



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **100540**(13) **C2**

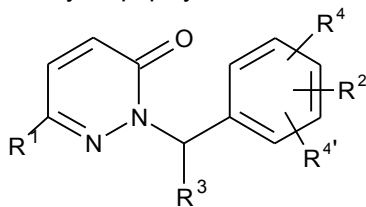
(51) МПК

**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 403/10** (2006.01)**C07D 403/14** (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 08995</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Дорш Дітер (DE), Шадт Олівер (DE), Стібер Франк (DE), Блаукат Андре (DE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>25.11.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, Germany (DE)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.01.2013</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>10 2007 061 963.6</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007044796 A, 19.04.2007. WO 03037349 A, 08.05.2003. DE 19604388 A, 14.08.1997. DE 102005057924 A, 06.06.2007. EP 1061077 A, 20.12.2000.</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>21.12.2007</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>DE</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>27.09.2010, Бюл.№ 18</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.01.2013, Бюл.№ 1</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/EP2008/009970, 25.11.2008</b>		

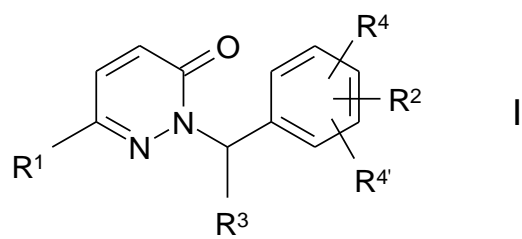
**(54) ПОХІДНІ 2-БЕНЗИЛПІРИДАЗИНОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ МЕТ-КІНАЗИ****(57) Реферат:**

Сполуки формули



у якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup> мають значення, вказані в пункті 1,  
є інгібіторами тирозинкіназ, зокрема Мет-кінази, і можуть використовуватися, серед іншого, для  
лікування пухлин.

UA 100540 C2



### Передумови створення винаходу

Об'єктом винаходу є виявлення нових сполук, що володіють коштовними властивостями, зокрема таких, які можуть застосовуватися для приготування лікарських засобів.

Даний винахід відноситься до сполук і до застосування сполук, які беруть участь в інгібуванні, регуляції і/або модуляції передачі сигналів за допомогою кіназ, особливо тирозинкіназ і/або серин/треонін кіназ, а також до фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки, і до застосування сполук для лікування захворювань, індукованих кіназою.

Зокрема, даний винахід відноситься до сполук і до застосування сполук, які беруть участь в інгібуванні, регуляції і/або модуляції передачі сигналів за допомогою Met кінази.

Одним з основних механізмів, за допомогою якого здійснюється клітинна регуляція, є передача позаклітинних сигналів через мембрану, що, у свою чергу, моделює біохімічні шляхи передачі сигналів у клітці. Фосфорилювання білків являє собою один шлях, за допомогою якого внутрішньоклітинні сигнали передаються від молекули до молекули, що в результаті приводить до відповідної реакції в клітці. Ці каскади передачі сигналів у високому ступені регулюються й часто перекриваються, мабуть, внаслідок існування багатьох протеїнкіназ, а також фосфатаз. Фосфорилювання білків переважно відбувається в залишках серину, треоніну або тирозину, тому протеїнкінази класифікують по специфічності їх ділянок фосфорилювання, тобто серин/треонінові кінази й тирозинкінази. Оскільки фосфорилювання являє собою широко розповсюджений процес у клітинах, а фенотипи клітин значно залежать від активності цих шляхів, то в даний час вважається, що багато хворобливих станів і/або захворювання можуть бути викликані або аберантною активацією або функціональними мутаціями в молекулярних компонентах кіназних каскадів. Отже, характеристиці цих білків і сполук, здатних модулювати їхню активність, приділяється пильна увага (для огляду див.: Weinstein-Oppenheimer і ін. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

Роль рецепторної тирозинкінази Met в утворенні й розвитку пухлин у людей і можливість інгібування HGF (фактор росту гепатоцитів)-залежної активації Met описані S. Berthou і ін. в *Oncogene*, тому 23, № 31, сс. 5387-5393 (2004). Інгібітор SU11274, розкритий у цьому джерелі, пірол-індолінова сполука, потенційно придатний для боротьби зі злоякісним новоутворенням.

Інший інгібітор Met кінази для лікування злоякісного новоутворення описаний J.G. Christensen і ін. в *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55.

Подальший інгібітор тирозинкінази для боротьби зі злоякісним новоутворенням описаний H. Nov і ін. в *Clinical Cancer Research* томі 10, 6686-6694 (2004). Сполука PHA-665752, похідна індолу, спрямована проти HGF рецептора c-Met. Крім того, у цьому документі описано, що HGF і Met впливають на злоякісність різних видів рака, таких як, наприклад, множинна мієлома.

