС (фиг. 8В). Результаты не показали изменений в образовании или слиянии мышечных трубочек после обработки FTX-1821 в протестированных концентрациях.

ПРИМЕР 7

FTX-1821 снижает апоптоз в пораженных FSHD мышечных трубочках

[001895] Апоптоз измеряли по уровням активной Каспазы-3 в пораженных FSHD мышечных трубочках *in vitro* согласно описанию в разделе «Материалы и способы». Апоптоз детектировали спорадически в подгруппе мышечных трубочек в культуре, как отмечено белыми кружками и показано на увеличенной области на фиг. 9А. Сигнал активной Каспазы-3 количественно определяли в пораженных FSHD мышечных трубочках, которые были обработаны FTX-1821 в различных концентрациях (фиг. 9В). Результаты показывают дозозависимое снижение апоптотического сигнала, на что указывает снижение детекции активной каспазы 3 ($IC_{50}=45$ нМ); указанный эффект был специфическим для

пораженных FSHD мышечных трубочек при сравнении с контрольными мышечными трубочками. Изменений сигнала активной Каспазы-3 после обработки ДМСО не наблюдалось.

ПРИМЕР 8

FTX-1821 снижает экспрессию патологической транскрипционной программы Dux4 [001896] Проводили исследования согласно описанию в разделе «Способы и материалы» для идентификации генов пути DUX4, понижающая регуляция экспрессии которых происходит в пораженных FSHD мышечных трубочках, обработанных FTX-1821, по сравнению с пораженными FSHD мышечными трубочками, обработанными контролем - основой ДМСО. Кроме того, также определяли генную экспрессию в мышечных трубочках дикого типа, обработанных ДМСО. Анализировали по три повторности для каждого условия с применением РНК-секвенирования и кластеризовали гены по направлению и интенсивности изменения.

[001897] Как показано на тепловой карте на фиг. 10А, ряд дифференциально экспрессируемых генов идентифицировали путем профилирования с применением РНК-секвенирования. Планкой обозначены наблюдаемые нормированные различия, например, генами, понижающую регуляцию которых обеспечивал FTX-1821, обогащены образцы, обработанные только ДМСО. Экспрессию указанных генов нормировали после обработки FTX-1821 (1 мкМ), и она была ближе к наблюдениям в клетках дикого типа. Вычисленная с применением стандартных значений экспрессии в RPKM общая генная сигнатура была очень незначительной и была определена с использованием стандартных статистических значений отсечения: 86/19 799 мРНК-генов. Сигнатура DUX4-регулируемых генов составляла большую часть от общей сигнатуры; указанные гены перечислены на фиг. 10А. Не регулируемые DUX4 гены составляют меньшинство от общей сигнатуры с умеренной кратностью различия: 9/86 мРНК-генов=10%; $2-2,7 \times \log_{2}FC$. На фиг. 10В показаны нормированные ряды, согласно описанию в разделе «Материалы и способы», целевых генов DUX4, понижающая регуляция которых происходит при обработке FTX-1821. Анализировали по три независимых повторности на группу.

ПРИМЕР 9

снижение уровня мРНК *MBD3L2* при различных генотипах и фенотипах FSHD1

[001898] Способность ингибиторов киназы p38 снижать экспрессию целевых генов DUX4 в клетках, полученных от пациентов, с различными генотипами FSHD1 исследовали согласно описанию в разделе «Способы и материалы». Четыре отдельных линии миобластов от пациентов с FSHD, т.е. FTCE-016, -020, -197 и -196 (любезно предоставленные Rabi Tawil) обрабатывали FTX-1821 (1 мкМ) или FTX-839 (1 мкМ), и после обработки определяли уровни мРНК целевого гена DUX4, *MBD3L2*.

[001899] Уровни экспрессии *MBD3L2* были понижены во всех линиях FSHD, что приводило к уровням, аналогичным измеренным у здоровых контролей, FTCE-396 и FTCE-014 (фиг. 11). Это свидетельствует о снижении уровня целевого для DUX4 гена при применении ингибиторов киназы p38 во всех мышечных трубочках, происходящих из

FSHD1 разнообразных генотипов и фенотипов (аналогичные результаты наблюдались для FSHD2, данные не показаны).

ПРИМЕР 10

Снижение уровня мРНК *MBD3L2* при генотипах и фенотипах FSHD1 и FSHD2

[001900] Для оценки эффекта обработки, обеспечивающей селективное ингибирование p38, с применением FTX-1821 в клетках FSHD1 и FSHD2, линии первичных миобластов были любезно предоставлены Rabi Tawil из Университета Рочестера. На фиг. 13 обобщены генотипы и фенотипы миобластов от 13 пациентов с FSHD1 и 3 пациентов с FSHD2, использованных в указанном исследовании. Различные миобласты FSHD1 и FSHD2 обрабатывали ДМСО, FTX-1821 или FTX-839 (1 мкМ), и после обработки определяли уровни экспрессии мРНК целевого гена *DUX4*, *MBD3L2*. Кроме того, определяли апоптоз путем измерения активной каспазы-3 в линиях FSHD1 и FSHD2.

[001901] Все из различных миобластов, пораженных FSHD1 и FSHD2, продемонстрировали снижение уровня *MBD3L2* (фиг. 14А, верхние 11 линий). Указанное снижение приводило к уровням экспрессии, аналогичным уровням в контрольной линии здоровых клеток (Контроль-FTCE-014) (фиг. 14А, нижние 2 линии). Кроме того, при обработке FTX-839 наблюдалось снижение апоптоза в линиях как FSHD1, так и FSHD2, до уровня, аналогичного значению, определенному в контрольных линиях здоровых клеток (Контроль-FTCE-014) (фиг. 14В). Указанные результаты показывают, что в пораженных FSHD миобластов из клинических биоптатов, при дифференцировке в мышечные трубочки, наблюдается снижение патологической экспрессии обоих последующих относительно *DUX4* генов и обеспечивается смерть клеток с генотипами и фенотипами как FSHD1, так и FSHD2.

ПРИМЕР 11

Вовлечение мишени в мышцах дикого типа крыс после обработки мощным селективным ингибитором киназы p38

[001902] Фармакокинетические свойства FTX-1821 исследовали в модели на животных. самцов крыс Спрег-Дули перорально дозировали натошак или не натошак FTX-1821 (N=6 животных на точку времени и группу лечения), и определяли уровни фосфо-p38 α и общие уровни p38 α . Фармакодинамический анализ вовлечения мишени в системе p38 в мышечной ткани проводили путем измерения изменения отношения уровня фосфо-активированной MAP-киназы протеинкиназы 2 (МК2) и общего уровня МК2 до и после лечения лекарственным средством. Все используемые способы описаны в разделе «Материалы и способы».

[001903] FTX-1821 проявлял фармакокинетические свойства в плазме, аналогичные описанным ранее (Aston et al., 2009; данные не показаны). В указанных исследованиях, кроме того, продемонстрировано быстрое распределение FTX-1821 в некоторые мышцы и плазму. Отношение экспозиции в мышцах к экспозиции в плазме составляло ≥ 1 у крыс при достижении клинически релевантных уровней экспозиции в плазме.

[001904] Фармакодинамический анализ продемонстрировал, что однократная

пероральная доза FTX-1821 (0,3 мг/кг) обеспечивала клинически релевантные концентрации в плазме (Barbour et al., 2012) и значимо снижала отношение уровня фосфо-МК2 и общего уровня МК2 в трапециевидных мышцах крыс в пределах 1 часа после лечения лекарственным средством (фиг. 15). Вовлечение мишени в системе p38 сохранялось по меньшей мере в течение 12 часов после введения однократной дозы FTX-1821 (фиг. 15). Вовлечение мишени в системе p38 в трапециевидных мышцах была максимальной при концентрациях FTX-1821 в плазме и мышцах, превышающих 20 нг/мл или нг/г и снижалось в точках времени, когда снижалась экспозиция. Концентрации в мышцах FTX-1821, полученные в исследовании на крысах, по прогнозам, будут приводить к >70% снижению при C_{max} уровней DUX4-зависимых целевых генов в биоптатах мышц от пациента с FSHD на основании данных, полученных *in vitro* на пораженных FSHD мышечных трубочках (выше).

[001905] Указанный фармакокинетический и фармакодинамический анализ показал, что максимальное ингибирование системы p38 в мышцах достигалось при концентрациях FTX-1821 в плазме выше 20 нг/мл, и что значимое ингибирование пути p38 в мышцах человека ожидается при введении клинических доз по 7,5 или 15 мг два раза в сутки (Barbour et al., 2012).

ПРИМЕР 12

Ингибирование геномной программы DUX4 у мышей с ксенотрансплантатами FSHD после обработки мощным селективным ингибитором киназы p38

[001906] Мышей с ксенотрансплантатами FSHD и контрольными ксенотрансплантатами получали путем ксенотрансплантации клеток C6 (FSHD) и A4 (контроль) происходящих из ИПСК иммортализованных изогенных линий миобластов человека с двух сторон в передние большеберцовые мышцы (ТА) самцов мышей Nod-Rag возрастом приблизительно 8 недель согласно описанию Sakellariou et al., 2016. После 4-недельного периода приживления и проведения процедуры INMES животные с ксенотрансплантатами FSHD получали лечение путем инъекции дважды в сутки либо основы, либо FTX-2865 (10 мг/кг) на протяжении 8 дней (в общей сложности 14 инъекций); животных умерщвляли в момент времени, приблизительно соответствующий максимальным концентрациям в плазме (T_{max}) через 1 часа после последней утренней инъекции на день 8. При умерщвлении собирали плазму, трапециевидные и обе передние большеберцовые мышцы и мгновенно замораживали для анализа фармакокинетических конечных точек, вовлечения мишени и DUX4-зависимых мРНК. MBD3L2 оценивали с помощью кПЦР, используя специфический для человека зонд, и нормировали по гену домашнего хозяйства CDKN1B. Концентрации белка pMK2 и МК2 оценивали с применением количественного MSD-анализа.

[001907] Анализ ТА-ткани с помощью кПЦР от животных с приживляемыми в течение 4-6 недель тканями миобластов A4 или C6 продемонстрировал значимое (p<0,05) и >10-кратное увеличение уровня MBD3L2 и других Dux4-зависимых генов (не показано) в ТА-мышцах с ксенотрансплантатами FSHD (C6) или контрольными ксенотрансплантатами

(А4) (фиг. 16). N=8 образцов ТА на группу.

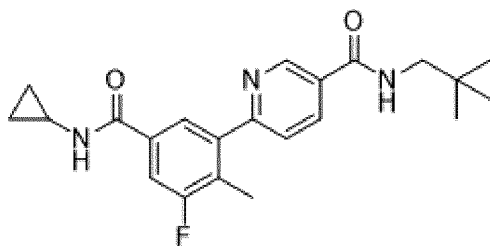
[001908] Лечение животных с ксенотрансплантатами FSHD мощным и селективным ингибитором киназы p38, FTX-2865, обеспечивало вовлечение мишени в системе p38, на основании изменения отношения уровня фосфо-активированной MAP-киназы протеинкиназы 2 (МК2) и общего уровня МК2 >50% в ТА- и трапециевидных мышцах мышей дикого типа после многократного введения дважды в сутки дозы 10мг/кг, вводимой посредством внутрибрюшинных (в/б) инъекций (данные не показаны). Лечение FTX-2865 значимо ($p < 0,05$) снижало отношение уровня фосфо-МК2 и общего уровня МК2 в трапециевидных мышцах мышей, что указывает на значимое вовлечение системы p38, а также указывает на достаточные концентрации лекарственного средства в скелетных мышцах животных для ингибирования системы p38 на >80% (фиг. 17; N=8 образцов трапециевидной мышцы на группу). Кроме того, лечение FTX-286 значимо ($p < 0,05$) снижало экспрессию *MBD3L2* в ТА-мышцах с ксенотрансплантатами FSHD по сравнению с получавшими лечение основой животными, что указывает на супрессию патологической программы гена *DUX4* за счет ингибирования p38 (фиг. 18; N=5-7 образцов ТА на группу).

Эквиваленты

[001909] Хотя настоящее изобретение было описано в комбинации со специфическими вариантами реализации, представленными выше, для специалистов в данной области техники очевидны многие их альтернативы, модификации и другие варианты. Все такие альтернативы, модификации и варианты соответствуют сути и включены в объем настоящего изобретения.

[001910] Кроме того, предполагается, что любой описанный в настоящем документе способ может быть переведен в формат «швейцарского типа» для применения любого ингибитора киназы p38 или агента, описанных в настоящем документе, для получения медикамента, для лечения любого из расстройств, описанных в настоящем документе. Сходным образом, предполагается, что любой описанный в настоящем документе способ может быть переведен в соединение, на которое заявлено право использования.

[001911] Например, применение ингибитора киназы p38 для получения медикамента, для лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38, где указанный ингибитор киназы p38 характеризуется формулой (V'):



(V')

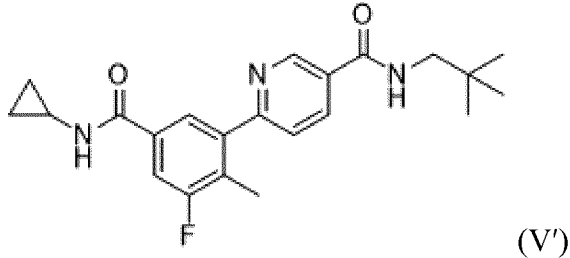
или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли; где указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена *DUX4*, а указанный ингибитор киназы p38 снижает уровни экспрессии *DUX4* и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках

субъекта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38,

где указанный ингибитор киназы p38 характеризуется формулой (V'):



или является ее стереоизомером, изотопно-обогащенным соединением, пролекарством, сольватом или фармацевтически приемлемой солью;

где указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4, и

ингибитор киназы p38 снижает уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что экспрессия гена DUX4 является результатом того, что у субъекта имеется менее чем 10 повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанный ингибитор киназы p38 подавляет один или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что транскрипционный модулятор DUX4 и последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A ингибирует киназа p38.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанные клетки представляют собой мышечные клетки.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными мышечными клетками.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в указанных клетках повышен уровень экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, по сравнению с уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, в контрольной клетке.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанные клетки ассоциированы с плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофией (FSHD).

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанные клетки содержат делецию одного или более макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанная клетка содержит ≤ 7 макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанные клетки содержат одну или более мутаций в гене *содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (SMCHD1)*.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанные клетки содержат по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что экспрессия или активность белка p38 снижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% после введения ингибитора киназы p38.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4 или присутствия последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A.

16. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки содержат разрегулированный массив D4Z4 на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанный разрегулированный массив D4Z4 содержит менее 11 единиц повтора.

18. Способ по п. 1, дополнительно включающий измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4 и одного или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта до указанного введения, где повышенные уровни экспрессии указывают на расстройство.

19. Способ по п. 1, дополнительно включающий измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4 и одного или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта до и после введения, где изменение экспрессии одного или более гена из DUX4 и последующих генов указывает на эффективность лечения.

20. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный DUX4 представляет собой полноразмерный DUX4 (DUX4-fl).

21. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанные клетки содержат

разрегулируемый массив D4Z4 на хромосоме 4q35.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанный массив D4Z4 содержит менее 11 единиц повтора.

23. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибиторный агент киназы p38 комбинируют с другим фармацевтическим агентом для лечения FSHD.

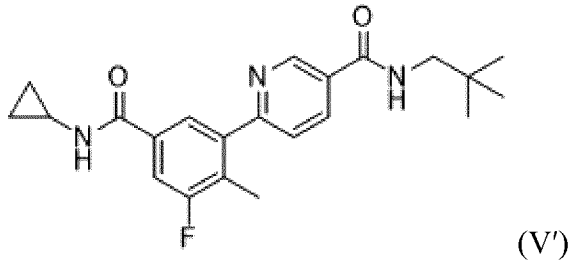
24. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное введение вызывает уменьшение мышечной дегенерации у субъекта.

25. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное введение вызывает снижение апоптоза мышечных клеток у субъекта.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными.

27. Способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38,

где указанный ингибитор киназы p38 характеризуется формулой (V'):



или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли.

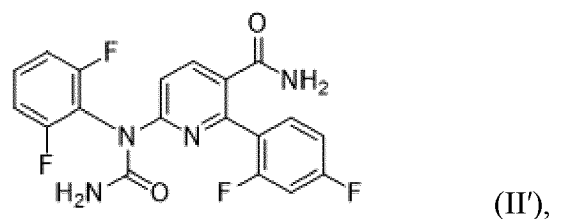
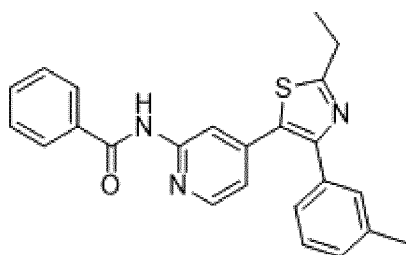
28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD типа 1 (FSHD1) или FSHD типа 2 (FSHD2).

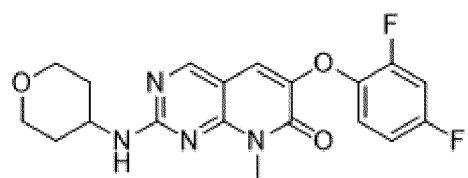
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD1.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD2.

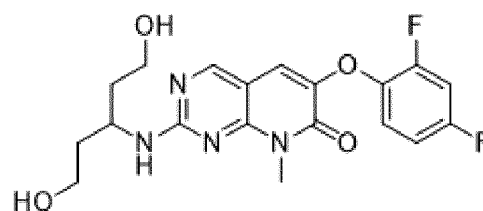
31. Способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38,

где указанный ингибитор киназы p38 характеризуется формулами I', II', III'a, III'b или IV'-XIV'.

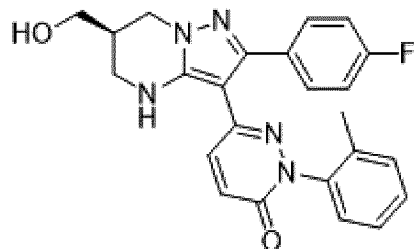




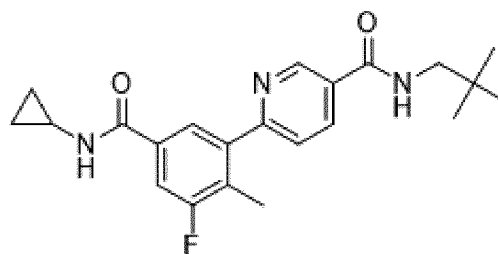
(III'a),



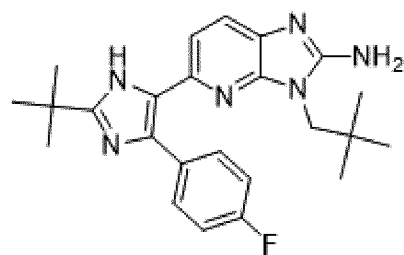
(III'b),



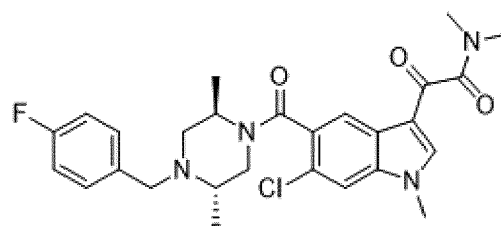
(IV'),



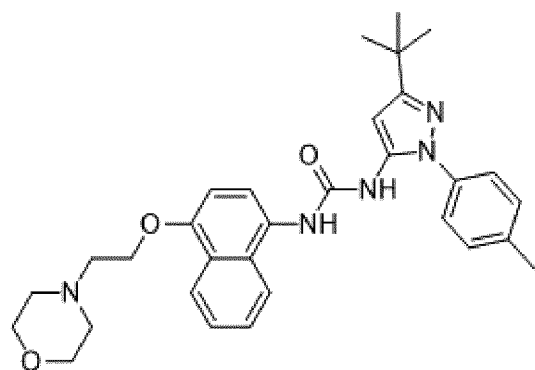
(V'),



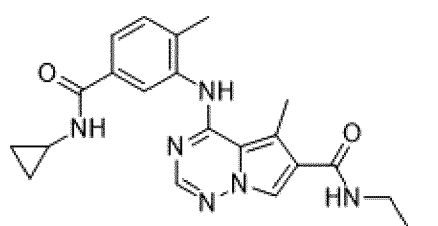
(VI'),



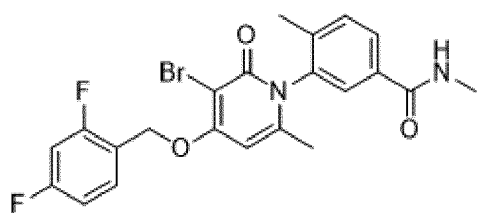
(VII'),



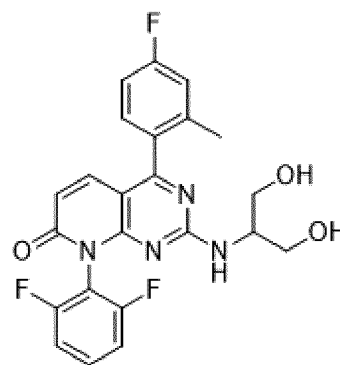
(VIII'),



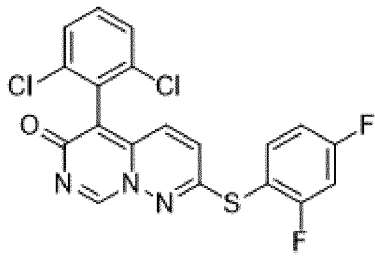
(IX'),



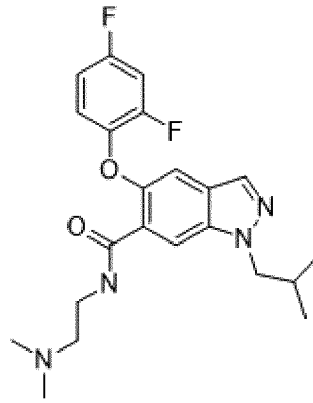
(X'),



(XI'),

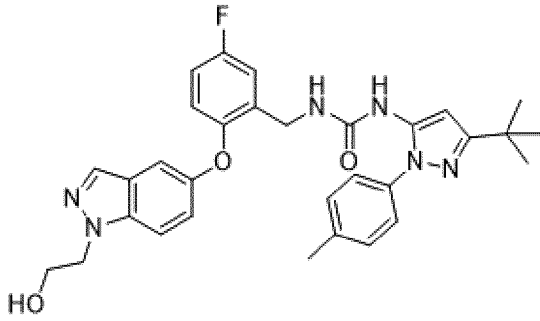


(XII'),



(XIII')

и



(XIV')

или его стереоизомера, его изотопно-обогащенного соединения, его пролекарства, его сольвата или его фармацевтически приемлемой соли;

где указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4, и

указанный ингибитор киназы p38 снижает уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что экспрессия гена DUX4 является результатом того, что у субъекта имеется менее чем 10 повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

34. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанный ингибитор киназы p38 подавляет один или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A.

35. Способ по п. 31, отличающийся тем, что транскрипционный модулятор DUX4 и последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A ингибирует киназа p38.

36. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанные клетки представляют собой мышечные клетки.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными мышечными клетками.

38. Способ по п. 31, отличающийся тем, что в указанных клетках повышен уровень экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более

последующими целевыми генами, по сравнению с уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, в контрольной клетке.

39. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанные клетки ассоциированы с плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофией (FSHD).

40. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанные клетки содержат делецию одного или более макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что указанная клетка содержит ≤ 7 макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

42. Способ по любому из пп. 31, отличающийся тем, что указанные клетки содержат одну или более мутаций в гене *содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (SMCHD1)*.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что указанные клетки содержат по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA.

44. Способ по любому из пп. 31, отличающийся тем, что экспрессия или активность белка p38 снижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% после введения ингибитора киназы p38.

45. Способ по любому из пп. 31, отличающийся тем, что у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4 или присутствия последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A.

46. Способ по любому из пп. 31, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки содержат разрегулированный массив D4Z4 на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что указанный разрегулированный массив D4Z4 содержит менее 11 единиц повтора.

48. Способ по п. 31, дополнительно включающий измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4 и одного или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта до указанного введения, где повышенные уровни экспрессии указывают на расстройство.

49. Способ по п. 31, дополнительно включающий измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4 и одного или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 и ZNF280A у субъекта до

и после введения, где изменение экспрессии одного или более гена из DUX4 и последующих генов указывает на эффективность лечения.

50. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный DUX4 представляет собой полноразмерный DUX4 (DUX4-fl).

51. Способ по любому из пп. 31, отличающийся тем, что указанные клетки содержат разрегулированный массив D4Z4 на хромосоме 4q35.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что указанный D4Z4 массив содержит менее 11 единиц повтора.

53. Способ по любому из пп. 31, отличающийся тем, что указанный ингибиторный агент киназы p38 комбинируют с другим фармацевтическим агентом для лечения FSHD.

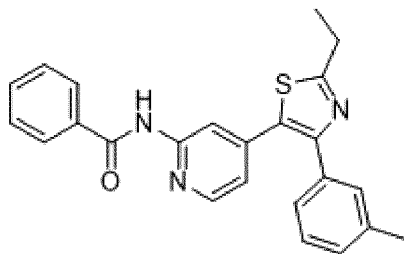
54. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанное введение вызывает уменьшение мышечной дегенерации у субъекта.

55. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанное введение вызывает снижение апоптоза мышечных клеток у субъекта.

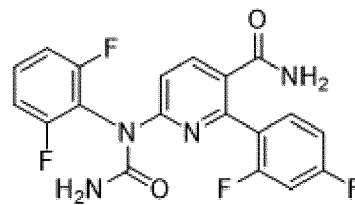
56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными.

57. Способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD), включающий: введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38,

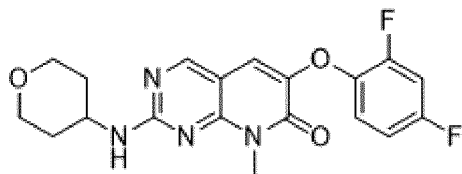
где указанный ингибитор киназы p38 характеризуется формулами I', II', III'a, III'b, или IV'-XIV'.



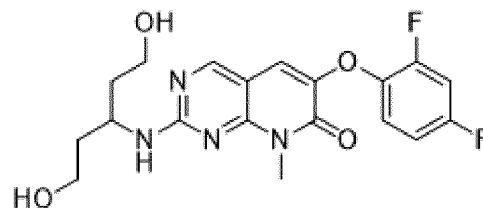
(I'),



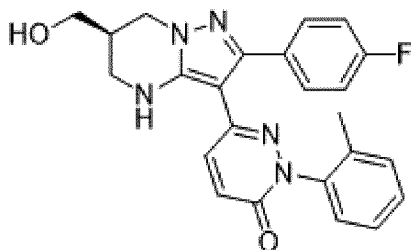
(II'),



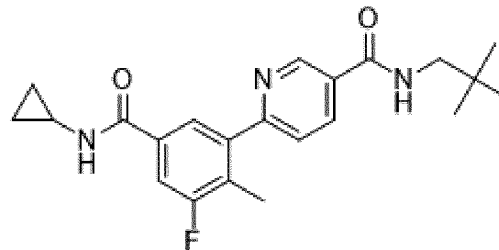
(III'a),



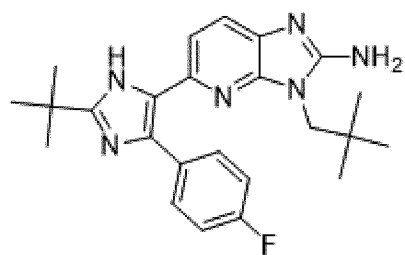
(III'b),



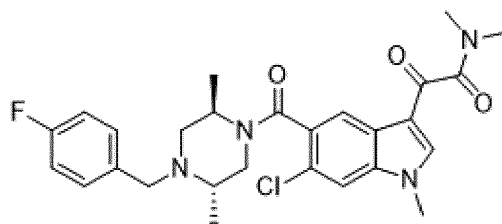
(IV'),



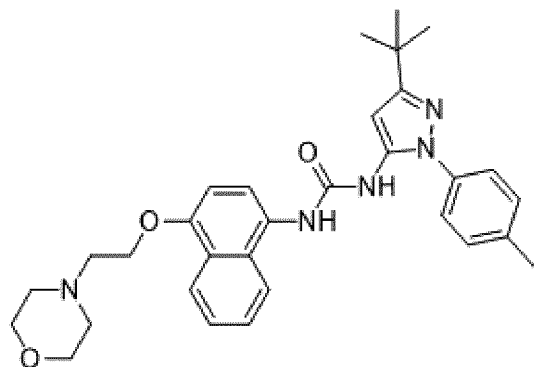
(V'),



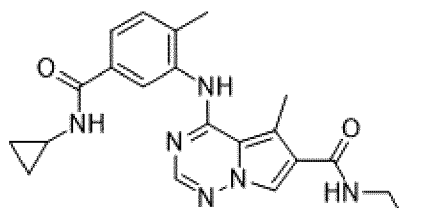
(VI),



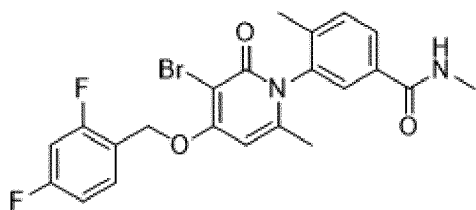
(VII),



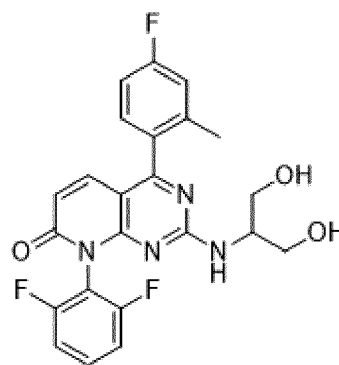
(VIII),



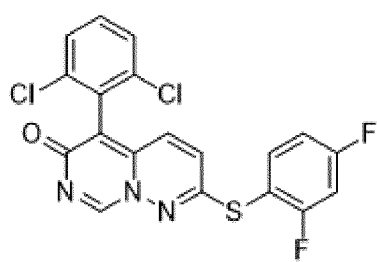
(IX),



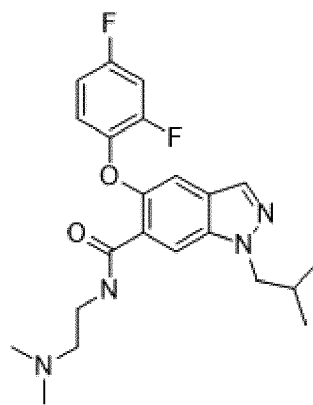
(X),



(XI),

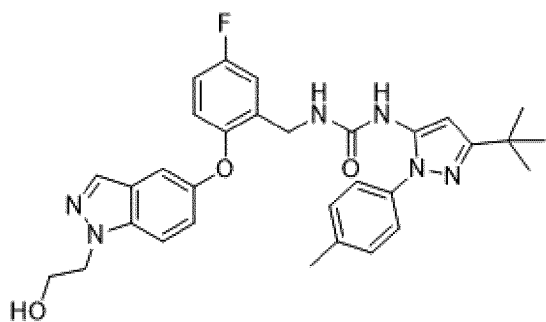


(XII),



(XIII)

и



(XIV)

или их стереоизомером, изотопно-обогатенным соединением, пролекарством, сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD типа 1 (FSHD1) или FSHD типа 2 (FSHD2).

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD1.

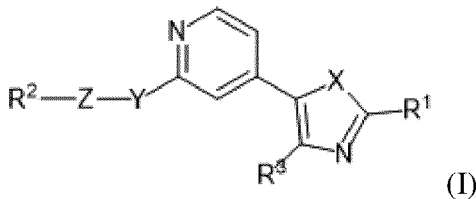
60. Способ по п. 58, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD2.

61. Способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38,

где указанный ингибитор киназы p38 характеризуется родом I, родом II, родом III, родом IV, родом V, родом VI, родом VII, родом VIII, родом IX, родом X, родом XI, родом XII или родом XIII:

Род I:

Необязательно N-окисленное соединение формулы (I):



или его стереоизомер, его изотопно-обогащенное соединение, его пролекарство, его сольват или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

R¹ выбран из:

(i) водорода,

(ii) группы, выбранной из C₁₋₆ алкильной, C₂₋₆ алкенильной, C₂₋₆ алкинильной, C₃₋₆ циклоалкильной, C₆₋₁₄ арильной и C₇₋₁₆ аралкильной группы,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А,

(iii) -(C=O)-R⁵, -(C=O)-OR⁵, -(C=O)-NR⁵R⁶, -(C=S)-NHR⁵ или -SO²-R⁷,

где:

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А,

R⁶ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил,

R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, или C₇₋₁₆ аралкил,

где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил или C_{7-16} аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А, или

(iv) аминогруппы, необязательно замещенной заместителями, выбранными из:

(а) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-14} арила или C_{7-16} аралкила,

где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил и C_{7-16} аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А,

(b) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$ или $-SO^2-R^7$, и

(c) C_{1-6} алкилидена, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А

R^2 представляет собой C_{6-14} моноциклический или конденсированный полициклический арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А;

R^3 представляет собой водород или C_{6-14} арил, отличающийся тем, что указанный C_{6-14} арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А;

X представляет собой $-S-$, $S(O)-$ или $S(O)_2-$;

Y представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, $S(O)_2-$ или NR^4 ,

где R^4 представляет собой:

(а) водород,

(b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил или C_{7-16} аралкил,

где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил, и C_{7-16} аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А, или

(c) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$ или $-SO^2-R^7$;

Z представляет собой связь, C_{1-15} алкилен, C_{2-16} алкенилен или C_{2-16} алкинилен,

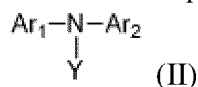
где указанный C_{1-15} алкилен, C_{2-16} алкенилен или C_{2-16} алкинилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А; и

заместитель из группы заместителей А выбран из: оксо, галогена, C_{1-3} алкилендиокси, нитро, циано, необязательно галогенированного C_{1-6} алкила, необязательно галогенированного C_{2-6} алкенила, карбокси- C_{2-6} алкенила, необязательно галогенированного C_{2-6} алкинила, необязательно галогенированного C_{3-6} циклоалкила, C_{6-14} арила, необязательно галогенированного C_{1-8} алкокси, C_{1-6} алкоксикарбонил- C_{1-6} алкокси, гидрокси, C_{6-14} арилокси, C_{7-16} аралкилокси, меркапто, необязательно галогенированного C_{1-6} алкилтио, C_{6-14} арилтио, C_{7-16} аралкилтио, амино, моно- C_{1-6} алкиламино, моно- C_{6-14} ариламино, ди- C_{1-6} алкиламино, ди- C_{6-14} ариламино, формил, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{3-6} циклоалкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{6-14}

арилкарбонила, C₇₋₁₆ аралкилкарбонила, C₆₋₁₄ арилоксикарбонила, C₇₋₁₆ аралкилоксикарбонила, карбамоила, тиокарбамоила, моно-C₁₋₆ алкилкарбамоила, ди-C₁₋₆ алкилкарбамоила, C₆₋₁₄ арилкарбамоила, C₁₋₆ алкилсульфонила, C₆₋₁₄ арилсульфонила, C₁₋₆ алкилсульфинила, C₆₋₁₄ арилсульфинила, формиламино, C₁₋₆ алкилкарбониламино, C₆₋₁₄ арилкарбониламино, C₁₋₆ алкоксикарбониламино, C₁₋₆ алкилсульфониламино, C₆₋₁₄ арилсульфониламино, C₁₋₆ алкилкарбонилокси, C₆₋₁₄ арилкарбонилокси, C₁₋₆ алкоксикарбонилокси, моно-C₁₋₆ алкилкарбамоилокси, ди-C₁₋₆ алкилкарбамоилокси, C₆₋₁₄ арилкарбамоилокси, сульфогруппы, сульфоамила, сульфинамоила и сульфенамоила;

Под II:

Соединение формулы (II):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

каждый из Ar₁ и Ar₂ независимо представляет собой арил или гетероарил, необязательно конденсированный с насыщенным или ненасыщенным 5-8-членным кольцом, содержащим 0-4 гетероатома, при условии, что Ar₁ или Ar₂ представляет собой гетероарил;

где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена; C₁-C₆ алифатической группы, необязательно замещенной -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=CH-N(R')₂ или -OPO₃H₂; C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=CH-N(R')₂, или -OPO₃H₂; -Ar₃; -CF₃; -OCF₃; -OR'; -SR'; -SO₂N(R')₂; -OSO₂R'; -SCF₃; -NO₂; -CN; -N(R')₂; -CO₂R'; -CO₂N(R')₂; -C(O)N(R')₂; -NR'C(O)R'; -NR'CO₂R'; -NR'C(O)C(O)R'; -NR'SO₂R'; -OC(O)R'; -NR'C(O)R²; -NR'CO₂R²; -NR'C(O)C(O)R²; -NR'C(O)N(R')₂; -OC(O)N(R')₂; -NR'SO₂R²; -NR'R²; -N(R')₂, -OC(O)R²; -OPO₃H₂; и -N=CH-N(R')₂;

R' выбран из водорода; C₁-C₆ алифатической группы; или 5-6-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкокси, циано, нитро, amino, гидрокси и C₁-C₆ алифатической группы;

R² представляет собой C₁-C₆ алифатическую группу, необязательно замещенную -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂ или -SO₂N(R')₂; или карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, необязательно замещенную -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂ или -SO₂N(R')₂;

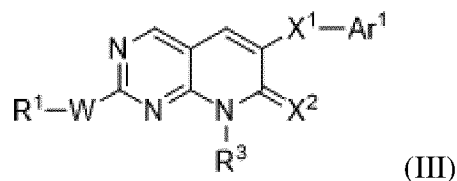
Ar₃ представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, необязательно конденсированный(ую) с насыщенным или ненасыщенным 5-8-членным кольцом, содержащим 0-4 гетероатома,

отличающийся тем, что Ar₃ необязательно замещен по одному или более атомам кольца одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена; C₁-C₆ алифатической группы, необязательно замещенной -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=C-N(R')₂ или -OPO₃H₂; C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -SO₂N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -N=C-N(R')₂ или -OPO₃H₂; -CF₃; -OCF₃; -OR'; -SR'; -SO₂N(R')₂; -OSO₂R'; -SCF₃; -NO₂; -CN; -N(R')₂; -CO₂R'; -CO₂N(R')₂; -C(O)N(R')₂; -NR'C(O)R'; -NR'CO₂R'; -NR'C(O)C(O)R'; -NR'SO₂R'; -OC(O)R'; -NR'C(O)R²; -NR'CO₂R²; -NR'C(O)C(O)R²; -NR'C(O)N(R')₂; -OC(O)N(R')₂; -NR'SO₂R²; -NR'R²; -N(R²)₂; -OC(O)R²; -OPO₃H₂; и -N=C-N(R')₂; и

Y представляет собой -C(O)-NH₂;

Под III:

Соединение формулы III:



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R¹ представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил-замещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R¹²-SO₂-гетероциклоамино, -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹, (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

где:

R¹² представляет собой галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил,

каждый из Y¹ и Y² независимо отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, и

R¹¹ представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный, алкокси, амина, моноалкиламино или диалкиламино,

W представляет собой NR²;

X¹ представляет собой O, NR⁴, S или CR⁵R⁶ или C=O,

где:

R⁴ представляет собой водород или алкил, и

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород или алкил;

X² представляет собой O или NR⁷,

где R⁷ представляет собой водород или алкил;

Ar¹ представляет собой арил или гетероарил;

R^2 представляет собой водород алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или $--R^{21}--R^{22}$,

где:

R^{21} представляет собой алкилен или $--C(=O)--$, и

R^{22} представляет собой алкил или алкокси;

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O) --R^{31}$, амина, моноалкиламино, диалкиламино или $NR^{32}--Y^3--R^{33}$,

где:

R^{31} представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, амина, моноалкиламино или диалкиламино, и

Y^3 представляет собой $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{34})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2N(R^{35})-$,

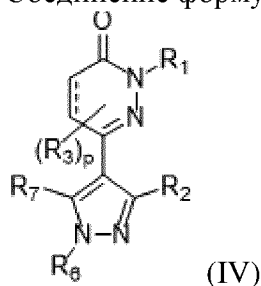
где:

R^{34} представляет собой водород или алкил, и

R^{33} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;

Под IV:

Соединение формулы (IV):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного арила;

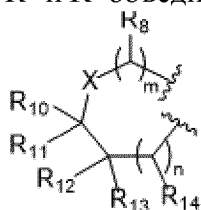
R^2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^3 представляет собой низший алкил;

p представляет собой 0, 1 или 2;

$=$ представляет собой одиночную или двойную связь; и

R^6 и R^7 объединены с образованием группы формулы:



где:

R^8 представляет собой водород, и

X представляет собой кислород или $N-R^9$, где R^9 представляет собой водород, замещенный или незамещенный низший алканоил или замещенный или незамещенный низший алкил; или

R^8 и R^9 могут быть объединены с образованием связи; и

каждый из m и n независимо равен 0, 1 или 2;

каждый из R^{10} и R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, формила, циано, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенной или незамещенной аминогруппы, замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы, насыщенной циклической аминогруппы, замещенного или незамещенного карбамоила, карбокси, замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила; и замещенной или незамещенной ацилоксигруппы, или

R^9 и R^{10} могут быть объединены с образованием низшего алкилена или связи; и

каждый из R^{11} , R^{13} и R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, замещенного или незамещенного низшего алкила, карбокси; и замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила, или

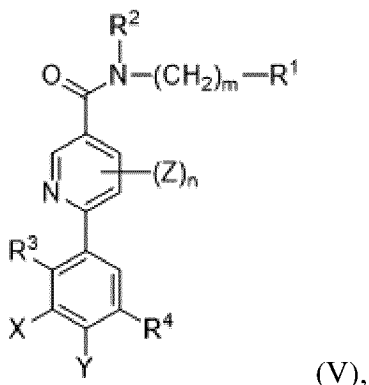
R^{10} и R^{11} , или R^{12} и R^{13} объединены с образованием оксогруппы, гидроксиминогруппы, замещенного или незамещенного низшего алкилена, где один или более атомов углерода может быть заменен гетероатомом или гетероатомами, или замещенного или незамещенного низшего алкилидена, или

R^{11} и R^{12} , или R^{13} и R^{14} могут быть объединены с образованием связи; и

при условии, что, если $n=1$ и R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} одновременно представляют собой водород, R^9 представляет собой замещенный или незамещенный низший алкил или замещенный или незамещенный низший алканоил;

Под V:

Соединение формулы (V):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R^1 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 группами,

выбранными из C₁₋₆ алкокси, галогена и гидроксиды, C₂₋₆ алкенила, C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами, фенила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из R⁵ и R⁶, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из R⁵ и R⁶,

R² выбран из водорода, C₁₋₆ алкила и -(CH₂)_q-C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами, или

-(CH₂)_mR¹ и R² в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 C₁₋₆ алкильными группами;

R³ представляет собой хлор или метил;

R⁴ представляет собой -NH-CO-R⁷ или -CO-NH-(CH₂)_q-R⁸;

R⁵ выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, -(CH₂)_q-C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, -SO₂NHR⁹, (CH₂)_sNHSO₂R¹⁰, галогена, -CN, -OH, -(CH₂)_sNR¹¹R¹² и трифторметила;

R⁶ выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, галогена, трифторметила и -(CH₂)_sNR¹¹R¹²;

R⁷ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(CH₂)_q-C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами, трифторметил, -(CH₂)_r-гетероарила, необязательно замещенного R¹³ и/или R¹⁴, и -(CH₂)_r-фенила, необязательно замещенного R¹³ и/или R¹⁴;

R⁸ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами, -CONHR⁹, фенила, необязательно замещенного R¹³ и/или R¹⁴, и гетероарила, необязательно замещенного R¹³ и/или R¹⁴;

каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из водорода и C₁₋₆ алкила, или

R⁹ и R¹⁰ в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и N-R¹⁵, где указанное кольцо может быть замещено 1-2 C₁₋₆ алкильными группами;

R¹¹ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила и -(CH₂)_q-C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами,

R₁₂ выбран из водорода и C₁₋₆ алкила, или

R¹¹ и R¹² в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и N-R¹⁵;

R¹³ выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, -(CH₂)_q-C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C₁₋₆ алкильными группами, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, галогена, -CN, -(CH₂)_sNR¹¹R¹², трифторметила, фенила, необязательно замещенного одной или более из групп R¹⁴, и гетероарила, необязательно замещенного одной или более из групп R¹⁴;

R¹⁴ выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, галогена, трифторметила и -NR¹¹R¹²;

R¹⁵ выбран из водорода и метила;

каждый из X и Y независимо выбран из водорода, метила и галогена;

Z представляет собой галоген;

m выбран из 0, 1, 2, 3 и 4, где каждый атом углерода итоговой углеродной цепи может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными независимо из C₁₋₆ алкила и галогена;

n выбран из 0, 1 и 2;

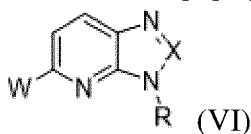
q выбран из 0, 1 и 2;

r выбран из 0 и 1; и

s выбран из 0, 1, 2 и 3;

Под VI:

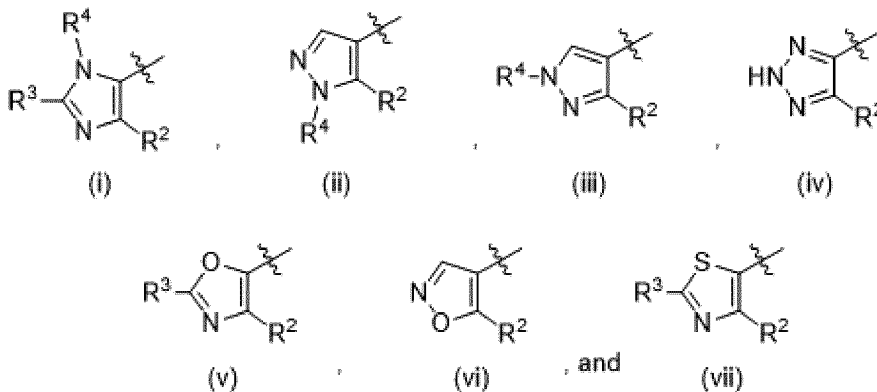
Соединение формулы VI:



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

W выбран из:



X представляет собой N или C-R¹;

