



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101357** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 11/00

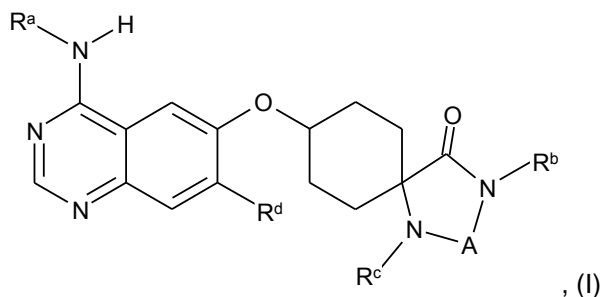
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 10601	(72) Винахідник(и):	Хіммельсбах Франк (DE), Юнг Біргіт (DE), Лотц Ральф (DE)
(22) Дата подання заявки:	05.02.2009	(73) Власник(и):	БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2013	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	EP08101353.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO03082290 A, 09.10.2003 WO 2006034015 A, 30.03.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.02.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.12.2010, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2013, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2009/000805, 05.02.2009		

(54) СПІРОГЕТЕРОЦИКЛИ, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЩО МІСТИТЬ ЦІ СПОЛУКИ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

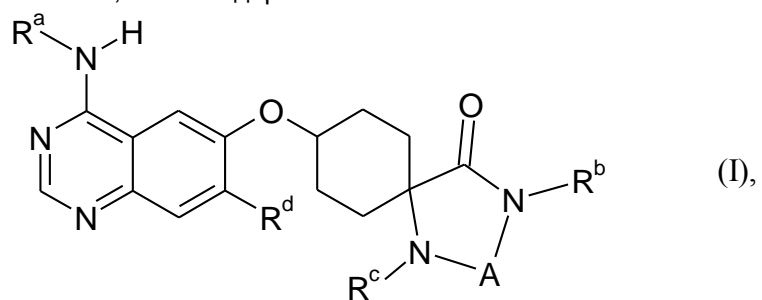
У заявці описані спірогетероцикли загальної формули (I)



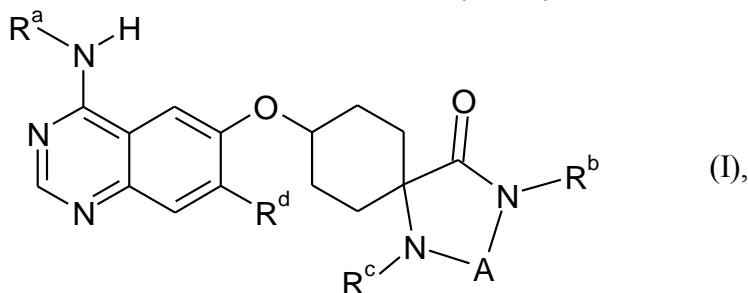
їх таутомери, їх стереоізмери, їх суміші та їх солі, насамперед їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами, при цьому такі сполуки мають цінні фармакологічні властивості, насамперед інгібуючу дію на опосередковувану тирозинкіназами трансдукцію сигналів, а також описане застосування цих сполук для лікування захворювань різного роду,

UA 101357 C2

насамперед пухлинних захворювань, а також доброякісної гіперплазії простати, захворювань легенів і дихальних шляхів, та їхнє одержання.



Даний винахід відноситься до спірогетероциклів загальної формули



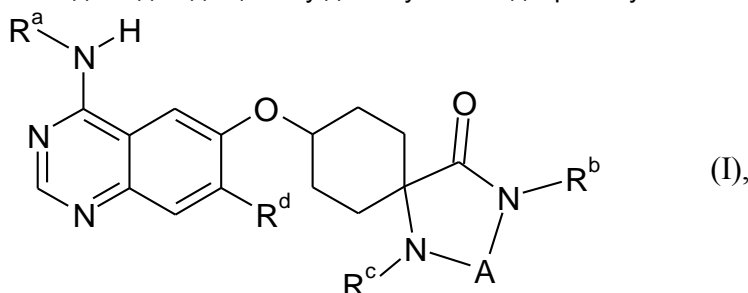
їх таутомерів, їх стереоізомерів, їх сумішей та їх солей, насамперед їх фізіологічно сумісних солей з неорганічними або органічними кислотами, що мають цінні фармакологічні властивості, насамперед інгібуючу дію на опосередковувану тирозинкіназами трансдукцію сигналів, до їхнього застосування для лікування різних захворювань, насамперед пухлинних захворювань, а також доброякісної гіперплазії простати (ДГП), захворювань легенів і дихальних шляхів, і до способу їхнього одержання.

Завдання даного винаходу полягало у тому, щоб запропонувати нові сполуки, які мали би фармацевтичну активність як інгібітори тирозинкіназ і які завдяки цій їхній властивості можна було б використовувати у терапевтичних потребах, тобто для лікування патофізіологічних процесів, обумовлених гіперфункцією тирозинкіназ.

Докладний опис винаходу

При створенні винаходу знезацька було встановлено, що зазначене вище завдання дозволяють вирішити сполуки формули (I), в якій залишки R^a - R^d і A мають зазначені нижче значення.

Відповідно до цього у даному винаході пропонуються сполуки загальної формули (I)



в якій

R^a означає фенільну або 1-фенілетильну групу, у кожній з яких фенільне ядро заміщене залишками R^1 - R^3 , де

R^1 і R^2 можуть мати однакові або різні значення й кожний з них являє собою водень, залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 і OH, або залишок, вибраний з групи, що включає C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкіл-O-, C_2 - C_3 алкеніл, C_2 - C_3 алкініл, феніл, феніл-O-, феніл- C_1 - C_3 алкіл-, феніл- C_1 - C_3 алкіл-O-, гетероарил, гетероарил-O-, гетероарил- C_1 - C_3 алкіл- і гетероарил- C_1 - C_3 алкіл-O-, де вищевказані фенільні групи одно- або двозаміщені залишками R^5 , а

R^3 являє собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br і CH_3 ,

R^b означає водень або необов'язково заміщений залишок, вибраний з групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл- і C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл-,

R^c означає водень або необов'язково заміщений залишок, вибраний з групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл-, C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_6 алкіл-CO-, C_3 - C_6 циклоалкіл-CO-, C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл-CO-, C_1 - C_6 алкіл-SO₂-, C_3 - C_6 циклоалкіл-SO₂-, C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл-SO₂-, феніл-CO- і феніл-SO₂-,

R^d означає водень, залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OH, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкіл-O-, заміщений 1-3 атомами фтору C_1 - C_2 алкіл-O-, C_3 - C_7 циклоалкіл-O-, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкіл-O-, тетрагідрофуран-3-іл-O-, тетрагідропіран-3-іл-O-, тетрагідропіран-4-іл-O-, тетрагідрофураніл- C_1 - C_4 алкіл-O- і тетрагідропіраніл- C_1 - C_4 алкіл-O-, R^4 - C_1 - C_4 алкіл-, де залишок R^4 може бути приєднаний через будь-який C-атом алкільного залишку, R^4 - C_2 - C_4 алкіл-O-, де залишок R^4 відділений від атома кисню щонайменше 2 атомами, або залишок, вибраний з групи, що включає піролідін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, піролідін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, піперидин-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, піперидин-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, піперидин-4-

іл-С₁-С₄алкіл-О-, азебан-2-іл-С₁-С₄алкіл-О-, азебан-3-іл-С₁-С₄алкіл-О-, азебан-4-іл-С₁-С₄алкіл-О-, морфолін-2-іл-С₁-С₄алкіл-О-, морфолін-3-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 1-(С₁-С₃алкіл)піролідін-2-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 1-(С₁-С₃алкіл)піролідін-3-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 1-(С₁-С₃алкіл)піперидин-2-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 1-(С₁-С₃алкіл)піперидин-3-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 1-(С₁-С₃алкіл)піперидин-4-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 1-(С₁-С₃алкіл)азебан-2-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 1-(С₁-С₃алкіл)азебан-3-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 1-(С₁-С₃алкіл)азебан-4-іл-С₁-С₄алкіл-О-, 4-(С₁-С₃алкіл)морфолін-2-іл-С₁-С₄алкіл-О- і 4-(С₁-С₃алкіл)морфолін-3-іл-С₁-С₄алкіл-О-, де

R⁴ являє собою залишок, вибраний з групи, що включає ОН, С₁-С₃алкіл-О-, С₃-С₆циклоалкіл-О-, NH₂, С₁-С₃алкіл-NH-, (С₁-С₃алкіл)₂N-, (2-метоксіетил)₂N-, піролідін-1-іл-, піперидин-1-іл-, азебан-1-іл-, морфолін-4-іл-, 1,4-оксазебан-4-іл-, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил-, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил-, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил-, піперазин-1-іл-, 4-(С₁-С₃алкіл)піперазин-1-іл-, 1,4-діазебан-1-іл-, 4-(С₁-С₃алкіл)-1,4-діазебан-1-іл-, HCO-NH-, С₁-С₄алкіл-CO-NH-, С₁-С₃алкіл-О-С₁-С₃алкіл-CO-NH-, С₁-С₄алкіл-О-CO-NH-, H₂NCONH-, С₁-С₃алкіл-NH-CO-NH-, (С₁-С₃алкіл)₂N-CO-NH-, піролідін-1-іл-CO-NH-, піперидин-1-іл-CO-NH-, піперазин-1-іл-CO-NH-, 4-(С₁-С₃алкіл)піперазин-1-іл-CO-NH-, морфолін-4-іл-CO-NH- і С₁-С₄алкіл-SO₂-NH-,

при цьому кожна із зазначених вище у визначенні залишку R^d піролідинільних, піперидинільних, азебан-1-ільних, піперазинільних, 1,4-діазебан-1-ільних, морфолінільних і 1,4-оксазебан-4-ільних груп додатково може бути заміщена однією або двома С₁-С₃алкільними групами,

вищевказані фенільні групи одно- або двозаміщені однаковими або різними залишками R⁵, де

R⁵ являє собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OH, CN, С₁-С₃алкіл-, С₁-С₃алкіл-О-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ і -O-CF₃, і

зазначені вище алкільні групи можуть мати, якщо не зазначене інше, прямий або розгалужений ланцюг, і

A означає -CO- або -С₁-С₃алкілен-, що може бути одно-, дво-, трьох- або чотиризаміщений однаковими або різними залишками R⁶, де

R⁶ являє собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає ОН, С₁-С₄алкіл і -О-С₁-С₄алкіл,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їхніх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно нешкідливих кислотно-адитивних солей, сольватів і гідратів.

Кращі сполуки формули (I), в якій

R^a означає залишок, вибраний з групи, що включає 3-хлор-2-фторфеніл-, 3-хлор-4-фторфеніл-, 5-хлор-2-фторфеніл-, 2-фтор-3-метилфеніл-, 2-фтор-5-метилфеніл-, 4-фтор-3-метилфеніл- і 3-хлор-2-метилфеніл-,

R^b і R^c можуть мати однакові або різні значення й кожний з них являє собою водень або С₁-С₃алкіл,

R^d означає С₁-С₃алкіл-О-,

при цьому зазначені вище алкільні групи можуть мати, якщо не зазначене інше, прямий або розгалужений ланцюг, і

A означає залишок -CH₂CH₂-, що може бути заміщений 1 або 2 метильними групами,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів та їхніх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно нешкідливих кислотно-адитивних солей, сольватів і гідратів.

Наступним об'єктом винаходу є сполуки формули (I) для застосування як лікарські засоби.

Краще застосування сполук формули (I) при запальних або алергійних захворюваннях дихальних шляхів.

Особливо краще застосування сполук формули (I) при захворюванні, яке вибирають з групи, що включає хронічний бронхіт, гострий бронхіт, бронхіт внаслідок бактеріальної або вірусної інфекції або ураження грибами або гельмінтами, алергійний бронхіт, токсичний бронхіт, хронічний обструктивний бронхіт (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)), астму (спадкоємну й алергійну), дитячу астму, бронхоектази, алергійний альвеоліт, алергійний і неалергійний риніт, хронічний синусит, кистозний фіброз і муковісцидоз, дефіцит α1-антитрипсину, кашель, емфізему легень, інтерстиціальне захворювання легень, альвеоліт, підвищену реактивність дихальних шляхів, поліпи носа, набряки легень, пневмоніт різного генеза, такий як променевий пневмоніт, обумовлений вдиханням токсичних речовин пневмоніт або інфекційний пневмоніт, колагенози, такі як червона вовчанка, системна склеродермія, саркоїдоз і хвороба Бека, а також для лікування вірусних, бактеріальних або викликаних іншими

причинами загострень при астмі й ХОЗЛ і для лікування вірусних або бактеріальних інфекцій дихальних шляхів або легенів.

Переважно далі застосування сполук формули (I) при запальних або алергійних хворобливих станах, у яких беруть участь автоімунні реакції.

5 Переважно, крім того, застосування сполук формули (I) при захворюванні у вигляді доброякісних або злоякісних пухлин.

Наступним об'єктом винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I).

Краща фармацевтична композиція, що вводиться в організм перорально, яка містить сполуку формули (I).

10 Наступним об'єктом винаходу є комбінації лікарських засобів, які поряд з одним або декількома сполуками формули (I) містять як іншу діючу речовину одну або декілька сполук, вибраних із класів бетаміметиків, антихолінергічних засобів, кортикостероїдів, інгібіторів ФДЕ4, антагоністів LTD4, інгібіторів EGFR, агоністів допаміну, антагоністів гістамінового H1-рецептора, антагоністів PAF і інгібіторів PI3-кінази, або їх двох- або трьохкомпонентні комбінації.

15 Використовувані терміни й поняття

Під вираженням "необов'язково заміщений" згідно з даним винаходом мається на увазі необов'язкове заміщення відповідної зазначеної групи низькомолекулярним залишком. Під низькомолекулярними залишками маються на увазі розглянуті як хімічно доцільні групи, що складаються з 1-25 атомів. Подібні групи переважно не повинні робити негативного впливу на

20 фармакологічну ефективність сполук. Як приклад таких груп можна назвати наступні:

- лінійні або розгалужені вуглецеві ланцюги, необов'язково перервані гетероатомами й необов'язково заміщені кільцевими структурами, гетероатомами або іншими розповсюдженими функціональними групами,

25 - ароматичні або неароматичні циклічні системи, що складаються з атомів вуглецю й необов'язково гетероатомів, які у свою чергу можуть бути заміщені функціональними групами,

- декілька ароматичних або неароматичних циклічних систем, які складаються з атомів вуглецю й необов'язково гетероатомів і які можуть бути приєднані через один або декілька вуглецевих ланцюгів, необов'язково перерваних гетероатомами й необов'язково заміщених гетероатомами або іншими розповсюдженими функціональними групами.

30 Так само в обсяг даного винаходу включені також ті запропоновані у ньому сполуки, у тому числі і їх солі, в яких один або декілька атомів водню, наприклад, один, два, три, чотири або п'ять атомів водню, заміщені на дейтерій.

Через дефіс "-" при його наявності на початку або наприкінці назви замісника, відповідно через графічне зображення вакантної на одному кінці зв'язку "-" при його наявності у структурній формулі замісника позначене місце його приєднання до іншої частини молекули. Подібний замісник підставляється на місце відповідних залишків R^a , R^b і інших. При відсутності дефіса "-" на початку або наприкінці назви замісника, відповідно при відсутності графічного зображення вакантної на одному кінці зв'язку "-" у структурній формулі замісника місце його приєднання до іншої частини молекули однозначно слідує з самої його назви, відповідно самої його структурної

40 формули.

Сполуки загальної формули (I) можуть містити кислотні групи, переважно карбоксильні групи, і/або основні групи, такі, наприклад, як функціональні аміногрупи. З урахуванням цього сполуки загальної формули (I) можуть бути представлені у вигляді внутрішніх солей, у вигляді солей з фармацевтично прийнятними неорганічними кислотами, такими, наприклад, як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, сульфенова кислота, або органічними кислотами, такими, наприклад, як малеїнова кислота, фумарова кислота, лимонна кислота, винна кислота або оцтова кислота, або у вигляді солей з фармацевтично прийнятними основами, такими як гідроксиди лужних або лужноземельних металів, карбонати, гідроксиди цинку або амонію або органічні аміни, наприклад, діетиламін, триетиламін, триетаноламін і інші. Для одержання солей

50 сполуки формули (I) з лужними й лужноземельними металами переважно використовувати гідроксиди й гідриди лужних і лужноземельних металів, більше переважно гідроксиди й гідриди лужних металів, насамперед натрію й калію, особливо переважно гідроксиди натрію й калію (див. також Pharmaceutical Salts, Birge S.M. і ін., J. Pharm. Sci., 66, 1977, сс. 1-19).

Сполуки загальної формули (I) можна, як вказувалося вище, переводити в їхні солі, насамперед для фармацевтичного застосування - в їх фармакологічно нешкідливі солі, з неорганічною або органічною кислотою. Як приклад придатних для цієї мети кислот можна назвати бурштинову кислоту, бромистоводневу кислоту, оцтову кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, метансульфонову кислоту, молочну кислоту, фосфорну кислоту, соляну кислоту, сірчану кислоту, винну кислоту або лимонну кислоту. Можливо також використання

60 сумішей вищевказаних кислот.

Об'єктом винаходу є відповідні, запропоновані у ньому сполуки необов'язково у вигляді індивідуальних діастереомерів, сумішей індивідуальних діастереомерів і/або індивідуальних енантіомерів, сумішей індивідуальних енантіомерів або рацематів, у вигляді таутомерів, а також у вигляді вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, таких, наприклад, як кислотно-адитивні солі з галогенводневими кислотами, наприклад, хлористо- або бромистоводневою кислотою, або з органічними кислотами, наприклад, винною, фумаровою, лимонною або метансульфоною кислотою.

Термін "захисні групи" є згідно з даним винаходом збірним поняттям для позначення тих органічних залишків, якими можна тимчасово захищати певні функціональні групи у молекулі з декількома активними центрами від впливу (атаки) реагентів на такі функціональні групи, щоб реакції протікали тільки за необхідними (незахищеними) центрами (атомами або групами). Захисні групи повинні допускати можливість їхнього виборчого введення у сполуку, що захищається ними, у м'яких умовах. Подібні захисні групи повинні залишатися стабільними протягом усього часу захисту при будь-яких умовах проведення реакцій і операцій очищення й не повинні допускати рацемізацію й епімеризацію. Захисні групи повинні далі допускати можливість їх повторного виборчого відщиплення у м'яких умовах, в ідеальному випадку - з високим виходом. Методика вибору придатної захисної групи, умови реакції за її введенням (розчинник, температура, тривалість та інші параметри), а також можливі методи повторного видалення захисної групи відомі з рівня техніки (див. наприклад, Philip Kocienski, Protecting Groups, 3-е вид., вид-в THIEME, Stuttgart, 2004, ISBN 3131370033).

Під "органічним розчинником" відповідно до винаходу мається на увазі органічна низькомолекулярна речовина, здатна фізичним шляхом переводити у розчин інші органічні речовини. Необхідною передумовою для використання тієї або іншої речовини як розчинник є наявність у нього властивості хімічно не змінювати у процесі розчинення ні речовину, що розчиняється, ні розчинену речовину, тобто властивості, при якому компоненти розчину можна знову одержати з нього в їхньому вихідному виді методами фізичного поділу, такими як дистиляція, кристалізація, сублімація, випарювання, адсорбція. За різними причинами можливе використання не тільки індивідуальних розчинників, але і їхніх сумішей, що поєднують у собі розчинючі властивості їхніх компонентів. Як приклад органічних розчинників можна назвати наступні:

- спирти, переважно метанол, етанол, пропанол, бутанол, октанол, циклогексанол,
- гліколі, переважно етиленгліколь, діетиленгліколь,
- прості ефіри/прості ефіри гліколей, переважно діетиловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, дибутиловий ефір, анізол, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, прості ефіри моно-, ди-, три-, поліетиленгліколя,
- кетони, переважно ацетон, бутанон, циклогексанон,
- складні ефіри, переважно етилацетат, складні ефіри гліколей,
- аміді, зокрема азотовмісні сполуки, переважно N, N-диметилформамід, піридин, N-метилпіролідон, ацетонітрил,
- сірковмісні сполуки, переважно сірковуглець, диметилсульфоксид, сульфолан,
- нітросполуки, переважно нітробензол,
- галогеновані вуглеводні, переважно дихлорметан, хлороформ, тетрахлорметан, три- й тетрахлоретен, 1,2-дихлоретен, хлорфторвуглеводні,
- аліфатичні або аліциклічні вуглеводні, переважно бензини, петролейний ефір, циклогексан, метилциклогексан, декалін, терпен-L., або
- ароматичні вуглеводні, переважно бензол, толуол, о-ксилол, м-ксилол, п-ксилол, або їхні відповідні суміші.