Тому є бажаним синтезувати невеликі сполуки, які специфічно інгібують, регулюють і/або модулюють передачу сигналів за допомогою тирозинкіназ і/або серин/треонін кіназ, зокрема Met кінази, і це є завданням даного винаходу.

Було виявлено, що сполуки відповідно до винаходу і їх солі мають надзвичайно коштовні фармакологічні властивості, а також гарну переносимість.

Більш докладно, даний винахід відноситься до сполук формули I, які інгібують, регулюють і/або модулюють передачу сигналів Met кіназами, до композицій, які містять ці сполуки, і до способів їх застосування для лікування захворювань і станів, індукованих Met кіназою, таких як ангіогенез, рак, новоутворення, ріст і поширення пухлин, артеріосклероз, захворювання очей, такі як дегенерація жовтої плями, зв'язана зі старінням, утворення нових судин у хоріоїдальної оболонці й діабетична ретинопатія, запальні захворювання, артрит, тромбоз, фіброз, гломерулонефрит, нейрондегенерація, псоріаз, рестеноз, загоєння ран, відторгнення трансплантата, порушення обміну речовин і захворювання імунної системи, а також автоімунні захворювання, цироз, діабет і захворювання кровоносних судин, включаючи нестабільність і проникність, і ін., у ссавців.

Чималі пухлини, особливо швидкозростаючі пухлини, можна піддавати лікуванню із застосуванням інгібіторів Met кінази. Такі чималі пухлини включають моноцитарний лейкоз, рак головного мозку, сечостатевого тракту, лімфатичної системи, шлунка, гортані й легені, включаючи аденокарциному легені й дрібноклітинний рак легені.

Даний винахід відноситься до способів регуляції, модуляції або інгібування Met кінази для запобігання і/або лікування захворювань, пов'язаних з нерегульованою або порушеною активністю Met кінази. Зокрема, сполуки формули I також можуть застосовуватися для лікування певних типів злоякісних новоутворень. Крім того, сполуки формули I можуть застосовуватися для забезпечення додаткових або синергетичних дій при певних існуючих хіміотерапіях при лікуванні злоякісних новоутворень і/або можуть застосовуватися для

відновлення ефективності певних існуючих хіміотерапій і променевих терапій злоякісних новоутворень.

Сполуки формули I також можуть застосовуватися для виділення й дослідження активності або експресії Met кінази. Додатково, вони надзвичайно придатні для застосування в  
5 діагностичних способах при захворюваннях, пов'язаних з нерегульованою або порушеною активністю Met кінази.

Може бути продемонстровано, що сполуки відповідно до винаходу мають антипроліферативну дію в умовах *in vivo* на моделі ксенотрансплантованої пухлини. Сполуки відповідно до винаходу вводяться пацієнтові з гіперпроліферативним захворюванням,  
10 наприклад, для інгібування росту пухлини, для зменшення запалення, пов'язаного з лімфопрولیферативним захворюванням, для інгібування відторгнення трансплантата або неврологічного ушкодження в результаті відновлення тканини, і т.д. Ці сполуки придатні для профілактичних або терапевтичних цілей. Використовуваний в даному винаході, термін "лікування" застосовується для позначення як запобігання захворювань, так лікування раніше  
15 існуючих станів. Запобігання проліферації досягають шляхом введення сполук відповідно до винаходу до явного розвитку захворювання, наприклад, для запобігання росту пухлин, запобігання метастатичного росту, зменшення рестеноза, пов'язаного із серцево-судинною хірургією і т.д. Альтернативно, сполуки застосовуються для лікування триваючих захворювань шляхом стабілізації або поліпшення клінічних симптомів у пацієнта.

Хазяїн або пацієнт може належати до будь-якого виду ссавців, наприклад, такому як, примати, переважно люди; гризуни, включаючи мишей, пацюків і хом'ячків, кролики; коні, корови, собаки, кішки і т.д. Тваринні моделі становлять інтерес для експериментальних досліджень, оскільки вони забезпечують модель для лікування захворювання людини.

Чутливість певної клітини до лікування за допомогою сполук відповідно до винаходу може  
25 бути визначена при дослідженнях в умовах *in vitro*. У загальному випадку культуру клітин поєднують зі сполукою відповідно до винаходу при різних концентраціях протягом періоду часу, достатнього для того, щоб дозволити активним речовинам індукувати загибель клітини або інгібувати міграцію, звичайно в інтервалі часу приблизно від однієї години до одного тижня. Для дослідження в умовах *in vitro* можна використовувати культивовані клітини зі зразка біопсії.  
30 Потім підраховують життєздатні клітини, що залишилися після обробки.