R представляет собой C₁-C₇ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, (C₁-C₇ алкилен)-(C₃-C₇ циклоалкил), -SO₂- (C₁-C₇ алкил) или -SO₂-NR⁵R⁶;

R¹ представляет собой водород, amino, метил или -N=CH(NMe)₂;

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена;

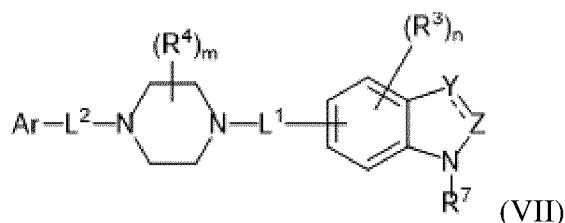
R³ представляет собой водород, C₁-C₇ алкил, C₃-C₇ циклоалкил или фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и трифторметила;

R⁴ представляет собой водород или C₁-C₇ алкил; и

R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₇ алкила;

Под VII:

Соединение формулы (VII):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

== обозначает одинарную или двойную связь;

один из Y и Z представляет собой CA или CR⁸A, а другой представляет собой CR¹, CR¹₂, NR⁶ или N;

где:

каждый R¹ независимо представляет собой водород или представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил, гетероарил, -NH-ароил, галоген, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, алкил-OC(O)R, -SO₃R, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃ и -NO₂,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил;

R⁶ представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил или гетероарил, или представляет собой -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-C(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -CN, -CF₃ или -SiR₃,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил;

R⁸ представляет собой H, галоген, алкил или алкенил;

A представляет собой -W_i-C(O)X_jY,

где:

Y представляет собой C(O)R², и

где:

R² представляет собой водород или представляет собой прямолинейный или разветвленный алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, алкилом, -SR, -OR, -NR₂, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NRS(O)₂NR₂, -OC(O)NR₂, -CN, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)R или -SiR₃, где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или

R² представляет собой -OR, -NR₂, -NRCONR₂, -OC(O)NR₂, -NRS(O)₂NR₂, гетероарилалкил, -C(O)OR, -NRNR₂, гетероарил, гетероарилокси, гетероарил-NR или -NROR,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или

два R, присоединенных к одному и тому же атому N, могут образовывать 3-8-членное кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиперазинового кольца, морфолинового кольца, тиазолидинового кольца, оксазолидинового кольца, пирролидинового кольца, пиперидинового кольца, азациклопропанового кольца, азациклобутанового кольца и азациклооктанового кольца; и

где указанное кольцо необязательно замещено алкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, арилалкилом, гетероарилом, гетероарилалкилом, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -SR, -OR, -NR₂, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NRS(O)₂NR₂, -OC(O)NR₂, или -SiR₃,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или

два R, присоединенных к одному и тому же атому N, могут образовывать 3-8-членное кольцо, необязательно замещенное согласно описанию выше, и

каждый из W и X представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, алкенилен или алкинилен, каждый размером 2-6 Å или

Y представляет собой тетразол; 1,2,3-триазол; 1,2,4-триазол; или имидазол, и

каждый из i и j независимо равен 0 или 1;

R⁷ представляет собой -H или представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил, гетероарил, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-COR, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -NR₂, -OR, -алкил-SR, -алкил-S(O)R, -алкил-S(O)₂R, -алкил-OC(O)R, -алкил-C(O)OR, алкил-CN, -алкил-C(O)NR₂ или -SiR₃,

где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или R⁷ представляет собой метоксиметил, метоксиэтил, этоксиметил, бензилоксиметил или 2-метоксиэтилокси метил;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, алкил, -OC(O)R, -OR, -NRC(O)R, -SR или -NR₂, где R представляет собой H, алкил или арил;

n равен 0-3;

L¹ представляет собой -C(O)-, -S(O)₂- или алкилен (1-4C);

L² представляет собой алкилен (1-4C) или алкенилен (2-4C), необязательно замещенный одним или двумя фрагментами, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, -NH-ароида, галогена, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂CN, -CF₃ и -SiR₃,

где каждый R независимо представляет собой H, алкил, алкенил или арил, а два заместителя на L² могут быть объединены с образованием неароматического насыщенного или ненасыщенного кольца, которое включает 0-3 гетероатома, представленных O, S и/или N, и содержит 3-8 членов, или указанные два заместителя могут быть объединены с образованием карбонильного фрагмента или оксима, простого оксимэфира, сложного оксимэфира или кеталя указанного карбонильного фрагмента;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, -NH-ароида, галогена, -OR, -NR₂, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, -RCO, -COOR, -алкил-OOCR, -SO₃R, -CONR₂, -SO₂NR₂, -NRSO₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃ и -NO₂, или

два R^4 в смежных положениях могут быть объединены с образованием конденсированного, необязательно замещенного ароматического или неароматического, насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 3-8 членов, или R^4 представляет собой =O или его оксим, простой оксимэфир, сложный оксимэфир или кеталь

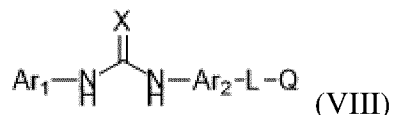
где каждый R независимо представляет собой H, алкил, алкенил или арил,;

m равен 0-4;

Ar представляет собой арильную группу, замещенную 0-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, -NH-ароил, галогена, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃, и -NO₂, где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, а два из указанных необязательных заместителей в смежных положениях могут быть объединены с образованием конденсированного, необязательно замещенного ароматического или неароматического, насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 3-8 членов;

Под VIII:

Соединение формулы (VIII):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где

Ar₁ представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним или более из R₁, R₂ или R₃;

Ar₂ представляет собой фенил, нафтилхинолин, изохинолин, тетрагидронафтил, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин, бензимидазол, бензофуран, инданил, инденил или индол, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами R₂;

L представляет собой C₁₋₁₀ насыщенную или ненасыщенную разветвленную или неразветвленную углеродную цепь;

где одна или более метиленовых групп необязательно независимо заменены на O, N или S; и

где соединяющая группа необязательно замещена 0-2 оксогруппами и одним или более C₁₋₄ разветвленными или неразветвленными алкилами, которые могут быть замещены одним или более атомами галогена;

Q выбран из группы, состоящей из:

а) пиридина, пиримидина, пиридазина, имидазола, бензимидазола, оксазо[4,5-b]пиридина и имидазо[4,5-b]пиридина, который необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси, моно- или ди-(C_{1-3} алкил)амино, C_{1-6} алкил-S(O)_m и фениламино, где фенильное кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

б) морфолина, тиоморфолина, тиоморфолина сульфоксида, тиоморфолина сульфона, пиперидин, пиперидион и тетрагидропиримидон, который необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси, моно- или ди-(C_{1-3} алкил)амино- C_{1-3} алкила, фениламино- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила;

R_1 выбран из группы, состоящей из:

а) C_{3-10} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, и необязательно замещен 1-3 фенильными, нафтильными или гетероциклическими группами, выбранными из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила; каждый такой фенил, нафтил или гетероцикл, выбранный из группы, описанной выше в настоящем документе, замещен 0-5 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, C_{3-8} циклоалкила, C_{5-8} циклоалкенила, гидрокси, циано, C_{1-3} алкилокси, который необязательно частично или полностью галогенирован, $NH_2C(O)$ и ди(C_{1-3})алкиламинокарбонила;

б) C_{3-7} циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила и бициклогептанила, которые могут необязательно быть частично или полностью галогенированы и могут необязательно быть замещены 1-3 C_{1-3} алкильными группами, или аналога такой циклоалкильной группы, где одна или более кольцевых метиленовых групп заменены группами, независимо выбранными из O, S, $CHON$, $>C=O$, $>C=S$ и NH;

с) C_{3-10} разветвленного алкенила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован и необязательно замещен 1-3 C_{1-5} разветвленными или неразветвленными алкильными, фенильными, нафтильными или гетероциклическими группами, где каждая такая гетероциклическая группа независимо выбрана из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила, и каждая такая фенильная, нафтильная или гетероциклическая группа замещена 0-5 группами, выбранными из галогена, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, циклопропила, циклобутила, циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила

и бициклопентанила, гидроксид, циано, C_{1-3} -алкилокси, который необязательно частично или полностью галогенирован, $NH_2C(O)$, моно- или ди(C_{1-3})алкиламинокарбонила;

d) C_{5-7} циклоалкенила, выбранного из группы, состоящей из циклопентенила, циклогексенила, циклогексадиенила, циклогептенила, циклогептадиенила, бициклогексенила и бициклогептенила, где циклоалкенильная группа может необязательно быть замещена 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

e) циано; и,

f) метоксикарбонила, этоксикарбонила и пропоксикарбонила;

R_2 выбран из группы, состоящей из:

a) C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, ацетила, ароила, C_{1-4} разветвленного или неразветвленного алкокси, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, галогена, метоксикарбонила и фенилсульфонила;

R_3 выбран из группы, состоящей из:

a) фенильной, нафтильной или гетероциклической группы, выбранной из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, тетрагидрофурила, изоксазолила, изотиазолила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензпиразолила, бензотиофуранила, циннолинила, птеридинила, фталазинила, нафтипиридинила, хиноксалинила, хиназолинила, пуринила и индазолила; где фенильная, нафтильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-5 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, фенила, нафтила, гетероцикла, выбранного из группы, описанной выше в настоящем документе, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, циклопропила, циклобутила, циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила, бициклогептанила, фенил- C_{1-5} -алкила, нафтил- C_{1-5} алкила, галогена, гидроксид, циано, C_{1-3} алкилокси, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, фенилокси, нафтилокси, гетероарила, где гетероциклический фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, нитро, amino, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламино, фениламино, нафтиламино, гетероциклиламино,

где гетероциклильный фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, $NH_2C(O)$, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламинокарбонила, C_{1-5} алкил- $C(O)$ - C_{1-4} алкила, amino- C_{1-5} алкила, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламино- C_{1-5} алкила, amino- $S(O)_2$, ди-(C_{1-3})алкиламино- $S(O)_2$, R_4 - C_{1-5} алкила, R_5 - C_{1-5} алкокси, R_6 - $C(O)$ - C_{1-5} алкила и R_7 - C_{1-5} алкил(R_8)N;

b) конденсированного арила, выбранного из группы, состоящей из бензоциклобутанила, инданила, инданила, дигидронафтила, тетрагидронафтила, бензоциклогептанила и бензоциклогептенила, или конденсированного гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из циклопентенопиридина, циклогексанопиридина,

циклопентанопиримидина, циклогексанопиримидина, циклопентанопиразина,
 циклогексанопиразина, циклопентанопиридазина, циклогексанопиридазина,
 циклопентанохинолина, циклогексанохинолина, циклопентаноизохинолина,
 циклогексаноизохинолина, циклопентаноиндола, циклогексаноиндола,
 циклопентанобензимидазола, циклогексанобензимидазола, циклопентанобензоксазола,
 циклогексанобензоксазола, циклопентаноимидазола, циклогексаноимидазола,
 циклопентанотиофена и циклогексанотиофена,

где конденсированный арил или конденсированное гетероциклическое кольцо замещено 0-3 группами, независимо выбранными из фенила, нафтила и гетероцикла, выбранных из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, галогена, циано, C_{1-3} алкилокси, который необязательно частично или полностью галогенирован, фенилокси, нафтилокси, гетероциклокси, где гетероциклический фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, нитро, amino, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламино, фениламино, нафтиламино, гетероциклиламино,

где гетероциклический фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, $NH_2C(O)$, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламинокарбонила, C_{1-4} алкил- $OC(O)$, C_{1-5} алкил- $C(O)-C_{1-4}$ разветвленного или неразветвленного алкила, amino- C_{1-5} алкила, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламино- C_{1-5} алкила, R_9-C_{1-5} алкила, $R_{10}-C_{1-5}$ алкокси, $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ алкила и $R_{12}-C_{1-5}$ алкил(R_{13})N;

с) циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила и бициклогептанила,

где циклоалкил необязательно частично или полностью галогенирован и может, необязательно, быть замещен 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

d) C_{5-7} циклоалкенила, выбранного из группы, состоящей из циклопентенила, циклогексенила, циклогексаденила, циклогептенила, циклогептаденила, бициклогексенила и бициклогептенила,

где циклоалкенильная группа необязательно замещена 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

e) ацетила, ароила, алкоксикарбонилалкила или фенилсульфонила; и

f) C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, необязательно частично или полностью галогенированного; или R_1 и R_2 объединены с образованием конденсированного фенильного или пиридинильного кольца;

каждый из R_8 и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован;

каждый из R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбран из группы, состоящей

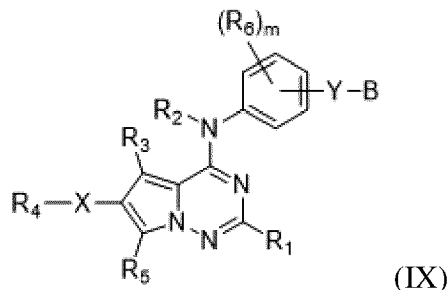
из морфолина, пиперидина, пиперазина, имидазола и тетразола;

$m=0, 1$ или 2 ; и

$X=O$ или S ;

Pod IX:

Соединение формулы (IX):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

X выбран из $-O-$; $-OC(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-NR_8-$, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)NR_9-$, $-NR_8CO_2-$, $-NR_8SO_2-$, $-NR_8SO_2NR_9-$, $-SO_2NR_8-$, $-C(=O)NR_8-$, галогена, нитро и циано, или X отсутствует;

Y представляет собой $-C(=O)NH-$, $-NR_{10a}CO-B^a$, $-NR_{10}CO_2-B^{aa}$, $-NR_{10}SO_2$ или $-SO_2NR_{10}$;

каждый из B^a и B^{aa} независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила, 5-членного гетероарила и 5-6-членной гетероциклической группы, где указанный C_{3-7} циклоалкил, 5-членный гетероарил или 5-6-членная гетероциклическая группа необязательно замещен(а) 1-2 R_7 ;

где:

(а) R_7 присоединен к любому доступному атому углерода или азота из B^a или B^{aa} , где B^a или B^{aa} представляет собой замещенный циклоалкил, замещенную гетероциклическую группу или замещенный гетероарил, и

(b) в каждом случае R_7 независимо выбран из группы, состоящей из кето ($=O$), алкил, замещенного алкила, галогена, галогеналкокси, уреидо, циано, $-SR_{20}$, $-OR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}SO_2R_{21}$, $-SO_2R_{19}$, $-SO_2NR_{20}R_{21}$, $-CO_2R_{20}$, $-C(=O)R_{20}$, $-C(=O)NR_{20}R_{21}$, $-OC(=O)R_{20}$, $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}C(=O)R_{21}$, $-NR_{20}CO_2R_{21}$, арила, циклоалкила, гетероцикла и гетероарила; и/или

(с), если B^a или B^{aa} представляет собой циклоалкил, две группы R_7 могут быть объединены с образованием необязательно замещенного углерод-углеродного мостика из 3-4 атомов углерода, или две группы R_7 могут быть объединены с образованием конденсированного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, где указанное конденсированное кольцо, в свою очередь, необязательно замещено 1-3 группами R_{22} ;

B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно

замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенный гетероарил; или арил, замещенный одной R_{11} и 0-2 R_{12} , или

V выбран из $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ и $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}R_{14a}$, $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)R_{14a}$, $-NR_{14}CO_2R_{14a}$, $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$, галогена, нитро и циано;

R_2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R_3 представляет собой водород, метил, перфторметил, метокси, галоген, циано, $-NH_2$ или $-NH(CH_3)$;

R_4 выбран из:

a) водорода, при условии, что R_4 не представляет собой водород, если X представляет собой $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR_8CO_2-$ или $-NR_8SO_2-$;

b) алкила, алкенила и алкинила, любой из которых может быть необязательно замещен кетогруппой и/или 1-четыре R_{17} ;

c) арила и гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 R_{16} ; и

d) гетероциклической группы и циклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен кетогруппой и/или 1-3 R_{16} ; или

R_4 отсутствует, если X представляет собой галоген, нитро или циано;

R_6 присоединен к любому доступному атому углерода фенильного кольца и в каждом случае независимо выбран из алкила, галогена, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^e$, $-C(=O)R^e$, $-OC(=O)R^e$, $-SH$, $-SR^e$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-R^fCO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR^e$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)(\text{арил})$, $-NHSO_2(\text{арил})$, $-NHSO_3(\text{арил})$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_3H$, $-SO_2(R^e)$, $-SO_3(R^e)$, $-SO_2NH_2$, фенила, бензила, $-O(\text{арила})$ и $-O(\text{бензила})$,

где:

R^e представляет собой алкил, и

R^f представляет собой алкилен, и каждая алкильная, алкиленовая, арильная или бензильная группа R_6 , в свою очередь, может быть дополнительно замещена одним-двумя R_{18} ;

R_8 и R_9 независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, арила, циклоалкила, гетероциклической группы и гетероарила;

каждый из R_{10} и R_{10a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкокси и арила;

R_{11} выбран из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенной гетероциклической группы и необязательно замещенного гетероарила;

R_{12} выбран из алкила, R_{17} , и C_{1-4} алкила, замещенного кетогруппой ($=O$) и/или 1-3 R_{17} ;

R_{13} и R_{13a} независимо выбраны из водорода, алкила и замещенного алкила;

R_{14} , R_{14a} и R_{14b} независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила,

арила, циклоалкила, гетероциклической группы и гетероарила, кроме случаев, когда R_{14} присоединен к сульфонильной группе, как в $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$ и $-NR_{14a}SO_2R_{14}$; тогда R_{14} не представляет собой водород;

R_{16} выбран из алкила, R_{17} и C_{1-4} алкила, замещенного кетогруппой ($=O$) и/или 1-3 R_{17} ;

R_{17} выбран из (а) галогена, галогеналкила, галогеналкокси, нитро, циано, $-SR_{23}$, $-OR_{23}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}SO_2R_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{23}R_{24}$, $-CO_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-C(=O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}C(=O)R_{24}$, $-NR_{23}CO_2R_{24}$; (b) арила или гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 R_{26} ; или (с) циклоалкильной или гетероциклической группы, любая из которых может быть необязательно замещена одной или более кето($=O$) и 1-3 R_{26} ;

R_{18} и R_{26} независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, нитро, amino, C_{1-4} алкиламино, amino- C_{1-4} алкила, гидроксид, гидроксид- C_{1-4} алкила, алкоксид, C_{1-4} алкилтио, фенила, бензила, фенилоксид и бензилоксид;

R_{19} представляет собой C_{1-4} алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, или 5-6-членную гетероциклическую группу, или гетероарил;

каждый из R_{20} и R_{21} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, замещенного алкила, замещенного алкенила, фенила, арила, C_{3-7} циклоалкила и 5-6-членной гетероциклической группы и гетероарила;

R_{22} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, нитро, amino, C_{1-4} алкиламино, amino- C_{1-4} алкила, гидроксид, гидроксид- C_{1-4} алкила, алкоксид, алкилтио, фенила, бензила, фенилоксид и бензилоксид;

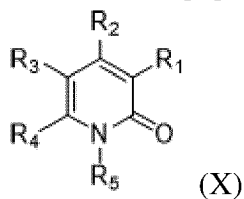
каждый из R_{23} и R_{24} независимо а из водорода, алкила, алкенила, замещенного алкила, замещенного алкенила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклической группы;

R_{25} выбран из алкила, замещенного алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклической группы; и

m равен 0, 1, 2 или 3;

Под X:

Соединение формулы (X):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R_1 представляет собой галоген, замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой галоген, $-(C_1-C_6)$ алкил- $N(R)-CO_2R_{30}$, галогеналкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-NR_6R_7$, $R_6R_7N-(C_1-C_6)$ алкил-, $-C(O)NR_6R_7$, $-(C_1-C_4)$ алкил- $C(O)NR_6R_7$, $-(C_1-C_4)$ алкил)- $NRC(O)NR_{16}R_{17}$, галогеналкокси, алкил, $-CN$, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкокси, алкоксикарбонил, фенил, $-SO_2$ -фенил, где указанные фенильные и $-SO_2$ -фенильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими собой галоген или $-NO_2$, или $-OC(O)NR_6R_7$,

где:

R_{16} и R_{17} независимо представляют собой $-H$ или C_1-C_6 алкил, или

R_{16} , R_{17} и азот, к которому они присоединены, образуют морфолинильное кольцо;

R_6 и R_7 независимо представляют собой в каждом случае $-H$, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкокси, алканоил, арилалкил, арилалкокси, алкоксикарбонил, $-SO_2$ -алкил, $-OH$, алкокси, алкоксиалкил, арилалкоксикарбонил, $-(C_1-C_4)$ алкил- CO_2 -алкил, гетероарилалкил или арилалканоил,

где каждая из указанных групп не замещена или замещена 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, $-OH$, $-SH$, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, C_3-C_7 циклоалкил, алкокси, $-NH_2$, $-NH$ (алкил), $-N$ (алкил)(алкил), $-O$ -алканоил, алкил, галогеналкил, карбоксальдегид или галогеналкокси, или

R_6 , R_7 и азот, к которому они присоединены, образуют морфолинил, пирролидинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил- S -оксид, тиоморфолинил- S , S -диоксид, пиперидинил, пиперидинил или пиперазинил, которое необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо представляющими собой C_1-C_4 алкил, алкоксикарбонил, C_1-C_4 алкокси, гидроксил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил или галоген;

R_{30} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо представляющими собой $-OH$, $-SH$, галоген, амина, моноалкиламина, диалкиламина или C_3-C_6 циклоалкил;

R_3 представляет собой $-H$, галоген, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, арилоксикарбонил, арилалкил, $-OC(O)NH(CH_2)_n$ арил, арилалкокси, $-OC(O)N$ (алкил) $(CH_2)_n$ арил, арилокси, арилтио, тиоалкокси, арилтиоалкокси, алкенил, $-NR_6R_7$, $NR_6R_7-(C_1-C_6)$ алкил или алкил,

где:

арильная часть арилалкоксикарбонила, арилоксикарбонила, арилалкила, $-OC(O)NH(CH_2)_n$ арила, арилалкокси, $-OC(O)N$ (алкил) $(CH_2)_n$ арила и арилтиоалкокси не замещена или замещена 1, 2, 3, 4 или 5 группами, которые независимо представляют собой галоген, алкокси, алкил, галогеналкил или галогеналкокси,

где:

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_4 представляет собой алкил, незамещенный или замещенный одной или двумя группами, независимо представляющими собой $-CO_2R$, $-CO_2-(C_1-C_6)$ алкил, $-C(O)NR_6R_7$, -

$C(O)R_6$, $-N(R_{30})C(O)NR_{16}R_{17}$, $-N(R_{30})C(O)-(C_1-C_6)$ алкокси или $-NR_6R_7$, арилалкокси, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, галогеналкил, $R_6R_7N-(C_1-C_6)$ алкил-, $-NR_6R_7$, алкокси, карбоксальдегид, $-C(O)NR_6R_7$, CO_2R , алкоксиалкил или алкоксиалкокси, где гетероарильные или арильные части вышеперечисленных групп не замещены или замещены 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой галоген, гидрокси, алкокси, алкил, $-CO_2-(C_1-C_6)$ алкил, $-CONR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $R_6R_7N-(C_1-C_6)$ алкил-, нитро, галогеналкил или галогеналкокси; и