Вираження "діастереомерночистий" використовується згідно з даним винаходом для опису сполук формули (I), які представлені у вигляді чистих діастереомерів із чистотою щонайменше 85 % de, переважно щонайменше 90 % de, найбільше переважно більше 95 % de. Скорочене позначення "de" (від англ. "diastereomeric excess", діастереомерний надлишок) відомо у рівні техніці й характеризує ступінь оптичної чистоти діастереомерних сполук.

Вираження "енантіомерночистий" використовується згідно з даним винаходом для опису сполук формули (I), які представлені у вигляді чистих енантіомерів із чистотою щонайменше 85 % ee, переважно щонайменше 90 % ee, найбільше переважно більше 95 % ee. Скорочене позначення "ee" (від англ. "enantiomeric excess", енантіомерний надлишок) відомо у рівні техніці й характеризує ступінь оптичної чистоти хіральних сполук.

Під терміном "C₁-C₆алкіл" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені й нерозгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, а під терміном "C₁-C₄алкіл" маються на увазі розгалужені й нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами

вуглецю. Кращі при цьому алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю, а особливо кращі алкільні групи з 1 або 2 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил або гексил. Для позначення подібних груп у деяких випадках використовуються також відповідні їм скорочені назви Me, Et, н-Pr, ізо-Pr, н-Bu, ізо-Bu, трет-Bu або tBu тощо. Якщо не зазначене інше, то в поняття "пропіл", "бутил", "пентил" і "гексил" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, у поняття "пропіл" включений н-пропіл та ізопропіл, у поняття "бутил" включений ізобутил, втор-бутил і трет-бутил тощо.

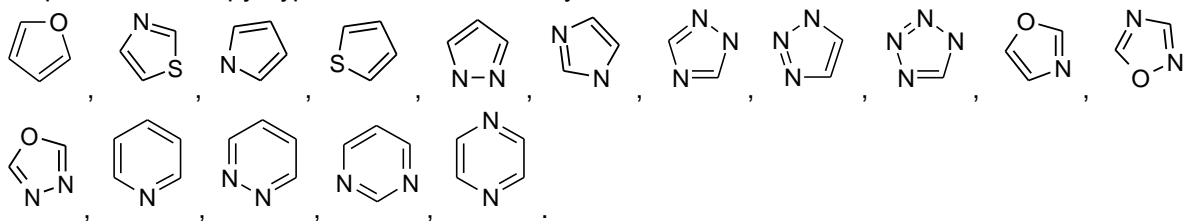
Під терміном "C₁-C₃алкілен" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені й нерозгалужені алкіленові групи з 1-3 атомами вуглецю. Кращі при цьому алкіленові групи з 1 або 2 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метилен, етилен, пропілен, 1-метилетилен, бутилен, 1-метилпропілен, 1,1-диметилен і 1,2-диметилен. Якщо не зазначене інше, то в поняття "алкілен" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з відповідних залишків з таким же числом атомів вуглецю. Так, наприклад, у поняття "пропілен" включений також 1-метилетилен.

Під терміном "C₃-C₇циклоалкіл" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі циклічні алкільні групи з 3-7 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил. Якщо не зазначене інше, то такі циклічні алкільні групи можуть бути заміщені одним або декількома залишками, вибраними з групи, що включає метил, етил, ізопропіл, трет-бутил, гідроксигрупу й фтор.

Під терміном "арил" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі ароматичні циклічні системи з 6, 10 або 14 атомами вуглецю. Як приклад при цьому можна назвати феніл, нафтил, антраценіл або фенантренил, а більше кращим арильним залишком є феніл. Якщо не зазначене інше, то подібні ароматичні циклічні системи одно- або двозаміщені однаковими або різними залишками R⁵, де

R⁵ означає водень або залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁-C₃алкіл-, C₁-C₃алкіл-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ і -O-CF₃.

Під терміном "гетероарил" маються на увазі 5-10-членні моно- або біциклічні гетероарильні структури, в яких до трьох С-атомів можуть бути замінені на один або декілька гетероатомів, вибраних із групи, що включає кисень, азот і сірку, і які містять сполучені подвійні зв'язки у такій кількості, при якому утвориться ароматична система. Кожний з вищевказаних гетероциклів у деяких випадках може бути далі анований з бензольним кільцем. Якщо не зазначене інше, то гетероарильні структури можуть, наприклад, нести один або декілька замісників. Подібна циклічна структура може бути з'єднана з молекулою через атом вуглецю або – при його наявності – через атом азоту. Як приклад п'яти- або шестичленних ароматичних гетероциклічних структур можна назвати наступні:



Як приклад 10-членних біциклічних гетероарильних структур можна назвати піролізин, індол, індолізин, ізоіндол, індазол, пурин, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензімідазол, бензофуран, бензотіофен, бензотіазол, бензоізоіазол, піридопіримідин, птеридин і піримідопіримідин. Під терміном "гетероарил" в особливо кращому варіанті мається на увазі піридинільна, піридазинільна, піримідинільна або піразильна група, кожна з яких одно- або двозаміщена однаковими або різними залишками R⁵, де має зазначені вище значення.

Під "галогеном" згідно з даним винаходом мається на увазі фтор, хлор, бром або йод. Якщо не зазначене інше, то фтор, хлор і бром є кращими галогенами.

Замісник R^a може являти собою фенільну або 1-фенілетильну групу, переважно фенільну групу, де фенільне ядро у кожному випадку заміщене залишками R¹-R³. В особливо кращому варіанті замісник R^a означає залишок, вибраний з групи, що включає 3-хлор-2-фторфеніл-, 3-хлор-4-фторфеніл-, 5-хлор-2-фторфеніл-, 2-фтор-3-метилфеніл-, 2-фтор-5-метилфеніл-, 4-фтор-3-метилфеніл- і 3-хлор-2-метилфеніл-. В найбільше кращому варіанті замісник R^a означає 3-хлор-2-фторфенільну групу.

Замісник R^b може являти собою водень або необов'язково заміщений залишок, вибраний з групи, що включає C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл- і C₃-C₆циклоалкіл- C₁-C₃алкіл, переважно водень і C₁-C₃алкіл, особливо переважно водень і метил.

Замісник R^c може являти собою водень або необов'язково заміщений залишок, вибраний з групи, що включає C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл-, C₃-C₆циклоалкіл- C₁-C₃алкіл, C₁-C₆алкіл-CO-, C₃-C₆циклоалкіл-CO-, C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₃алкіл-CO-, C₁-C₆алкіл-SO₂-, C₃-C₆циклоалкіл-SO₂-, C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₃алкіл-SO₂-, феніл-CO- і феніл-SO₂-, переважно водень і C₁-C₃алкіл, особливо переважно водень і метил.

Замісник R^d може являти собою водень, залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OH, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкіл-O-, заміщений 1-3 атомами фтору C₁-C₂алкіл-O-, C₃-C₇циклоалкіл-O-, C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₄алкіл-O-, тетрагідрофуран-3-іл-O-, тетрагідропіран-3-іл-O-, тетрагідропіран-4-іл-O-, тетрагідрофураніл-C₁-C₄алкіл-O- і тетрагідропіраніл-C₁-C₄алкіл-O-, R⁴-C₁-C₄алкіл-, де залишок R⁴ може бути приєднаний через будь-який C-атом алкільного залишку, R⁴-C₂-C₄алкіл-O-, де залишок R⁴ відділений від атома кисню щонайменше 2 C-атомами, або залишок, вибраний з групи, що включає піролідин-2-іл-C₁-C₄алкіл-O-, піролідин-3-іл-C₁-C₄алкіл-O-, піперидин-2-іл-C₁-C₄алкіл-O-, піперидин-3-іл-C₁-C₄алкіл-O-, піперидин-4-іл-C₁-C₄алкіл-O-, азепан-2-іл-C₁-C₄алкіл-O-, азепан-3-іл-C₁-C₄алкіл-O-, азепан-4-іл-C₁-C₄алкіл-O-, морфолін-2-іл-C₁-C₄алкіл-O-, морфолін-3-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 1-(C₁-C₃алкіл)піролідин-2-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 1-(C₁-C₃алкіл)піролідин-3-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 1-(C₁-C₃алкіл)піперидин-2-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 1-(C₁-C₃алкіл)піперидин-3-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 1-(C₁-C₃алкіл)піперидин-4-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 1-(C₁-C₃алкіл)азепан-2-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 1-(C₁-C₃алкіл)азепан-3-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 1-(C₁-C₃алкіл)азепан-4-іл-C₁-C₄алкіл-O-, 4-(C₁-C₃алкіл)морфолін-2-іл-C₁-C₄алкіл-O- і 4-(C₁-C₃алкіл)морфолін-3-іл-C₁-C₄алкіл-O-, а переважно означає C₁-C₃алкіл-O-, насамперед CH₃-O-, при цьому кожна із зазначених вище у визначенні залишку R^d піролідинільних, піперидинільних, азепан-1-ільних, піперазинільних, 1,4-діазепан-1-ільних, морфолінільних і 1,4-оксазепан-4-ільних груп додатково може бути заміщена однією або двома C₁-C₃алкільними групами й вищевказані фенільні групи одно- або двозаміщені залишками R⁵.

Замісник R¹ може являти собою водень, залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ і OH, або залишок, вибраний з групи, що включає C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкіл-O-, C₂-C₃алкеніл, C₂-C₃алкініл, феніл, феніл-O-, феніл-C₁-C₃алкіл-, феніл-C₁-C₃алкіл-O-, гетероарил, гетероарил-O-, гетероарил-C₁-C₃алкіл- і гетероарил-C₁-C₃алкіл-O, де вищевказані фенільні групи одно- або двозаміщені залишками R⁵, а переважно означає водень, фтор, хлор, бром або метил, особливо переважно водень, фтор, хлор або метил.

Замісник R² може являти собою водень, залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, NO₂, NH₂ і OH, або залишок, вибраний з групи, що включає C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкіл-O-, C₂-C₃алкеніл, C₂-C₃алкініл, феніл, феніл-O-, феніл-C₁-C₃алкіл-, феніл-C₁-C₃алкіл-O-, гетероарил, гетероарил-O-, гетероарил-C₁-C₃алкіл- і гетероарил-C₁-C₃алкіл-O, де вищевказані фенільні групи одно- або двозаміщені залишками R⁵, а переважно означає водень, фтор, хлор або метил, особливо переважно водень, фтор або хлор.

Замісник R³ може являти собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br і CH₃, а переважно означає водень.

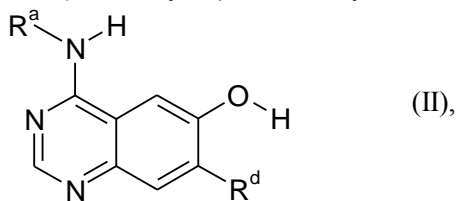
Замісник R⁴ може являти собою залишок, вибраний з групи, що включає OH, C₁-C₃алкіл-O-, C₃-C₆циклоалкіл-O-, NH₂, C₁-C₃алкіл-NH-, (C₁-C₃алкіл)₂N-, (2-метоксиетил)₂N-, піролідин-1-іл-, піперидин-1-іл-, азепан-1-іл-, морфолін-4-іл-, 1,4-оксазепан-4-іл-, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-іл-, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл-, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл-, піперазин-1-іл-, 4-(C₁-C₃алкіл)піперазин-1-іл-, 1,4-діазепан-1-іл-, 4-(C₁-C₃алкіл)-1,4-діазепан-1-іл-, HCO-NH-, C₁-C₄алкіл-CO-NH-, C₁-C₃алкіл-O-C₁-C₃алкіл-CO-NH-, C₁-C₄алкіл-O-CO-NH-, H₂NCONH-, C₁-C₃алкіл-NH-CO-NH-, (C₁-C₃алкіл)₂N-CONH-, піролідин-1-іл-CO-NH-, піперидин-1-іл-CO-NH-, піперазин-1-іл-CO-NH-, 4-(C₁-C₃алкіл)піперазин-1-іл-CO-NH-, морфолін-4-іл-CO-NH- і C₁-C₄алкіл-SO₂-NH-.

Замісник R⁵ може являти собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁-C₃алкіл-, C₁-C₃алкіл-O-, CHF₂, CF₃, -O-CHF₂ і -O-CF₃.

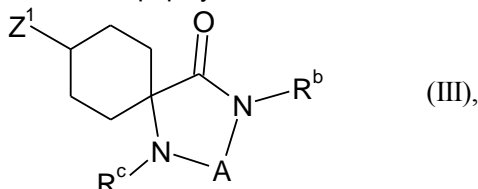
А може являти собою -CO- або -C₁-C₃алкілен-, переважно -CH₂CH₂-, при цьому -C₁-C₃алкілен- може бути одно-, дво-, трьох- або чотиризаміщений, переважно одно- або двозаміщений, залишком R⁶.

Замісник R⁶ може являти собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає OH, C₁-C₄алкіл і -O-C₁-C₄алкіл, а переважно означає метил. Особливо кращим значенням А є -CH₂CH₂-.

Способи одержання запропонованих у винаході сполук
 Сполуки загальної формули (I) можна одержувати, наприклад, такими способами.
 а) У цьому варіанті сполука загальної формули



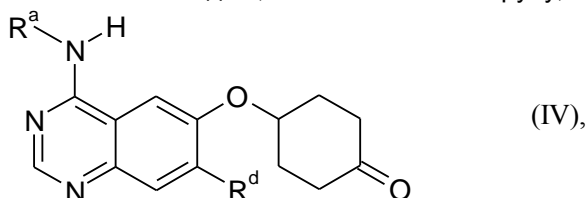
у якій R^a і R^d мають зазначені на початку опису значення, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули



у якій R^b , R^c і A мають зазначені на початку опису значення, а Z^1 означає вихідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, броду або йоду, сульфонілоксигрупа, наприклад, метансульфонілокси- або паратолуолсульфонілокси- група, або гідроксигрупа.

Взаємодію зі сполукою загальної формули (III), у якій Z^1 означає атом галогену або сульфонілоксигрупу, доцільно проводити у розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, ацетонітрил, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид або N-метилпіролідіон, переважно у присутності основи, такої як карбонат калію, карбонат цезію, гідроксид калію, трет-бутилат калію, гідрид натрію або N-етилдіізопропіламін, при температурі у межах від 20 до 160 °C, наприклад, при температурі у межах від 60 до 140 °C. Взаємодію зі сполукою загальної формули (III), у якій Z^1 означає гідроксигрупу, проводять у присутності зневоднювального засобу, переважно у присутності фосфіну й похідного азодикарбонової кислоти, наприклад, у присутності трифенілфосфіну й діетилового ефіру азодикарбонової кислоти, переважно у розчиннику, такому як метиленхлорид, ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, толуол або діетиловий ефір етиленгліколя, при температурі у межах від -50 до 150 °C, переважно, однак, при температурі у межах від -20 до 80 °C.

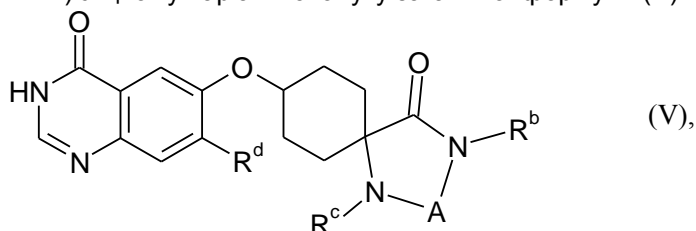
б) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій кожний з R^b і R^c означає атом водню, а A означає -CO- групу, сполуку загальної формули



у якій R^a і R^d мають зазначені на початку опису значення, піддають взаємодії з ціанідом лужного металу й карбонатом амонію.

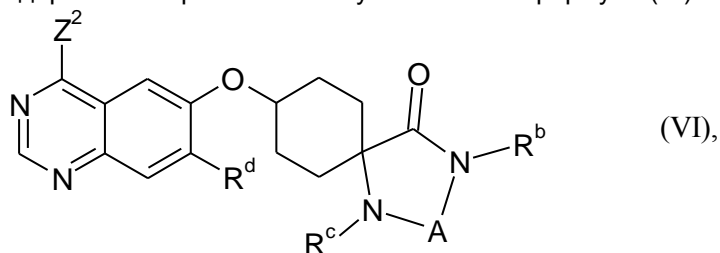
Зазначену реакцію проводять, наприклад, у розчиннику або суміші розчинників, таких як метанол, етанол, етанол/вода або ізопропанол, при температурі у межах від кімнатної до 120 °C. Іншу більше докладну інформацію про синтез гідантоїнів можна знайти, наприклад, у публікації Meusel M., Guetschow M., Organic Preparations and Procedures International, 36(5), 2004, сс. 391-443.

в) У цьому варіанті сполуку загальної формули (V)

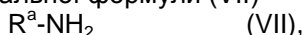


у якій R^b , R^c , R^d і A мають зазначені на початку опису значення, піддають взаємодії з галогенуючим агентом, наприклад, галогенангідридом кислоти, таким як тіонілхлорид,

тіонілбромід, трихлорид фосфору, пентахлорид фосфору або оксихлорид фосфору, з одержанням проміжної сполуки загальної формули (VI)



у якій R^b , R^c , R^d і A мають зазначені на початку опису значення, а Z^2 означає атом галогену, такий як атом хлору або броду, і потім цю проміжну сполуку піддають взаємодії зі сполукою загальної формули (VII)

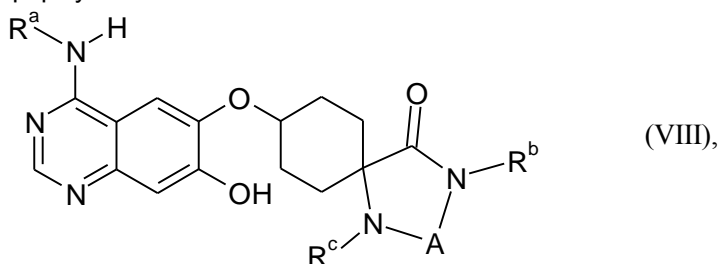


у якій R^a має зазначені на початку опису значення, або її солями.

Взаємодію з галогенуючим агентом при необхідності проводять у розчиннику, такому як метиленхлорид, хлороформ, ацетонітрил або толуол, і при необхідності у присутності основи, такої як N, N-діетиламінін, піридин, триетиламінін або N-етилдіізопропіламінін, при температурі у межах від 20 до 160 °C, переважно від 40 до 120 °C. Більше переважно, однак, проводити цю реакцію з використанням тіонілхлориду й каталітичних кількостей N, N-диметилформаміду при температурі кипіння реакційної суміші або ж з використанням оксихлориду фосфору в ацетонітрилі у присутності триетиламініну при температурі кипіння реакційної суміші. Взаємодію сполуки загальної формули (VI) зі сполукою загальної формули (VII) або її солями доцільно проводити у розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, ацетонітрил, 1,4-діоксан або N, N-диметилформамід, необов'язково у присутності основи, такої як карбонат калію, триетиламінін або N-етилдіізопропіламінін, при температурі у межах від 20 до 160 °C, переважно від 60 до 120 °C. Переважно, однак, проводити цю реакцію в ізопропанолі при температурі кипіння реакційної суміші.

Реакцію по перетворенню сполуки загальної формули (V) у сполуки загальної формули (I) можна також проводити методом однореакторного синтезу, наприклад, в ацетонітрилі у присутності триетиламініну.

г) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій R^d являє собою одну із зазначених на початку опису необов'язково заміщених алкілоксигруп, сполуку загальної формули



у якій R^a , R^b , R^c і A мають зазначені на початку опису значення, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули



у якій R^d означає залишок, вибраний з групи, що включає C_1 - C_4 алкіл, заміщений 1-3 атомами фтору C_1 - C_2 алкіл-, C_3 - C_7 циклоалкіл-, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкіл-, тетрагідрофуран-3-іл-, тетрагідропіран-3-іл-, тетрагідропіран-4-іл-, тетрагідрофураніл-, C_1 - C_4 алкіл- і тетрагідропіраніл- C_1 - C_4 алкіл-, R^4 - C_2 - C_4 алкіл-, де залишок R^4 відділений від Z^3 щонайменше 2 С-атомами, або залишок, вибраний з групи, що включає піролідін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-, піролідін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-, піперидин-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-, піперидин-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-, піперидин-4-іл- C_1 - C_4 алкіл-, азепан-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-, азепан-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-, азепан-4-іл- C_1 - C_4 алкіл-, морфолін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-, морфолін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піролідін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піролідін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піперидин-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піперидин-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піперидин-4-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)азепан-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)азепан-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)азепан-4-іл- C_1 - C_4 алкіл-, 4-(C_1 - C_3 алкіл)морфолін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл- і 4-(C_1 - C_3 алкіл)морфолін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-, а Z^3 означає вихідну групу, таку як атом галогену, алкілсульфонілокси-, арилсульфонілокси- або гідроксигрупа.

Якщо вихідна група являє собою атом галогену, наприклад, атом хлору, бром або йоду, або алкілсульфонілокси- або арилсульфонілоксигрупу, наприклад, метансульфонілокси- або паратолуолсульфонілоксигрупу, то реакцію переважно проводити у присутності органічної або неорганічної основи, такої як карбонат калію, карбонат цезію, гідроксид калію, гідрид натрію або

5

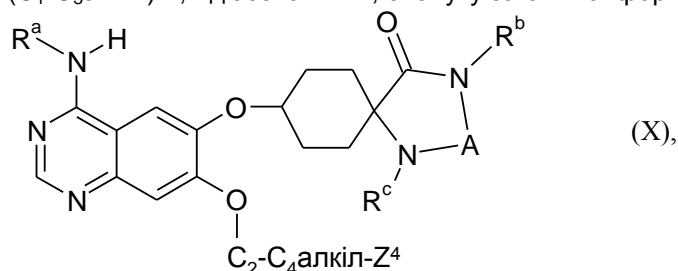
N-етилдіізопропіламін. Якщо ж вихідна група являє собою гідроксигрупу, то реакцію проводять у присутності зневоднювального засобу, переважно у присутності фосфіну й похідного азодикарбонової кислоти, наприклад, у присутності трифенілфосфіну й діетилового ефіру азодикарбонової кислоти.

10

д) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій R^d означає

15

R^d - C_2 - C_4 алкіл-О- групу, де залишок R^d відділений від атома кисню щонайменше двома 2 С-атомами й означає залишок, вибраний з групи, що включає NH_2 , C_1 - C_3 алкіл- NH -, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2N$ -, $(2$ -метоксіетил) $_2N$ -, піролідин-1-іл-, піперидин-1-іл-, азепан-1-іл-, морфолін-4-іл-, 1,4-оксазепан-4-іл-, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил-, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил-, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил-, піперазин-1-іл-, 4-(C_1 - C_3 алкіл)піперазин-1-іл-, 1,4-діазепан-1-іл- і 4-(C_1 - C_3 алкіл)-1,4-діазепан-1-іл, сполуку загальної формули



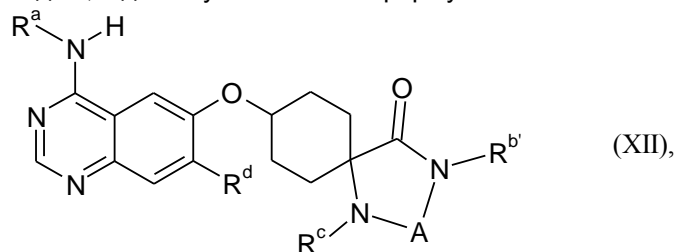
у якій R^a , R^b , R^c і А мають зазначені на початку опису значення, а Z^4 означає вихідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бром або йоду, або сульфонілоксигрупу, наприклад, метансульфонілокси- або паратолуолсульфонілокси- група, піддають взаємодії зі сполукою

20



де $R^{4'}$ має зазначені вище значення.

е) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій R^b означає атом водню, від сполуки загальної формули



25

у якій R^a , R^c , R^d і А мають зазначені на початку опису значення, а R^b означає захисну групу, наприклад, необов'язково заміщену бензильну групу, трет-бутильну групу або 2-(триметилсиліл)етильну групу, відщеплюють захисну групу.

30

Необов'язково заміщену бензильну групу відщеплюють, наприклад, шляхом гідрогенолізу, наприклад, дією водню у присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у придатному для цієї мети розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат або крижана оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як соляна кислота, при температурі у межах від 0 до 100 °С, переважно, однак, при температурі у межах від 20 до 60 °С, і при тиску водню у межах від 1 до 7 бар, переважно у межах від 3 до 5 бар. 2,4-Диметоксибензильну групу переважно відщеплювати, однак, у трифтороцтовій кислоті у присутності анізолу, тіоанізолу, пентаметилбензолу або триетилсилану.

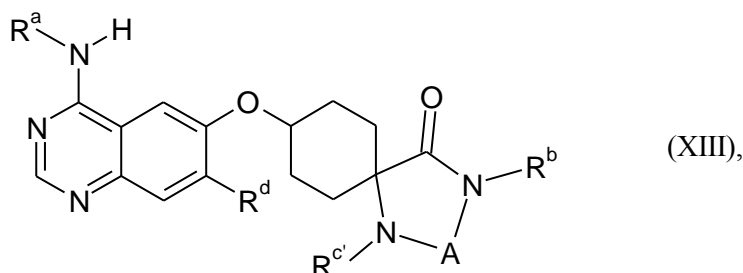
35

2-(Триметилсиліл)етильну групу відщеплюють, наприклад, шляхом обробки фторидами, такими як тетрабутиламонійфторид, необов'язково з використанням розчинника, такого як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан.

40

Інші прийнятні захисні групи й можливі способи їхнього введення й відщеплення описані, наприклад, у Theodora W. Greene і Peter G.M. Wuts у "Protective Groups in Organic Synthesis", вид-в Wiley-VCH, або у Philip Kocienski, Protecting Groups, 3-е вид., вид-в THIEME, 2004.

ж) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій R^c означає атом водню, від сполуки загальної формули



у якій R^a , R^b , R^d і A мають зазначені на початку опису значення, а $R^{c'}$ означає захисну групу, наприклад, необов'язково заміщену бензильну групу або формільну, ацетильну, трифторацетильну, метоксикарбонільну, етоксикарбонільну, трет-бутоксикарбонільну або бензилоксикарбонільну групу, відщеплюють захисну групу.

Захисну групу відщеплюють, наприклад, гідролітичним шляхом у водному розчиннику, наприклад, у воді, ізопропанолі/воді, оцтовій кислоті/воді, тетрагідрофурані/воді або 1,4-діоксані/воді, у присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, соляна кислота або сірчана кислота, або у присутності основи лужного металу, наприклад, гідроксиду натрію або гідроксиду калію, або апротонним шляхом, наприклад, у присутності йодтриметилсилану, при температурі у межах від 0 до 120 °С, переважно при температурі у межах від 10 до 100 °С.

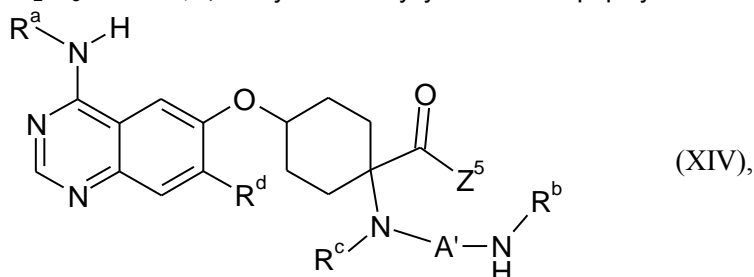
Однак необов'язково заміщену бензильну групу або бензилоксикарбонільну групу відщеплюють, наприклад, шляхом гідрогенолізу, наприклад, дією водню у присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у придатному для цієї мети розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат або крижана оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як соляна кислота, при температурі у межах від 0 до 100 °С, переважно, однак, при температурі у межах від 20 до 60 °С, і при тиску водню у межах від 1 до 7 бар, переважно у межах від 3 до 5 бар.

трет-Бутилоксикарбонільну групу переважно відщеплювати обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота або соляна кислота, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, 1,4-діоксан, метанол або діетиловий ефір.

Трифторацетильну групу переважно відщеплювати обробкою кислотою, такою як соляна кислота, необов'язково у присутності розчинника, такого як оцтова кислота, при температурі у межах від 50 до 120 °С, або обробкою розчином їдкого натру, необов'язково у присутності розчинника, такого як тетрагідрофуран, при температурі у межах від 0 до 50 °С.

Інші прийнятні захисні групи й можливі способи їхнього введення й відщеплення описані, наприклад, у Theodora W. Greene і Peter G.M. Wuts у "Protective Groups in Organic Synthesis", вид-в Wiley-VCH, або у Philip Kocienski, Protecting Groups, 3-е вид., вид-в THIEME, 2004.

з) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули (I), у якій A означає $-C_2-C_3$ алкілен-, циклізують сполуку загальної формули



у якій R^a , R^b , R^c і R^d мають зазначені на початку опису значення, A' означає $-C_2-C_3$ алкілен-, а Z^5 означає вихідну групу, таку як атом галогену, гідрокси- або алкілоксигрупа.

Якщо вихідна група являє собою гідроксигрупу, то реакцію проводять у присутності зневоднювального засобу, такого як N , N' -карбонілдіімідазол, N , N' -дициклогексилкарбодіімід, тетрафторборат O -(бензотриазол-1-іл)- N , N,N,N' -тетраметилуронія (ТБТУ) или гексафторфосфат O -(7-азабензотриазол-1-іл)- N , N,N',N' -тетраметилуронія (ГАТУ), переважно у розчиннику, такому як метиленхлорид, N , N -диметилдіформамід, ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або діетиловий ефір етиленгліколя, при температурі у межах від 50 до 100 °С, переважно, однак, при температурі у межах від 20 до 60 °С.

Якщо вихідна група являє собою атом галогену, то реакцію переважно проводити у присутності основи, такої як триетиламін, піридин або N -етилдіізопропіламін, переважно у розчиннику, такому як метиленхлорид, N , N -диметилформамід, ацетонітрил, тетрагідрофуран,

1,4-діоксан або діетиловий ефір етиленгліколя, при температурі у межах від -50 до 100 °С, переважно, однак, при температурі у межах від -20 до 60 °С.

Якщо ж вихідна група являє собою алкілоксигрупу, то реакцію проводять необов'язково у присутності основи, такої як карбонат калію, гідроксид натрію, триетиламін або N-етилдіізопропіламін, переважно у розчиннику, такому як метанол, етанол, ізопропанол, метиленхлорид, N, N-диметилформамід, ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або діетиловий ефір етиленгліколя, при температурі у межах від -50 до 120 °С, переважно, однак, при температурі у межах від 0 до 80 °С.

При одержанні запропонованим у винаході способом сполуки загальної формули (I), що містить аміно-, алкіламіно- або іміногрупу, таку сполуку можна шляхом ацилювання або сульфонування перевести у відповідну ацильну або сульфонільну сполуку загальної формули (I), використовуючи як агент ацилювання, наприклад, галогенангідриди карбонових кислот, ангідриди карбонових кислот і карбонові кислоти разом з активаторами, такими як N, N'-карбонілдіімідазол, N, N'-дициклогексилкарбодіімід або тетрафторборат O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N,N'-тетраметилуронія, а як агент сульфонування – сульфонілгалогеніди, і/або при одержанні сполуки загальної формули (I), що містить аміно-, алкіламіно- або іміногрупу, таку сполуку можна шляхом алкілювання або гідроалкілювання перевести у відповідну алکیلну сполуку загальної формули (I) і/або при одержанні сполуки загальної формули (I), що містить алкоксикарбонільну групу, таку сполуку можна шляхом розщеплення складного ефіру перевести у карбонову кислоту й/або при одержанні сполуки загальної формули (I), що містить алкоксикарбонільну групу, таку сполуку можна взаємодією з аміном перевести у карбоксамідне похідне й/або при одержанні сполуки загальної формули (I), що містить карбоксигрупу, таку сполуку можна взаємодією з аміном перевести у карбоксамідне похідне.

При проведенні описаних вище реакцій можливо присутні реакційноздатні групи, такі як гідрокси-, аміно-, алкіламіно- або іміногрупи, можна захищати на час протікання реакції звичайними захисними групами й знову відщеплювати їх по завершенні реакції.

Як приклад захисної групи для гідроксигрупи можна назвати триметилсилільну, ацетильну, тритильну, бензильну або тетрагідропіранільну групу.

Як приклад захисної групи для аміно-, алкіламіно- або іміногрупи можна назвати формільну, ацетильну, трифторацетильну, етоксикарбонільну, трет-бутоксикарбонільну, бензилоксикарбонільну, бензильну, метоксибензильну або 2,4-диметоксибензильну групу.

Захисну групу, що використовувалася на час протікання реакції, надалі при необхідності відщеплюють, наприклад, гідролітичним шляхом у водному розчиннику, наприклад, у воді, ізопропанолі/воді, оцтовій кислоті/воді, тетрагідрофурані/воді або 1,4-діоксані/воді, у присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, соляна кислота або сірчана кислота, або у присутності основи лужного металу, наприклад, гідроксиду натрію або гідроксиду калію, або апротонним шляхом, наприклад, у присутності йодтриметилсилану, при температурі у межах від 0 до 120 °С, переважно при температурі у межах від 10 до 100 °С.

Однак бензильну, метоксибензильну або бензилоксикарбонільну групу відщеплюють, наприклад, шляхом гідрогенолізу, зокрема дією водню у присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у придатному для цієї мети розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат або крижана оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як соляна кислота, при температурі у межах від 0 до 100 °С, переважно, однак, при температурі у межах від 20 до 60 °С, і при тиску водню від 1 до 7 бар, але переважно від 3 до 5 бар. 2,4-Диметоксибензильну групу переважно відщеплювати, однак, у трифтороцтовій кислоті у присутності анізолу, тіоанізолу, пентаметилбензолу або триетилсилану.

трет-Бутильну або трет-бутилоксикарбонільну групу переважно відщеплювати обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота або соляна кислота, або обробкою йодтриметилсиланом, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, 1,4-діоксан, метанол або діетиловий ефір.

Трифторацетильну групу переважно відщеплювати обробкою кислотою, такою як соляна кислота, необов'язково у присутності розчинника, такого як оцтова кислота, при температурі у межах від 50 до 120 °С, або обробкою розчином їдкого натру, необов'язково у присутності розчинника, такого як тетрагідрофуран або метанол, при температурі у межах від 0 до 50 °С.

Інші прийнятні захисні групи й можливі способи їхнього введення й відщеплення описані, наприклад, у Theodora W. Greene і Peter G.M. Wuts у "Protective Groups in Organic Synthesis", вид-в Wiley-VCH, або у Philip Kocienski, Protecting Groups, 3-е вид., вид-в THIEME, 2004.

Крім цього отримані сполуки загальної формули (I) можна розділяти, як уже вказувалося вище, на їх енантіомери й/або діастереомери. Так, наприклад, цис-/транс- суміші можна

розділяти на їх індивідуальні цис- і транс-ізомери, а сполуки з щонайменше одним оптично активним атомом вуглецю можна розділяти на їх енантіомери.

Так, зокрема, отримані цис-/транс-суміші можна розділяти шляхом хроматографії на їх індивідуальні цис- і транс-ізомери, отримані сполуки загальної формули (I), які утворюються у вигляді рацематів, можна розділяти відомими способами (див. N.L. Allinger і E.L. Eliel, "Topics in Stereochemistry", вид-в Wiley Interscience, 1971, т. 6) на їхні оптичні антиподи, а сполуки загальної формули (I) з щонайменше 2 асиметричними атомами вуглецю можна на основі розходжень їхніх фізико-хімічних властивостей розділяти відомими способами, наприклад, хроматографією й/або фракційною кристалізацією, на їх діастереомери, які при їхньому утворенні у рацемічній формі надалі можна розділяти, як це описано вище, на енантіомери.

Енантіомери переважно розділяти шляхом колоночного поділу на хіральних фазах або шляхом перекристалізації з оптично активного розчинника або взаємодією з оптично активною речовиною, що з рацемічною сполукою утворить солі або похідні, такі як складні ефіри або аміді, насамперед взаємодією з кислотами та їхніми активованими похідними або спиртами, і поділом отриманої у результаті суміші діастереомерних солей або похідних, наприклад, на основі розходжень в їхній розчинності, при цьому з чистих діастереомерних солей або похідних можна вивільняти вільні антиподи дією придатного для цієї мети засобу. Як приклад найбільше часто використовуваних у вищевказаних потребах оптично активних кислот можна назвати D- і L-форми винної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, діортотолілвинної кислоти, яблучної кислоти, мигдальної кислоти, камфорсульфонові кислоти, глютамінової кислоти, аспарагінової кислоти або хінної кислоти. Як приклад оптично активного спирту можна назвати (+)- або (-)-ментол, а як приклад оптично активного ацильного залишку в амідах можна назвати (+)- або (-)-ментилоксикарбоніл.

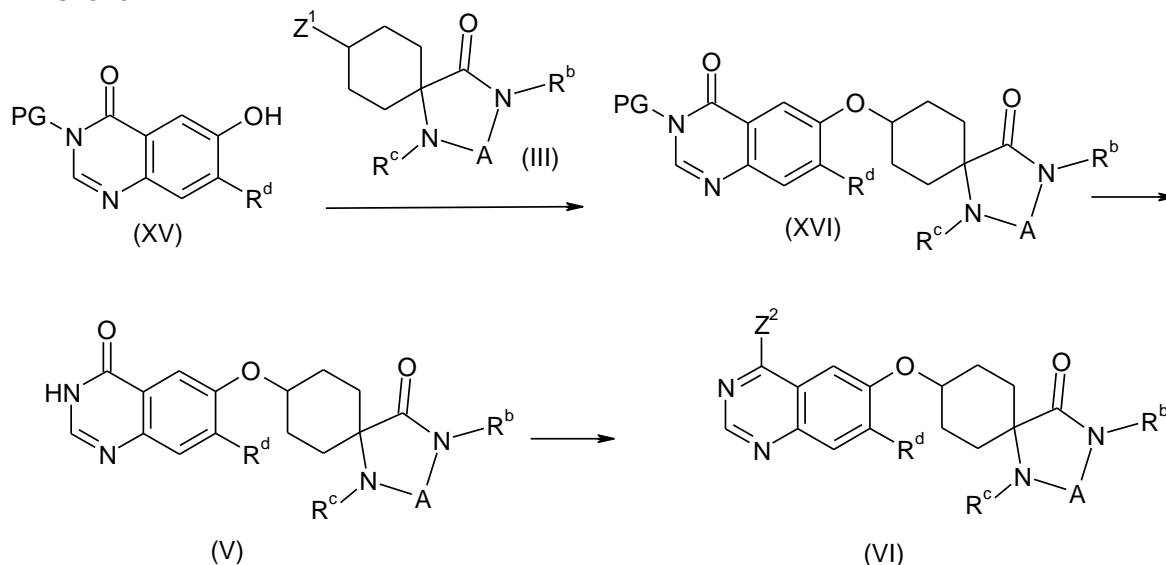
Отримані сполуки формули (I) можна, крім того, переводити в їхні солі, насамперед для фармацевтичного застосування - в їх фізіологічно сумісні солі, з неорганічними або органічними кислотами або основами. Як приклад придатних для цієї мети кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, паратолуолсульфонову кислоту, фосфорну кислоту, фумарову кислоту, бурштинову кислоту, бензойну кислоту, саліцилову кислоту, мигдальну кислоту, молочну кислоту, малонову кислоту, лимонну кислоту, L-яблучну кислоту, L-винну кислоту або малеїнову кислоту. Як приклад придатних для застосування у зазначених потребах основ можна назвати їдкий натр, їдке калі, гідроксид кальцію, діетаноламін або N-метил-D-глюкамін.

Використовувані в якості вихідних сполуки загальних формул (II)-(XIV) почасти відомі з літератури або їх можна одержувати відомими з літератури способами (див. приклади I-XII) або описаними вище способами, при необхідності з додатковим введенням захисних груп.