Доза буде змінюватися залежно від конкретно застосовуваної сполуки, конкретного захворювання, стану пацієнта і т.д. Звичайно терапевтична доза буде достатньою для істотного зменшення небажаної популяції клітин у тканині-мішені, при підтримці життєздатності пацієнта. Лікування в загальному випадку продовжують доти, поки не буде досягнуто істотного  
35 зменшення, наприклад, щонайменше приблизно 50 % зменшення популяції клітин, що представляють інтерес, при цьому лікування можна продовжувати доти, поки по суті в організмі не буде визначатися небажаних клітин.

Для ідентифікації шляху передачі сигналів і визначення взаємодій між різними сигнальними шляхами різними вченими були розроблені прийнятні моделі або модельні системи, наприклад,  
40 моделі на основі культур клітин (наприклад, Khwaja і ін., EMBO, 1997, 16, 2783-93) і моделі трансгенних тварин (наприклад, White і ін., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). З метою перевірки певних етапів каскаду передачі сигналів можна використовувати сполуки, які перешкоджають цьому процесу, для модуляції сигналу (наприклад, Stephens і ін., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Сполуки відповідно до винаходу можуть також бути корисними в якості реагентів для  
45 тестування залежних від кінази шляхів передачі сигналів у тварин і/або на моделях культур клітин, а також на кожному із клінічних розладів, зазначених у даній заявці.

Вимір кіназної активності являє собою відомий спосіб, який може здійснити будь-який фахівець у даній галузі. Загальні аналітичні системи для визначення кіназної активності із субстратами, наприклад, гістоном (наприклад, Alessi і ін., FEBS Lett. 1996, 399, 3, стор. 333-338)  
50 або основним мієліновим білком описані в літературі (наприклад, Campos-González, R. і Glenney, Jr., J.R. 1992 J. Biol. Chem. 267, стор. 14535).

Для ідентифікації інгібіторів кінази доступними є різні аналітичні системи. У дослідженні сцинтиляційної схожості (Sorg і ін., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) і аналізі флеш-планшетів вимірюють радіоактивне фосфорилування білка або пептиду як субстрату з (АТФ. У присутності інгібіторної сполуки не виявляється ніякого сигналу або виявляється зниження радіоактивного сигналу. Крім того, у якості аналітичних способів є корисними способи гомогенного переносу енергії флуоресцентного резонансу з дозволом у часі (HTR-FRET) і флуоресцентної поляризації (FP) (Sills і ін., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

В інших нерадіоактивних способах аналізу на основі ELISA використовуються специфічні  
60 фосфо-антитіла (фосфо-AB). Фосфо-AB зв'язуються тільки з фосфорилованим субстратом. Це

зв'язування може бути визначено з використанням вторинного антиовечого антитіла, кон'югованого з пероксидазою, за допомогою хемілюмінесценції (Ross і ін., 2002, Biochem. J.).

Існує багато захворювань, пов'язаних з порушенням регулювання проліферації клітин і клітинної загибелі (апоптозу). Стани, які становлять інтерес, включають, але не обмежуються тільки ними наступні стани. Сполуки відповідно до винаходу є корисними для лікування різноманітних станів, при яких існує проліферація і/або міграція клітин гладкої мускулатури і/або запальних клітин у шар інтими судин, що приводить до обмеженого потоку крові через цю судину, наприклад, у випадку неоінтимальних окклюзивних ушкоджень. Окклюзивні захворювання трансплантованих судин, які становлять інтерес, включають атеросклероз, коронарне судинне захворювання після трансплантації, стеноз у результаті пересадження вен, пері-анастомотичний рестеноз у результаті введення протеза, рестеноз після ангіопластики або впровадження стента й т.п.

Рівень техніки

Інші похідні піридазину описуються в якості інгібіторів Met кінази в WO 2007/065518.

Тіадіазинони описуються в DE19604388, WO2003/037349 WO2007/057093 або WO2007/057092.

Дигідропіридазинони для боротьби зі злоякісним новоутворенням описуються в WO 03/037349 A1.

Інші піридазини для лікування захворювань імунної системи, ішемічних і запальних захворювань відомі з EP 1 043 317 A1 і EP 1 061 077 A1.

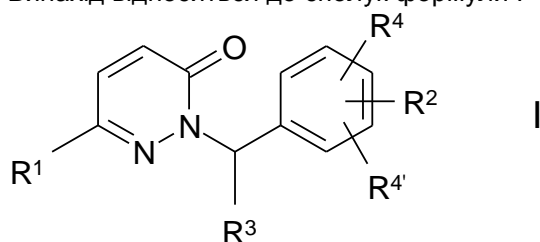
EP 0 738 716 A2 і EP 0 711 759 B1 описують інші дигідропіридазинони й піридазинони в якості фунгіцидів і інсектицидів.