R_5 представляет собой H, арил, арилалкил, арилтиоалкил, алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими собой арилалкоксикарбонил, $-NR_8R_9$, галоген, $-C(O)NR_8R_9$, алкоксикарбонил, C_3-C_7 циклоалкил или алканоил, алкокси, алкоксиалкил, необязательно замещенный одной триметилсилильной группой, amino, алкоксикарбонил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкинил, $-SO_2$ -алкил, алкокси, необязательно замещенный одной триметилсилильной группой, гетероциклоалкилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, -алкил-S-арил, -алкил- SO_2 -арил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или алкенил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем,

где:

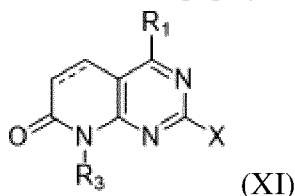
каждая из вышеперечисленных групп не замещена или замещена 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой алкил, галоген, алкокси, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, арилалкокси, тиоалкокси, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, CO_2R , CN, OH, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, амидинооксим, $-NR_6R_7$, $-NR_8R_9$, $R_6R_7N-(C_1-C_6)$ алкил-, карбоксальдегид, SO_2 алкил, $-SO_2H$, $-SO_2NR_6R_7$, алканоил, где алкильная часть необязательно замещена OH, галогеном или алкокси, $-C(O)NR_6R_7$, $-(C_1-C_4)$ алкил)- $C(O)NR_6R_7$, амидино, галогеналкил, $-(C_1-C_4)$ алкил)- $NR_{15}C(O)NR_{16}R_{17}$, $-(C_1-C_4)$ алкил)- $NR_{15}C(O)R_{18}$, $-O-CH_2-O$, $-O-CH_2CH_2-O$ - или галогеналкокси; где:

R_{15} представляет собой H или C_1-C_6 алкил; и

R_{18} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный-O-(C_2-C_6 алканоилом, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 дигидроксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкокси C_1-C_6 алкил; amino C_1-C_6 алкил, моно- или диалкиламино C_1-C_6 алкил;

Под XI:

Соединение формулы (XI):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

== представляет собой одиночную или двойную связь;

R_1 представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенное гетероарильное кольцо;

R_2 представляет собой фрагмент, выбранный из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-10} алкила, арила, арил- C_{1-10} алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-10} алкила, гетероцикла и гетероциклил- C_{1-10} алкила, где каждый фрагмент, за исключением водорода, необязательно замещен, или

R_2 представляет собой $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ или $C(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил;

A_2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил;

A_3 представляет собой водород или представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил; где A_1 , A_2 и A_3 , за исключением водорода, необязательно 1-4 раза замещены $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$;

R_3 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил, гетероциклический или гетероциклил- C_{1-10} алкильный фрагмент, где указанные фрагменты необязательно замещены;

R_6 представляет собой водород, или C_{1-10} алкил;

R_{10} и R_{20} независимо выбраны из водорода или C_{1-4} алкила;

X представляет собой R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ или $(CH_2)_nN(R_2)_2$;

X_1 представляет собой $N(R_{10})$, O , $S(O)_m$ или $CR_{10}R_{20}$;

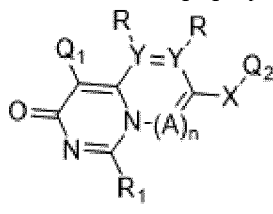
n равен 0 или целому числу от 1 до 10;

m равен 0 или целому числу 1 или 2; и

q равен 0 или целому числу от 1 до 10;

Под XII:

Соединение формулы (XII):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

каждый из Q_1 и Q_2 независимо выбран из фенила и 5-6-членных гетероарильных кольцевых систем, содержащих один гетероатом азота;

Q_1 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена; C_1-C_3 алкила; C_1-C_3 алкила, замещенного $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ или $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -алкила; $-O-(C_1-C_3)$ -алкила, замещенного $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ или $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O)_2N(R')_2$; $-SCF_3$; или $-CN$; и

Q_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из

галогена; C_1-C_3 прямолинейного или разветвленного алкила; C_1-C_3 прямолинейного или разветвленного алкила, замещенного $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ или $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -алкила; $-O-(C_1-C_3)$ -алкила, замещенного $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ или $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; или $-CN$;

где R' выбран из водорода, (C_1-C_3) -алкила или (C_2-C_3) -алкенила или алкинила; и

X выбран из $-S-$, $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R)-$ или $-C(R)_2-$;

каждый R независимо выбран из водорода или (C_1-C_3) алкила;

Y представляет собой C ;

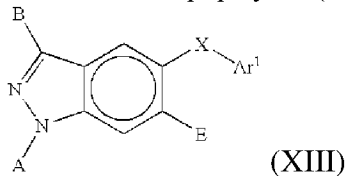
A представляет собой CR' ;

n равен 1; и

R_1 выбран из водорода, (C_1-C_3) -алкила, $-OH$ или $-O-(C_1-C_3)$ -алкила; и

Под XIII:

Соединение формулы (XIII):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

Ar^1 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным;

A представляет собой $-H$, $-OH$, защитную группу аминов, $-Z_n-NR^2R^3$, $-Z_n-NR^2(C=O)R^2$, $-Z_n-SO_2R^2$, $-Z_n-SOR^2$, $-Z_n-SR^2$, $-Z_n-OR^2$, $-Z_n-(C=O)R^2$, $-Z_n-(C=O)OR^2$, $-Z_n-O-(C=O)R^2$, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или $-Z_n-Ar^1$, где указанные алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или $-Z_n-Ar^1$ могут быть замещенными или незамещенными;

Z представляет собой алкилен, содержащий 1-4 атома углерода, или алкенилен или алкинилен, каждый из которых содержит по 2-4 атома углерода, где указанный алкилен, алкенилен или алкинилен может быть замещенным или незамещенным;

R^2 и R^3 независимо представляют собой $-H$, $-OH$, защитную группу аминов, защитную группу спиртов, защитную группу кислот, защитную группу серы, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или $-Z_n-Ar^1$,

где указанный алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или Z_n-Ar^1 может быть замещенным или незамещенным, или

R^2 совместно с R^3 и N образует насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо с 1 или более гетероатомами в указанном кольце, где указанный гетероцикл может быть замещенным или незамещенным и может быть конденсирован с ароматическим кольцом;

В представляет собой -H, -NH₂, или замещенный или незамещенный метил;

Е представляет собой -Z_n-NR²R³, -Z_n-(C=O)R⁴, -Z_n-(C=O)R⁵, -Z_n-NR⁵(C=O)R⁵, -Z_n-O(C=O)R⁵, -Z_n-OR⁵, -Z_n-SO₂R⁵, -Z_n-SOR⁵, -Z_n-SR⁵ или -Z_n-NH(C=O)NHR⁵;

R⁴ представляет собой -NH(CHR⁶)(CH₂)_mOR⁵, где m равен целому числу от 1 до 4, или -NR²R³;

R⁵ представляет собой -H, -OH, защитную группу аминов, защитную группу спиртов, защитную группу кислот, защитную группу серы, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, -Z_n-циклоалкил, -Z_n-гетероциклоалкил или -Z_n-Ar¹,

где указанный алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, -Z_n-циклоалкил, -Z_n-гетероциклоалкил или -Z_n-

Ar¹ может быть замещенным или незамещенным;

R⁶ представляет собой боковая цепь природной аминокислоты, -Z_n-NR²R³, Z_n-OR⁵, Z_n-SO₂R⁵, Z_n-SOR⁵ или Z_n-SR⁵; и

n равен 0 или 1,

где указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4, и указанный ингибитор киназы p38 снижает уровни экспрессии DUX4 и/или экспрессии одного или более последующих генов в клетках субъекта.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанное расстройство ассоциировано с экспрессией гена DUX4.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что экспрессия гена DUX4 является результатом того, что у субъекта имеется менее чем 10 повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

64. Способ по п. 62, отличающийся тем, что указанный ингибитор киназы p38 подавляет один или более последующих генов, выбранных из MBD3L2, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43 и KHDC1L.

65. Способ по п. 61, отличающийся тем, что транскрипционный модулятор DUX4 и последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A ингибирует киназа p38.

66. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанные клетки представляют собой мышечные клетки.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными мышечными клетками.

68. Способ по п. 61, отличающийся тем, что в указанных клетках повышен уровень экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более

последующими целевыми генами, по сравнению с уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, в контрольной клетке.

69. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанные клетки ассоциированы с плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофией (FSHD).

70. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанные клетки содержат делецию одного или более макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что указанная клетка содержит ≤ 7 макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

72. Способ по любому из пп. 61, отличающийся тем, что указанные клетки содержат одну или более мутаций в гене *содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (SMCHD1)*.

73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанные клетки содержат по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA.

74. Способ по любому из пп. 61, отличающийся тем, что экспрессия или активность белка p38 снижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% после введения ингибитора киназы p38.

75. Способ по любому из пп. 61, отличающийся тем, что у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4 или присутствия последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2 или KHDC1L.

76. Способ по любому из пп. 61, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки содержат разрегулированный массив D4Z4 на хромосоме 4q35 перед введением ингибитора киназы p38.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что указанный разрегулированный массив D4Z4 содержит менее 11 единиц повтора.

78. Способ по п. 61, дополнительно включающий измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4 и одного или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2 и KHDC1L, у субъекта до указанного введения, где повышенные уровни экспрессии указывают на расстройство.

79. Способ по п. 61, дополнительно включающий измерение уровня экспрессии одного или более из генов: DUX4 и одного или более последующих генов, выбранных из ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2 и KHDC1L, у субъекта до и после введения, где изменение экспрессии одного или более гена из DUX4 и последующих генов указывает на эффективность лечения.

80. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанный DUX4 представляет собой

полноразмерный DUX4 (DUX4-fl).

81. Способ по любому из пп. 61, отличающийся тем, что указанные клетки содержат разрегулированный массив D4Z4 на хромосоме 4q35.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный D4Z4 массив содержит менее 11 единиц повтора.

83. Способ по любому из пп. 61, отличающийся тем, что указанный ингибиторный агент киназы p38 комбинируют с другим фармацевтическим агентом для лечения FSHD.

84. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанное введение вызывает уменьшение мышечной дегенерации у субъекта.

85. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанное введение вызывает снижение апоптоза мышечных клеток у субъекта.

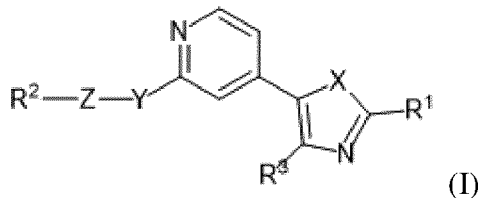
86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными.

87. Способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии (FSHD), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора киназы p38,

где указанный ингибитор киназы p38 характеризуется родом I, родом II, родом III, родом IV, родом V, родом VI, родом VII, родом VIII, родом IX, родом X, родом XI, родом XII или родом XIII:

Род I:

Необязательно N-окисленное соединение формулы (I):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R¹ выбран из:

(i) водорода,

(ii) группы, выбранной из C₁₋₆ алкильной, C₂₋₆ алкенильной, C₂₋₆ алкинильной, C₃₋₆ циклоалкильной, C₆₋₁₄ арильной и C₇₋₁₆ аралкильной группы,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А,

(iii) -(C=O)-R⁵, -(C=O)-OR⁵, -(C=O)-NR⁵R⁶, -(C=S)-NHR⁵ или -SO²-R⁷,

где:

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, или C₇₋₁₆ аралкил,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, или C₇₋₁₆ аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А,

R⁶ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил,

R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А, или

(iv) аминогруппа, необязательно замещенная заместителями, выбранными из:

(а) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила или C₇₋₁₆ аралкила,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил и C₇₋₁₆ аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А,

(b) -(C=O)-R⁵, -(C=O)-OR⁵, -(C=O)-NR⁵R⁶, -(C=S)-NHR⁵ или -SO²-R⁷, и

(c) C₁₋₆ алкилидена, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А

R² представляет собой C₆₋₁₄ моноциклический или конденсированный полициклический арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А;

R³ представляет собой водород или C₆₋₁₄ арил, где указанный C₆₋₁₄ арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А;

X представляет собой -S-, S(O)- или S(O)₂-;

Y представляет собой связь, -O-, -S-, S(O)-, S(O)₂- или NR⁴,

где R⁴ представляет собой: (а) водород,

(b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил или C₇₋₁₆ аралкил,

где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, и C₇₋₁₆ аралкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А, или

(c) -(C=O)-R⁵, -(C=O)-OR⁵, -(C=O)-NR⁵R⁶, -(C=S)-NHR⁵ или -SO²-R⁷;

Z представляет собой связь, C₁₋₁₅ алкилен, C₂₋₁₆ алкенилен или C₂₋₁₆ алкинилен,

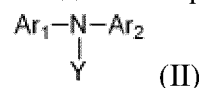
где указанный C₁₋₁₅ алкилен, C₂₋₁₆ алкенилен или C₂₋₁₆ алкинилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы заместителей А; и

заместитель из группы заместителей А выбран из: оксо, галогена, C₁₋₃ алкилендиокси, нитро, циано, необязательно галогенированного C₁₋₆ алкила, необязательно галогенированного C₂₋₆ алкенила, карбокси-C₂₋₆ алкенила, необязательно галогенированного C₂₋₆ алкинила, необязательно галогенированного C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋

¹⁴ арила, необязательно галогенированного С₁₋₈ алкокси, С₁₋₆ алкоксикарбонил-С₁₋₆ алкокси, гидроксид, С₆₋₁₄ арилокси, С₇₋₁₆ аралкилокси, меркапто, необязательно галогенированного С₁₋₆ алкилтио, С₆₋₁₄ арилтио, С₇₋₁₆ аралкилтио, амина, моно-С₁₋₆ алкиламино, моно-С₆₋₁₄ ариламино, ди-С₁₋₆ алкиламино, ди-С₆₋₁₄ ариламино, формила, карбокси, С₁₋₆ алкилкарбонила, С₃₋₆циклоалкилкарбонила, С₁₋₆ алкоксикарбонила, С₆₋₁₄ арилкарбонила, С₇₋₁₆ аралкилкарбонила, С₆₋₁₄ арилоксикарбонила, С₇₋₁₆ аралкилоксикарбонила, карбамоила, тиокарбамоила, моно-С₁₋₆ алкилкарбамоила, ди-С₁₋₆ алкилкарбамоила, С₆₋₁₄ арилкарбамоила, С₁₋₆ алкилсульфонила, С₆₋₁₄ арилсульфонила, С₁₋₆ алкилсульфинила, С₆₋₁₄ арилсульфинила, формиламино, С₁₋₆ алкилкарбониламино, С₆₋₁₄ арилкарбониламино, С₁₋₆ алкоксикарбониламино, С₁₋₆ алкилсульфониламино, С₆₋₁₄ арилсульфониламино, С₁₋₆ алкилкарбонилокси, С₆₋₁₄ арилкарбонилокси, С₁₋₆ алкоксикарбонилокси, моно-С₁₋₆ алкилкарбамоилокси, ди-С₁₋₆ алкилкарбамоилокси, С₆₋₁₄ арилкарбамоилокси, сульфогруппы, сульфоамила, сульфинамила и сульфенамила;

Под II:

Соединение формулы (II):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

каждый из Ar₁ и Ar₂ независимо представляет собой арил или гетероарил, необязательно конденсированный с насыщенным или ненасыщенным 5-8-членным кольцом, содержащим 0-4 гетероатома, при условии, что Ar₁ или Ar₂ представляет собой гетероарил;

где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена; С₁₋₆ алифатической группы, необязательно замещенной -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=CH-N(R')₂ или -OPO₃H₂; С₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=CH-N(R')₂ или -OPO₃H₂; -Ar₃; -CF₃; -OCF₃; -OR'; -SR'; -SO₂N(R')₂; -OSO₂R'; -SCF₃; -NO₂; -CN; -N(R')₂; -CO₂R'; -CO₂N(R')₂; -C(O)N(R')₂; -NR'C(O)R'; -NR'CO₂R'; -NR'C(O)C(O)R'; -NR'SO₂R'; -OC(O)R'; -NR'C(O)R²; -NR'CO₂R²; -NR'C(O)C(O)R²; -NR'C(O)N(R')₂; -OC(O)N(R')₂; -NR'SO₂R²; -NR'R²; -N(R²)₂, -OC(O)R²; -OPO₃H₂; и -N=CH-N(R')₂;

R' выбран из водорода; С₁₋₆ алифатической группы; или 5-6-членной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁₋₆ алкокси, циано, нитро, амина, гидроксид и С₁₋₆ алифатической группы;

R² представляет собой С₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂ или -SO₂N(R')₂; или карбоциклическую или

гетероциклическую кольцевую систему, необязательно замещенную $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$ или $-SO_2N(R')_2$;

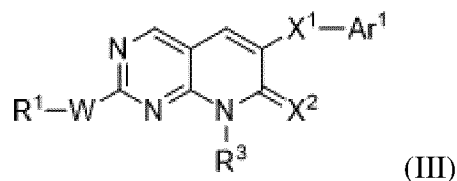
Ar_3 представляет собой арильную или гетероарильную кольцевую систему, необязательно конденсированную с насыщенным или ненасыщенным 5-8-членным кольцом, содержащим 0-4 гетероатома,

отличающийся тем, что Ar_3 необязательно замещен по одному или более атомам кольца одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена; C_1-C_6 алифатической группы, необязательно замещенной $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N=C-N(R')_2$, или $-OPO_3H_2$; C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-N=C-N(R')_2$, или $-OPO_3H_2$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-OR'$; $-SR'$; $-SO_2N(R')_2$; $-OSO_2R'$; $-SCF_3$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R')_2$; $-CO_2R'$; $-CO_2N(R')_2$; $-C(O)N(R')_2$; $-NR'C(O)R'$; $-NR'CO_2R'$; $-NR'C(O)C(O)R'$; $-NR'SO_2R'$; $-OC(O)R'$; $-NR'C(O)R^2$; $-NR'CO_2R^2$; $-NR'C(O)C(O)R^2$; $-NR'C(O)N(R')_2$; $-OC(O)N(R')_2$; $-NR'SO_2R^2$; $-NR'R^2$; $-N(R^2)_2$; $-OC(O)R^2$; $-OPO_3H_2$; и $-N=C-N(R')_2$; и

Y представляет собой $-C(O)-NH_2$;

Под III:

Соединение формулы III:



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R^1 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил-замещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, $R^{12}-SO_2$ -гетероциклоамино, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$, (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

где:

R^{12} представляет собой галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил,

каждый из Y^1 и Y^2 независимо отсутствует или представляет собой алкиленовую группу, и

R^{11} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино,

W представляет собой NR^2 ;

X^1 представляет собой O , NR^4 , S или CR^5R^6 или $C=O$,

где:

R^4 представляет собой водород или алкил, и
каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород или алкил;
 X^2 представляет собой O или NR^7 ,

где R^7 представляет собой водород или алкил;

Ar^1 представляет собой арил или гетероарил;

R^2 представляет собой водород алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или $--R^{21}--R^{22}$,

где:

R^{21} представляет собой алкилен или $--C(=O)--$, и

R^{22} представляет собой алкил или алкокси;

R^3 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O) --R^{31}$, amino, моноалкиламино, диалкиламино или $NR^{32}--Y^3--R^{33}$,

где:

R^{31} представляет собой водород, алкил, гидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино, и

Y^3 представляет собой $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{34})-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2N(R^{35})-$,

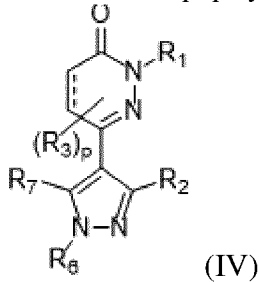
где:

R^{34} представляет собой водород или алкил, и

R^{33} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;

Под IV:

Соединение формулы (IV):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного арила;

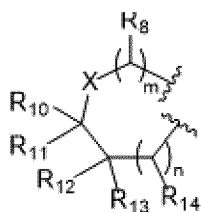
R^2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^3 представляет собой низший алкил;

p представляет собой 0, 1 или 2;

$=$ представляет собой одиночную или двойную связь; и

R^6 и R^7 объединены с образованием группы формулы:



где:

R^8 представляет собой водород, и

X представляет собой кислород или $N-R^9$, где R^9 представляет собой водород, замещенный или незамещенный низший алканоил или замещенный или незамещенный низший алкил; или

R^8 и R^9 могут быть объединены с образованием связи; и

каждый из m и n независимо равен 0, 1 или 2;

каждый из R^{10} и R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, формила, циано, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенной или незамещенной аминогруппы, замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы, насыщенной циклической аминогруппы, замещенного или незамещенного карбамоила, карбокси, замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила и замещенной или незамещенной ацилоксигруппы, или

R^9 и R^{10} могут быть объединены с образованием низшего алкилена или связи; и

каждый из R^{11} , R^{13} и R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, замещенного или незамещенного низшего алкила, карбокси, и замещенного или незамещенного низшего алкоксикарбонила, или

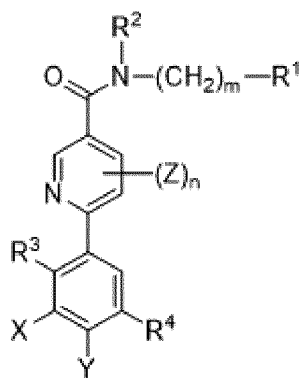
R^{10} и R^{11} или R^{12} и R^{13} объединены с образованием оксо, гидроксимино, замещенного или незамещенного низшего алкилена, где один или более атомов углерода может быть заменен гетероатомом или гетероатомами, или замещенного или незамещенного низшего алкилидена, или

R^{11} и R^{12} или R^{13} и R^{14} могут быть объединены с образованием связи; и

при условии, что, если $n=1$ и R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} одновременно представляют собой водород, R^9 представляет собой замещенный или незамещенный низший алкил или замещенный или незамещенный низший алканоил;

Под V:

Соединение формулы (V):



(V)

или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R^1 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из C_{1-6} алкокси, галогена и гидроксиды, C_{2-6} алкенила, C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, фенила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из R^5 и R^6 , и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из R^5 и R^6 ,

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила и $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, или

$-(CH_2)_mR^1$ и R^2 в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 C_{1-6} алкильными группами;

R^3 представляет собой хлор или метил;

R^4 представляет собой $-NH-CO-R^7$ или $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$;

R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, $-CONR^9R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-SO_2NHR^9$, $(CH_2)_sNHSO_2R^{10}$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ и трифторметила;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, трифторметила и $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$;

R^7 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, трифторметила, $-(CH_2)_r$ -гетероарила, необязательно замещенного R^{13} и/или R^{14} , и $-(CH_2)_r$ -фенила, необязательно замещенного R^{13} и/или R^{14} ;

R^8 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, $-CONHR^9$, фенила, необязательно замещенного R^{13} и/или R^{14} , и гетероарила, необязательно замещенного R^{13} и/или R^{14} ;

каждый из R^9 и R^{10} независимо выбрана из водорода и C_{1-6} алкила, или

R^9 и R^{10} в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и $N-R^{15}$, где указанное кольцо может быть замещено 1-2 C_{1-6} алкильными группами;

R^{11} выбран из водорода, C_{1-6} алкила и $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами,

R^{12} выбран из водорода и C_{1-6} алкила, или

R^{11} и R^{12} в совокупности с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и $N-R^{15}$;