Стандартні способи одержання вихідних сполук описані, наприклад, у Michael B. Smith і Jerry March у "March's Advanced Organic Chemistry", вид-в Wiley-VCH, або у "Science of Synthesis/Houben-Weyl", вид-в Thieme.

Сполуки загальних формул (V) і (VI) можна одержувати, наприклад, наступним шляхом.

Схема 1



Вихідну сполуку загальної формули (XV), у якій PG означає захисну групу, таку, наприклад, як бензил, 4-метоксибензил або 2,4-диметоксибензил, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули (III) аналогічно описаному вище варіанту а) з одержанням сполуки загальної формули (XVI). Сполуки загальної формули (XVI) відомі з літератури (див., наприклад, WO 2004/108664 або WO 2007/003486) або їх можна одержувати відомими з літератури способами.

Захисну групу PG, коли вона являє собою бензил, відщеплюють від сполуки загальної формули (XVI) з одержанням сполуки загальної формули (V), наприклад, дією водню у присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі (наприклад, аналогічно прикладу XI). Захисну групу PG, коли вона являє собою 4-метоксибензил або 2,4-диметоксибензил, можна також відщеплювати окисним шляхом (наприклад, дією гексаніtratoцерата(IV) амонію або 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону) або обробкою кислотами (наприклад, трифтороцтової кислоти у присутності анізолу, тіоанізолу, пентаметилбензолу або триетилсилану).

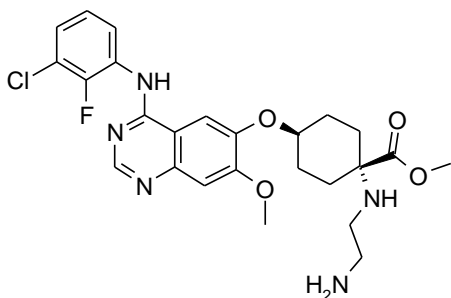
Потім сполуку загальної формули (V) можна описаним вище у варіанті в) способом перевести у сполуку загальної формули (VI). R^b , R^c , R^d , A, Z^1 і Z^2 у сполуках, наведених на схемі 1, мають ті ж значення, що й зазначені вище.

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули (I) і їх фізіологічно сумісні солі мають, як вже вказувалося на початку опису, цінні фармакологічні властивості, насамперед інгібуючу дію на опосередковувану рецептором епідермального фактора росту (EGF-R) трансдукцію сигналів, що може проявлятися, наприклад, у придушенні зв'язування лігандів, придушенні димеризації рецепторів або інгібуванні самої тирозинкінази. Крім цього існує також можливість блокувати передачу сигналів компонентам, розташованим на більше глибокому рівні.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах, що не обмежують його обсяг.

Одержання вихідних сполук

Приклад I: Метильовий ефір транс-1-(2-аміноетиламіно)-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти



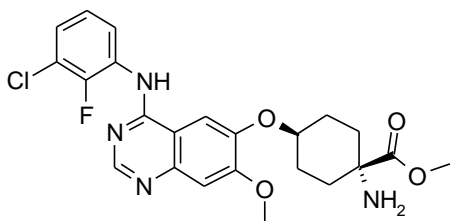
До 1,60 г метилового ефіру транс-1-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетиламіно)-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти у 13 мл метиленхлориду додають 3,30 мл трифтороцтової кислоти. Далі реакційну суміш протягом трьох годин перемішують при кімнатній температурі, після чого знову додають 1 мл трифтороцтової кислоти. Після закінчення наступної години реакція повністю завершується, після чого реакційну суміш концентрують, залишок розчиняють у метиленхлориді й невеликій кількості метанолу й підлюговують 10 %-им розчином карбонату калію. Органічну фазу відокремлюють, а водну фазу екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію й концентрують.

Вихід: 1,30 г (97 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=518, 520 [M+H]^+$.

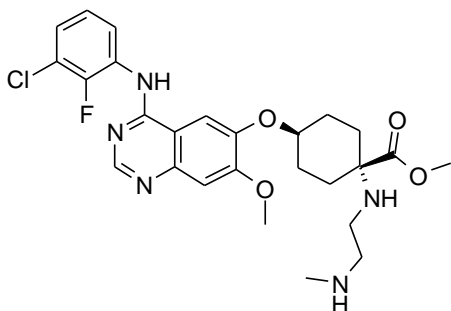
Аналогічно прикладу I одержують наступні сполуки:

(1) Метильовий ефір транс-1-аміно-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти



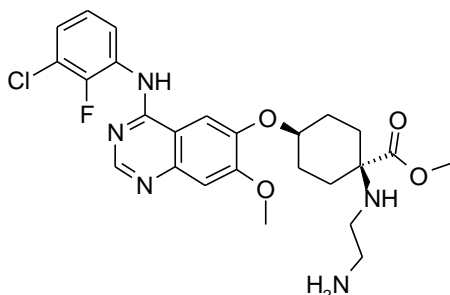
Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=475, 477 [M+H]^+$.

(2) Метильовий ефір транс-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1-(2-метиламіноетиламіно)циклогексанкарбонової кислоти

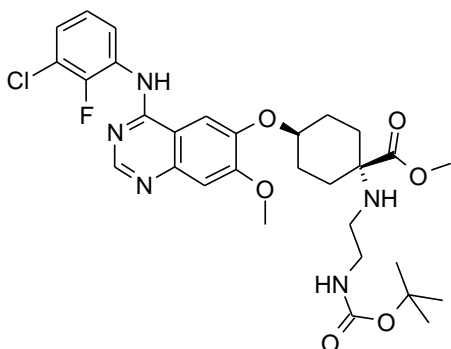


Мас-спектр (ESI⁺): m/z=532, 534 [M+H]⁺.

5 (3) Метильовий ефір цис-1-(2-аміноетиламіно)-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти



Приклад II: Метильовий ефір транс-1-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетиламіно)-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти



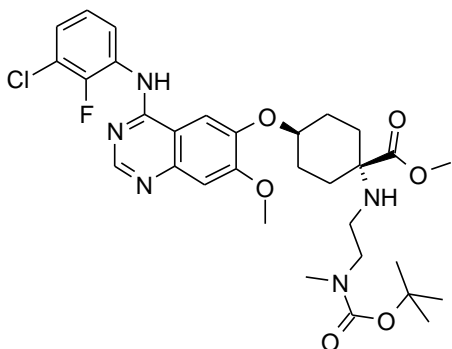
10 До 1,20 г метилового ефіру транс-1-аміно-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти у 40 мл тетрагідрофурану в атмосфері аргону додають 0,44 г N-трет-бутоксикарбоніл-2-аміноацетальдегіду. Потім додають 0,18 мл крижаної оцтової кислоти й 0,80 г триацетоксиборогідриду натрію й реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. Оскільки реакція завершується ще не повністю, ще двічі додають по 90 мг N-трет-бутоксикарбоніл-2-аміноацетальдегіду й по 200 мг триацетоксиборогідриду натрію. Після перемішування протягом наступної ночі при кімнатній температурі реакція завершується повністю. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і змішують з розчином їдкого натру. Органічну фазу відокремлюють, а водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію й концентрують. Сирий продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Значення R_f: 0,35 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований аміак у співвідношенні 90:10:1).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=618, 620 [M+H]⁺.

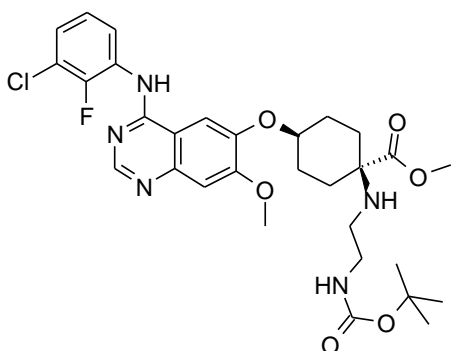
Аналогічно прикладу II одержують наступні сполуки:

(1) Метилловий ефір транс-1-[2-(N-трет-бутоксикарбоніл-N-метиламіно)етиламіно]-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксизіназолін-6-ілокси] циклогексанкарбонової кислоти



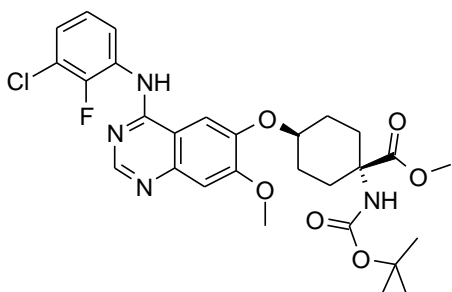
Мас-спектр (ESI⁺): m/z=632, 634 [M+H]⁺.

5 (2) Метилловий ефір цис-1-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетиламіно)-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксизіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти



Мас-спектр (ESI⁺): m/z=618, 620 [M+H]⁺.

10 Приклад III: Метилловий ефір транс-1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксизіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти

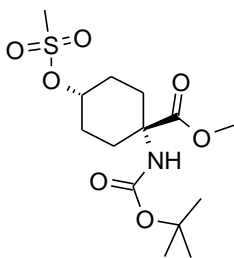


Суміш із 3,30 г 4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксизіназолін-6-олу у 23 мл N, N-диметилформаміду нагрівають до 50 °С. Потім додають 2,30 г карбонату калію й 4,40 г метилового ефіру цис-1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метансульфонілоксициклогексанкарбонової кислоти. Далі реакційну суміш нагрівають до 80 °С і залишають перемішуватися на ніч при цій температурі. Після цього знову додають 1,00 г метилового ефіру цис-1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метансульфонілоксициклогексанкарбонової кислоти і 0,90 г карбонату калію. Після витримки протягом наступних чотирьох годин при 80 °С реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом і декілька разів промивають водою. Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію й концентрують. Залишок у колбі очищають хроматографією на силікагелевій колонці, елюючи сумішшю метиленхлорид/метанол/концентрований аміак (у співвідношенні 98:2:0,1 > 8:2:0,1).

Вихід: 5,50 г (93 % від теорії).

25 Мас-спектр (ESI⁺): m/z=575, 577 [M+H]⁺.

Приклад IV: Метилловий ефір цис-1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метансульфонілоксициклогексанкарбонової кислоти



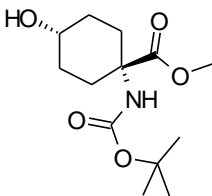
До 4,39 г метилового ефіру цис-1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-гідроксициклогексанкарбонової кислоти і 2,80 мл триетиламіну у 45 мл метиленхлориду при охолодженні крижаною лазнею повільно по краплях додають 1,40 мл хлорангідриду метансульфонової кислоти, підтримуючи при цьому температуру нижче 10 °С. Після цього реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури й залишають перемішуватися на ніч. Далі додають 20 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, фази розділяють і водну фазу екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію й концентрують, одержуючи як залишок грузле масло. Сирий продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 5,44 г (96 % від теорії).

Значення R_f : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5).

Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=352$ [M+H]⁺.

Приклад V: Метильовий ефір цис-1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-гідроксициклогексанкарбонової кислоти

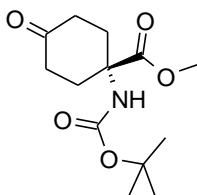


4,50 г метилового ефіру 1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксоциклогексанкарбонової кислоти у 45 мл тетрагідрофурану в атмосфері аргону змішують з 6 мл води й 630 мг борогідриду натрію. Далі реакційну суміш протягом двох годин перемішують при кімнатній температурі, після чого розбавляють діетиловим ефіром, змішують з 1н. соляною кислотою й ретельно розмішують. Органічну фазу відокремлюють, промивають 10 %-им розчином карбонату калію й насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію й концентрують. Таким шляхом як залишок одержують безбарвне масло, що повільно кристалізується протягом ночі.

Вихід: 4,39 г (97 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=274$ [M+H]⁺.

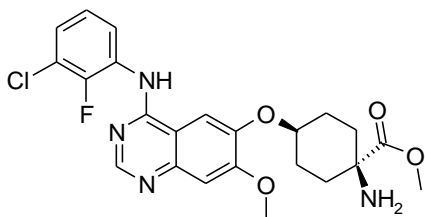
Приклад VI: Метильовий ефір 1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксоциклогексанкарбонової кислоти



До 4,65 г 1-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксоциклогексанкарбонової кислоти у 45 мл N, N-диметилформаміду додають 3,90 г карбонату калію й 1,30 мл метилйодиду й реакційну суміш протягом трьох годин перемішують при кімнатній температурі. Потім розчинник відганяють на роторному випарнику й залишок розподіляють між 10 %-им розчином карбонату калію й діетиловим ефіром. Водну фазу відокремлюють, екстрагують діетиловим ефіром, об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію й концентрують. Таким шляхом як залишок одержують безбарвне масло, що повільно кристалізується.

Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=272$ [M+H]⁺.

Приклад VII: Метильовий ефір цис-1-аміно-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксиназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти

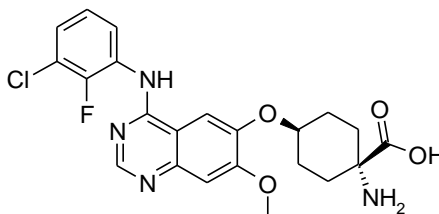
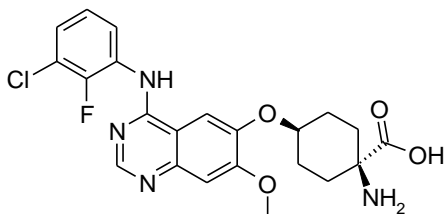


1,95 г цис/транс-1-аміно-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти розчиняють у невеликій кількості метанолу й при охолодженні крижаною лазнею по краплях додають до розчину 700 мкл тіонілхлориду у 20 мл метанолу. Далі реакційну суміш при перемішуванні залишають на ніч нагріватися до кімнатної температури, після чого ще протягом 2 год. нагрівають зі зворотним холодильником. Оскільки реакція не спостерігається, реакційну суміш охолоджують, при охолодженні крижаною лазнею змішують ще з 700 мкл тіонілхлориду й знову нагрівають зі зворотним холодильником протягом 8 год. Оскільки після охолодження до кімнатної температури реакція усе ще завершується не повністю, при охолодженні крижаною лазнею знову додають 700 мкл тіонілхлориду. Через 4-годинні нагрівання зі зворотним холодильником реакція завершується повністю, після чого розчинник відганяють на роторному випарнику. Залишок у колбі розподіляють між метиленхлоридом і 10 %-им розчином карбонату калію. Водну фазу відокремлюють і екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію й концентрують. Залишок у колбі хроматографують на колонці зі зверненою фазою, використовуючи суміш ацетонітрил/вода/аміак в якості елюента, що дозволяє розділити цис- і транс-сполуки.

Вихід: 330 мг (16 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=475, 477 [M+H]⁺.

Приклад VIII: цис/транс-1-аміно-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонова кислота

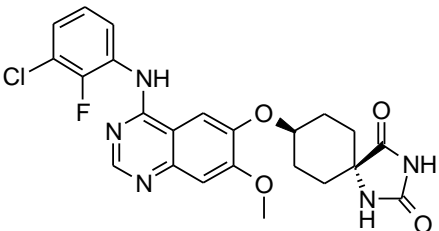
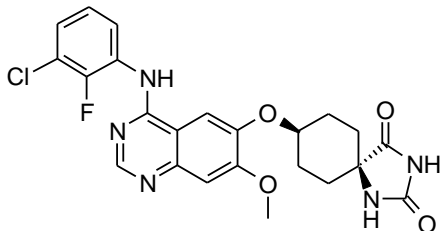


Суміш із 3,00 г син/анти-8-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1,3-діазаспіро[4.5]декан-2,4-діону й 30 мл 2н. розчину їдкого натру нагрівають до 135 °С з витримкою при цій температурі й при перемішуванні протягом приблизно 25 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш нейтралізують соляною кислотою. Потім воду відганяють у вакуумі на роторному випарнику, що супроводжується утворенням осаду, який відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать. Отриманий таким шляхом сирий продукт без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Вихід: 1,95 г (69 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=461, 463 [M+H]⁺.

Приклад IX: син/анти-8-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1,3-діазаспіро[4.5]декан-2,4-діон



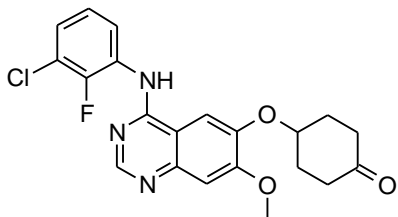
Суспензію 3,00 г 4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанону у 30 мл 60 %-ого водного етанолу змішують з 2,10 г карбонату амонію й 470 мг ціаніду калію й реакційну суміш протягом 2 год. нагрівають зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури знову додають 0,50 г карбонату амонію й 100 мг ціаніду калію й реакційну суміш ще протягом 2 год. нагрівають зі зворотним холодильником. Після цього суміш

залишають на ніч охолоджуватися до кімнатної температури, що супроводжується утворенням світлого осаду. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають водою й сушать.

Вихід: 3,05 г (87 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=486, 488 [M+H]⁺.

5 Приклад X: 4-[4-(3-Хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанон



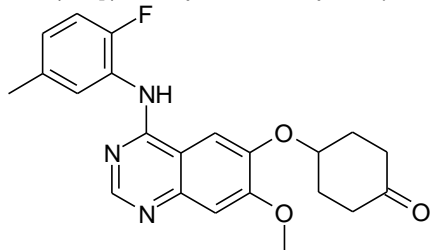
До 6,50 г 6-(1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-илокси)-7-метокси-3H-хіназолін-4-ону у 65 мл ацетонітрилу в атмосфері аргону по краплях додають 3,25 мл оксихлориду фосфору. Далі реакційну суміш нагрівають до 40 °С, по краплях змішують з 5,00 мл триетиламіну й протягом 2 год. нагрівають зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури додають 1,40 мл триетиламіну й 2,60 мл 3-хлор-2-фтораніліну у вигляді розчину у 5 мл ацетонітрилу й реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при 40 °С. Потім знову по краплях додають 0,70 мл 3-хлор-2-фтораніліну, розчиненого у 2 мл ацетонітрилу, і реакційну суміш перемішують протягом наступних 10 год. Після охолодження до кімнатної температури осад, що утворився, відокремлюють вакуум-фільтрацією, розчиняють його в 1н. соляній кислоті, змішують з 6н. розчином соляної кислоти в ізопропанолі й перемішують при кімнатній температурі до повного розщеплення кетала. Осад, що утворився, відокремлюють вакуум-фільтрацією й змішують з метиленхлоридом і 1н. розчином їдкого натру. Водну фазу відокремлюють, екстрагують метиленхлоридом, об'єднані екстракти концентрують і залишок у колбі кристалізують додаванням діізопропілового ефіру.

Вихід: 5,90 г (73 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=416, 418 [M+H]⁺.

Аналогічно прикладу X одержують наступні сполуки:

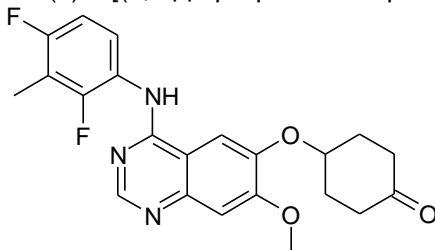
1) 4-[(2-Фтор-5-метилфеніл)аміно]-6-(4-оксоциклогексилокси)-7-метоксихіназолін



25

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=396 [M+H]⁺.

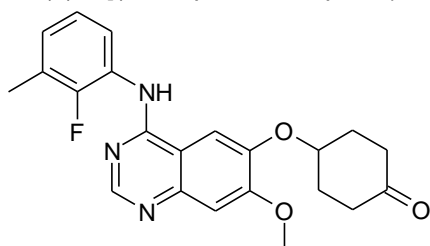
(2) 4-[(2,4-Дифтор-3-метилфеніл)аміно]-6-(4-оксоциклогексилокси)-7-метоксихіназолін



30

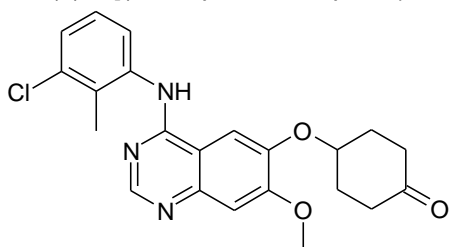
Мас-спектр (ESI⁺): m/z=414 [M+H]⁺.