Інші піридазинони описуються в якості кардіотонічних засобів в US 4,397,854.

JP 57-95964 розкриває інші піридазинони.

Короткий виклад сутності винаходу

Винахід відноситься до сполук формули I



у якій

R<sup>1</sup>

означає H або A,

R<sup>2</sup> означає ненасичений, насичений або ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, N=CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, S[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NHCO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NHCO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NHCOA, CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, COHet, COA і/або =O (карбонільним киснем),

R<sup>3</sup> означає H або A,

R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup> кожний, незалежно друг від друга, означає H, Hal, A, OR<sup>3</sup>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> або S(O)<sub>m</sub>A,

Ag означає феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het, Het, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NHCOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het і/або COA,

Het означає моно-, бі-або трициклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>1</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,

$\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ ,  $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ ,  $\text{CO-Het}^1$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{COA}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NH}$ ,  $=\text{NA}$  і/або  $=\text{O}$  (карбонільним киснем),

$\text{Het}^1$  означає моноциклічний насичений гетероцикл, що містить від 1 до 2 N і/або O атомів, який може бути моно- або дизаміщеним за допомогою A, OA, OH, Hal і/або  $=\text{O}$  (карбонільним киснем),

A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1- 10 C атомів, у якому 1-7 H атомів може бути заміщені F і/або в яким одна або дві не розташовані поруч  $\text{CH}_2$  групи можуть бути заміщені O, NH, S, SO,  $\text{SO}_2$  і/або  $\text{CH}=\text{CH}$  групами, або

циклічний алкіл, що містить 3- 7 C атомів,

Hal означає F, Cl, Br або I,

n приймає значення 0, 1 або 2,

p приймає значення 0, 1, 2, 3 або 4,

і їх фармацевтично придатним солям, таутомерам і стереоізомерам, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Під сполуками формули I також маються на увазі їх фармацевтично придатні похідні й сольвати.

Винахід також відноситься до оптично активних форм (стереоізомерам), енантіомерам, рацематам, діастереомерам, а також гідратам і сольватам зазначених сполук. Під сольватами сполук мають на увазі адукти молекул інертного розчинника на сполуках, які утворюються завдяки їхній силі взаємного притягання. Сольвати являють собою, наприклад, моно- або дигідрати або алкоголяти.

Під фармацевтично придатними похідними мають на увазі, наприклад, солі сполук відповідно до винаходу, а також так звані пролікарські сполуки.

Під похідними пролік мають на увазі сполуки формули I, які є модифікованими, наприклад, алкільною або ацильною групами, цукрами або олігопептидами, і які швидко розщеплюються в організмі з утворенням активних сполук відповідно до винаходу.

Це поняття також включає похідні біорозкладаємих полімерів сполук відповідно до винаходу, як описано, наприклад, в Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

Виразення "ефективна кількість" означає кількість лікарського засобу або фармацевтичного активного компонента, що викликає в тканині, системі, тварині або людині біологічну або медичну відповідну реакцію, яку припускає або бажає одержати, наприклад, дослідник або лікар.

Крім того, виразення "терапевтично ефективна кількість" означає ту кількість, яка має наступні наслідки в порівнянні з відповідним суб'єктом, який не одержував цієї кількості:

поліпшення лікування, вилікування, запобігання або елімінацію захворювання, синдрому, стану, скарги, розладу або побічних дій, або також зменшення прогресування захворювання, скарги або розлади.

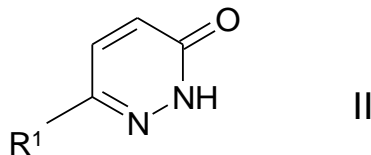
Виразення "терапевтично ефективна кількість" також охоплює кількості, які ефективні для посилення нормальної фізіологічної функції.

Винахід також відноситься до застосування сумішей сполук формули I, наприклад, сумішей двох діастереомерів, наприклад, у співвідношенні 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 або 1:1000.

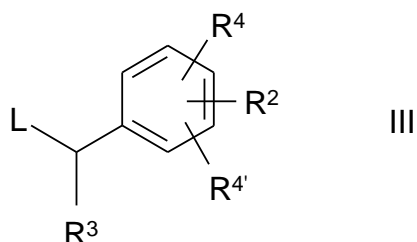
Особливо кращими є суміші стереоізомерних сполук.