R^{13} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной или более C_{1-6} алкильными группами, $-CONR^9R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, галогена, $-CN$, $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$, трифторметила, фенила, необязательно замещенного одной

или более из групп R^{14} , и гетероарила, необязательно замещенного одной или более из групп R^{14} ;

R^{14} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, трифторметила и $-NR^{11}R^{12}$;

R^{15} выбран из водорода и метила;

каждый из X и Y независимо выбран из водорода, метила и галогена;

Z представляет собой галоген;

m выбран из 0, 1, 2, 3 и 4, где каждый атом углерода итоговой углеродной цепи может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными независимо из C_{1-6} алкила и галогена;

n выбран из 0, 1 и 2;

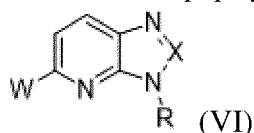
q выбран из 0, 1 и 2;

r выбран из 0 и 1; и

s выбран из 0, 1, 2 и 3;

Pod VI:

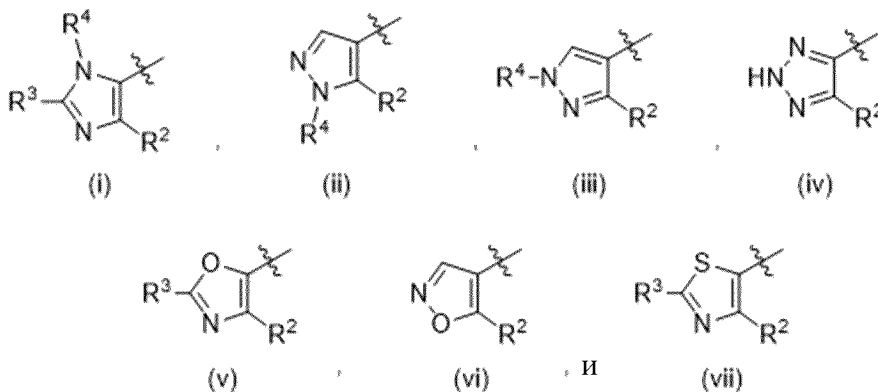
Соединение формулы VI:



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

W выбран из:



X представляет собой N или $C-R^1$;

R представляет собой C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, $(C_{1-7}$ алкилен)- $(C_{3-7}$ циклоалкил), $-SO_2-$ (C_{1-7} алкил) или $-SO_2-NR^5R^6$;

R^1 представляет собой водород, amino, метил или $-N=CH(NMe)_2$;

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена;

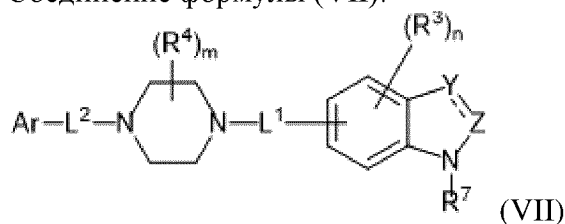
R^3 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, или фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и трифторметил;

R^4 представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил; и

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_7 алкила;

Под VII:

Соединение формулы (VII):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

== обозначает одинарную или двойную связь;

один из Y и Z представляет собой CA или CR^8A , а другой представляет собой CR^1 , CR^1_2 , NR^6 или N;

где:

каждый R^1 независимо представляет собой водород или представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил, гетероарил, -NH-ароил, галоген, -OR, - NR_2 , -SR, -S(O)R, -S(O) $_2$ R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O) NR_2 , -NRC(O)OR, -OC(O) NR_2 , -C(O)R, -C(O)OR, алкил-OC(O)R, -SO $_3$ R, -C(O) NR_2 , -S(O) $_2$ NR_2 , -NRS(O) $_2$ NR_2 , -CN, -CF $_3$, -SiR $_3$ и -NO $_2$,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил;

R^6 представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил, или гетероарил, или представляет собой -S(O)R, -S(O) $_2$ R, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-C(O)R, -S(O) $_2$ OR, -C(O) NR_2 , -S(O) $_2$ NR_2 , -CN, -CF $_3$ или -SiR $_3$,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил;

R^8 представляет собой H, галоген, алкил или алкенил;

A представляет собой -W $_i$ -C(O)X $_j$ Y,

где:

Y представляет собой C(O)R $_2$, и

где:

R $_2$ представляет собой водород или представляет собой прямолинейный или разветвленный алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, алкилом, -SR, -OR, - NR_2 , -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O) NR_2 , -NRS(O) $_2$ R, -NRS(O) $_2$ NR_2 , -OC(O) NR_2 , -CN, -C(O)OR, -C(O) NR_2 , -C(O)R или -SiR $_3$, где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или

R $_2$ представляет собой -OR, - NR_2 , -NRCONR $_2$, -OC(O) NR_2 , -NRS(O) $_2$ NR_2 ,

гетероарилалкил, $-C(O)OR$, $-NRNR_2$, гетероарил, гетероарилокси, гетероарил-NR или $-NROR$,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или два R, присоединенных к одному и тому же атому N, могут образовывать 3-8-членное кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиперазинового кольца, морфолинового кольца, тиазолидинового кольца, оксазолидинового кольца, пирролидинового кольца, пиперидинового кольца, азациклопропанового кольца, азациклобутанового кольца и азациклооктанового кольца; и

где указанное кольцо необязательно замещено алкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, арилалкилом, гетероарилом, гетероарилалкилом, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-SR$, $-OR$, $-NR_2$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NRS(O)_2NR_2$, $-OC(O)NR_2$ или $-SiR_3$,

где:

каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил, или арил, или два R, присоединенных к одному и тому же атому N, могут образовывать 3-8-членное кольцо, необязательно замещенное согласно описанию выше, и

каждый из W и X представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, алкенилен или алкинилен, каждый размером 2-6 Å или

Y представляет собой тетразол; 1,2,3-триазол; 1,2,4-триазол; или имидазол, и каждый из i и j независимо равен 0 или 1;

R^7 представляет собой -H или представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, ацил, ароил, гетероарил, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-алкил-COR$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_2$, $-OR$, $-алкил-SR$, $-алкил-S(O)R$, $-алкил-S(O)_2R$, $-алкил-OC(O)R$, $-алкил-C(O)OR$, алкил-CN, $-алкил-C(O)NR_2$ или $-SiR_3$,

где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, или R^7 представляет собой метоксиметил, метоксиэтил, этоксиметил, бензилоксиметил или 2-метоксиэтилокси метил;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, алкил, $-OC(O)R$, $-OR$, $-NRC(O)R$, $-SR$ или $-NR_2$, где R представляет собой H, алкил или арил;

n равен 0-3;

L^1 представляет собой $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или алкилен (1-4C);

L^2 представляет собой алкилен (1-4C) или алкенилен (2-4C), необязательно замещенный одним или двумя фрагментами, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, $-NH$ -ароида, галогена, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-алкил-OC(O)R$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2CN$, $-CF_3$ и $-SiR_3$,

где каждый R независимо представляет собой H, алкил, алкенил или арил, а два заместителя на L^2 могут быть объединены с образованием неароматического насыщенного

или ненасыщенного кольца, которое включает 0-3 гетероатома, представленных O, S и/или N, и которое содержит 3-8 членов, или указанные два заместителя могут быть объединены с образованием карбонильного фрагмента или оксима, простого оксимэфира, сложного оксимэфира или кеталя указанного карбонильного фрагмента;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, -NH-ароида, галогена, -OR, -NR₂, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, -RCO, -COOR, -алкил-OOCR, -SO₃R, --CONR₂, -SO₂NR₂, -NRSO₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃ и -NO₂, или

два R^4 в смежных положениях могут быть объединены с образованием конденсированного, необязательно замещенного ароматического или неароматического, насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 3-8 членов, или R^4 представляет собой =O или его оксим, простой оксимэфир, сложный оксимэфир или кеталь

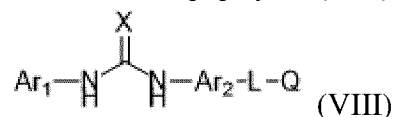
где каждый R независимо представляет собой H, алкил, алкенил или арил;

m равен 0-4;

Ar представляет собой арильную группу, замещенную 0-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, ацила, ароила, гетероарила, -NH-ароил, галогена, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -алкил-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃, и -NO₂, где каждый R независимо представляет собой -H, алкил, алкенил или арил, а два из указанных необязательных заместителей в смежных положениях могут быть объединены с образованием конденсированного, необязательно замещенного ароматического или неароматического, насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 3-8 членов;

Под VIII:

Соединение формулы (VIII):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где

Ar₁ представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним или более из R₁, R₂ или R₃;

Ar₂ представляет собой фенил, нафтил, хинолин, изохинолин, тетрагидронафтил, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин, бензимидазол, бензофуран, инданил, инденил или индол, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами R₂;

L представляет собой C₁₋₁₀ насыщенную или ненасыщенную разветвленную или неразветвленную углеродную цепь;

где одна или более метиленовых групп необязательно независимо заменены на O, N или S; и

где соединяющая группа необязательно замещена 0-2 оксогруппами и одним или более C_{1-4} разветвленными или неразветвленными алкилами, которые могут быть замещены одним или более атомами галогена;

Q выбран из группы, состоящей из:

а) пиридина, пиримидина, пиридазина, имидазола, бензимидазола, оксазо[4,5-b]пиридина и имидазо[4,5-b]пиридина, которые необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси, моно- или ди-(C_{1-3} алкил)амино, C_{1-6} алкил-S(O)_m и фениламино, где фенильное кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

б) морфолина, тиоморфолина, тиоморфолина сульфоксида, тиоморфолина сульфона, пиперидина, пиперидинона и тетрагидропиримидона, которые необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси, моно- или ди-(C_{1-3} алкил)амино- C_{1-3} алкила, фениламино- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила;

R₁ выбран из группы, состоящей из:

а) C_{3-10} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, и необязательно замещен 1-3 фенильными, нафтильными или гетероциклическими группами, выбранными из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила; каждый такой фенил, нафтил или гетероцикл, выбранный из группы, описанной выше в настоящем документе, замещен 0-5 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, C_{3-8} циклоалкила, C_{5-8} циклоалкенила, гидрокси, циано, C_{1-3} алкилокси, который необязательно частично или полностью галогенирован, $NH_2C(O)$ и ди(C_{1-3})алкиламинокарбонила;

б) C_{3-7} циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила и бициклогептанила, которые могут необязательно быть частично или полностью галогенированы и могут необязательно быть замещены 1-3 C_{1-3} алкильными группами, или аналога такой циклоалкильной группы, где одна или более кольцевых метиленовых групп заменены группами, независимо выбранными из O, S, C(OH), $>C=O$, $>C=S$ и NH;

с) C_{3-10} разветвленного алкенила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован и необязательно замещен 1-3 C_{1-5} разветвленными или неразветвленными алкильной, фенильной, нафтильной или гетероциклической группами, где каждая такая гетероциклическая группа независимо выбрана из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила, и каждая такая фенильная,

нафтильная или гетероциклическая группа замещена 0-5 группами, выбранными из галогена, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, циклопропила, циклобутила, циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила и бициклогептанила, гидроксид, циано, C_{1-3} алкилокси, который необязательно частично или полностью галогенирован, $NH_2C(O)$, моно- или ди(C_{1-3})алкиламинокарбонила;

d) C_{5-7} циклоалкенила, выбранного из группы, состоящей из циклопентенила, циклогексенила, циклогексадиенила, циклогептенила, циклогептадиенила, бициклогексенила и бициклогептенила, где циклоалкенильная группа может необязательно быть замещена 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

e) цианогруппы; и,

f) метоксикарбонила, этоксикарбонила и пропоксикарбонила;

R_2 выбран из группы, состоящей из:

a) C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, ацетила, ароила, C_{1-4} разветвленного или неразветвленного алкокси, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, галогена, метоксикарбонила и фенилсульфонила;

R_3 выбран из группы, состоящей из:

a) фенильной, нафтильной или гетероциклической группы, выбранной из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, тиенила, фурила, тетрагидрофурила, изоксазолила, изотиазолила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензпиразолила, бензотиофуранила, циннолинила, птеридинила, фталазинила, нафтипиридинила, хиноксалинила, хиназолинила, пуринила и индазолила; где фенильная, нафтильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-5 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, фенила, нафтила, гетероцикла, выбранного из группы, описанной выше в настоящем документе, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, циклопропила, циклобутила, циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила, бициклогептанила, фенила- C_{1-5} алкила, нафтила- C_{1-5} алкила, галогена, гидроксид, циано, C_{1-3} алкилокси, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован, фенилокси, нафтилокси, гетероарила, где гетероциклический фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, нитро, amino, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламино, фениламино, нафтиламино, гетероциклиламино,

где гетероциклильный фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, $NH_2C(O)$, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламинокарбонила, C_{1-5} алкил- $C(O)$ - C_{1-4} алкила, amino- C_{1-5} алкила, моно- или ди-(C_{1-3})алкиламино- C_{1-5} алкила, amino- $S(O)_2$, ди-(C_{1-3})алкиламино- $S(O)_2$, R_4 - C_{1-5} алкила, R_5 - C_{1-5} алкокси, R_6 - $C(O)$ - C_{1-5} алкила и R_7 - C_{1-5} алкил(R_8)N;

b) конденсированного арила, выбранного из группы, состоящей из бензоциклобутанила, инданила, инданила, дигидронафтила, тетрагидронафтила, бензоциклогептанила и бензоциклогептенила, или конденсированного гетероциклила, выбранного из группы, состоящей из циклопентенопиридина, циклогексанопиридина, циклопентаноимидина, циклогексаноимидина, циклопентанохинолина, циклогексанохинолина, циклопентаноизохинолина, циклогексаноизохинолина, циклопентаноиндола, циклогексаноиндола, циклопентанобензимидазола, циклогексанобензимидазола, циклопентанобензоксазола, циклогексанобензоксазола, циклопентаноимидазола, циклогексаноимидазола, циклопентанотиофена и циклогексанотиофена,

где конденсированный арил или конденсированное гетероциклильное кольцо замещено 0-3 группами, независимо выбранными из фенила, нафтила и гетероциклила, выбранных из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, пирролила, имидазолила, пиазолила, тиенила, фурила, изоксазолила и изотиазолила, C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который необязательно частично или полностью галогенирован, галогена, циано, C_{1-3} алкилокси, который необязательно частично или полностью галогенирован, фенилокси, нафтилокси, гетероциклилокси, где гетероциклильный фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, нитро, amino, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламино, фениламино, нафтиламино, гетероциклиламино,

где гетероциклильный фрагмент выбран из группы, описанной выше в настоящем документе, $NH_2C(O)$, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламинокарбонила, C_{1-4} алкил- $OC(O)$, C_{1-5} алкил- $C(O)-C_{1-4}$ разветвленного или неразветвленного алкила, amino- C_{1-5} алкила, моно- или ди- (C_{1-3}) алкиламино- C_{1-5} алкила, R_9-C_{1-5} алкила, $R_{10}-C_{1-5}$ алкокси, $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ алкила и $R_{12}-C_{1-5}$ алкил $(R_{13})N$;

c) циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из циклопентанила, циклогексанила, циклогептанила, бициклопентанила, бициклогексанила и бициклогептанила,

где циклоалкил необязательно частично или полностью галогенирован и может, необязательно, быть замещен 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

d) C_{5-7} циклоалкенила, выбранного из группы, состоящей из циклопентенила, циклогексенила, циклогексаденила, циклогептенила, циклогептаденила, бициклогексенила и бициклогептенила,

где циклоалкенильная группа необязательно замещена 1-3 C_{1-3} алкильными группами;

e) ацетила, ароила, алкоксикарбонилалкила или фенилсульфонила; и

f) C_{1-6} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован; или R_1 и R_2 объединены с образованием конденсированного фенильного или пиридинильного кольца;

каждый из R_8 и R_{13} независимо выбрана из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} разветвленного или неразветвленного алкила, который может необязательно быть частично или полностью галогенирован;

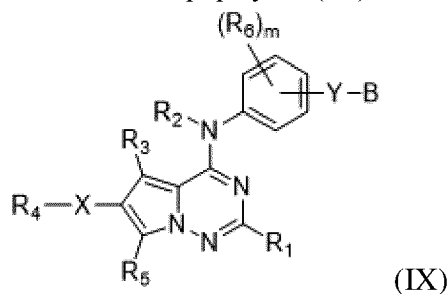
каждый из R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбран из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина, имидазола и тетразола;

$m=0, 1$ или 2 ; и

$X=O$ или S ;

Под IX:

Соединение формулы (IX):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

X выбран из $-O-$; $-OC(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-NR_8-$, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)NR_9-$, $-NR_8CO_2-$, $-NR_8SO_2-$, $-NR_8SO_2NR_9-$, $-SO_2NR_8-$, $-C(=O)NR_8-$, галоген, нитро и циано, или X отсутствует;

Y представляет собой $-C(=O)NH-$, $-NR_{10a}CO-B^a$, $-NR_{10}CO_2-B^{aa}$, $-NR_{10}SO_2$ или $-SO_2NR_{10}$;

каждый из B^a и B^{aa} независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила, 5-членного гетероарила и 5-6-членной гетероциклической группы, где указанный C_{3-7} циклоалкил, 5-членный гетероарил или 5-6-членная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-2 R_7 ;

где:

(a) R_7 присоединен к любому доступному атому углерода или азота из B^a или B^{aa} , где B^a или B^{aa} представляет собой замещенный циклоалкил, замещенную гетероциклическую группу или замещенный гетероарил, и

(b) в каждом случае R_7 независимо выбран из группы, состоящей из кето ($=O$), алкила, замещенного алкила, галогена, галогеналкокси, уреидо, циано, $-SR_{20}$, $-OR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}SO_2R_{21}$, $-SO_2R_{19}$, $-SO_2NR_{20}R_{21}$, $-CO_2R_{20}$, $-C(=O)R_{20}$, $-C(=O)NR_{20}R_{21}$, $-OC(=O)R_{20}$, $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}C(=O)R_{21}$, $-NR_{20}CO_2R_{21}$, арила, циклоалкила, гетероцикла и гетероарила; и/или

(c) если B^a или B^{aa} представляет собой циклоалкил, две R_7 группы могут быть объединены с образованием необязательно замещенного углерод-углеродный мостика с тремя-четырьмя атомами углерода, или две R_7 группы могут быть объединены с

образованием конденсированного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, где указанное конденсированное кольцо, в свою очередь, необязательно замещено 1-3 R₂₂;

В представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенный гетероарил; или арил, замещенный одной R₁₁ и 0-2 R₁₂, или

В выбран из -C(=O)R₁₃, -CO₂R₁₃ и -C(=O)NR₁₃R_{13a};

R₁ и R₅ независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, -OR₁₄, -SR₁₄, -OC(=O)R₁₄, -CO₂R₁₄, -C(=O)NR₁₄R_{14a}, -NR₁₄R_{14a}, -S(=O)R₁₄, -SO₂R₁₄, -SO₂NR₁₄R_{14a}, -NR₁₄SO₂NR_{14a}R_{14b}, -NR_{14a}SO₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)R_{14a}, -NR₁₄CO₂R_{14a}, -NR₁₄C(=O)NR_{14a}R_{14b}, галогена, нитро и циано;

R₂ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R₃ представляет собой водород, метил, перфторметил, метокси, галоген, циано, -NH₂ или -NH(CH₃);

R₄ выбран из:

a) водород, при условии, что R₄ не представляет собой водород, если X представляет собой -S(=O)-, -SO₂-, -NR₈CO₂- или -NR₈SO₂-;

b) алкила, алкенила и алкинила, любые из которых могут быть необязательно замещены кетогруппой и/или 1-4 R₁₇;

c) арила и гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 R₁₆; и

d) гетероциклической группы и циклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен кетогруппой и/или 1-3 R₁₆; или

R₄ отсутствует, если X представляет собой галоген, нитро или циано;

R₆ присоединен к любому доступному атому углерода фенильного кольца и в каждом случае независимо выбран из алкила, галогена, -OCF₃, -CF₃, -OH, -OR^e, -C(=O)R^e, -OC(=O)R^e, -SH, -SR^e, -NHC(=O)NH₂, -NO₂, -CN, -CO₂H, -R^fCO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)OR^e, -S(=O)R^e, -S(=O)(арила), -NHSO₂(арила), -NHSO₃(арила), -NHSO₂R^e, -SO₃H, -SO₂(R^e), -SO₃(R^e), -SO₂NH₂, фенила, бензила, -O(арила) и -O(бензила),

где:

R^e представляет собой алкил, и

R^f представляет собой алкилен, и каждая алкильная, алкиленовая, арильная или бензильная группа R₆, в свою очередь, может быть дополнительно замещена одним-двумя R₁₈;

R₈ и R₉ независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, арила, циклоалкила, гетероциклической группы и гетероарила;

каждый из R₁₀ и R_{10a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, алкокси и арила;

R₁₁ выбран из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенной гетероциклической группы и необязательно замещенного гетероарила;

R_{12} выбран из алкила, R_{17} , и C_{1-} алкила, замещенного кетогруппой ($=O$) и/или 1-3 R_{17} ;

R_{13} и R_{13a} независимо выбраны из водорода, алкила и замещенного алкила;

R_{14} , R_{14a} и R_{14b} независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, арила, циклоалкила, гетероциклической группы и гетероарила, кроме случаев, когда R_{14} присоединен к сульфонильной группе, как в $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$ и $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, тогда R_{14} не представляет собой водород;

R_{16} выбран из алкила, R_{17} и C_{1-4} алкила, замещенного кетогруппой ($=O$) и/или 1-3 R_{17} ;

R_{17} выбран из (а) галогена, галогеналкила, галогеналкокси, нитро, циано, $-SR_{23}$, $-OR_{23}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}SO_2R_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{23}R_{24}$, $-CO_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-C(=O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}C(=O)R_{24}$, $-NR_{23}CO_2R_{24}$; (b) арила или гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 R_{26} ; или (с) циклоалкильной или гетероциклической группы, любая из которых может быть необязательно замещена одной или более кетогруппой($=O$) и 1-3 R_{26} ;

R_{18} и R_{26} независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, нитро, amino, C_{1-4} алкиламино, amino- C_{1-4} алкила, гидроксид, гидроксид- C_{1-4} алкила, алкокси, C_{1-4} алкилтио, фенила, бензила, фенилокси и бензилокси;

R_{19} представляет собой C_{1-4} алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил или 5-6-членную гетероциклическую группу, или гетероарил;

каждый из R_{20} и R_{21} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, замещенного алкила, замещенного алкенила, фенила, арила, C_{3-7} циклоалкила и 5-6-членной гетероциклической группы, и гетероарила;

R_{22} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циано, нитро, amino, C_{1-4} алкиламино, amino- C_{1-4} алкила, гидроксид, гидроксид- C_{1-4} алкила, алкокси, алкилтио, фенила, бензила, фенилокси и бензилокси;

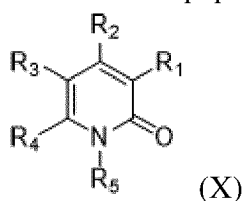
каждый из R_{23} и R_{24} независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, замещенного алкила, замещенного алкенила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклической группы;

R_{25} выбран из алкила, замещенного алкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклической группы; и

m равен 0, 1, 2 или 3;

Под X:

Соединение формулы (X):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

R_1 представляет собой галоген, замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой галоген, $-(C_1-C_6)$ алкил- $N(R)-CO_2R_{30}$, галогеналкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-NR_6R_7$, $R_6R_7N-(C_1-C_6)$ алкил-, $-C(O)NR_6R_7$, $-(C_1-C_4)$ алкил- $C(O)NR_6R_7$, $-(C_1-C_4)$ алкил)- $NRC(O)NR_{16}R_{17}$, галогеналкокси, алкил, $-CN$, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкокси, алкоксикарбонил, фенил, $-SO_2$ -фенил, где указанный фенил и $-SO_2$ -фенильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими собой галоген или $-NO_2$, или $-OC(O)NR_6R_7$,

где:

R_{16} и R_{17} независимо представляют собой $-H$ или C_1-C_6 алкил, или

R_{16} , R_{17} и азот, к которому они присоединены, образуют морфолинильное кольцо;

R_6 и R_7 независимо представляют собой в каждом случае $-H$, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкокси, алканоил, арилалкил, арилалкокси, алкоксикарбонил, $-SO_2$ -алкил, $-OH$, алкокси, алкоксиалкил, арилалкоксикарбонил, $-(C_1-C_4)$ алкил- CO_2 -алкил, гетероарилалкил или арилалканоил,

каждый из которых не замещен или замещен 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, $-OH$, $-SH$, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, C_3-C_7 циклоалкил, алкокси, $-NH_2$, $-NH$ (алкил), $-N$ (алкил)(алкил), $-O$ -алканоил, алкил, галогеналкил, карбоксальдегид, или галогеналкокси, или

R_6 , R_7 и азот, к которому они присоединены, образуют морфолинил, пирролидинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил- S -оксид, тиоморфолинил- S , S -диоксид, пиперидинильное, пирролидинильное или пиперазинильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами, независимо представляющими собой C_1-C_4 алкил, алкоксикарбонил, C_1-C_4 алкокси, гидроксил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил или галоген;

R_{30} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо представляющими собой $-OH$, $-SH$, галоген, amino, моноалкиламино, диалкиламино или C_3-C_6 циклоалкил;

R_3 представляет собой $-H$, галоген, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, арилоксикарбонил, арилалкил, $-OC(O)NH(CH_2)_n$ арил, арилалкокси, $-OC(O)N$ (алкил) $(CH_2)_n$ арил, арилокси, арилтио, тиоалкокси, арилтиоалкокси, алкенил, $-NR_6R_7$, $NR_6R_7-(C_1-C_6)$ алкил или алкил,

где:

арильная часть арилалкоксикарбонила, арилоксикарбонила, арилалкила, $-OC(O)NH(CH_2)_n$ арила, арилалкокси, $-OC(O)N$ (алкил) $(CH_2)_n$ арила и арилтиоалкокси не замещена или замещена 1, 2, 3, 4 или 5 группами, которые независимо представляют собой галоген, алкокси, алкил, галогеналкил или галогеналкокси,

где:

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R₄ представляет собой алкил, незамещенный или замещенный одной или двумя группами, независимо представляющими собой -CO₂R, -CO₂-(C₁-C₆)алкил, -C(O)NR₆R₇, -C(O)R₆, -N(R₃₀)C(O)NR₁₆R₁₇, -N(R₃₀)C(O)-(C₁-C₆)алкокси или -NR₆R₇, арилалкокси, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, галогеналкил, R₆R₇N-(C₁-C₆ алкил)-, -NR₆R₇, алкокси, карбоксальдегид, -C(O)NR₆R₇, CO₂R, алкоксиалкил или алкоксиалкокси, где гетероарильные или арильные части вышеперечисленных групп не замещены или замещены 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой галоген, гидрокси, алкокси, алкил, -CO₂-(C₁-C₆)алкил, -CONR₆R₇, -NR₆R₇, R₆R₇N-(C₁-C₆)алкил-, нитро, галогеналкил или галогеналкокси; и

R₅ представляет собой H, арил, арилалкил, арилтиоалкил, алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими собой арилалкоксикарбонил, -NR₈R₉, галоген, -C(O)NR₈R₉, алкоксикарбонил, C₃-C₇ циклоалкил или алканоил, алкокси, алкоксиалкил, необязательно замещенный одной триметилсилильной группой, amino, алкоксикарбонил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкинил, -SO₂-алкил, алкокси, необязательно замещенный одной триметилсилильной группой, гетероциклоалкилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, -алкил-S-арил, -алкил-SO₂-арил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или алкенил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем,

где:

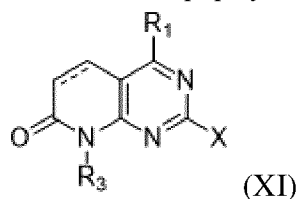
каждая из вышеперечисленных групп не замещена или замещена 1, 2, 3, 4 или 5 группами, независимо представляющими собой алкил, галоген, алкокси, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, арилалкокси, тиоалкокси, алкоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, CO₂R, CN, OH, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, амидинооксим, -NR₆R₇, -NR₈R₉, R₆R₇N-(C₁-C₆ алкил)-, карбоксальдегид, SO₂ алкил, -SO₂H, -SO₂NR₆R₇, алканоил где алкильная часть необязательно замещена OH, галогеном или алкокси, -C(O)NR₆R₇, -(C₁-C₄ алкил)-C(O)NR₆R₇, амидино, галогеналкил, -(C₁-C₄ алкил)-NR₁₅C(O)NR₁₆R₁₇, -(C₁-C₄ алкил)-NR₁₅C(O)R₁₈, -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, или галогеналкокси; где:

R₁₅ представляет собой H или C₁-C₆ алкил; и

R₁₈ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный-O-(C₂-C₆ алканоилом, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆ дигидроксиалкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкокси C₁-C₆ алкил; amino C₁-C₆ алкил, моно- или диалкиламино C₁-C₆ алкил;

Под XI:

Соединение формулы (XI):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

\equiv представляет собой одиночную или двойную связь;

R_1 представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенное гетероарильное кольцо;

R_2 представляет собой фрагмент, выбранный из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-10} алкила, арила, арил- C_{1-10} алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-10} алкила, гетероциклической группы и гетероциклил- C_{1-10} алкила, где каждый фрагмент, за исключением водорода, необязательно замещен, или

R_2 представляет собой $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ или $C(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил;

A_2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил;

A_3 представляет собой водород или представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил; где A_1 , A_2 , и A_3 , за исключением водорода, необязательно замещены 1-4 раза $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$;

R_3 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил, гетероциклический или гетероциклил- C_{1-10} алкильный фрагмент, где указанные фрагменты необязательно замещены;

R_6 представляет собой водород или C_{1-10} алкил;

R_{10} и R_{20} независимо выбраны из водорода или C_{1-4} алкила;

X представляет собой R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ или $(CH_2)_nN(R_2)_2$;

X_1 представляет собой $N(R_{10})$, O , $S(O)_m$ или $CR_{10}R_{20}$;

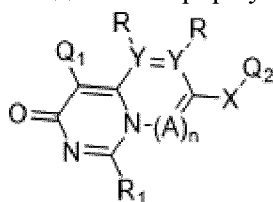
n равен 0 или целому числу от 1 до 10;

m равен 0 или целому числу 1 или 2; и

q равен 0 или целому числу от 1 до 10;

Под XII:

Соединение формулы (XII):



(XII)

или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

каждый из Q_1 и Q_2 независимо выбран из фенила и 5-6-членных гетероарильных кольцевых систем, содержащих один гетероатом азота;

Q_1 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена; C_1-C_3 алкила; C_1-C_3 алкила, замещенного $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ или $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -алкила; $-O-(C_1-C_3)$ -алкила, замещенного $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ или $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; или $-CN$; и

Q_2 необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена; C_1-C_3 прямолинейного или разветвленного алкила; C_1-C_3 прямолинейного или разветвленного алкила, замещенного $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ или $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -алкила; $-O-(C_1-C_3)$ -алкила, замещенного $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ или $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; или $-CN$;

где R' выбран из водорода, (C_1-C_3) -алкила или (C_2-C_3) -алкенила или алкинила; и

X выбран из $-S-$, $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R)-$ или $-C(R)_2-$;

каждый R независимо выбран из водорода или (C_1-C_3) алкила;

Y представляет собой C ;

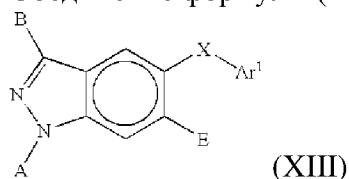
A представляет собой CR' ;

n равен 1; и

R_1 выбран из водорода, (C_1-C_3) -алкила, $-OH$ или $-O-(C_1-C_3)$ -алкила; и

Под XIII:

Соединение формулы (XIII):



или его стереоизомеры, его изотопно-обогащенные соединения, его пролекарства, его сольваты и фармацевтически приемлемые соли;

где:

Ar^1 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным;

A представляет собой $-H$, $-OH$, защитную группу аминов, $-Z_n-NR^2R^3$, $-Z_n-NR^2(C=O)R^2$, $-Z_n-SO_2R^2$, $-Z_n-SOR^2$, $-Z_n-SR^2$, $-Z_n-OR^2$, $-Z_n-(C=O)R^2$, $-Z_n-(C=O)OR^2$, $-Z_n-O-(C=O)R^2$, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или $-Z_n-Ar^1$, где указанные алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или $-Z_n-Ar^1$ могут быть замещенными или незамещенными;

Z представляет собой алкилен, содержащий 1-4 атомов углерода, или алкенилен или алкинилен, каждый из которых содержит по 2-4 атомов углерода, где указанный алкилен, алкенилен или алкинилен может быть замещенным или незамещенным;

R^2 и R^3 независимо представляют собой $-H$, $-OH$, защитную группу аминов, защитную группу спиртов, защитную группу кислот, защитную группу серы, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил,

алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или $-Z_n$ -Ar¹,

где указанный алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или Z_n -Ar¹ может быть замещенным или незамещенным, или

R² совместно с R³ и N образует насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо с 1 или более гетероатомами в указанном кольце, где указанный гетероцикл может быть замещенным или незамещенным, и может быть конденсирован с ароматическим кольцом;

V представляет собой -H, -NH₂, или замещенный или незамещенный метил;

E представляет собой $-Z_n$ -NR²R³, $-Z_n$ -(C=O)R⁴, $-Z_n$ -(C=O)R⁵, $-Z_n$ -NR⁵(C=O)R⁵, $-Z_n$ -O(C=O)R⁵, $-Z_n$ -OR⁵, $-Z_n$ -SO₂R⁵, $-Z_n$ -SOR⁵, $-Z_n$ -SR⁵ или $-Z_n$ -NH(C=O)NHR⁵;

R⁴ представляет собой -NH(CHR⁶)(CH₂)_mOR⁵, где m равен целому числу от 1 до 4 или -NR²R³;

R⁵ представляет собой -H, -OH, защитную группу аминов, защитную группу спиртов, защитную группу кислот, защитную группу серы, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или $-Z_n$ -Ar¹,

где указанные алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси, $-Z_n$ -циклоалкил, $-Z_n$ -гетероциклоалкил или $-Z_n$ -Ar¹ могут быть замещенными или незамещенными;

R⁶ представляет собой боковую цепь природной аминокислоты, $-Z_n$ -NR²R³, Z_n -OR⁵, Z_n -SO₂R⁵, Z_n -SOR⁵ или Z_n -SR⁵; и

n равен 0 или 1.

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD типа 1 (FSHD1) или FSHD типа 2 (FSHD2).

89. Способ по п. 88, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD1.

90. Способ по п. 88, отличающийся тем, что указанная плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия представляет собой FSHD2.

91. Способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества р38-агента, где указанный р38-агент снижает уровни экспрессии DUX4 и/или уровень экспрессии одного или более последующих целевых генов в мышечных клетках указанного субъекта.

92. Способ лечения плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества р38-агента, где указанный р38-агент снижает экспрессию DUX4 и последующих целевых генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A, где указанный р38-агент снижает уровни экспрессии DUX4 и/или уровни экспрессии одного или более

последующих генов в мышечных клетках указанного субъекта.

93. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанный транскрипционный модулятор DUX4 и последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A ингибирует киназа p38.

94. Способ по пп. 91-93, отличающийся тем, что указанная мышечная клетка представляет собой терминально дифференцированную мышечную клетку.

95. Способ по любому из пп. 91-94, отличающийся тем, что у указанного субъекта диагностирована FSHD на основании присутствия транскрипционно активного DUX4 или последующих генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A.

96. Способ по любому из пп. 91-95, отличающийся тем, что указанная мышечная клетка содержит разрегулированный массив D4Z4 на хромосоме 4q35 перед введением p38-агента.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что указанный эпигенетически разрегулированный массив D4Z4 содержит менее 11 единиц повтора.

98. Способ по п. 91-97, дополнительно включающий измерение уровня экспрессии DUX4 и последующего гена ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A у субъекта до или после указанного введения, отличающийся тем, что изменение экспрессии DUX4 и последующих генов указывает на эффективность лечения.

99. Способ по п. 91, отличающийся тем, что в указанных клетках повышен уровень экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, по сравнению с уровнем экспрессии полипептида DUX4 или полипептида, кодируемого одним или более последующими целевыми генами, в контрольной клетке.

100. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанные клетки содержат делецию одного или более макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что указанная клетка содержит <7 макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35.

102. Способ по любому из пп. 91, отличающийся тем, что указанные клетки содержат одну или более мутаций в гене *содержащего гибкий шарнирный домен белка поддержания структуры хромосом 1 (SMCHD1)*.

103. Способ по п. 102, отличающийся тем, что указанные клетки содержат по меньшей мере один неделетированный аллель 4qA.

104. Способ по любому из пп. 91, отличающийся тем, что экспрессия или активность белка p38 снижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по

меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% после введения р38-агента.

105. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанное введение вызывает уменьшение мышечной дегенерации у субъекта.

106. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанное введение вызывает снижение апоптоза мышечных клеток у субъекта.

107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что указанные мышечные клетки являются терминально дифференцированными.

108. Способ идентификации модулятора экспрессии гена DUX4, где указанный способ включает:

воздействие на клетку, характеризующуюся экспрессией DUX4 и последующих генов, в том числе ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A, кандидатным агентом для ингибирования киназы р38, который модулирует экспрессию DUX4 и последующих генов; и

идентификацию снижения экспрессии DUX4 на основании измерения экспрессии MBD3L3 относительно контрольной клетки после обработки кандидатным р38-агентом.

109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что указанный DUX4 представляет собой полноразмерный DUX4 (DUX4-fl)

110. Способ по пп. 108 и 110, отличающийся тем, что MBD3L2 представляет собой косвенный показатель экспрессии гена DUX4.

111. Способ по любому из пп. 108-110, отличающийся тем, что указанная клетка представляет собой мышечную клетку, необязательно, терминально дифференцированную мышечную клетку.

112. Способ по любому из пп. 108-111, отличающийся тем, что указанную клетку получают от пациента с FSHD.

113. Способ по любому из пп. 108-112, отличающийся тем, что указанная клетка содержит разрегулированный массив D4Z4 на хромосоме 4q35.

114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что указанный D4Z4 массив содержит менее 11 единиц повтора.

115. Способ по любому из пп. 108-114, отличающийся тем, что указанный кандидатный р38-агент выбран из библиотеки соединений.

116. Способ по любому из пп. 108-115, отличающийся тем, что указанный кандидатный р38-агент представляет собой малую молекулу.

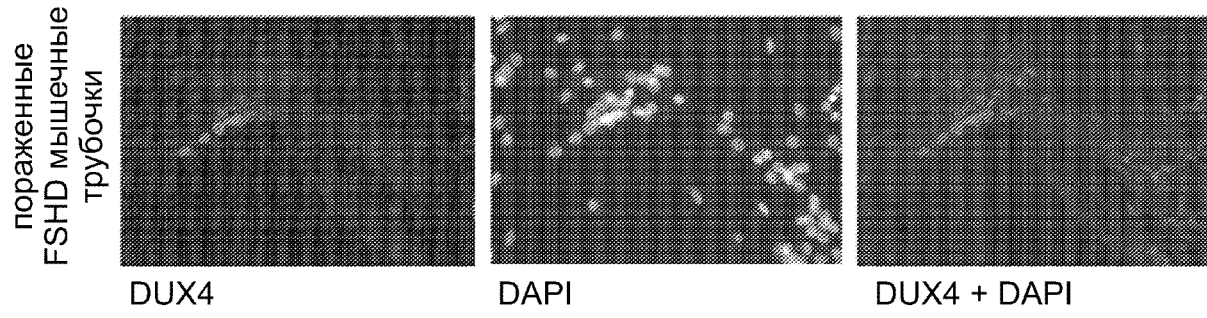
117. Способ по любому из пп. 108-116, отличающийся тем, что указанный кандидатный р38-агент выбран из антисмыслового олигонуклеотида, малой шпилечной РНК, малой интерферирующей РНК, CRISPR-нацеливаемой гРНК или другой молекулы, которая прямо модулирует р38-транскрипт.

118. Способ по любому из пп. 108-116, отличающийся тем, что указанный кандидатный p38-агент комбинируют с другим фармацевтическим агентом для лечения FSHD.

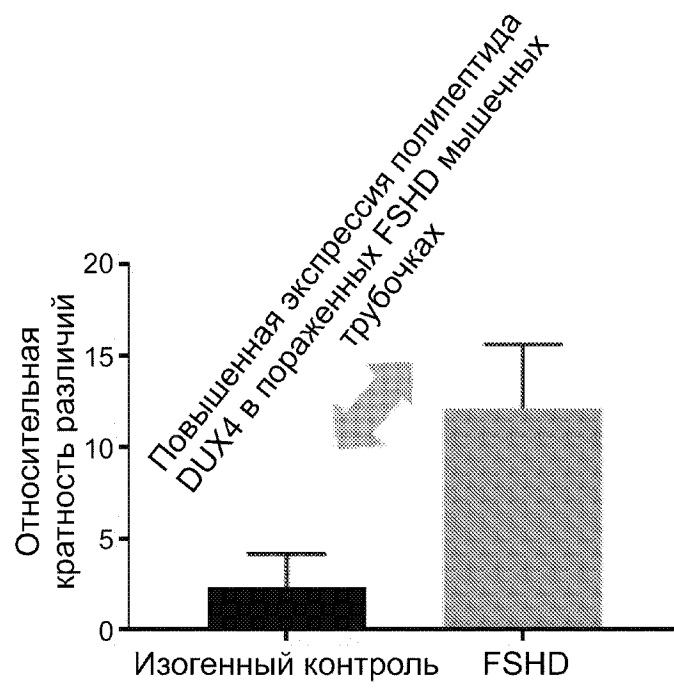
119. Способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества p38-агента, где указанный p38-агент снижает уровни экспрессии DUX4 и/или уровень экспрессии одного или более последующих целевых генов в мышечных клетках указанного субъекта.

120. Способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование киназы p38, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества p38-агента, где указанный p38-агент снижает экспрессию DUX4 и последующих целевых генов ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 или ZNF280A, где указанный p38-агент снижает уровни экспрессии DUX4 и/или уровни экспрессии одного или более последующих генов в мышечных клетках указанного субъекта.