(3) 4-[(2-Фтор-3-метилфеніл)аміно]-6-(4-оксоциклогексилокси)-7-метоксихіназолін



Мас-спектр (ESI⁺): m/z=396 [M+H]⁺.

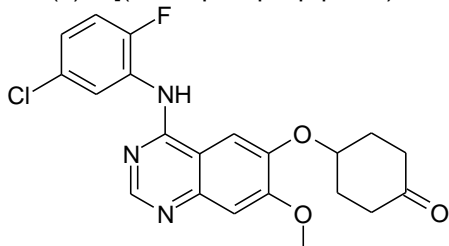
(4) 4-[(3-Хлор-2-метилфеніл)аміно]-6-(4-оксоциклогексилокси)-7-метоксихіназолін



5

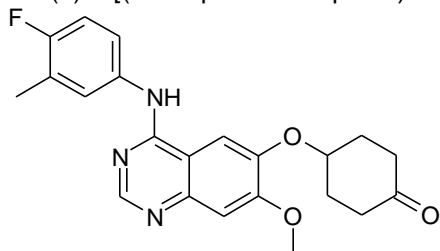
Мас-спектр (ESI⁺): m/z=412, 414 [M+H]⁺.

(5) 4-[(5-Хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(4-оксоциклогексилокси)-7-метоксихіназолін



Мас-спектр (ESI⁺): m/z=416, 418 [M+H]⁺.

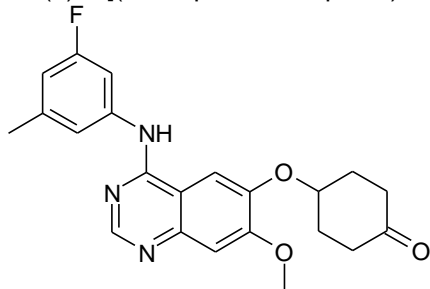
(6) 4-[(4-Фтор-3-метилфеніл)аміно]-6-(4-оксоциклогексилокси)-7-метоксихіназолін



10

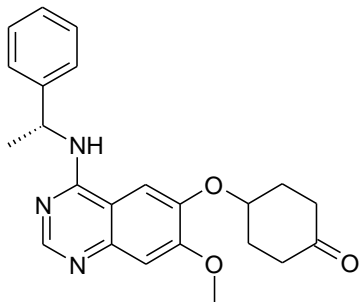
Мас-спектр (ESI⁺): m/z=396 [M+H]⁺.

(7) 4-[(3-Фтор-5-метилфеніл)аміно]-6-(4-оксоциклогексилокси)-7-метоксихіназолін



Мас-спектр (ESI⁺): m/z=396 [M+H]⁺.

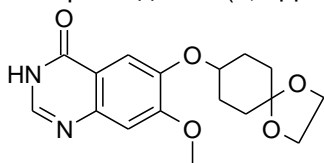
(8) (R)-4-[(1-Фенілетил)аміно]-6-(4-оксоциклогексилокси)-7-метоксихіназолін



15

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=392 [M+H]⁺.

Приклад XI: 6-(1,4-Діоксаспіро[4.5]дец-8-илокси)-7-метокси-3Н-хіназолін-4-он

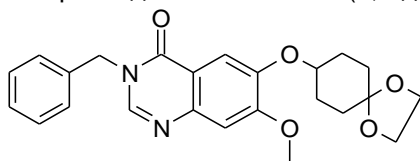


27,20 г 3-бензил-6-(1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-илокси)-7-метокси-3Н-хіназолін-4-ону розчиняють у 270 мл крижаної оцтової кислоти, змішують з 2,70 г паладія на активованому вугіллі (10 %-ого) і гідрують при 60 °С до припинення поглинання водню. Потім крижану оцтову кислоту відганяють на роторному випарнику й після цього упарюють з толуолом. Залишок у колбі змішують з водою й підлюговують насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Осад, що утворився, відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать.

Вихід: 20,30 г (95 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=333 [M+H]⁺.

Приклад XII: 3-Бензил-6-(1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-илокси)-7-метокси-3Н-хіназолін-4-он



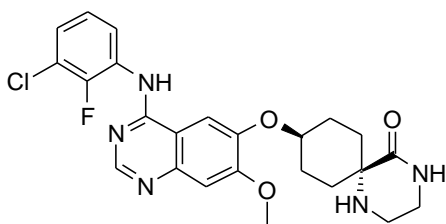
20,00 г 3-бензил-6-гідрокси-7-метокси-3Н-хіназолін-4-ону у 150 мл N, N-диметилформаміду нагрівають до 50 °С, після чого додають 16,00 г карбонату калію й 20,00 г 1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-илового ефіру метансульфонової кислоти й реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при 80 °С. Після цього знову додають 6,00 г карбонату калію й 8,00 г 1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-илового ефіру метансульфонової кислоти й суміш перемішують ще протягом 4 год. при 80 °С. Протягом наступних 24 год. порціями ще додають у цілому 6,00 г карбонату калію й 10,00 г 1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-илового ефіру метансульфонової кислоти до повного завершення реакції. Після охолодження до кімнатної температури дуже повільно при перемішуванні по краплях додають у цілому 450 мл води, що супроводжується утворенням осаду, який відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають водою й сушать.

Вихід: 27,20 г (91 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=423 [M+H]⁺.

Одержання кінцевих сполук

Приклад 1: анти-9-[4-(3-Хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1,4-діазаспіро[5.5]ундекан-5-он



До 1,30 г метилового ефіру транс-1-(2-аміноетиламіно)-4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанкарбонової кислоти у 14 мл метанолу додають 1,30 мл 4н. розчину їдкого натру й реакційну суміш протягом трьох годин перемішують при кімнатній температурі. Після цього розчинник відганяють у вакуумі на роторному випарнику. Залишок у колбі очищають хроматографією на силікагелевій колонці, використовуючи суміш метиленхлорид/метанол/концентрований аміак (у співвідношенні 98:2:0,1 > 8:2:0,1) в якості елюента. Фракції, що містять продукт, концентрують і розмішують з діізопропіловим ефіром. Твердий залишок відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать.

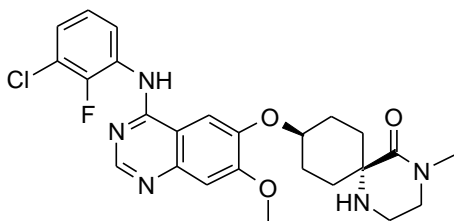
Вихід: 700 мг (57 % від теорії).

Значення R_f: 0,30 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований аміак у співвідношенні 90:10:1).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=486, 488 [M+H]⁺.

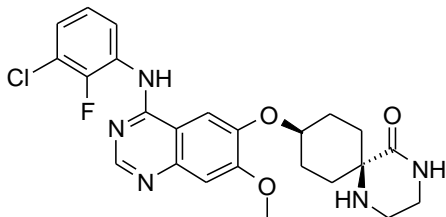
Аналогічно прикладу 1 одержують наступні сполуки:

(1) анти-9-[4-(3-Хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-4-метил-1,4-діазаспіро[5.5]ундекан-5-он



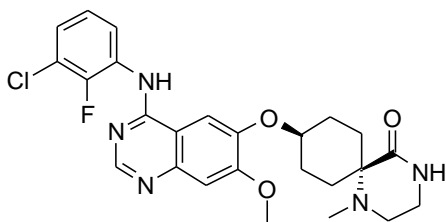
Мас-спектр (ESI⁺): m/z=500, 502 [M+H]⁺.

5 (2) син-9-[4-(3-Хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1,4-діазаспіро[5.5]ундекан-5-он



Мас-спектр (ESI⁺): m/z=486, 488 [M+H]⁺.

10 Приклад 2: анти-9-[4-(3-Хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1-метил-1,4-діазаспіро[5.5]ундекан-5-он



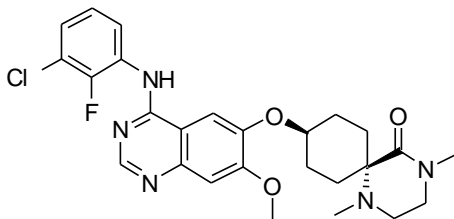
15 До 400 мг анти-9-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1,4-діазаспіро[5.5]ундекан-5-ону у 12 мл тетрагідрофурану додають 125 мкл 37 %-ого водяного розчину формальдегіду, а потім 50 мкл крижаної оцтової кислоти й 280 мг триацетоксиборогідриду натрію. Далі реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при кімнатній температурі, після чого розбавляють етилацетатом, змішують з 1н. розчином їдконого натру й розмішують. Органічну фазу відокремлюють, промивають водою й насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію й концентрують. Залишок у колбі очищають хроматографією на силікагелевій колонці, використовуючи суміш метиленхлорид/метанол/концентрований аміак (у співвідношенні 99:1:0,2 > 8:2:0,1) в якості елюента. Сирий продукт розмішують з метанолом, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать.

Вихід: 230 мг (56 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=500, 502 [M+H]⁺.

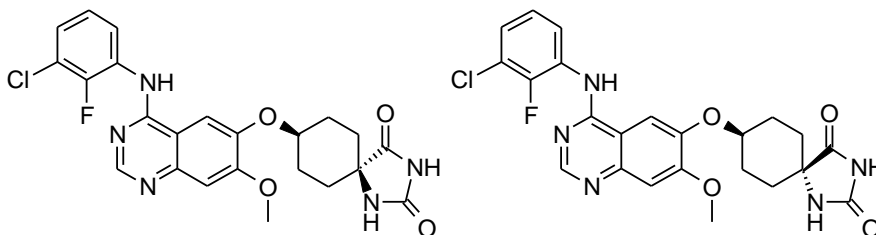
25 Аналогічно прикладу 2 одержують наступні сполуки:

(1) анти-9-[4-(3-Хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1,4-диметил-1,4-діазаспіро[5.5]ундекан-5-он



Мас-спектр (ESI⁺): m/z=514, 516 [M+H]⁺.

Приклад 3: син/анти-8-[4-(3-Хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]-1,3-діазаспіро[4.5]декан-2,4-діон



Суспензію 3,00 г 4-[4-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-7-метоксихіназолін-6-ілокси]циклогексанону у 30 мл 60 %-ого водного етанолу змішують з 2,10 г карбонату амонію й 470 мг ціаніду калію й реакційну суміш протягом 2 год. нагрівають зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури знову додають 0,50 г карбонату амонію й 100 мг ціаніду калію й реакційну суміш протягом наступних 2 год. нагрівають зі зворотним холодильником. Потім суміш залишають на ніч охолоджуватися до кімнатної температури, що супроводжується утворенням світлого осаду. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають водою й сушать.

Вихід: 3,05 г (87 % від теорії).

Мас-спектр (ESI⁺): m/z=486, 488 [M+H]⁺.

Біологічний дослід

Біологічні властивості нових сполук досліджують, наприклад, за описаною нижче методикою.

Інгібуючу дію запропонованих у винаході сполук на опосередковану рецептором EGF-R передачу сигналів можна підтвердити, наприклад, у дослідях на клітинах, які експресують людський рецептор EGF-R і виживаність і проліферація яких залежать від стимуляції фактором EGF, відповідно фактором TGF-альфа. У дослідях використовують лінію мишачих кровотворних клітин, яким шляхом їхньої генетичної модифікації надають здатність експресувати функціональний людський рецептор EGF-R. Проліферацію клітин такої лінії можна тому стимулювати фактором EGF.

Досліди проводять наступним чином.

Клітини культивують у середовищі RPMI 1640. Проліферацію клітин стимулюють людським фактором EGF (фірма Promega) у концентрації 20 нг/мл. Для дослідження інгібуючої активності запропонованих у винаході сполук їх розчиняють у 100 %-ому диметилсульфоксиді (ДМСО) і у різних розведеннях додають до культур клітин при максимальній концентрації ДМСО, рівній 1 %. Культури клітин інкубують протягом 48 год. при 37 °С.

Для визначення інгібуючої активності запропонованих у винаході сполук за допомогою системи Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (фірма Promega) вимірюють відносну кількість клітин в одиницях оптичної щільності (ОЩ). Відносну кількість клітин розраховують у відсотковому відношенні до кількості контрольних клітин і визначають концентрацію діючої речовини, при якій вона інгібує проліферацію клітин на 50 % (IC₅₀). Значення IC₅₀ у запропонованих у винаході сполук загальної формули (I) становлять, наприклад, менше 10мкМ, переважно менше 1мкМ.

Сполука (приклад №)	Інгібування залежної від рецептора EGF-R проліферації клітин, IC ₅₀ [нМ]
1	4
1 (1)	2
1 (2)	2
2	1
2 (1)	2

Показання до застосування запропонованих у винаході сполук

Запропоновані у винаході сполуки формули (I) мають, як було встановлено, різноманітні можливості їхнього застосування у терапії. Особливо варто при цьому відзначити кращу можливість застосування запропонованих у винаході сполук формули (I) з урахуванням їхньої фармацевтичної ефективності як інгібітори тирозинкінази.

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули (I) інгібують, таким чином, опосередковану тирозинкіназами трансдукцію сигналів, як це проілюстровано на прикладі людського EGF-рецептора, і тому придатні для лікування патофізіологічних процесів, обумовлених гіперфункцією тирозинкіназ. Як приклад подібних процесів можна назвати утворення добро- або злоякісних пухлин, насамперед пухлин епітеліального й

нейроепітеліального походження, метастазування, а також аномальну проліферацію судинних ендотеліальних клітин (неоангіогенез). Крім цього інгібітори EGFR придатні для лікування вірусних інфекцій, при яких вірус для проникнення у клітину, відповідно для її ураження або для свого розмноження або для реакції хазяїна на вірус використовує шлях передачі сигналу за участю EGFR.

Запропоновані у винаході сполуки придатні також для профілактики й лікування захворювань дихальних шляхів і легенів, пов'язаних з надлишковим або зміненим слизоутворенням, обумовленим стимуляцією тирозинкіназ, наприклад, при запальних захворюваннях дихальних шляхів, таких як хронічний бронхіт, хронічний обструктивний бронхіт, астма, бронхоектази, алергійний або неалергійний риніт або синусит, кистозному фіброзі, дефіциті $\alpha 1$ -антитрипсину або ж при кашлі, емфіземі легенів, фіброзі легенів і підвищеній реактивності дихальних шляхів. Запропоновані у винаході сполуки придатні далі для лікування вірусних або бактеріальних загострень, а також для лікування вірусних або бактеріальних інфекцій дихальних шляхів або легенів, коли проникнення вірусу у клітину, його розмноження або реакція на нього тканин хазяїна активує тирозинкінази.

Запропоновані у винаході сполуки придатні далі для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, а також жовчних проток і жовчного міхура, пов'язаних з порушенням активності тирозинкіназ, як це має місце, наприклад, при хронічних запальних змінах, таких як холецистит, хвороба Крона, виразковий коліт і виразки у шлунково-кишковому тракті, або як це має місце при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з гіперсекрецією, таких як хвороба Менетріє, аденома секреторних залоз і синдром втрати білка.

Сполуки загальної формули (I) та їх фізіологічно сумісні солі можуть застосовуватися, крім того, для лікування інших захворювань, обумовлених аберантною функцією тирозинкіназ, таких, наприклад, як епідермальна гіперпроліферація (псоріаз), доброякісна гіперплазія простати (ДГП), запальні процеси, захворювання імунної системи, гіперпроліферація кровотворних клітин, а також для лікування поліпів носа тощо.

Сполуки формули (I) можна використовувати індивідуально або у сполученні з іншими запропонованими у винаході діючими речовинами формули (I). При необхідності сполуки формули (I) можна також використовувати у комбінації з ДР, де ДР являє собою фармакологічно активну діючу речовину іншого класу, вибрану, наприклад, з групи, що включає бетаміметики, антихолінергічні засоби, кортикостероїди, інгібітори фосфодіестерази 4 (ФДЕ4), антагоністи рецептора LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), інгібітори EGFR, агоністи допаміну, антагоністи фактора активації тромбоцитів (PAF), інгібітори SYK (інгібітори селезінкової тирозинкінази), інгібітори ФДЕ3, похідні ліпоксину A4, модулятори FPRL1, антагоністи рецептора LTB4 (BLT1, BLT2), антагоністи гістамінового H1-рецептора, антагоністи гістамінового H4-рецептора, інгібітори PI3-кінази, інгібітори нерелеваторних тирозинкіназ, таких, наприклад, як LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK або ITK, інгібітори MAP-кіназ, таких, наприклад, як p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 або SAP, інгібітори сигнального шляху NF- κ B, такі, наприклад, як інгібітори IKK-кінази, інгібітори iNOS, інгібітори MRP4, інгібітори біосинтезу лейкотрієну, такі, наприклад, як інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO), інгібітори cPLA2, інгібітори лейкотрієну A4 - гідролази або інгібітори FLAP, нестероїдні протизапальні засоби (НСПВС), антагоністи CRTH2, модулятори DP1-рецептора, антагоністи тромбоксанового рецептора, антагоністи хемокинових рецепторів CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6 і CX3CR1, антагоністи нейрокініну (NK1, NK2), модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора, модулятори аденозинових рецепторів, модулятори пуринергічних рецепторів, таких, наприклад, як P2 \times 7, активатори деацетилази гістонів (HDAC), антагоністи брадикініну (BK1, BK2), інгібітори TACE, мукорегулятори, агоністи PPAR γ , інгібітори Rho-кінази, інгібітори ферменту, що перетворює інтерлейкін-1 β (ICE), модулятори Toll-подібних рецепторів (TLR), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, антагоністи VLA-4, інгібітори ICAM-1, агоністи SHIP, антагоністи TNF α , антагоністи GABA α -Рецептора, імунотерапевтичні засоби, засоби проти набрякання дихальних шляхів і протикашльові засоби.

Крім цього у сполученні з сполуками формули (I) можна використовувати двох- або трьохкомпонентні комбінації ДР. Як приклад таких комбінацій ДР, які можна використовувати у сполученні з сполуками формули (I), можна назвати наступні:

– ДР являє собою бетаміметик, що використовується у сполученні з антихолінергічним засобом, кортикостероїдом, інгібітором ФДЕ4, інгібітором EGFR, інгібітором MAP-кінази p38 або антагоністом рецептора LTD4,

– ДР являє собою антихолінергічний засіб, що використовується у сполученні з бетаіміметиком, кортикостероїдом, інгібітором ФДЕ4, інгібітором EGFR, інгібітором MAP-кінази p38 або антагоністом рецептора LTD4,

5 – ДР являє собою кортикостероїд, що використовується у сполученні з інгібітором ФДЕ4, інгібітором EGFR або антагоністом рецептора LTD4,

– ДР являє собою інгібітор ФДЕ4, що використовується у сполученні з інгібітором EGFR, інгібітором MAP-кінази p38 або антагоністом рецептора LTD4,

– ДР являє собою інгібітор EGFR, що використовується у сполученні з антихолінергічним засобом.