Винахід відноситься до сполук формули I і їх солям і до способу одержання сполук формули I за пунктами 1 - 10 і їх фармацевтично придатних солей, таутомерів і стереоізомерів, який відрізняється тим, що

а) сполука формули II



у якій  $\text{R}^1$  має значення, вказані в пункті 1, піддають реакції зі сполукою формули III



у якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^{4'}$  мають значення, вказані в пункті 1 і

L означає Cl, Br, I або вільну або реакційно-здатну функціонально-модифіковану OH групу,

або

b) радикал  $R^2$  перетворюють в інший радикал  $R^2$  шляхом

i) арилювання гетероцикла,

ii) ацилювання або алкілювання аміногрупи,

iii) етерифікації гідроксильної групи,

або

c) сполуку виділяють у вільному стані з одної з його функціональних похідних шляхом обробки сольволізуємим або гідрогенолізуємим агентом,

i/або

основу або кислоту формули I перетворюють в одну з їх солей.

При вказівці вище й нижче, радикали  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$  мають значення, вказані для формули I, якщо спеціально не вказано інакше.

A означає алкіл, який є нерозгалуженим (лінійним) або розгалуженим, і має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів C. A переважно означає метил, крім того етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл або трет-бутіл, крім того, також пентил, 1-, 2- або 3-метилбутіл, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутіл, 1- або 2-етилбутіл, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл, переважно, наприклад, трифторметил.

A найбільш переважно означає алкіл, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів C, переважно метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил, трифторметил, пентафторетил або 1,1,1-трифторетил.

Циклічний алкіл (циклоалкіл) переважно означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Ag означає, наприклад о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-етоксикарбонілфеніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфонамідо)феніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-метилсульфанілфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-карбоксифеніл, о-, м- або п-метоксикарбонілфеніл, о-, м- або п-формілфеніл, о-, м- або п-ацетилфеніл, о-, м- або п-аміносурфонілфеніл, о-, м- або п-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, о-, м- або п-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, о-, м- або п-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл, о-, м- або п-(піперидинілкарбоніл)феніл, о-, м- або п-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл, о-, м- або п-[3-(N, N-діетиламіно)пропокси]феніл, о-, м- або п-[3-(3-діетиламінопропіл)уреїдо]феніл, о-, м- або п-(3-діетиламінопропоксикарбоніламіно)феніл, більш переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N, N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N, N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл.

Ag більш переважно означає феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, CN,  $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  и/або  $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ .

Незалежно від подальших заміщень, Het означає, наприклад, 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, більш краще 1,2,3-триазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-триазол-1-, -3- або 5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 3- або 4-піридазиніл, піразиніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 4- або 5-ізоіндоліл, індазоліл, 1-, 2-, 4- або 5-бензімідазоліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензопіразоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензизоксазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензизотіазоліл, 4-, 5-, 6- або 7-бенз-2,1,3-оксадіазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохіноліл, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-цинолініл, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолініл, 5- або 6-хіноксалініл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-2Н-бензо-1,4-оксазиніл, більш краще 1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,4-бензодіоксан-6-іл, 2,1,3-бензотіадіазол-4-, -5-іл або 2,1,3-бензоксадіазол-5-іл або дибензофураніл.

Гетероциклічні радикали також можуть бути частково або повністю гідровані.

Незалежно від подальших заміщень, Het також може означати, наприклад, 2,3-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, 2,5-дигідро-2-, -3-, -4- або 5-фурил, тетрагідро-2- або -3-фурил, 1,3-діоксолан-4-іл, тетрагідро-2- або -3-тієніл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 2,5-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 1-, 2- або 3-піролідиніл, тетрагідро-1-, -2- або -4-імідазоліл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піразоліл, тетрагідро-1-, -3- або -4-піразоліл, 1,4-дигідро-1-, -2-, -3- або -4-піридил, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- або -6-піридил, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-, 3- або 4-морфолініл, тетрагідро-2-, -3- або -4-піраніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксан-2-, -4- або -5-іл, гексагідро-1-, -3- або -4-піридазиніл, гексагідро-1-, -2-, -4- або -5-піримідиніл, 1-, 2- або 3- 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-ізохіноліл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-3,4-дигідро-2Н-бензо-1,4-оксазиніл, більш краще 2,3-метилендіоксифеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, 2,3-етилендіоксифеніл, 3,4-етилендіоксифеніл, 3,4-(дифторметилендіокси)феніл, 2,3-дигідробензофуран-5- або 6-іл, 2,3-(2-оксометилендіокси)феніл або також 3,4-дигідро-2Н-1,5-бензодіоксепін-6- або -7-іл, більш переважно 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-2-оксофураніл, 3,4-дигідро-2-оксо-1Н-хіназолініл, 2,3-дигідробензоксазоліл, 2-оксо-2,3-дигідробензоксазоліл, 2,3-дигідробензімідазоліл, 1,3-дигідроіндол, 2-оксо-1,3-дигідроіндол або 2-оксо-2,3-дигідробензімідазоліл.