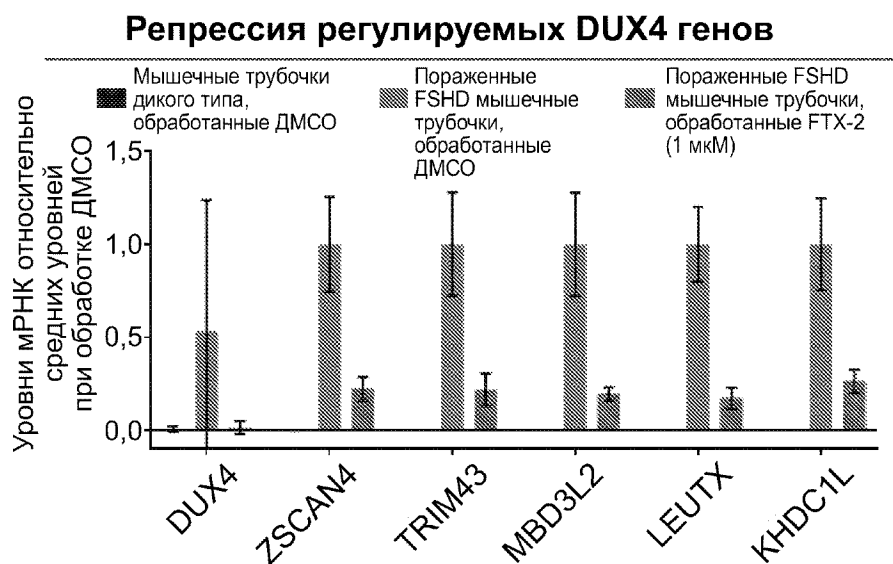
По доверенности



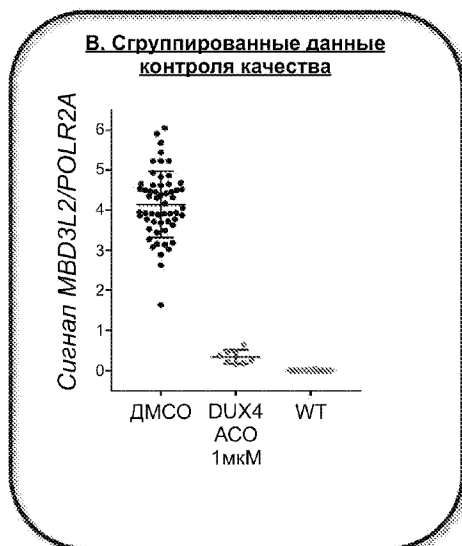
Фиг. 1А



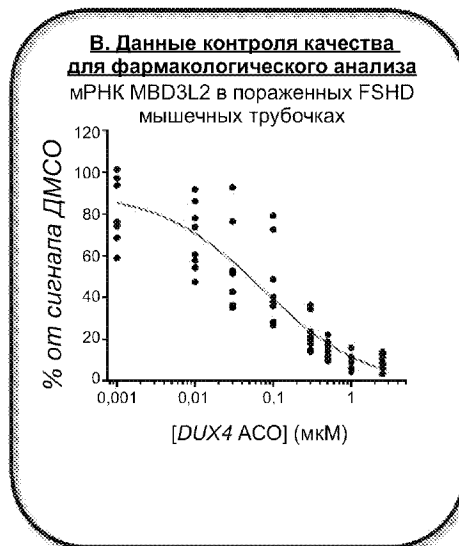
Фиг. 1В



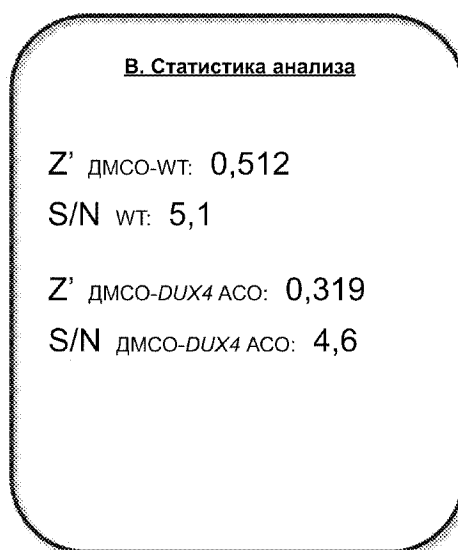
Фиг. 2



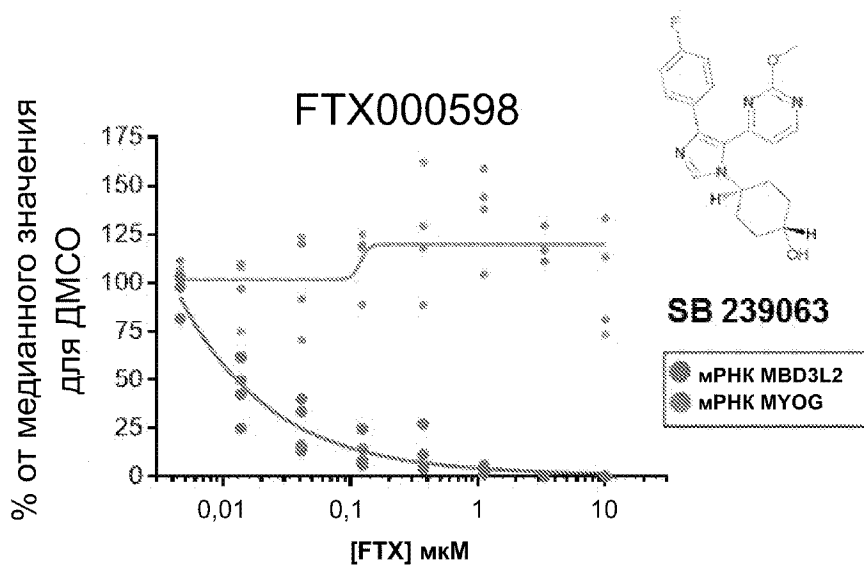
Фиг. 3А



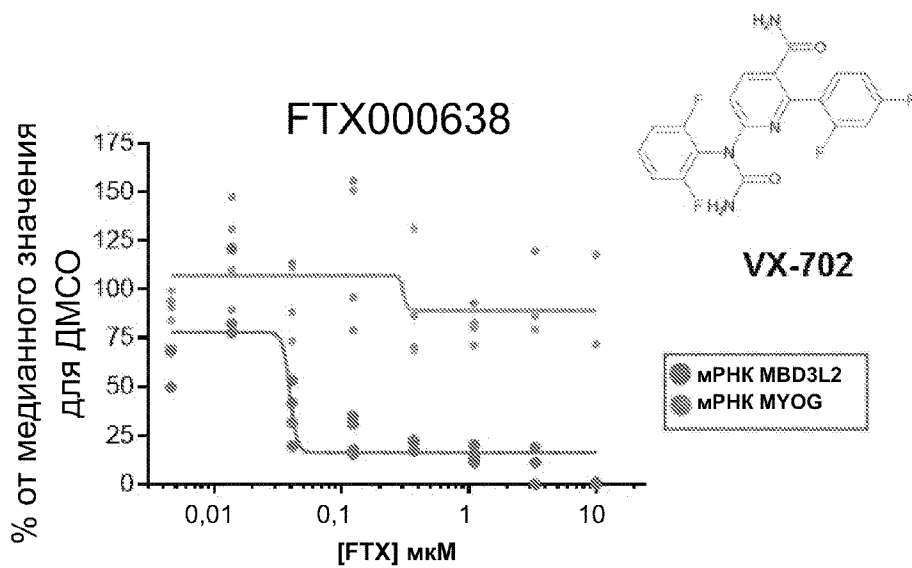
Фиг. 3В



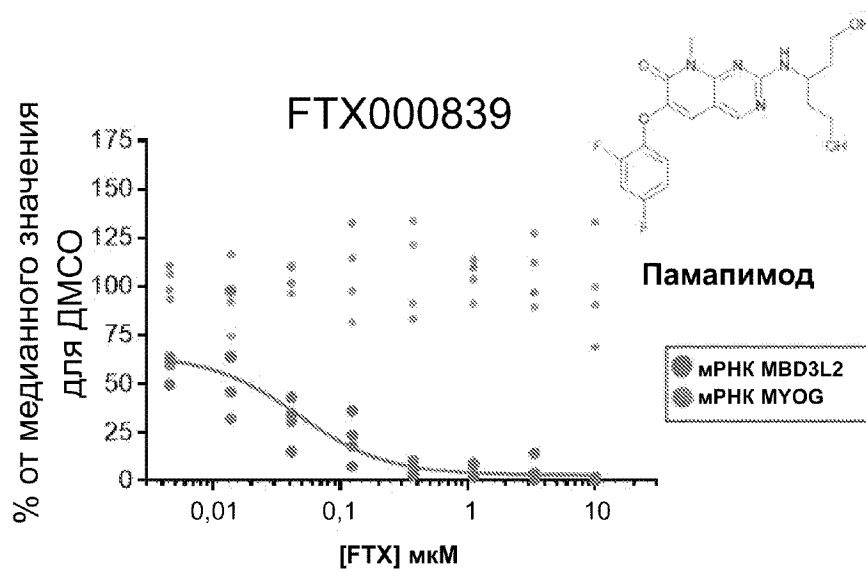
Фиг. 3С



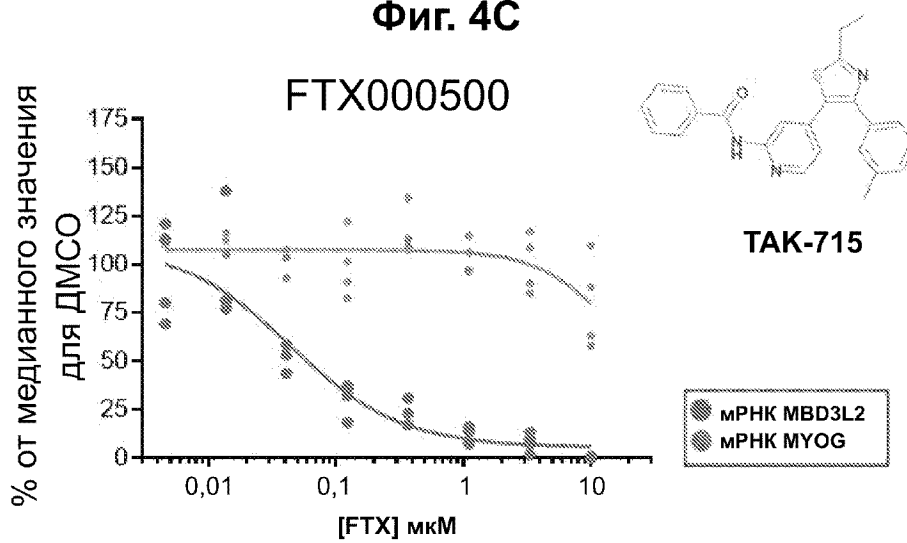
Фиг. 4А



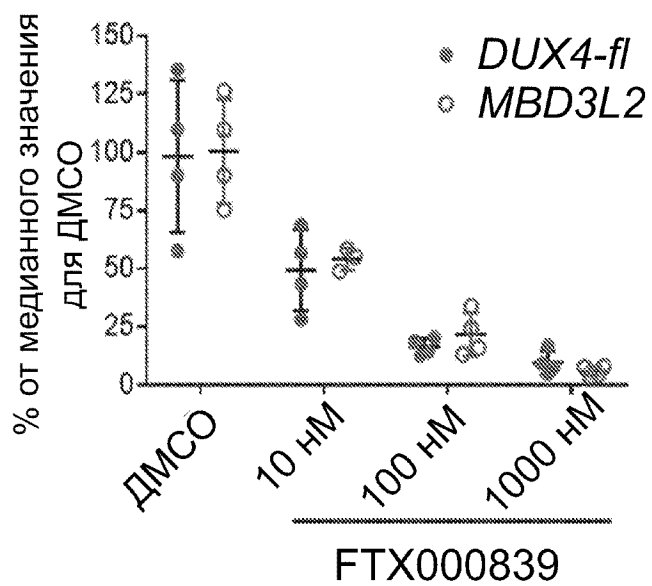
Фиг. 4В



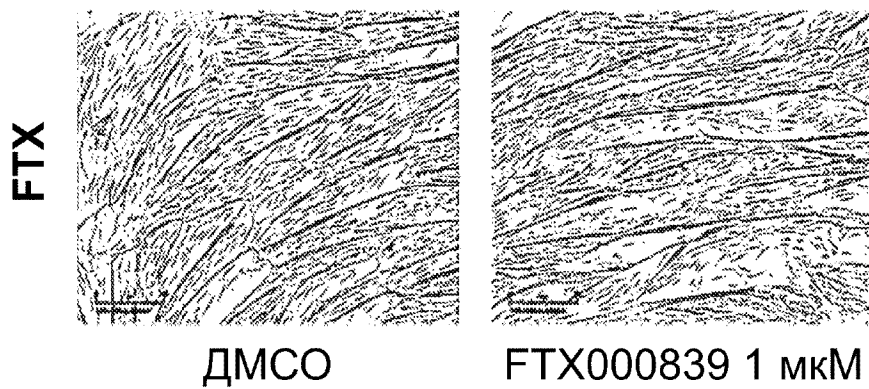
Фиг. 4С



Фиг. 4D

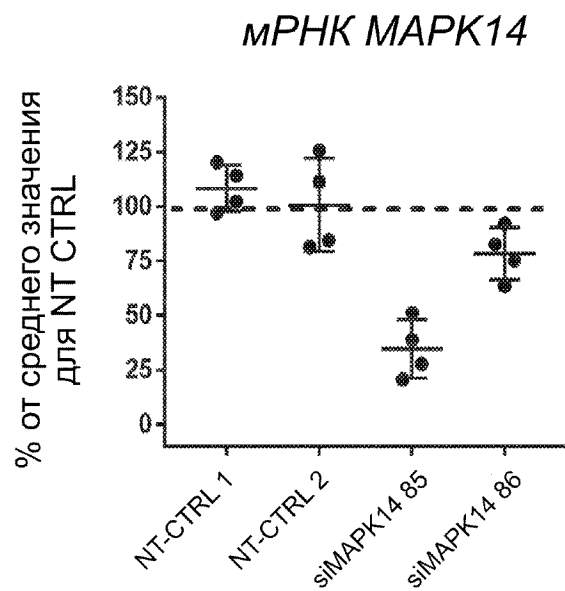


Фиг. 5А

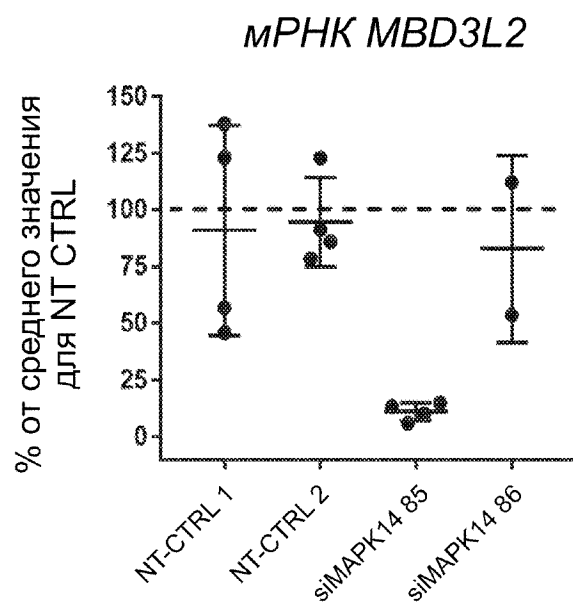


Фиг. 5В

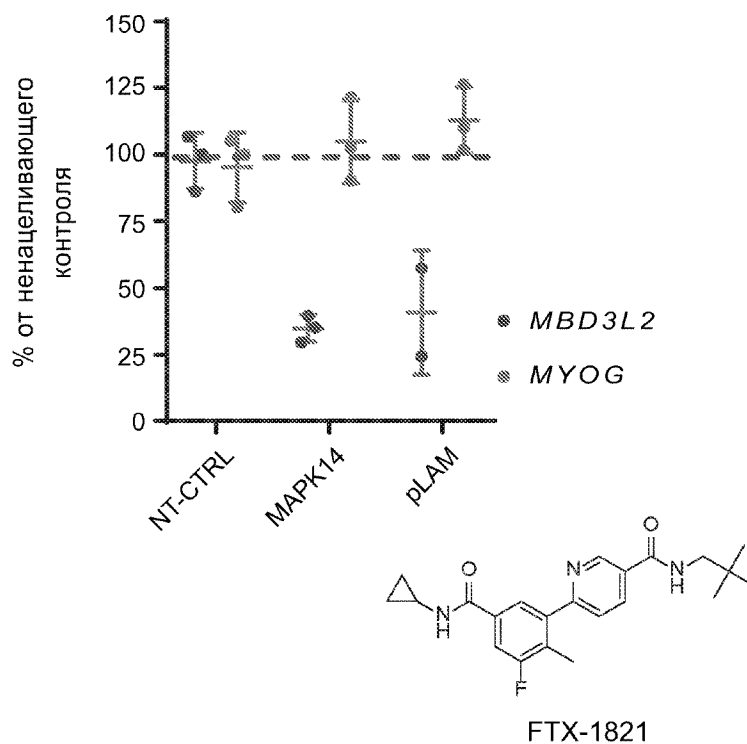
Фиг. 6А



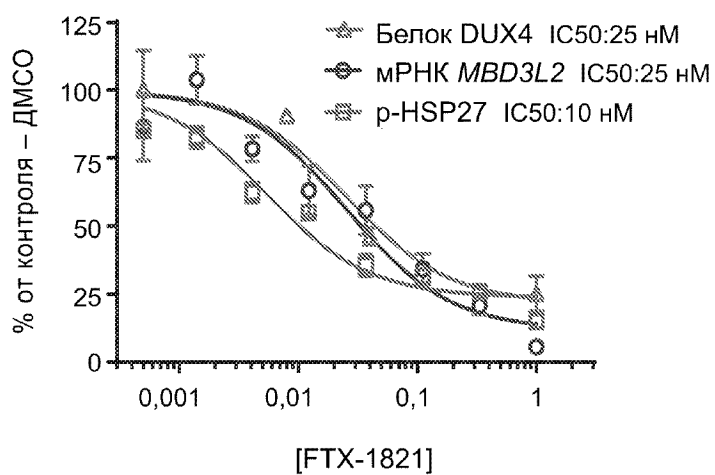
Фиг. 6В

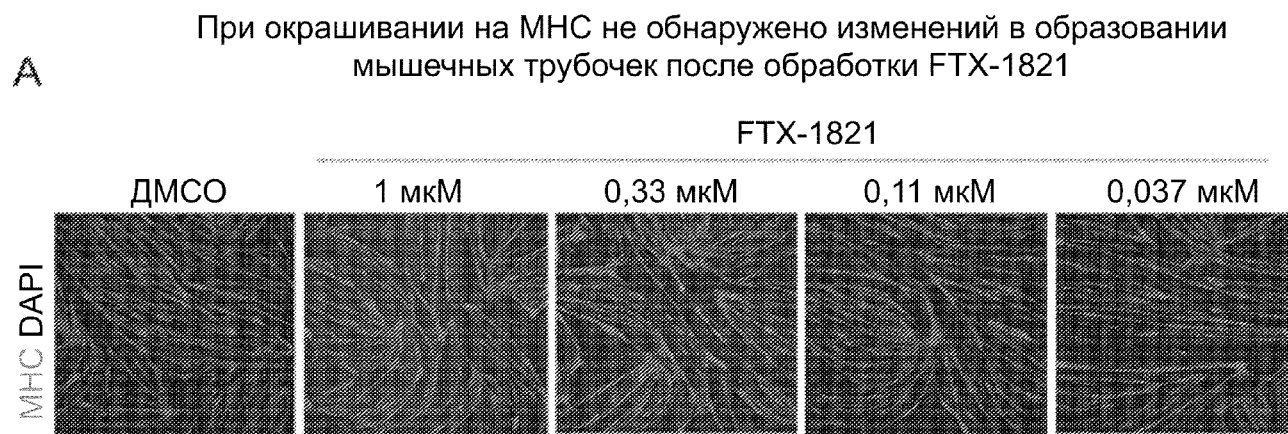


Фиг. 6С

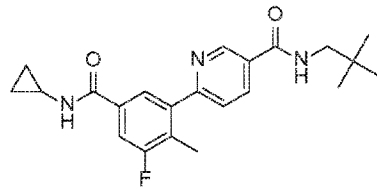


Фиг. 7



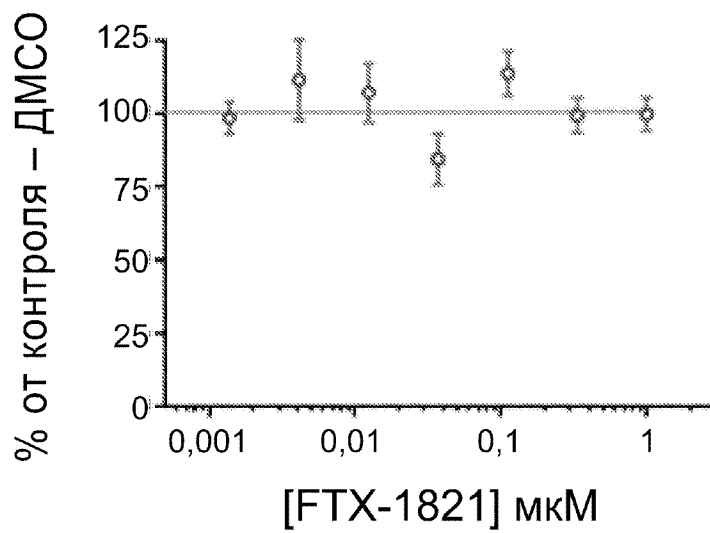


Фиг. 8А



FTX-1821

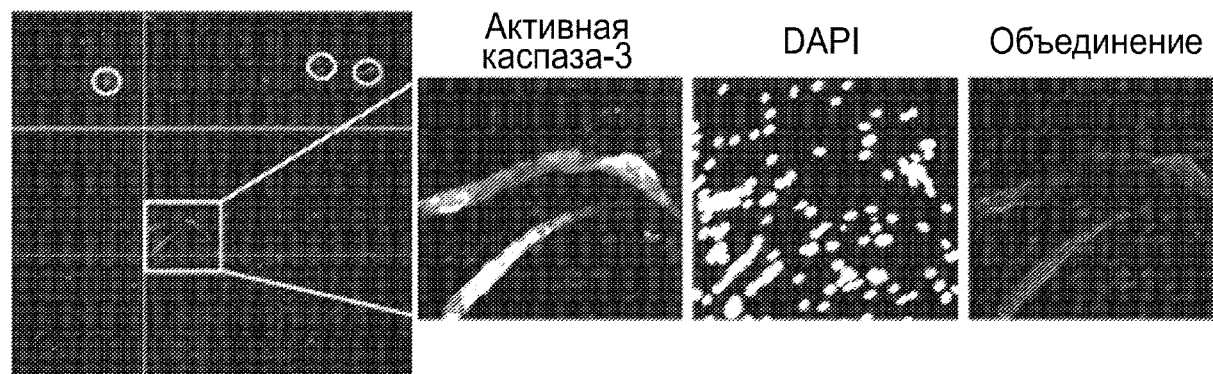
Количественное определение ядер в МНС+ мышечных трубочках после обработки FTX-1821



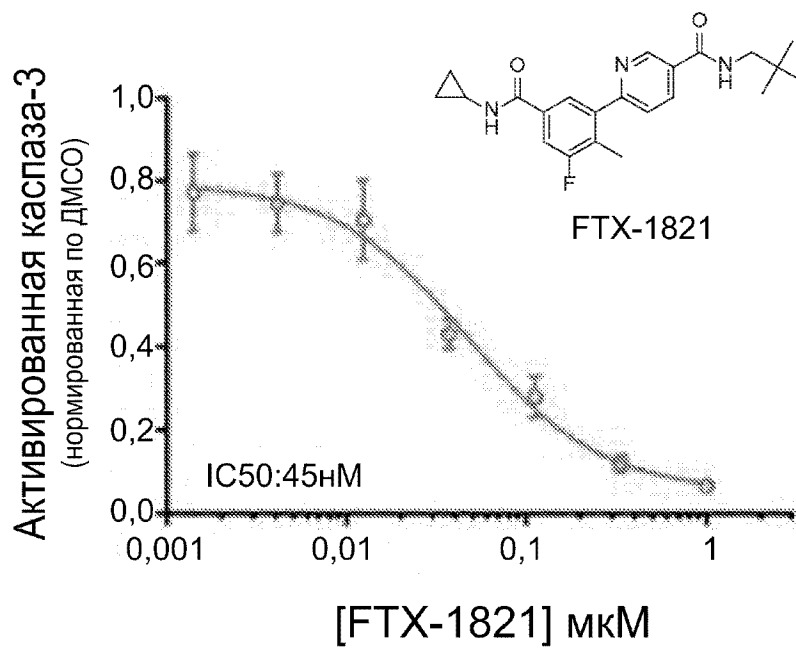
Фиг. 8В

A

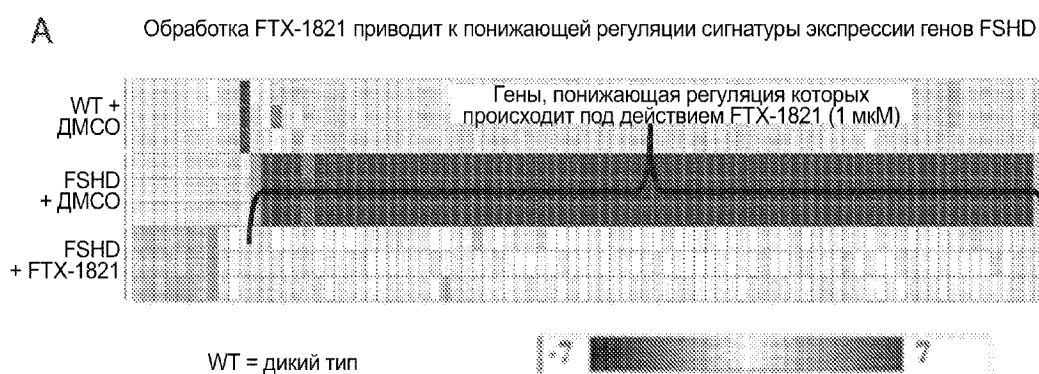
Детекция апоптоза в пораженных FSHD мышечных трубочках



Фиг. 9А



Фиг. 9В

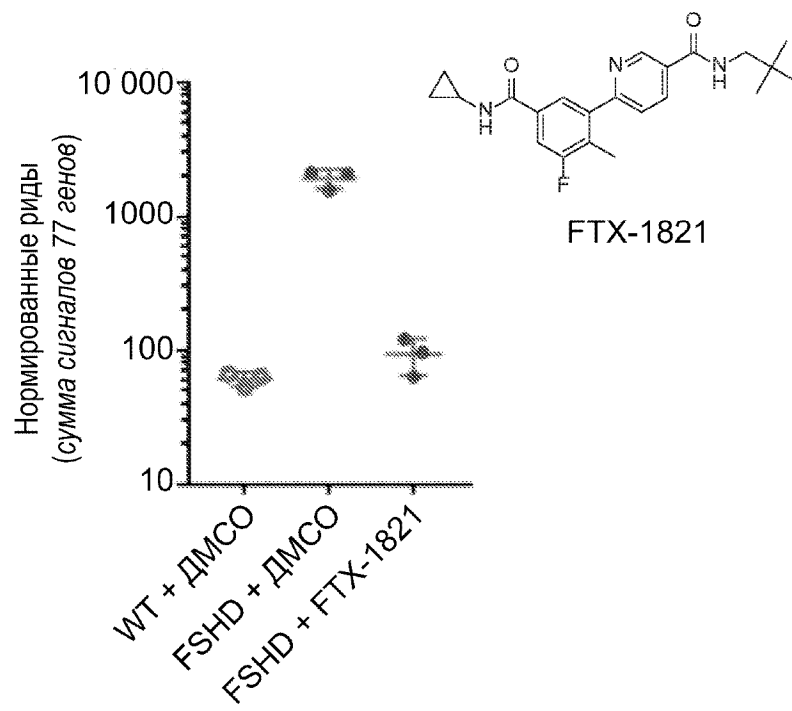


Гены, понижающая регуляция которых происходит под действием FTX-1821:

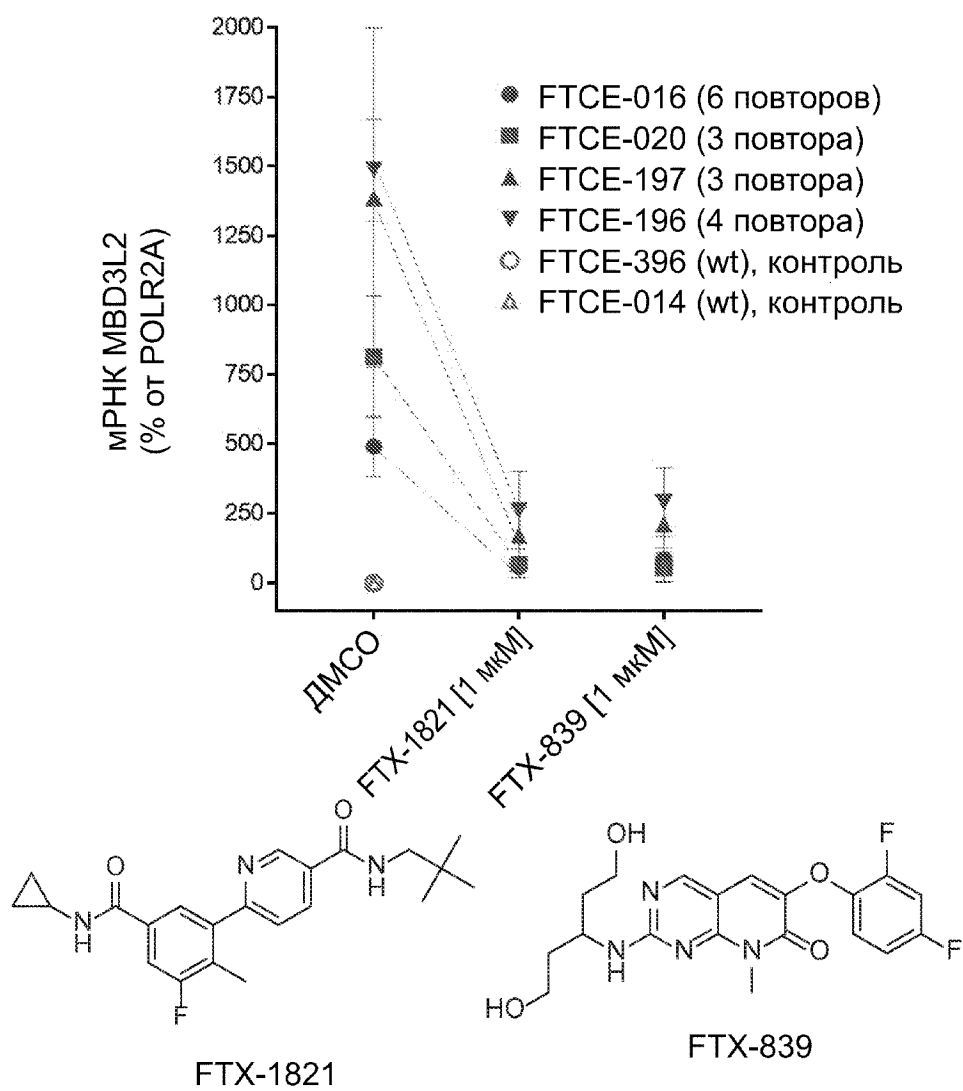
ZSCAN4	TRIM51BP	MBD3L3	UBTFL5	AP001043.1	ABRA
PRAMEF20	KHDC1P1	KDM4F	HNRNPCL3	MBD3L5	WIPF3
PRAMEF6	RFPL4A	DUXA	ZIM3	TRIM51CP	UBTFL1
PRAMEF17	ZSCAN5DP	TPRX1	TRIM53BP	TRIM53CP	POU5F1B
PRAMEF1	PRAMEF9	PRAMEF13	TRIM53AP	CILP	UBTFL2
ZNF705E	KLF17	TRIM43	DPPA3	SLC2A3	FAM151A
LEUTX	RFPL2	MBD3L2	MBD3L2B	TRIM49	TRIM60
PRAMEF15	CCNA1	PRAMEF11	USP29	ZNF705G	PRAMEF28P
ZNF705A	PRAMEF2	PRAMEF14	ZNF296	TRIM43CP	KLF18
PRAMEF12	HNRNPCL1	KHDC1L	F2RL1	TRIM48	SNAI1P1
SLC34A2	DUXB	PRAMEF19	FREM2	UBTFL6	HUNK
HNRNPCL2	HSPA6	PRAMEF4	PRAMEF8	PRAMEF33	P2RX1
PRAMEF18	TRIM43B	KDM4E	TRIM51	C1DP2	TPRX2P
TRIM49C	TC2N	TRIM49B	IGFN1	DPYSL5	FAM9C
					GJA5
					IMPG2

Фиг. 10А

Гены, понижающая регуляция которых происходит под действием FTX-1821, являются FSHD-специфическими



Фиг. 10В

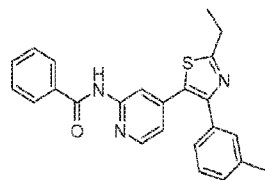


Фиг. 11

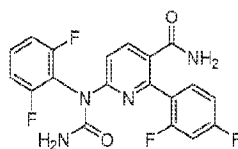
Таблица 1.

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА	ФОРМАТИРОВАННЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР	IC50 MBD3L2 (нМ)
ТАК-715	FTX000500	48
VX-702	FTX000638	41
R1487	FTX000830	6
Памапимод	FTX000839	10
AS1940477	FTX001341	20
Лосмапимод	FTX001821	30
LY2228820	FTX002865	10
SCIO-469	FTX004078	25
Дорампимод	FTX004385	42
BMS-582949	FTX005041	68
PH-797804	FTX005042	10
Пексметиниб	FTX005043	5

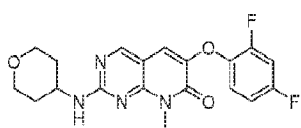
Фиг. 12А



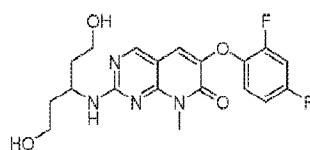
FTX-500
«TAK-715»



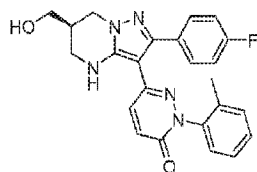
FTX-638
«VX-702»



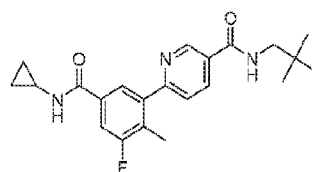
FTX-830
«R1487»



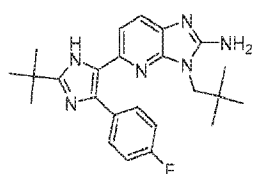
FTX-839
«Памапимод»



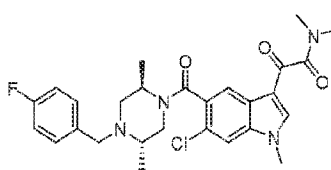
FTX-1341
«AS1940477»



FTX-1821
«Лосмапимод»

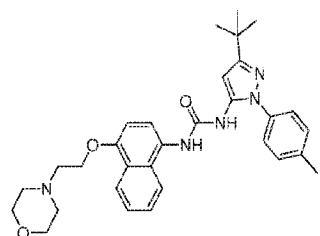


FTX-2865
«LY2228820»

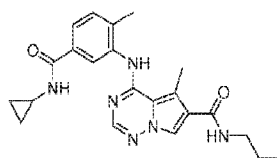


FTX-4078
«SCIO-469»

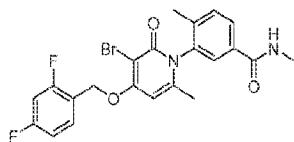
Фиг. 12В



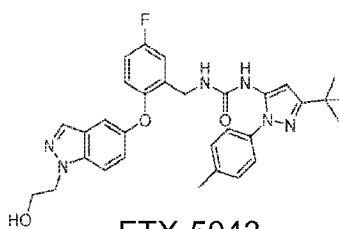
FTX-4385
«Дорамапимод»



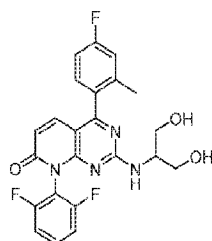
FTX-5041
«BMS-582949»



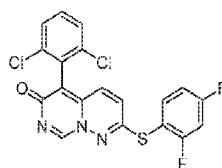
FTX-5042
«PH-797804»



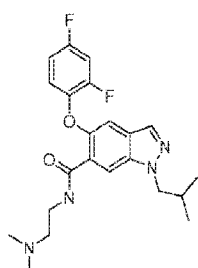
FTX-5043
«Пексметиниб»



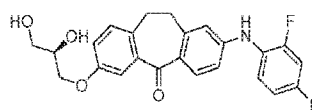
«Дилмапимод»



FTX-4384
«Нефламапимод»
«VX-745»



«ARRY-797»



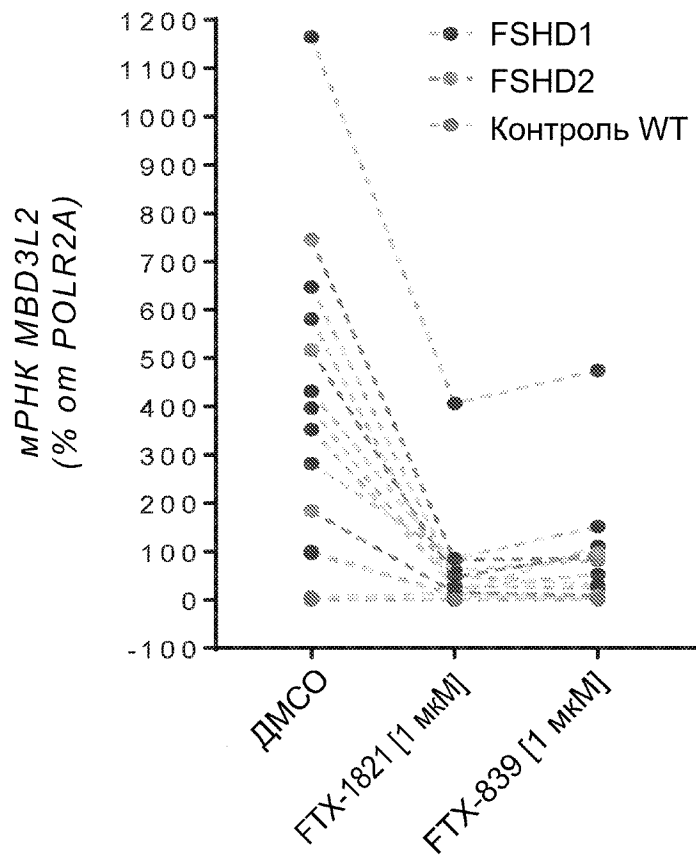
«Скепинон-L»

Фиг. 12В (продолжение)

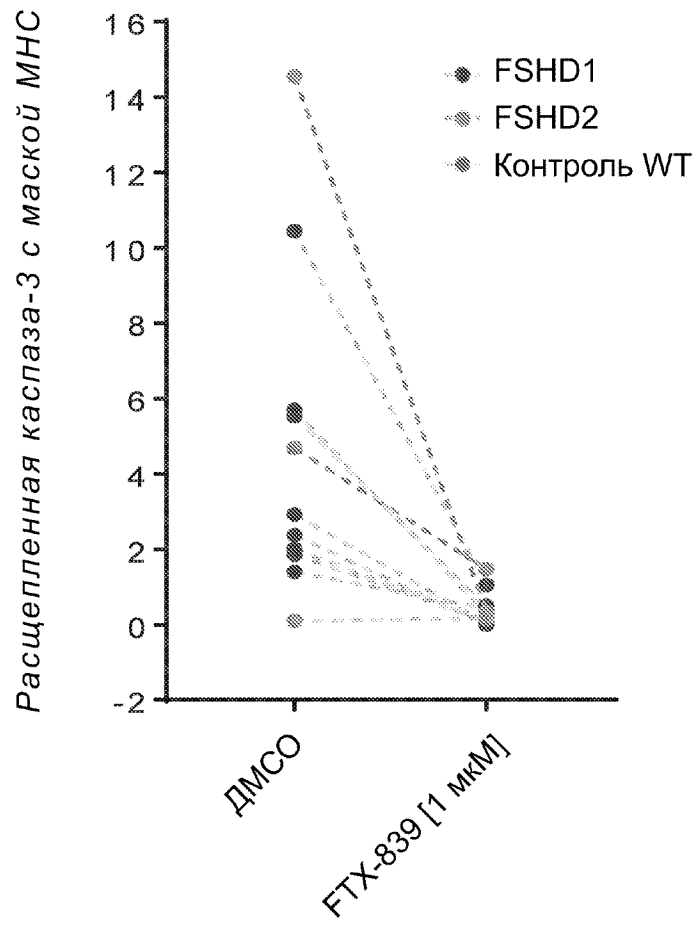
Таблица 2.

CSID №:	Идентификатор	п./и.	Тип клеток	Число повторов	Контроль/ FSHD
CTID-001	FTCE-204	первичные	Миобласты	39	Контроль
CTID-002	FTCE-425	первичные	Миобласты	5,5	FSHD
CTID-003	FTCE-423	первичные	Миобласты	3	FSHD
CTID-004	FTCE-396	первичные	Миобласты	н.о.	Контроль
CTID-005	FTCE-422	первичные	Миобласты	2	FSHD
CTID-006	FTCE-424	первичные	Миобласты	4,5	FSHD
CTID-007	FTCE-426	первичные	Миобласты	4,5	FSHD
CTID-008	FTCE-428	первичные	Миобласты	SMCHD1	FSHD2
CTID-009	FTCE-197	первичные	Миобласты	2	FSHD
CTID-010	FTCE-196	первичные	Миобласты	3	FSHD
CTID-011	FTCE-429	первичные	Миобласты	SMCHD1	FSHD2
CTID-012	FTCE-421	первичные	Миобласты	7	FSHD
CTID-013	FTCE-205	первичные	Миобласты	12	Контроль
CTID-014	FTCE-427	первичные	Миобласты	SMCHD1	FSHD2
CTID-015	FTCE-16	иммортиализ.	Миобласты	6,5	FSHD
Контроль С6	FTCE-20	иммортиализ.	Миобласты	3	FSHD
Контроль WT	FTCE-14	иммортиализ.	Миобласты	н.о.	Контроль
Контроль A4	FTCE-18	иммортиализ.	Миобласты	н.о.	Контроль

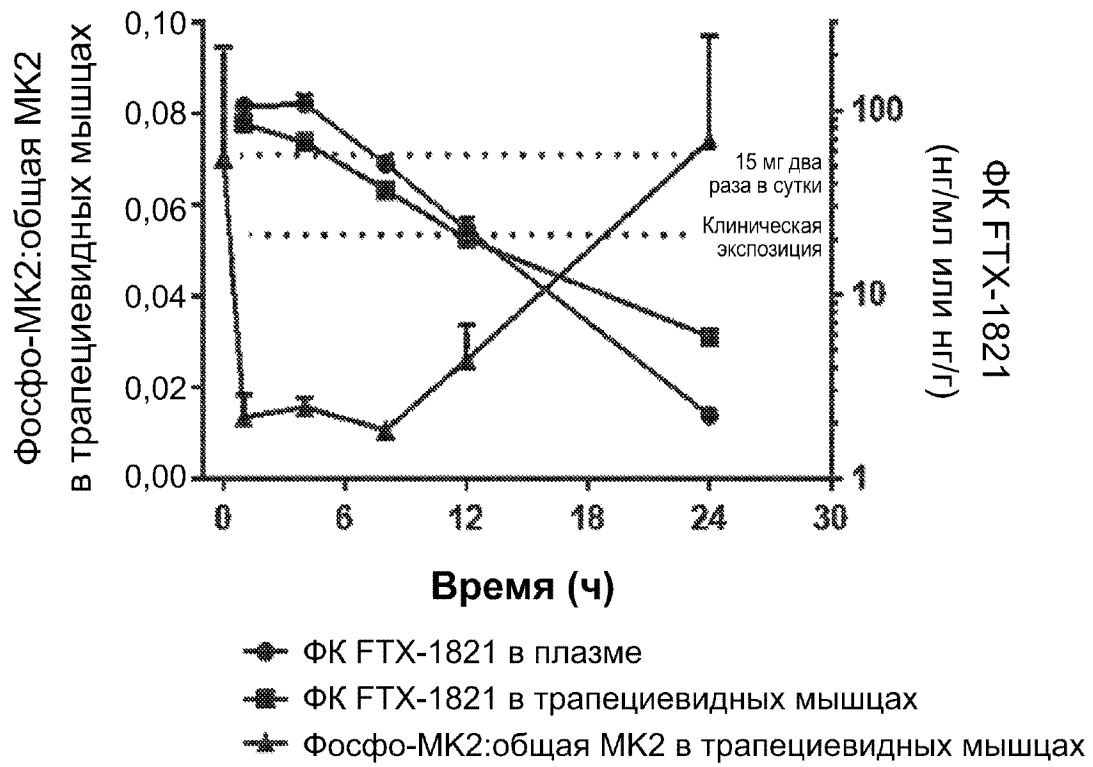
Фиг. 13



Фиг. 14А

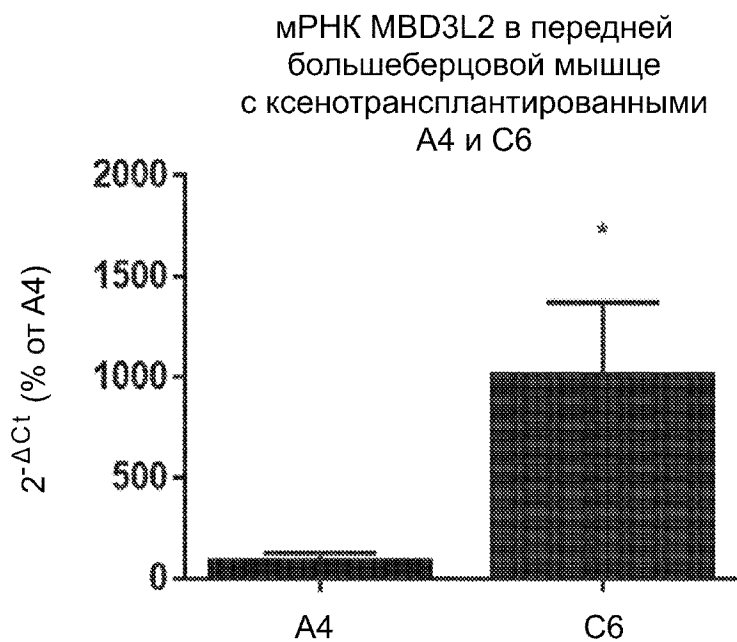


Фиг. 14В



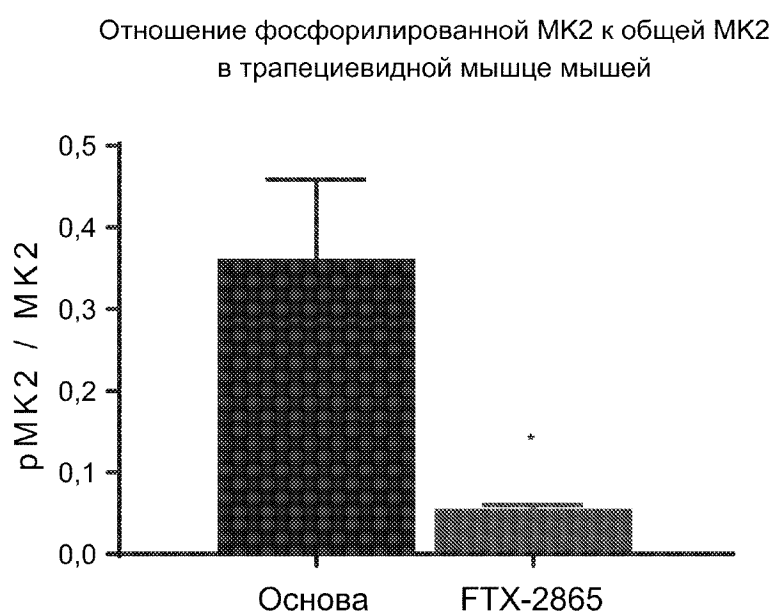
Фиг. 15

**Усиление DUX4-зависимой мРНК-программы в мышцах
мышей с ксенотрансплантатами FSHD или контрольными
ксенотрансплантатами**

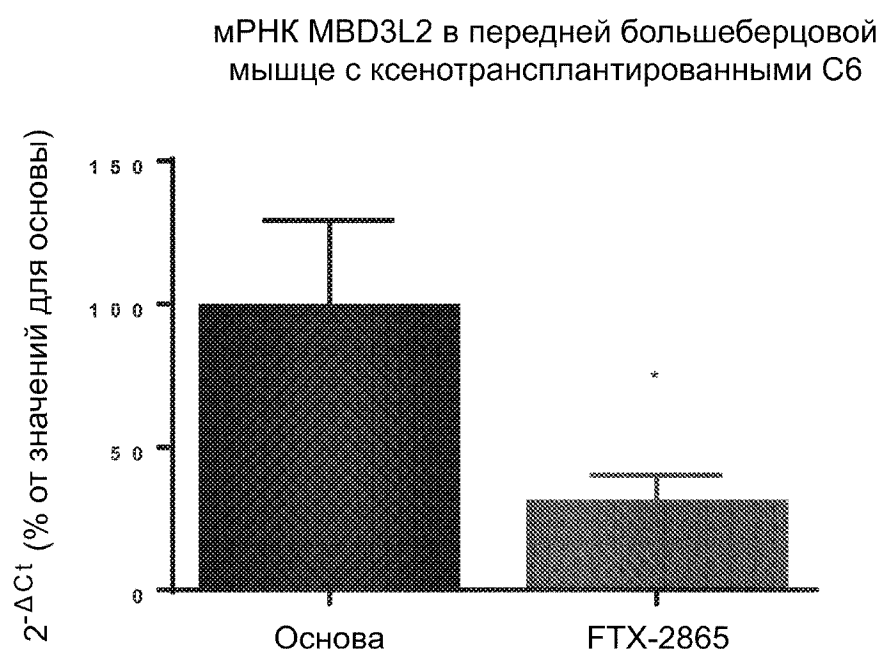


Фиг. 16

Лечение мышей с FSHD мощным селективным ингибитором p38, FTX-2865, приводит к вовлечению мишени p38 в трапециевидной мышце



Фиг. 17



Фиг. 18