10 В якості бетаіміметиків у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає албутерол, арформотерол, бамбутерол, бітоптерол, броксатерол, карбутерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, гексопrenalін, ібутерол, ізоетарин, ізопrenalін, левосалбутамол, мабутерол, мелуадрин, метапроterenол, оркїпrenalін, пірбутерол, прокатерол, репротерол, римітерол, ритодрин, салмефамол, салметерол, сотеренол, сульфонтерол, тербуталін, тіарамід, толубутерол, зинтерол, 3-(4-{6-[2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)етиламіно]гексилокси}бутил)бензилсульфонамід, 5-[2-(5,6-діетиліндан-2-іламіно)-1-гідроксіетил]-8-гідрокси-1Н-хінолін-2-он, 4-гідрокси-7-[2-{[2-(3-(2-фенілетокси)пропіл)сульфоніл]етил}аміно]етил]-2(3Н)-бензотіазолон, 1-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-2-[4-(1-бензімідазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]етанол, 1-[3-(4-метоксибензиламіно)-4-гідроксифеніл]-2-[4-(1-бензімідазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідроксі-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-Н, N-диметиламінофеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідроксі-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-метоксифеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідроксі-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-н-бутилоксифеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідроксі-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[4-{3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-іл]-2-метил-2-бутиламіно]етанол, 5-гідрокси-8-(1-гідроксі-2-ізопропіламінобутил)-2Н-1,4-бензоксазин-3-(4Н)-он, 1-(4-аміно-3-хлор-5-трифторметилфеніл)-2-трет-бутиламіно]етанол, 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, 6-гідрокси-8-{1-гідроксі-2-[2-(етил-4-феноксіацетат)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, 6-гідрокси-8-{1-гідроксі-2-[2-(4-феноксіоцтова кислота)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, 6-гідрокси-8-{1-гідроксі-2-[2-(4-гідроксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, 8-{2-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, 8-{2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, 4-(4-{2-[2-гідрокси-2-(6-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)етиламіно]-2-метилпропіл}феноксид)масляну кислоту, 8-{2-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, 1-(4-етоксикарбоніламіно-3-ціано-5-фторфеніл)-2-(трет-бутиламіно)етанол, 2-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-{2-[4-(2-гідрокси-2-фенілетиламіно)феніл]етиламіно}етил)бензальдегід, N-[2-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-{2-[4-(2-гідрокси-2-фенілетиламіно)феніл]етиламіно}етил)феніл]формамід, 8-гідрокси-5-(1-гідрокси-2-{2-[4-(6-метоксибіфеніл-3-іламіно) феніл]етиламіно}етил)-1Н-хінолін-2-он, 8-гідрокси-5-[1-гідрокси-2-(6-фенетиламіногексиламіно)етил]-1Н-хінолін-2-он, 5-[2-(2-{4-[4-(2-аміно-2-метилпропокси)феніламіно]феніл}етиламіно)-1-гідроксіетил]-8-гідрокси-1Н-хінолін-2-он, [3-(4-{6-[2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)етиламіно]гексилокси}бутил)-5-метилфеніл]сечовину, 4-(2-{6-[2-(2,6-дихлорбензилокси)етокси]гексиламіно}-1-гідроксіетил)-2-гідроксиметилфенол, 3-(4-{6-[2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)етиламіно]гексилокси}бутил)бензолсульфонамід, 3-(3-{7-[2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)етиламіно]гептилокси}пропіл) бензолсульфонамід, 4-(2-{6-[4-(3-циклопентансульфонілфеніл)бутоксид]гексиламіно}-1-гідроксіетил)-2-гідроксиметилфенол, N-адамантан-2-іл-2-(3-{2-[2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)етиламіно]пропіл}феніл)ацетамід, (R, S)-4-(2-{[6-(2,2-дифтор-4-фенілбутоксид)гексил]аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, (R, S)-4-(2-{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил) фенол, (R, S)-4-(2-{[4,4-дифтор-6-(4-фенілбутоксид)гексил]аміно}-1-гідроксіетил)-2- (гідроксиметил)фенол, (R, S)-4-(2-{[6-(4,4-дифтор-4-фенілбутоксид)гексил]аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, (R, S)-5-(2-{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил] аміно}-1-гідроксіетил)-8-гідроксигхінолін-2(1Н)-он, (R, S)-[2-{[6-[2,2-дифтор-2-(3-метилфеніл)етокси]гексил]аміно}-1-гідроксіетил]-2-(гідроксиметил)фенол, 4-(1R)-2-{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, (R,

S)-2-(гідроксиметил)-4-(1-гідрокси-2-{{4,4,5I-5-тетрафтор-6-(3-фенілпропокси)гексил}аміно}етил)фенол, (R, S)-[5-(2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил}аміно}-1-гідроксіетил)-2-гідроксифеніл]формамід, (R, S)-4-[2-{{6-(2-(3-бромфеніл)-2,2-дифторетокси)гексил}аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, (R, S)-N-[3-(1,1-дифтор-2-{{6-{{2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил}аміно}гексил}оксіетил)феніл]сечовину, 3-[3-(1,1-дифтор-2-{{6-{{2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил}аміно}гексил}оксіетил)феніл]імідазолідин-2,4-діон, (R, S)-4-[2-{{6-[2,2-дифтор-2-(3-метоксифеніл)етокси]гексил}аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, 5-((1R)-2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил}аміно}-1-гідроксіетил)-8-гідроксифенолін-2(1H)-он, 4-((1R)-2-{{4,4-дифтор-6-(4-фенілбутоксид)гексил}аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, (R, S)-4-(2-{{6-(3,3-дифтор-3-фенілпропокси)гексил}аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, (R, S)-4-(2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)-4,4-дифторгексил}аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол і (R, S)-4-(2-{{6-(2,2-дифтор-3-фенілпропокси)гексил}аміно}-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей бетаміметиків відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

В якості антихолінергічних засобів у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає солі тіотропія, переважно його бромід, солі окситропія, переважно його бромід, солі флутропія, переважно його бромід, солі іпратропія, переважно його бромід, солі аклідинія, переважно його бромід, солі глікопіронія, переважно його бромід, солі тропію, переважно його хлорид, толтеродин і солі (3R)-1-фенетил-3-(9H-ксантен-9-карбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану. У зазначених вище солях фармакологічно активними компонентами є катіони. В якості ж аніонів X⁻ зазначені вище солі у кращому варіанті можуть містити хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат або паратолуолсульфонат, серед яких в якості протиіонів кращі хлорид, бромід, йодид, сульфат, метансульфонат і паратолуолсульфонат. Із числа всіх зазначених солей особливо кращі хлориди, броміди, йодиди й метансульфонати.

Як приклад інших антихолінергічних засобів можна назвати метобромід тропенолового ефіру 2,2-дифенілпропіонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 2,2-дифенілпропіонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 2-фтор-2,2-дифенілоцтової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 2-фтор-2,2-дифенілоцтової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 3,3',4,4'-тетрафторбензилової кислоти, метобромід скопінового ефіру 3,3',4,4'-тетрафторбензилової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 4,4'-дифторбензилової кислоти, метобромід скопінового ефіру 4,4'-дифторбензилової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 3,3'-дифторбензилової кислоти, метобромід скопінового ефіру 3,3'-дифторбензилової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-гідроксифлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-фторфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 9-гідроксифлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 9-фторфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-метилфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 9-метилфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру бензилової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 2,2-дифенілпропіонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 9-гідроксиксантен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 9-метилфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 9-метилксантен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 9-гідроксифлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру й метилового ефіру 4,4'-дифторбензилової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-гідроксиксантен-9-карбонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 9-гідроксиксантен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-метилксантен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-етилксантен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-диформетилксантен-9-карбонової кислоти і метобромід скопінового ефіру 9-гідроксиметилксантен-9-карбонової кислоти. Зазначені вище сполуки згідно з даним винаходом можна також використовувати у вигляді солей, які являють собою не метоброміди, а солі мето-X, де X може мати зазначені вище для X⁻ значення.

В якості кортикостероїдів у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає беклометазон, бетаметазон, будесонід, бутіксокорт, циклесонід, дефлазакорт, дексаметазон, етипреднол, флунісолід, флутиказон, лотепреднол, мометазон, преднізолон, преднізон, рофлепонід, триамцинолон, типредан, прегна-1,4-дієн-3,20-діон, 6-фтор-11-гідрокси-16,17-[(1-метилетиліден)-біс-(окси)]-21-[[4-[(нітроокси)метил]бензоїл]окси]-(6 α ,11 β ,16 α)-(9Cl) (NCX-1024), 16,17-бутилідендіокси-6,9-дифтор-11-гідрокси-17-(метилтіо)андрост-4-ен-3-он (RPR-106541), (S)-фторметиловий ефір 6,9-дифтор-17-[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11-гідрокси-16-метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17-карботіонової кислоти, (S)-(2-оксотетрагідрофуран-3S-іловий) ефір 6,9-дифтор-11-гідрокси-16-метил-3-оксо-17-пропіонілоксіандроста-1,4-дієн-17-карботіонової кислоти і ціанометиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -(2,2,3,3-тетраметилциклопропілкарбоніл)оксіандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів або діастереомерів і необов'язково у вигляді їхніх солей і похідних, їхніх сольватів і/або гідратів. При будь-якому згадуванні у даному описі стероїдів мають на увазі також їх можливо існуючі солі або похідні, гідрати або сольвати. Як приклади можливих солей і похідних стероїдів можна назвати солі з лужними металами, такі, наприклад, як натрієві або калієві солі, сульфобензоати, фосфати, ізонікотинати, ацетати, дихлорацетати, пропіонати, дигідрофосфати, пальмітати, півалати або ж фуруати.

Як інгібітори ФДЕ4 у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає енпрофілін, теофілін, рофлуміласт, арифло (циломіласт), тофіміласт, пумафентрин, ліриміласт, апреміласт, арофілін, атизорам, оглеміласт, тетоміласт, 5-[(N-(2,5-дихлор-3-піридиніл)карбоксамід]-8-метоксихінолін (D-4418), 5-N-(3,5-дихлор-1-оксидо-4-піридиніл)карбоксамід]-8-метокси-2-(трифторметил)хінолін (D-4396 (Sch-351591)), амід N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-[1-(4-фторбензил)-5-гідроксііндол-3-іл]глюкілової кислоти (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-фторфеніл)метил]-N-метил-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-амін (NCS-613), 4-[(2R)-2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-фенілетил]піридин (CDP-840), N-[(3R)-3,4,6,7-тетрагідро-9-метил-4-оксо-1-фенілпіроло[3,2,1-jk][1,4]бензодіазепін-3-іл]-4-піридинкарбоксамід (PD-168787), 4-[6,7-діетокси-2,3-біс-(гідроксиметил)-1-нафталеніл]-1-(2-метоксіетил)-2(1H)-піридинон (T-440), 2-[4-[6,7-діетокси-2,3-біс-(гідроксиметил)-1-нафталеніл]-2-піридиніл]-4-(3-піридиніл)-1(2H)-фталазинон (T-2585), (3-(3-циклофенілокси-4-метоксибензил)-6-етиламіно-8-ізопропіл-3H-пурин (V-11294A), β -[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-1,3-дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-пропанамід (CDC-801), імідазо[1,5-a]піrido[3,2-e]піразин-6(5H)-он, 9-етил-2-метокси-7-метил-5-пропіл- (D-22888), 5-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3-[(3-метилфеніл)метил]-(3S, 5S)-2-піперидинон (HT-0712), 4-[1-[3,4-біс-(дифторметокси)феніл]-2-(3-метил-1-оксидо-4-піридиніл)етил]- α , α -біс-(трифторметил)бензолметанол (L-826141), N-(3,5-дихлор-1-оксопіридин-4-іл)-4-дифторметокси-3-циклопропілметоксибензамід, (-)-п-[(4aR*,10bS*)-9-етокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагідро-8-метокси-2-метилбензо[s] [1,6]нафтиридин-6-іл]-N, N-діізопропілбензамід, (R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-піролідон, 3-(циклопентилокси-4-метоксифеніл)-1-(4-N'-[N-2-ціано-S-метилізотіоуреїдо]бензил)-2-піролідон, цис-[4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-карбонову кислоту], 2-карбометокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)циклогексан-1-он, цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)циклогексан-1-ол], (R)-(+)-етил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)піролідін-2-іліден]ацетат, (S)-(-)-етил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)піролідін-2-іліден]ацетат, 9-циклопентил-5,6-дигідро-7-етил-3-(2-тієніл)-9H-піразоло[3,4-c]-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин і 9-циклопентил-5,6-дигідро-7-етил-3-(трет-бутил)-9H-піразоло[3,4-c]-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

Як інгібітори EGFR у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає цетуксимаб, трастузумаб, панітумумаб (ABX-EGF), Mab ICR-62, гефітініб, канертініб, ерлотиніб, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(морфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N, N-діетиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N, N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[[4-(морфолін-4-

іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопентилоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси] хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-((R)-2-метоксиметил-6-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-2-((S)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)етокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-[N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-(N, N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопентилоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-{{4-(N, N-біс-(2-метоксіетил)аміно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-{{4-[N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-{{4-[N-(тетрагідропіран-4-іл)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-(N, N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-(N, N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-[N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопентилоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-(N-циклопропіл-N-метиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-циклопентилоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-(N, N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-[(R)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-(N, N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-[(S)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси] хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6,7-біс-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-7-[3-(морфолін-4-іл)пропілокси]-6-[[вінілкарбоніл)аміно]хіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-(4-гідроксифеніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин, 3-ціано-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-(N, N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-етоксихіназолін, 4-[[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)феніл]аміно]-6-(5-{{(2-метансульфоніл)етил)аміно}метил}фуран-2-іл)хіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-{{4-((R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-(морфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-[(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{{4-[N, N-біс-(2-метоксіетил)аміно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-[(тетрагідрофуран-2-іл)метокси] хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-{{4-(5,5-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)етокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)етокси]-7-[(R)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси] хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-7-2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)етокси]-6-[(S)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-2-[4-(2-оксоморфолін-4-іл)піперидин-1-іл]етокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[1-(трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-4-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-аміноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-метансульфоніламіноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-3-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(метоксиметил)карбоніл] піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(піперидин-3-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[1-(2-ацетиламіноетил) піперидин-4-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-7-етоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-гідроксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-7-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-6-{транс-4-[(диметиламіно)сульфоніламіно]циклогексан-1-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-6-{транс-4-[(морфолін-4-іл)сульфоніламіно]циклогексан-1-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-7-(2-ацетиламіноетокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-7-(2-метансульфоніламіноетокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піперидин-1-іл)карбоніл]піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-амінокарбонілметилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-{N-[(тетрагідропіран-4-іл)карбоніл]-N-метиламіно}циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-

{N-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-N-метиламіно}циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-{N-[(морфолін-4-іл) сульфоніл]-N-метиламіно}циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-етансульфоніламіно)циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метансульфонілпіперидин-4-ілокси)-7-етоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метансульфоніл-піперидин-4-ілокси)-7-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[1-(2-метоксіацетил)піперидин-4-ілокси]-7-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-ацетиламіно)циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-[1-(трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-{N-[(піперидин-1-іл) карбоніл]-N-метиламіно}циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-{N-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-N-метиламіно} циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-[(морфолін-4-іл)карбоніламіно]циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[2-(2-оксопіролідин-1-іл)етил]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл] піперидин-4-ілокси)-7-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-ацетилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-метансульфонілпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-7-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-ізопропілоксикарбонілпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-метиламіно)циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{цис-4-[N-(2-метоксіацетил)-N-метиламіно]циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-[1-(2-метоксіацетил)піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(2-метилморфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(S, S)-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксіетиламіно)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-етилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(2-метоксіетил)карбоніл]піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(3-метоксипропіламіно)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-(N-метансульфоніл-N-метиламіно)циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-(N-ацетил-N-метиламіно)циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-метиламіно)циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-(N-метансульфоніл-N-метиламіно)циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-диметиламіно)циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-{N-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-N-метиламіно} циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)етокси]-7-[(S)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метансульфонілпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-ціанопіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 3-ціано-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[4-(N, N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-етоксихінолін, [4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{[4-(гомоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси] хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-7-(2-[4-[(S)-(2-оксотетрагідрофуран-5-іл)карбоніл]піперазин-1-іл)етокси)-6-[(вінілкарбоніл)аміно]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-7-[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)етокси]-6-[(вінілкарбоніл)аміно]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-7-[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)бутилокси]-6-[(вінілкарбоніл)аміно]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-7-[4-((S)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)бутилокси]-6-[(вінілкарбоніл)аміно]хіназолін і 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[4-{N-[2-(етоксикарбоніл)етил]-N-[(етоксикарбоніл)метил]аміно}-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів або діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, їхніх сольватів і/або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат,

гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

В якості агоністів допамінового рецептора у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає бромокриптин, каберголін, альфа-дигідроергокриптин, лісурид, перголід, праміпексол, роксіндол, ропінірол, таліпексол, тергурид і віозан, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

Як антагоністи PAF у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає лексипафанта і 4-(2-хлорфеніл)-9-метил-2-[3(4-морфолініл)-3-пропанон-1-іл]-6Н-тієно-[3,2-*f*]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]діазепін, 6-(2-хлорфеніл)-8,9-дигідро-1-метил-8-[(4-морфолініл)карбоніл]-4Н, 7Н-циклопента-[4,5]тієно-[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4] діазепін, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

Як антагоністи рецептора LTB₄ у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати такі сполуки, як, наприклад, амебулант (етилловий ефір [[4-[[3-[[4-[1-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]феноксид]метил]феніл] метоксид]феніл]імінметил]карбамінової кислоти), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів, проліків або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

Як антагоністи рецептора LTD₄ у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає монтелукаст, пранлукаст, зафірлукаст, (Е)-8-[2-[4-[4-(4-фторфеніл)бутоксид]феніл] етеніл]-2-(1Н-тетразол-5-іл)-4Н-1-бензопіран-4-он (MEN-91507), 4-[6-ацетил-3-[3-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропілфенілтіо)пропоксид]-2-пропілфеноксид]масляну кислоту (MN-001), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-дифтор-2-хінолініл)етеніл)феніл)-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіл)фенілтіо)метилциклопропанову кислоту, 1-(((1(R)-3-(2-(2,3-дихлортієно[3,2-*b*]піридин-5-іл)-(Е)-етеніл)феніл)-3-(2-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл)пропілтіо)метил)циклопропанову кислоту і [2-[[2-(4-трет-бутил-2-тіазоліл)-5-бензофураніл]оксиметил]феніл]оцтову кислоту, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат. Під солями або похідними, які у деяких випадках здатні утворювати антагоністи рецептора LTD₄, маються на увазі, наприклад, солі з лужними металами, такі, наприклад, як натрієві або калієві солі, солі з лужноземельними металами, сульфобензоати, фосфати, ізонікотинати, ацетати, пропіонати, дигідрофосфати, пальмітати, півалати або ж фууроати.