Het переважно означає моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою A і/або  $[C(R^3)_2]_nHet^1$ .

Het особливо переважно означає піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридазиніл або піразиніл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою A або  $[C(R^3)_2]_nHet^1$ .

Het<sup>1</sup> переважно означає моноциклічний насичений гетероцикл, що містить від 1 до 2 N і/або O атомів, який може бути моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або =O (карбонільним киснем).

Het<sup>1</sup> особливо переважно означає піролідін, піперидин, піперазин або морфолін, кожний з яких є незаміщеним або моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або =O (карбонільним киснем).

R<sup>1</sup> переважно означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метил, етил, пропіл або ізопропіл, крім того, також H.

Ненасичений, насичений або ароматичний 6-членний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N і/або O атомів у значенні R<sup>2</sup> має, наприклад наступні значення: фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, оксазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл або тіадіазоліл.

R<sup>2</sup> переважно означає ненасичений або ароматичний 5- або 6- членний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N і/або O атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A,  $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $[C(R^3)_2]_nHet$ ,  $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  і/або  $O[C(R^3)_2]_nHet$ .

R<sup>2</sup> особливо переважно означає фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл або тіадіазоліл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою Hal, A,  $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $[C(R^3)_2]_nHet$ ,  $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  или  $O[C(R^3)_2]_nHet$ .

R<sup>3</sup> переважно означає H, метил, етил або пропіл, найбільше переважно H.



$R^4$ ,  $R^4$  переважно означає H.

Hal переважно означає F, Cl або Br, але також і I, особливо переважно F або Cl.

Для всього винаходу всі радикали, які зустрічаються більш одного разу, можуть бути однаковими або різними, тобто їхні значення є незалежними друг від друга.

5 Сполуки формули I можуть мати один або декілька хіральних центрів і тому можуть зустрічатися в різних стереоізомерних формах. Формула I охоплює всі ці форми.

Таким чином, винахід відноситься, зокрема, до сполук формули I, у яких щонайменше один із зазначених радикалів має одне із кращих значень, зазначених вище. Деякі кращі групи сполук можуть бути представлені сполуками, що мають наступні підформули Ia-Ik, які відповідають  
10 формулі I, і в яких радикали, не позначені більш докладно, мають значення, вказані для формули I, але в яких

в Ia  $R^2$  означає ненасичений або ароматичний 5- або 6- членний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N і/або O атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A,  $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $[C(R^3)_2]_nHet$ ,  $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  і/або  $O[C(R^3)_2]_nHet$ ;

15 в Ib  $R^4$ ,  $R^4$  означає H;

в Ic Het означає моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою A і/або  $[C(R^3)_2]_nHet^1$ ;

20 в Id A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1- 8 C атомів, у якому 1-7 H атомів може бути заміщено F і/або Cl,

або циклічний алкіл, що містить 3- 7 C атомів;

в Ie  $R^3$  означає H, метил, етил або пропіл;

в If Het<sup>1</sup> означає моноциклічний насичений гетероцикл, що містить від 1 до 2 N і/або O атомів, який може бути моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або =O (карбонільним киснем);

25 в Ig  $R^2$  означає фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл або тіадіазоліл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою Hal, A,  $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $[C(R^3)_2]_nHet$ ,  $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  або  $O[C(R^3)_2]_nHet$ ;

30 в Ih Het означає піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридазиніл або піразиніл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою A або  $[C(R^3)_2]_nHet^1$ ;

в Ii Het<sup>1</sup> означає піролідин, піперидин, піперазин або морфолін, кожний з яких є незаміщеним або моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або =O (карбонільним киснем);

35 в Ij  $R^1$  означає H або A,

$R^2$  означає ненасичений або ароматичний 5- або 6- членний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N і/або O атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A,  $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $[C(R^3)_2]_nHet$ ,  $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  і/або  $O[C(R^3)_2]_nHet$ ,

$R^3$  означає H, метил, етил або пропіл,

40  $R^4$ ,  $R^4$  означає H,

Het означає моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою A і/або  $[C(R^3)_2]_nHet^1$ ,

45 Het<sup>1</sup> означає моноциклічний насичений гетероцикл, що містить від 1 до 2 N і/або O атомів, який може бути моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або =O (карбонільним киснем),

A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1- 8 C атомів, у якому 1-7 H атомів може бути заміщено F і/або Cl,

або

циклічний алкіл, що містить 3- 7 C атомів,

50 Hal означає F, Cl, Br або I,

n приймає значення 0, 1, 2, 3 або 4;