Як антагоністи гістамінового H₁-рецептора у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає епінастин, цетиризин, азеластин, фексофенадин, левокабастин, лоратадин, мізоластин, кетотифен, емедастин, диметинден, клемастин, баміпін, цексхлорфенірамін, фенірамін, доксиламін, хлорфеноксамін, дименгідринат, дифенгідрамін, прометазин, ебастин, олопатадин, деслоратидин і меклозин, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат,

гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

Як антагоністи гістамінового H4-рецептора у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати такі сполуки, як, наприклад, (5-хлор-1H-індол-2-іл)(4-метил-1-піперазиніл)метанон (JNJ-7777120), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

Як інгібітори нерецепторних тирозинкіназ, таких, наприклад, як LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK або ITK, у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає 2-[(2-аміноетил)аміно]-4-[(3-бромфеніл)аміно]-5-піримідинкарбоксамід, 2-[[7-(3,4-диметоксифеніл)імідазо[1,2-с]піримідин-5-іл]аміно]-3-піридинкарбоксамід, 6-[[5-фтор-2-[3,4,5-триметоксифеніл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-2,2-диметил-2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он, N-[3-бром-7-(4-метоксифеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, 7-(4-метоксифеніл)-N-метил-1,6-нафтиридин-5-амін, N-[7-(4-метоксифеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(2-тієніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,2-етандіамін, N-[7-(4-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(4-метоксифеніл)-3-феніл-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-(7-феніл-1,6-нафтиридин-5-іл)-1,3-пропандіамін, N-[7-(3-фторфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(3-хлорфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[3-(трифторметокси)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(4-фторфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(4-фторфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(4-хлорфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(4'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,6-нафтиридин-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(діетиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(4-морфолініл)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-[(2-диметиламіно)етил]метиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(4-бромфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(4-метилфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(метилтіо)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(1-метилетил)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N-метил-1,6-нафтиридин-5-амін, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N, N-диметил-1,6-нафтиридин-5-амін, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-бутандіамін, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,5-пентандіамін, 3-[[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]окси]-1-пропанол, 4-[5-(4-амінобутокси)-1,6-нафтиридин-7-іл]-N, N-диметилбензоламін, 4-[[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно]-1-бутанол, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-N-метил-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-N, N'-диметил-1,3-пропандіамін, 1-аміно-3-[[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно]-2-пропанол, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-2,2-диметил-1,3-пропандіамін, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(3-піридинілметил)-1,6-нафтиридин-5-амін, N-[(2-амінофеніл)метил]-7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-амін, N-[7-[6-(диметиламіно)[1,1'-біфеніл]-3-іл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[3-хлор-4-(діетиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(диметиламіно)-3-метоксифеніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(діетиламіно)феніл]-3-метил-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,2-етандіамін, N-[7-(4-метоксифеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,6-нафтиридин-1,3-пропандіамін, N, N'-біс-(3-амінопропіл)-7-(4-метоксифеніл)-2,5-діамін, N-[7-(4-метоксифеніл)-2-(фенілметокси)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,6-нафтиридин-1,3-пропандіамін, N5-(3-амінопропіл)-7-(4-метоксифеніл)-N2-(фенілметил)-2,5-діамін, N-[7-(2-нафталеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(2'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(3,4-диметилфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, 1-аміно-3-[[7-(2-нафталеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно]-2-пропанол, 1-аміно-3-[[7-(2'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно]-2-пропанол, 1-аміно-3-[[7-(4'-метокси[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно]-2-пропанол, 1-аміно-3-[[7-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно]-2-пропанол, 1-аміно-3-[[7-(4-бромфеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно]-2-пропанол, N-[7-(4'-метокси[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-2,2-диметил-1,3-пропандіамін, 1-[[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно]-2-пропанол, 2-[[2-[[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-

- іл)аміно]етил]тіо]етанол, 7-[4-(диметиламіно) феніл]-N-(3-метил-5-ізоксазоліл)-1,6-нафтиридин-5-амін, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N-4-піримідиніл-1,6-нафтиридин-5-амін, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-циклогександіамін, N, N-диметил-4-[5-(1-піперазиніл)-1,6-нафтиридин-7-іл] бензоламін, 4-[5-(2-метоксіетокси)-1,6-нафтиридин-7-іл]-N, N-диметилбензоламін, 1-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-4-піперидинол, 1-[7-[4-(диметиламіно) феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-3-піролідинол, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(2-фуранілметил)-1,6-нафтиридин-5-амін, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-1,6-нафтиридин-5-амін, 1-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-4-піперидинкарбоксамід, 1-[3-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]аміно] пропіл]-2-піролідинон, N-[3'-[5-[(3-амінопропіл)аміно]-1,6-нафтиридин-7-іл][1,1'-біфеніл]-3-іл]ацетамід, N-[7-(4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[4'-[5-[(3-амінопропіл)аміно]-1,6-нафтиридин-7-іл][1,1'-біфеніл]-3-іл] ацетамід, N-[7-[4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(2-тієніл)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(3-піридиніл) феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(6-метокси-2-нафталеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(4-піридинілметил)-1,6-нафтиридин-5-амін, 3-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]метиламіно]пропаннітрил, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-1,6-нафтиридин-5-амін, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,2-циклогександіамін, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,2-циклогександіамін, (1R, 2S)-rel-, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,2-бензолдиметанамін, N-[7-[4-(діетиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-бутандіамін, N-[7-[3',5'-біс-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(3'-метокси[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, 4-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]окси]-1-бутанол, N-[7-[4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-циклогександіамін, 7-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)-1,6-нафтиридин-5-амін, N-[7-[3-бром-4-(диметиламіно)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(1-метил-1H-індол-5-іл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[3-(трифторметил)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-(трифторметил)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-(3-бром-4-метоксифеніл)-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N-[7-[4-[[3-(диметиламіно)пропіл]метиламіно]феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-циклогександіамін, N-[7-[4-[[2-(диметиламіно)етил]метиламіно]феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-циклогександіамін, N-[7-[4-(диметиламіно)-3-метоксифеніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-циклогександіамін, N-[7-[4-(4-морфолініл)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-циклогександіамін, N-[7-[3-бром-4-(4-морфолініл)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-циклогександіамін, 4-[7-[4-[[2-(диметиламіно)етил]метиламіно]феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]окси]циклогексанол, N-[7-[3-бром-4-(4-морфолініл)феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,3-пропандіамін, N, N-диметил-4-[5-(4-метил-1-піперазиніл)-1,6-нафтиридин-7-іл]бензоламін, 4-[7-[4-[[3-(диметиламіно)пропіл]метиламіно]феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]окси]циклогексанол, N-[7-[4-[[2-(диметиламіно)етил]метиламіно] феніл]-1,6-нафтиридин-5-іл]-1,4-бутандіамін і 1,1-диметилетіловий ефір [3-[[5-[(3-амінопропіл)аміно]-7-(4-метоксифеніл)-1,6-нафтиридин-2-іл]аміно]пропіл]карбаїнової кислоти, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів або гідратів. До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.
- Як інгібітори MAP-кіназ у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає бентамапімод (AS-602801), дорамапімод (BIRB-796), 5-карбамоїліндол (SD-169), 6-[(амінокарбоніл)(2,6-дифторфеніл)аміно]-2-(2,4-дифторфеніл)-3-піридинкарбоксамід (VX-702), α-[2-[[2-(3-піридиніл)етил]аміно]-4-піримідиніл]-2-бензотіазолацетонітрил (AS-601245), 9,12-епокси-1H-дііндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]піроло[3,4-ij][1,6]бензодіазоцин-10-карбонову кислоту (CEP-1347) і 4-[3-(4-хлорфеніл)-5-(1-метил-4-піперидиніл)-1H-піразол-4-іл] піримідин (SC-409), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.
- Як інгібітори iNOS у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає S-(2-аміноетил)ізотіосечовину,

аміногуанідин, 2-амінометилпіридин, 5,6-дигідро-6-метил-4Н-1,3-тіазин-2-амін (AMT), L-канаванін, 2-імінопіперидин, S-ізопропілізотіосечовину, S-метилізотіосечовину, S-етилізотіосечовину, S-метилтіоцитрулін, S-етилтіоцитрулін, L-NA (N^ω-нітро-L-аргінін), L-NAME (метильний ефір N^ω-нітро-L-аргініну), L-NMMA (N^ω-монометил-L-аргінін), L-NIO (N^ω-іміноетил-L-орнітин), L-NIL (N^ω-іміноетиллізин), (1H-тетразол-5-іл)амід (S)-6-ацетімідоіламіно-2-аміногексанової кислоти (SC-51), N-[[3-(амінометил)феніл]метил]етанімідамід (1400W), (S)-4-(2-ацетімідоіламіноетилсульфаніл)-2-аміномасляну кислоту (GW274150), 2-[2-(4-метоксипіридин-2-іл)етил]-3H-імідазо[4,5-b]піридин (BYK191023), 2-((R)-3-аміно-1-фенілпропокси)-4-хлор-5-фторбензонітрил, 2-((1R, 3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-тіазол-5-ілбутилсульфаніл)-6-трифторметилнікотинонітрил, 2-((1R, 3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-тіазол-5-ілбутилсульфаніл)-4-хлорбензонітрил, 2-((1R, 3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-тіазол-5-ілбутилсульфаніл)-5-хлорбензонітрил, (2S, 4R)-2-аміно-4-(2-хлор-5-трифторметилфенілсульфаніл)-4-тіазол-5-ілбутан-1-ол, 2-((1R, 3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-тіазол-5-ілбутилсульфаніл)-5-хлорнікотинонітрил, 4-((S)-3-аміно-4-гідрокси-1-фенілбутилсульфаніл)-6-метоксинікотинонітрил, заміщені 3-феніл-3,4-дигідро-1-ізохінолінаміни, такі як (1S, 5S, 6R)-7-хлор-5-метил-2-азабіцикло[4.1.0]гепт-2-ен-3-іламін (ONO-1714), (4R, 5R)-5-етил-4-метилтіазолідин-2-іліденамін, (4R, 5R)-5-етил-4-метилселеназолідин-2-іліденамін, 4-амінотетрагідробіоптерин, (E)-3-(4-хлорфеніл)-N-(1-{2-оксо-2-[4-(6-трифторметилпіримідин-4-ілокси)піперидин-1-іл]етилкарбамоїл}-2-піридин-2-ілетил)акриламід (FR260330), 3-(2,4-дифторфеніл)-6-[2-(4-імідазол-1-ілметилфеноксі)етокси]-2-фенілпіридин (PPA250), метильний ефір 3-[[бензо[1,3] діоксол-5-ілметил]карбамоїл]метил-4-(2-імідазол-1-ілпіримідин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (BBS-1) і (2-бензо[1,3]діоксол-5-ілетил)амід (R)-1-(2-імідазол-1-іл-6-метилпіримідин-4-іл)піролідин-2-карбонової кислоти (BBS-2), а також їхні фармацевтичні солі, проліки або сольвати.

Як інгібітори iNOS згідно з даним винаходом можна далі використовувати антисенсові олігонуклеотиди, насамперед ті антисенсові олігонуклеотиди, які зв'язують нуклеїнові кислоти, що кодують iNOS-синтазу. Так, наприклад, у WO 01/52902 описані антисенсові олігонуклеотиди, насамперед антисенсові олігонуклеотиди, які зв'язують нуклеїнові кислоти, що кодують iNOS-синтазу, і їхнє застосування для модуляції експресії iNOS-синтази.

Як інгібітори MRP4 у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає N-ацетилдинітро- фенілцистеїн, цГМФ, холат, диклофенак, дегідроепіандростерон-3-глюкоронід, дегідроепіандростерон-3-сульфат, дилазеп, динітрофеніл-S-глутатіон, естрадіол-17β-глюкоронід, естрадіол-3,17-дисульфат, естрадіол-3-глюкоронід, естрадіол-3-сульфат, естрон-3-сульфат, флурбіпрофен, фолат, N5-формілтетрагідрофолат, глікохолат, сульфат гліколітохолової кислоти, ібупрофен, індометацин, індопрофен, кетопрофен, сульфат літохолової кислоти, метотрексат, (E)-3-[[[3-[2-(7-хлор-2-хінолініл)етеніл] феніл]-[[3-диметиламіно]-3-оксопропіл]тіо]метил]тіо]пропанову кислоту, α-нафтил-β-D-глюкоронід, нітробензилмеркаптопурину рибозид, пробенецид, силденафіл, сульфінпіразон, тауроксенодезоксихолат, таурохолат, тауродезоксихолат, тауролітохолат, топотекан, трехінзин (trequinsin), запринаст і дипіридамомол, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей і гідратів.

Як інгібітори біосинтезу лейкотрієну, таких, наприклад, як інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO), інгібітори cPLA2, інгібітори лейкотрієн A4 -гідролази або інгібітори FLAP, у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає зилеутон (зилейтон), типелукаст, лікофелон і дарапладиб, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

В якості нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗЗ) у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає піроксикам, диклофенак, напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, кетопрофен, ібупрофен, німесулід, індометацин, суліндак, азапропазон, фенілбутазон, аспірин, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, лумарококсиб, парекоксиб, теноксикам і еторикоксиб, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антагоністи CRTN2 у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає раматробан і ларопіпрант, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як модулятори DP1-рецептора у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає 7-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-[(5-

гідроксибензо[*b*]тієн-3-іл]карбоніл]аміно]-6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-іл]-(5*Z*)-5-гептенову кислоту (S-5751), ларопірант і 2-[[4-[(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-5-хлор-2-[(3*S*)-3-циклогексил-3-гідрокси-1-пропін-1-іл]-3-гідроксициклопентил]бутил]тіо]оцтову кислоту (TS-002), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антагоністи тромбоксанового рецептора у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає сератродаст, N-[[[(1,1-диметилетил)аміно]карбоніл]-2-[(4-метилфеніл)аміно]-5-нітробензолсульфонамід (BM-573), моногідрат (+/-)-[2-(4-хлорфенілсульфоніламіно метил)індан-5-іл]ацетату натрію (Z-335) і 2-[[[4-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]аміно]бутил] [3-[[4-(1-метилетил)-2-тіазоліл]метокси]феніл]метил]аміно]сульфоніл]бензойну кислоту (KP-496), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антагоністи хемокінових рецепторів у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає гідрохлорид N-[5-хлор-2-[2-[(2*R*)-4-[(4-фторфеніл)метил]-2-метил-1-піперазиніл]-2-оксоетокси]феніл]сечовини (1:1) (BX-471), 2,N-[(1*S*, 2*S*, 4*R*)-4-(амінокарбоніл)-1-[(3-фторфеніл)метил]-2,7-дигідрокси-7-метилоктил]хіноксалінкарбоксамід (CP-481715), (4,6-диметил-5-піримідиніл)[4-[(3*S*)-4-[(1*R*)-2-метокси-1-[4-(трифторметил)феніл]етил]-3-метил-1-піперазиніл]-4-метил-1-піперидиніл]метанон (Sch-417690), 2-гідрокси-N, N-диметил-3-[[2-[(1*R*)-1-(5-метил-2-фураніл)пропіл]аміно]-3,4-діоксо-1-циклобутен-1-іл] аміно]бензамід (SCH-527123) і гідрохлорид 1,1'-[1,4-фенілен-біс-(метилєн)]-біс-[1,4,8,11-тетраазаціклотетрадекану] (1:8) (AMD-3100), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антагоністи нейрокініну (NK1 або NK2) у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає саредутант, непадутант і фігопітант, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати такі сполуки, як, наприклад, сонепкізумаб (sonerpcizumab), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

В якості мукорегуляторів у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає 3-[2-оксо-2-[2-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-3-піридиніл]етил]-1(3*H*)-ізобензофуранон (MSI-2216), ердостеїн, флуоревент (Fluoravent), талніфлумат і фудостеїн, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

В якості агоністів PPAR γ у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає росиглітазон, циглітазон, піоглітазон і N-[2-[2-[(3-фторфеніл)іміно]-4-[4-(4-морфолініл)феніл]-3(2*H*)-тіазоліл]етил]-N'-метилсечовину (SMP-028), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як інгібітори Rho-кінази у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати такі сполуки, як, наприклад, фасудил, необов'язково у вигляді його рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді його фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як модулятори аденозинових рецепторів у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає 4-(3,4-дихлорфеніл)-5-(4-піридиніл)-2-тіазоламін (CGH-2466), 3-етил-3,9-дигідро-1-пропіл-8-[1-[[3-(трифторметил)феніл]метил]-1*H*-піразол-4-іл]-1*H*-пурин-2,6-діон (CVT-6883) і N-(4-ціанофеніл)-2-[4-(2,3,6,9-тетрагідро-2,6-діоксо-1,3-дипропіл-1*H*-пурин-8-іл) феноксі]ацетамід (MRS-1754), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антагоністи брадикінінових рецепторів у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає ікатибант і 1-піперазинпентанаміній, 8-аміно-4-[[4-[[[2,4-дихлор-3-[[2,4-диметил-8-

хінолініл)окси]метил]феніл]сульфоніл]аміно]тетрагідро-2H-піран-4-іл]карбоніл]-N, N,N-триметил-ε-оксо-, хлорид, гідрохлорид (1:1:1), (δS)- (MEN-16132), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

5 Як антагоністи ендотелінового рецептора у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає актеліон-1, амбрисентан, ситаксентан, N-(2-ацетил-4,6-диметилфеніл)-3-[[4-хлор-3-метил-5-ізоксазоліл)аміно]сульфоніл]-2-тіофенкарбоксамід (TBC-3214) і бозентан, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

10 Як інгібітори ферменту, що перетворює інтерлейкін-1β (ICE), у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає пралнакасан і амід N-(4-аміно-3-хлорбензоїл)-3-метил-L-валіл-N-[(2R, 3S)-2-етокситетрагідро-5-оксо-3-фураніл]-L-проліну (VX-765), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

15 Як модулятори Toll-подібних рецепторів (TLR) у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає резиквімод, геплісав (Herplisav) і ресаторвід (TAK-242), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

20 Як інгібітори ГМГ-КоА-редуктази у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин і аторвастатин, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

25 Як антагоністи VLA-4 у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає наталізумаб і валатеграст, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

30 В якості агоністів SHIP у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає 2,3,4,4a, 5,6,6a, 11,11a, 11b-декагідро-4,4,6a, 7,11b-пентаметил-(4aS, 6aR, 11aR, 11bS)-1H-бензо[а]флуорен-9-ол (AQX-MN100) і MN-106, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антитіла до TNF у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає інфліксимаб, адаліумаб, голіумаб, цитофаб (CytoFab) і етанерцепт.

40 Як засоби проти набрякання дихальних шляхів у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, оксиметазолін, епінефрин, нафазолін, ксилометазолін, пропілгекседрин і Llevo-дезоксіефедрин (Llevo-desoxyephedrine), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

45 В якості протикашльових засобів у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає гідрокодон, караміфен, карбетапентан і декстраметорфан, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

50 В якості похідних ліпоксину A4 у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає (5S, 6R, 7E, 9E, 11Z, 13E, 15R)-5,6,15-тригідроксі-7,9,11,13-ейкозатетраєнову кислоту (15-епі-ліпоксин A4), (5S, 6R, 7E, 9E, 11Z, 13E, 15S)-16-(4-фторфенокси)-5,6,15-тригідроксі-7,9,11,13-ейкозатетраєнову кислоту (ATL-1), ліпоксин A4, синтез якого ініціюється аспірином (aspirin-triggered lipoxin A4), і його аналоги, протектин D1 ((4Z, 7Z, 10R, 11E, 13E, 15Z, 17S, 19Z)-10,17-дигідрокси-4,7,11,13,15,19-докозагексаєнова кислота), резолвін E1 ((5S, 6Z, 8E, 10E, 12R, 14Z, 16E, 18R)-5,12,18-тригідроксі-6,8,10,14,16-ейкозапентаєнова кислота) і аналоги бензо-ліпоксину A4, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як модулятори FPRL1 у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати такі сполуки, як, наприклад, метиловий ефір 5(S),6(R),7-тригідроксигептанової кислоти, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антагоністи PI3-кінази у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає 5-(хіноксалін-6-ілметил)тіазолідин-2,4-діон (AS-605240), 2-[(6-аміно-9H-пурин-9-іл) метил]-5-метил-3-(2-метилфеніл)-4(3H)-хіназолінон (C-87114) і 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хінолін-3-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]феніл]пропіонітрил (BEZ-235), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антагоністи CCR5 у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати сполуки, вибрані з групи, що включає маравірок (4,4-дифтор-N-[(1S)-3-[(3-екзо)-3-[3-метил-5-(1-метилетил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]циклогексанкарбоксамід), CCR5mAb004, вікривірок ((4,6-диметил-5-піримідиніл)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-метокси-1-[4-(трифторметил)феніл]етил]-3-метил-1-піперазиніл]-4-метил-1-піперидиніл]метанон) і ніфевірок (N-[1-[(3S, 4R)-1-(циклопентилкарбоніл)-4-гідрокси-4-феніл-3-піролідиніл] метил]-4-піперидиніл]-N-2-пропен-1-іл-(4-нітрофеніл)метиловий ефір карбамінової кислоти), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

Як антагоністи CXCR1 або CXCR2 у комбінації зі запропонованими у винаході сполуками переважно використовувати такі сполуки, як, наприклад, 3-[[3-[(диметиламіно)карбоніл]-2-гідроксифеніл]аміно]-4-[[[(R)-1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл] аміно]циклобут-3-ен-1,2-діон (SCH-527123), необов'язково у вигляді його рацематів, енантіомерів, діастереомерів і необов'язково у вигляді його фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, проліків, сольватів або гідратів.

До кращих відповідно до винаходу кислотно-адитивних солей зазначених вище інгібіторів MAP-кіназ, інгібіторів iNOS, інгібіторів MRP4, інгібіторів біосинтезу лейкотрієну, нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗЗ), антагоністів CRTH2, модуляторів DP1-рецептора, антагоністів тромбоксанового рецептора, антагоністів хемокінових рецепторів, антагоністів нейрокиніну (NK1 або NK2), модуляторів сфінгозин-1-фосфатного рецептора, мукорегуляторів, агоністів PPAR γ , інгібіторів Rho-кінази, модуляторів аденозинових рецепторів, антагоністів брадикинінових рецепторів, антагоністів ендотелінового рецептора, інгібіторів ферменту, що перетворює інтерлейкін-1 β (ICE), модуляторів Toll-подібних рецепторів (TLR), інгібіторів ГМГ- КоА-редуктази, антагоністів VLA-4, агоністів SHIP, антитіл до TNF, засобів проти набрякання дихальних шляхів, протикашльових засобів, похідних ліпоксину A4, антагоністів PI3-кінази, модуляторів FPRL1, антагоністів CCR5, антагоністів CXCR1 або CXCR2 також відносяться солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідропаратолуолсульфонат.

Лікарські форми

Запропоновані у винаході сполуки можна вводити в організм перорально, черезшкірно, шляхом інгаляції, парентерально або під'язиково. Для цього запропоновані у винаході сполуки включають як активні компоненти до складу звичайних лікарських форм, наприклад, до складу композицій, що складаються в основному з інертного фармацевтичного носія й діючої речовини в ефективній дозі, таких як таблетки, драже, капсули, облатки, порошки, розчини, суспензії, емульсії, сиропи, супозиторії, трансдермальні системи та інші лікарські форми. Ефективна доза запропонованих у винаході сполук при їхньому пероральному введенні в організм становить при цьому від 0,1 до 5000 мг, переважно від 1 до 500 мг, найбільше переважно від 5 до 300 мг, а при внутрішньовенному, підшкірному або внутрішньом'язовому введенні в організм - від 0,001 до 50 мг, переважно від 0,1 до 10 мг. Для інгаляції придатні відповідно до винаходу розчини зі вмістом діючої речовини від 0,01 до 1,0 %, переважно від 0,1 до 0,5 %. Для інгаляційного застосування переважно використовувати порошки або етанольні або водяні розчини. Запропоновані у винаході сполуки рівною мірою можна застосовувати у складі інфузійного розчину, переважно у фізіологічному розчині повареної солі або ізотонічному сольовому розчині.

Запропоновані у винаході сполуки можна застосовувати індивідуально або у сполученні з іншими запропонованими у винаході діючими речовинами, а при необхідності – і у комбінації з фармакологічно активними діючими речовинами інших класів. Як приклад лікарських форм,

придатних для введення в організм в їхньому складі запропонованих у винаході сполук, можна назвати таблетки, капсули, супозиторії, розчини, еліксири (рідкі лікарські форми для прийому всередину), емульсії або диспергуємі порошки.

Відповідні таблетки можна виготовляти, наприклад, змішанням діючої речовини або діючих речовин з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, сполучними, такими як крохмаль або желатин, змазуючими речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або засобами для забезпечення депо-ефекту, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетофталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідним чином можна виготовляти драже нанесенням на отримані аналогічно таблеткам ядра покриттів зі звичайно застосовуваних у цих потребах матеріалів, наприклад, колідону або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Ядра драже для забезпечення депо-ефекту або щоб уникнути несумісності також можна виготовляти багатошаровими. Так само й оболонка драже також може складатися для забезпечення депо-ефекту з декількох шарів, для чого можна використовувати допоміжні речовини, зазначені вище для таблеток.

До складу сиропів або еліксирів (рідких лікарських форм для прийому всередину) зі запропонованими у винаході діючими речовинами, відповідно комбінаціями діючих речовин додатково можуть входити також підсолоджуюча речовина, така як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, а також поліпшувач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім цього сиропи або еліксири можуть містити суспендуючі допоміжні речовини або загусники, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, змочувачі, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або захисні речовини (консерванти), такі як парагідроксибензоати.

Розчини для ін'єкцій готують за відомою технологією, наприклад, з додаванням консервантів, таких як парагідроксибензоати, або стабілізаторів, таких як етилендіамінтетраацетати лужних металів, і потім розливають по пляшках для ін'єкцій або ампулам.

Капсули, що містять одну або декілька діючих речовин, відповідно комбінації діючих речовин, можна виготовляти, наприклад, змішанням діючих речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, і розфасовуванням отриманої суміші у желатинові капсули.

Відповідні супозиторії можна виготовляти, наприклад, змішанням діючої речовини або діючих речовин з передбаченими для цієї мети носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь, відповідно його похідні.

При фармацевтичному застосуванні запропоновані у винаході сполуки звичайно вводять в організм теплокровних хребетних тварин, насамперед людини, у дозах від 0,01 до 100 мг/кг ваги тіла, переважно від 0,1 до 15 мг/кг. Для можливості введення таких сполук в організм їх разом з одним або декількома звичайними інертними носіями й/або розріджувачами, наприклад, з кукурудзяним крохмалем, лактозою, тростинним цукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, водою/гліцерином, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, стеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жиромісними речовинами, такими як отверділий жир, або їхніми прийнятними сумішами, переробляють у звичайні лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії, розчини, спреї або супозиторії.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах, що не обмежують його обсяг.

Приклади лікарських форм (фармацевтичних композицій)

А) Драже зі вмістом діючої речовини 75 мг

Склад з розрахунку на 1 ядро (корпус) драже:

діюча речовина	75,0 мг
фосфат кальцію	93,0 мг
кукурудзяний крохмаль	35,5 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
гідроксипропілметилцелюлоза	15,0 мг
стеарат магнію	1,5 мг
230,0 мг	

Одержання: Діючу речовину змішують з фосфатом кальцію, кукурудзяним крохмалем, полівінілпіролідом, гідроксипропілметилцелюлозою і половиною від зазначеної кількості стеарата магнію. З отриманої суміші на таблетувальній машині одержують пресовані продукти діаметром приблизно 13 мм, які протирають на відповідній машині через сито з розміром

осередків 1,5 мм і змішують з іншою кількістю стеарата магнію. Із цього гранулята на таблетувальній машині пресують таблетки заданої форми.

Маса ядра: 230 мг.

Пуансон: діаметр 9 мм, з увігнутою робочою поверхнею.

- 5 На отримані таким шляхом ядра драже наносять плівкове покриття, що складається в основному з гідроксипропілметилцелюлози. Готові драже з плівковим покриттям полірують бджолиним воском.

Маса драже: 245 мг.

Б) Таблетки зі вмістом діючої речовини 100 мг

- 10 Склад з розрахунку на 1 таблетку:

діюча речовина	100,0 мг
лактоза	80,0 мг
кукурудзяний крохмаль	34,0 мг
полівінілпіролідон	4,0 мг
стеарат магнію	2,0 мг
220,0 мг	

Одержання: Діючу речовину змішують з лактозою й крохмалем і рівномірно зволожують водяним розчином полівінілпіролідону. Після продавлювання вологої маси через сито (з розміром осередків 2,0 мм) і сушіння у ґратчастій сушильній шафі при 50 °С продукт знову просівають через сито (з розміром осередків 1,5 мм) і домішують речовину, що змазує. Готову до пресування суміш переробляють у таблетки.

Маса таблетки: 220 мг.

Діаметр таблетки: 10 мм, двоякоплоска з двосторонньою фасеткою й розділовою насічкою з однієї сторони.

- 25 В) Таблетки зі вмістом діючої речовини 150 мг

Склад з розрахунку на 1 таблетку:

діюча речовина	150,0 мг
лактоза, порошкова	89,0 мг
кукурудзяний крохмаль	40,0 мг
колоїдна кремнієва кислота	10,0 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
стеарат магнію	1,0 мг
300,0 мг	

- 35 Одержання: Суміш діючої речовини з лактозою, кукурудзяним крохмалем і кремнієвою кислотою зволожують 20 %-им водяним розчином полівінілпіролідону й продавлюють через сито з розміром осередків 1,5 мм. Висушений при 45 °С гранулят ще раз протирають через те ж саме сито й змішують з зазначеною кількістю стеарата магнію. Із цієї суміші пресують таблетки.

Маса таблетки: 300 мг.

Пуансон: діаметр 10 мм, із плоскою робочою поверхнею.

- 40 Г) Твердожелатинові капсули зі вмістом діючої речовини 150 мг

Склад з розрахунку на 1 капсулу:

діюча речовина	150,0 мг
кукурудзяний крохмаль, висушений	приблизно 180,0 мг
лактоза, порошкова	приблизно 87,0 мг
стеарат магнію	3,0 мг
приблизно 420,0 мг	

Одержання: Діючу речовину змішують з допоміжними речовинами, просівають через сито з розміром осередків 0,75 мм і змішують до гомогенності у відповідному апараті. Отриману суміш розфасовують у твердожелатинові капсули розміру 1.

- 50 Маса вмісту капсули: приблизно 320 мг.

Оболонка капсули: твердожелатинова капсула розміру 1.

Д) Супозиторії зі вмістом діючої речовини 150 мг

Склад з розрахунку на 1 свічу:

діюча речовина	150,0 мг
поліетиленгліколь 1500	550,0 мг
поліетиленгліколь 6000	460,0 мг
сорбітанмоностеарат поліоксіетилену	840,0 мг
2000,0 мг	

- 60 Одержання: Після розплавлювання маси для супозиторіїв у ній гомогенно диспергують діючу речовину й розплавлену масу розливають за попередньо охолодженими формами.

Е) Суспензія зі вмістом діючої речовини 50 мг

Склад з розрахунку на 100 мл суспензії:

	діюча речовина	1,00 г
	Na-сіль карбоксиметилцелюлози	0,10 г
5	метиловий ефір п-гідроксибензойної кислоти	0,05 г
	пропіловий ефір п-гідроксибензойної кислоти	0,01 г
	тростинний цукор	10,00 г
	гліцерин	5,00 г
	розчин сорбіту, 70 %-ий	20,00 г
10	ароматизатор	0,30 г
	вода, дистильована	до 100 мл

Одержання: Дистильовану воду нагрівають до 70 °С. Далі у ній при перемішуванні розчиняють метиловий і пропіловий ефіри п-гідроксибензойної кислоти, а також гліцерин і натрієву сіль карбоксиметилцелюлози. Розчин охолоджують до кімнатної температури, при перемішуванні додають діючу речовину й диспергують до гомогенності. Після додавання й розчинення цукру, розчину сорбіту й ароматизатора суспензію для видалення з неї повітря вакуумують при перемішуванні.

В 5 мл суспензії вміст діючої речовини становить 50 мг.

Ж) Ампули зі вмістом діючої речовини 10 мг

Склад:

	діюча речовина	10,0 мг
	0,01н. соляна кислота	q.s.
	двічі дистильована вода	до 2,0 мл

Одержання: Діючу речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, розчину додаванням повареної солі надають ізотонічність, після чого стерилізують фільтрацією й розливають по 2-мілілітровим ампулам.

З) Ампули зі вмістом діючої речовини 50 мг

Склад:

	діюча речовина	50,0 мг
	0,01н. соляна кислота	q.s.
	двічі дистильована вода	до 10,0 мл

Одержання: Діючу речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, розчину додаванням повареної солі надають ізотонічність, після чого стерилізують фільтрацією й розливають по 10-мілілітровим ампулам.

І) Капсули для порошкової інгаляції зі вмістом діючої речовини 5 мг

Склад з розрахунку на 1 капсулу:

	діюча речовина	5,0 мг
	лактоза для інгаляції	15,0 мг
	20,0 мг	

Одержання: Діючу речовину змішують з лактозою для інгаляції. Отриману суміш у машині для заповнення капсул розфасовують у капсули (маса порожньої капсули близько 50 мг).

Маса капсули: 70,0 мг.

Розмір капсули: 3.

К) Інгаляційний розчин для ручного інгалятора, що містить 2,5 мг діючої речовини

Склад з розрахунку на одну порцію, що видається за один хід поршня:

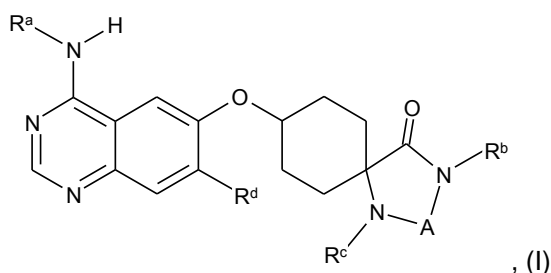
	діюча речовина	2,500 мг
	бензалконійхлорид	0,001 мг
	1н. соляна кислота	q.s.
	етанол/вода (50:50)	до 15,000 мг

Одержання: Діючу речовину й бензалконійхлорид розчиняють в етанолі/воді (50:50). Значення рН розчину встановлюють на нейтральне додаванням 1н. соляної кислоти. Отриманий розчин фільтрують і розливають за змінними балончиками (патронами), призначеними для ручного інгалятора.

Маса вмісту балончика: 4,5 г.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I)



яка відрізняється тим, що

R^a означає фенільну або 1-фенілетильну групу, у кожній з яких фенільне ядро заміщене залишками R^1 - R^3 , де

5 R^1 і R^2 можуть мати однакові або різні значення й кожний з них являє собою водень, залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 і OH, або залишок, вибраний з групи, що включає C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкіл-O-, C_2 - C_3 алкеніл, C_2 - C_3 алкініл, феніл, феніл-O-, феніл- C_1 - C_3 алкіл-, феніл- C_1 - C_3 алкіл-O-, гетероарил, гетероарил-O-, гетероарил- C_1 - C_3 алкіл- і гетероарил- C_1 - C_3 алкіл-O-, де вищевказані фенільні групи одно- або

10 двозаміщені залишками R^5 , а

R^3 являє собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br і CH_3 ,

R^b означає водень або необов'язково заміщений залишок, вибраний з групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл- і C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл-,

15 R^c означає водень або необов'язково заміщений залишок, вибраний з групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл-, C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_6 алкіл-CO-, C_3 - C_6 циклоалкіл-CO-, C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл-CO-, C_1 - C_6 алкіл-SO₂-, C_3 - C_6 циклоалкіл-SO₂-, C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкіл-SO₂-, феніл-CO- і феніл-SO₂-,

20 R^d означає водень, залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OH, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкіл-O-, заміщений 1-3 атомами фтору C_1 - C_2 алкіл-O-, C_3 - C_7 циклоалкіл-O-, C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкіл-O-, тетрагідрофуран-3-іл-O-, тетрагідропіран-3-іл-O-, тетрагідропіран-4-іл-O-, тетрагідрофураніл- C_1 - C_4 алкіл-O- і тетрагідропіраніл- C_1 - C_4 алкіл-O-, R^4 - C_1 - C_4 алкіл-, де залишок

R^4 може бути приєднаний через будь-який C-атом алкільного залишку, R^4 - C_2 - C_4 алкіл-O-, де залишок R^4 відділений від атома кисню щонайменше 2 C-атомами, або залишок, вибраний з

25 групи, що включає піролідін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, піролідін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, піперидин-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, піперидин-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, піперидин-4-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, азепан-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, азепан-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, азепан-4-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, морфолін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, морфолін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піролідін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піролідін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піперидин-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піперидин-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)піперидин-4-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)азепан-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)азепан-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 1-(C_1 - C_3 алкіл)азепан-4-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, 4-(C_1 - C_3 алкіл)морфолін-2-іл- C_1 - C_4 алкіл-O- і 4-(C_1 - C_3 алкіл)морфолін-3-іл- C_1 - C_4 алкіл-O-, де

30 R^4 являє собою залишок, вибраний з групи, що включає OH, C_1 - C_3 алкіл-O-, C_3 - C_6 циклоалкіл-O-, NH_2 , C_1 - C_3 алкіл-NH-, (C_1 - C_3 алкіл)₂N-, (2-метоксіетил)₂N-, піролідін-1-іл-, піперидин-1-іл-, азепан-1-іл-, морфолін-4-іл-, 1,4-оксазепан-4-іл-, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-іл-, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл-, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл-, піперазин-1-іл-, 4-(C_1 - C_3 алкіл)піперазин-1-іл-, 1,4-діазепан-1-іл-, 4-(C_1 - C_3 алкіл)-1,4-діазепан-1-іл, HCO-NH-, C_1 - C_4 алкіл-CO-NH-, C_1 - C_3 алкіл-O- C_1 - C_3 алкіл-CO-NH-, C_1 - C_4 алкіл-O-CO-NH-, H_2NCONH -, C_1 - C_3 алкіл-NH-CO-NH-, (C_1 - C_3 алкіл)₂N-CONH-, піролідін-1-іл-CO-NH-, піперидин-1-іл-CO-NH-, піперазин-1-іл-CO-NH-, 4-(C_1 - C_3 алкіл)піперазин-1-іл-CO-NH-, морфолін-4-іл-CO-NH- і C_1 - C_4 алкіл-SO₂-NH-,

35 при цьому кожна зі зазначених вище у визначенні залишку R^d піролідинільних, піперидинільних, азепан-1-ільних, піперазинільних, 1,4-діазепан-1-ільних, морфолінільних і 1,4-оксазепан-4-ільних груп додатково може бути заміщена однією або двома C_1 - C_3 алкільними групами, вищевказані фенільні групи одно- або двозаміщені однаковими або різними залишками R^5 , де

R^5 являє собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br, I, OH, CN, C_1 - C_3 алкіл-, C_1 - C_3 алкіл-O-, CHF_2 , CF_3 , -O- CHF_2 і -O- CF_3 , і

40 зазначені вище алкільні групи можуть мати, якщо не зазначене інше, прямий або розгалужений ланцюг, і

A означає -CO- або - C_1 - C_3 алкілен-, що може бути одно-, дво-, три- або чотиризаміщений однаковими або різними залишками R^6 , де

45 R^6 являє собою водень або залишок, вибраний з групи, що включає OH, C_1 - C_4 алкіл і -O- C_1 - C_4 алкіл,

необов'язково у вигляді її таутомерів, її рацематів, її енантіомерів, її діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно нешкідливих кислотно-адитивних солей.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

5 R^a означає залишок, вибраний з групи, що включає 3-хлор-2-фторфенільну, 3-хлор-4-фторфенільну, 5-хлор-2-фторфенільну, 2-фтор-3-метилфенільну, 2-фтор-5-метилфенільну, 4-фтор-3-метилфенільну і 3-хлор-2-метилфенільну групу,

R^b і R^c мають однакові або різні значення й кожний з них являє собою водень або C_1 - C_3 алкіл, R^d означає C_1 - C_3 алкіл-О-,

10 при цьому зазначені вище алкільні групи можуть мати, якщо не зазначене інше, прямий або розгалужений ланцюг, і

А означає залишок $-CH_2CH_2-$, що може бути заміщений 1 або 2 метильними групами, необов'язково у вигляді її таутомерів, її рацематів, її енантіомерів, її діастереомерів та їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно нешкідливих кислотно-адитивних солей.

15 3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2 для застосування як лікарського засобу.

4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що зазначений лікарський засіб являє собою засіб проти запальних або алергійних захворювань дихальних шляхів.

5. Сполука за п. 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що зазначений лікарський засіб являє собою
20 засіб проти захворювань, вибраних із групи, що включає хронічний бронхіт, гострий бронхіт, бронхіт внаслідок бактеріальної або вірусної інфекції або ураження грибами або гельмінтами, алергійний бронхіт, токсичний бронхіт, хронічний обструктивний бронхіт (хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ)), астму (спадкову й алергічну), дитячу астму, бронхоектази, алергійний альвеоліт, алергійний і неалергійний риніт, хронічний синусит, кістозний фіброз і
25 муковісцидоз, дефіцит $\alpha 1$ -антитрипсину, кашель, емфізему легенів, інтерстиціальне захворювання легенів, альвеоліт, підвищену реактивність дихальних шляхів, поліпи носа, набряки легенів, пневмоніт різного генезу, такий як променевий пневмоніт, обумовлений вдиханням токсичних речовин пневмоніт або інфекційний пневмоніт, колагенози, такі як червоний вовчак, системна склеродермія, саркоїдоз і хворобу Бека.

30 6. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що зазначений лікарський засіб являє собою засіб проти запальних або алергійних хворобливих станів, в яких залучені автоімунні реакції.

7. Сполука за п. 3 або 6, яка **відрізняється** тим, що зазначений лікарський засіб являє собою засіб проти захворювань у вигляді доброякісних або злоякісних пухлин.

8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за п. 1 або 2.

35 9. Фармацевтична композиція за п. 8, що вводиться в організм перорально, яка містить сполуку формули (I) за п. 1 або 2.

10. Комбінація лікарських засобів, яка поряд із однією або декількома сполуками формули (I) за п. 1 або 2 містить як іншу діючу речовину одну або декілька сполук, вибраних із класів бетаміметиків, антихолінергічних засобів, кортикостероїдів, інших інгібіторів ФДЕ4, антагоністів LTD4, інгібіторів EGFR, агоністів допаміну, антагоністів гістамінового H1-рецептора, антагоністів PAF та інгібіторів PI3-кінази, або їх дво- або трикомпонентні комбінації.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601