в Ik  $R^1$  означає H або A,

$R^2$  означає фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл або тіадіазоліл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою Hal, A,  $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ,  $[C(R^3)_2]_nHet$ ,  $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$  или  $O[C(R^3)_2]_nHet$ ,

$R^3$  означає H, метил, етил або пропіл,

$R^4$ ,  $R^4$  означає H,

60 Het означає піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл,

тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридазиніл або піразиніл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою A або  $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ ,

$\text{Het}^1$  означає піролідін, піперидин, піперазин або морфолін, кожний з яких є незаміщеним або моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або  $=O$  (карбонільним киснем),

5 A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1- 8 C атомів, у якому 1-7 H атомів може бути замінено F і/або Cl,

або

циклічний алкіл, що містить 3- 7 C атомів,

Hal означає F, Cl, Br або I,

10 n приймає значення 0, 1, 2, 3 або 4;

і їх фармацевтично придатними солями, таутомерами й стереоізомерами, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Сполуки формули I, а також вихідні речовини для їх одержання можуть, крім того, бути отримані за допомогою методів, відомих per se, як описано в літературі (наприклад, у стандартних роботах, таких як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методи органічної хімії], Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт), відповідно до умов реакцій, які відомі й прийнятні для зазначених реакцій. Також при цьому можна застосовувати різноманітні модифікації, які відомі per se, але про які тут докладно не згадується.

Вихідні сполуки формул II і III, як правило, відомі. Однак якщо вони є новими, то вони 20 можуть бути отримані методами, відомими per se.

Використовувані піридазинони формули II, якщо вони не є комерційно доступними, звичайно можуть бути отримані за допомогою способу W. J. Coates, A. Mckillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Сполуки формули I переважно можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки формули II зі сполукою формули III.

25 У сполуках формули III, L переважно являє собою Cl, Br, I або вільну або реакційно-здатну модифіковану OH-групу, таку як, наприклад, активована складноефірна, імідазолідна група або алкілсульфонілокси, що містить 1-6 атомів вуглецю (переважно метилсульфонілокси або трифторметилсульфонілокси) або арилсульфонілокси, що містить 6-10 атомів вуглецю (переважно феніл- або п-толілсульфонілокси).

Звичайно реакцію здійснюють у присутності речовини, що зв'язує кислоту, переважно органічної основи, таку як DIPEA, триетиламін, диметиланілін, піридин або хінолін.

Додаток гідроксиду лужного або лужноземельного металу, карбонату або бікарбонату або іншої солі слабкої кислоти лужних або лужноземельних металів, переважно калію, натрію, кальцію або цезію, також може бути сприятливим.

35 Залежно від застосовуваних умов, тривалість реакції перебуває в інтервалі від декількох хвилин до 14 днів, температура реакції перебуває в інтервалі приблизно від  $-30^\circ$  до  $140^\circ$ , звичайно в інтервалі від  $-10^\circ$  до  $90^\circ$ , більш переважно від приблизно  $0^\circ$  до приблизно  $70^\circ$ .

Прикладами підходящих інертних розчинників є вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1, 2-дихлоретан, 40 чотирихлористий вуглець, хлороформ або дихлорметан; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, н-бутанол або трет-бутанол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; гліколеві ефіри, такі як етиленглікольмонометилловий або моноетилловий ефір, етиленглікольдиметилловий ефір (диглим); кетони, такі як ацетон або бутанон; аміді, такі як ацетамід, диметилацетамід або 45 диметилформамід (ДМФА); нітрили, такі як ацетонітрил; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО); сірковуглець, карбонові кислоти, такі як мурашина кислота або оцтова кислота, нітросполуки, такі як нітрометан або нітробензол; складні ефіри, такі як етилацетат, або суміші зазначених розчинників.

Особливо кращими є ацетонітрил, дихлорметан і/або ДМФА.

50 Реакцію сполуки формули II зі сполукою формули III, у якій L являє собою OH, переважно проводять в умовах реакції Мицунобу шляхом додавання, наприклад, трифенілфосфіну й діалкілазодикарбоксилату. У якості розчинника є кращим ТГФ.

Сполуки формули I до того ж можуть бути отримані шляхом перетворення радикала  $R^2$  в інший радикал  $R^2$  за допомогою, наприклад, арилування гетероциклу в реакції Сузуки.

55 Сполуки формули I також можуть бути отримані їхнім виділенням у вільному стані з їхніх функціональних похідних шляхом сольволізу, зокрема гідролізу, або шляхом гідрогенолізу.

Кращими вихідними речовинами для сольволізу або гідрогенолізу є ті, які містять відповідні захисні аміно і/або гідроксильні групи замість однієї або декількох вільних аміно і/або гідроксильних груп, переважно ті, які несуть аміно-захисну групу замість атома водню,

зв'язаного з атомом азоту, наприклад ті, які відповідають формулі I, але несуть NHR' групу (у якій R' являє собою аміно-захисну групу, наприклад BOC або CBZ) замість NH<sub>2</sub> групи.

Крім того, кращими є вихідні речовини, які несуть гідроксил-захисну групу замість атома водню гідроксильної групи, наприклад, ті, які відповідають формулі I, але містять R'O-фенільну групу (у якій R' являє собою гідроксил-захисну групу) замість гідроксифенільної групи.

Також існує можливість присутності в молекулі вихідної речовини безлічі - однакових або різних - захисних аміно і/або гідроксильних груп. Якщо присутні захисні групи відрізняються друг від друга, то в багатьох випадках вони можуть бути відщиплені селективно.

Поняття "аміно-захисна група" у загальному відомо й відноситься до груп, які є підходящими для захисту (блокування) аміногрупи від хімічних реакцій, але які легко відділяються після того, як бажана хімічна реакція була проведена в іншій частині молекули. Типовими такими групами є, зокрема, незаміщена або заміщена ацильна група, арильна група, аралкоксиметильна група або аралкільна група. Тому що аміно-захисні групи видаляють після бажаної реакції (або послідовності реакцій), то їхній тип і розмір не є, крім того, критичними; однак, перевага віддається тим, які мають 1-20, особливо 1-8, атомів вуглецю. Поняття "ацильна група" слід розуміти в самому широкому змісті у зв'язку зі справжнім способом. Воно включає ацильні групи, похідні від аліфатичних, араліфатичних, ароматичних або гетероциклічних карбонових кислот або сульфонових кислот, і, зокрема, алкоксикарбонільні, арилоксикарбонільні й особливо аралкоксикарбонільні групи. Прикладами таких ацильних груп є алканоїл, такий як ацетил, пропіоніл і бутирил; аралканоїл, такий як фенілацетил; ароїл, такий як бензоїл і толіл; арилоксиалканоїл, такий як POA; алкоксикарбоніл, такий як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, BOC і 2-йодотоксикарбоніл; аралкоксикарбоніл, такий як CBZ ("карбобензоксид"), 4-метоксибензилоксикарбоніл і FMOC; і арилсульфоніл, такий як Mtr, Pbf і Pmc. Кращими аміно-захисними групами є BOC і Mtr, крім того, CBZ, Fmoc, бензил і ацетил.

Поняття "гідроксил-захисна група" також в загальній відомо й відноситься до груп, які є підходящими для захисту гідроксильної групи від хімічних реакцій, але які легко відділяються після того, як бажана хімічна реакція була проведена в іншій частині молекули. Типовими такими групами є вказані вище незаміщені або заміщені арильна, аралкільна або ацильна групи, крім того, також алкільні групи. Природа й розмір гідроксил-захисних груп не є критичними, тому що їх видаляють після бажаної хімічної реакції або послідовності реакцій; перевага віддається групам, які мають 1-20, особливо 1-10 атомів вуглецю. Прикладами гідроксил-захисних груп є, у числі інших, трет-бутоксикарбоніл, бензил, п-нитробензоїл, п-толуолсульфоніл, трет-бутил і ацетил, де бензил і трет-бутил є особливо кращими. Групи COOH в аспарагіновій кислоті й глютаміновій кислоті переважно захищені у вигляді їх трет-бутилових ефірів (наприклад, Asp(OBut)).

Сполуки формули I виділяють у вільному стані з їхніх функціональних похідних – залежно від використовуваних захисних груп – наприклад, застосовуючи сильні кислоти, переважно застосовуючи ТФУ або перхлорну кислоту, але також використовують інші сильні неорганічні кислоти, такі як соляна кислота або сірчана кислота, сильні органічні карбонові кислоти, такі як трихлороцтова кислота, або сульфонові кислоти, такі як бензол- або п-толуолсульфонові кислоти. Присутність додаткового інертного розчинника допускається, але не завжди необхідна. Прийнятними інертними розчинниками переважно є органічні, наприклад, карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран або діоксан, аміді, такі як ДМФА, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, крім того, також спирти, такі як метанол, етанол або ізопропанол, і вода. Також прийнятними є суміші зазначених вище розчинників. ТФУ переважно використовують у надлишку без додавання іншого розчинника, і перхлорну кислоту переважно використовують у вигляді суміші оцтової кислоти й 70 % перхлорної кислоти в співвідношенні 9:1. Температура реакцій для здійснення розщеплення переважно перебуває в інтервалі між приблизно 0 і приблизно 50°, переважно між 15 і 30° (кімнатна температура).

BOC, OBut, Pbf, Pmc і Mtr групи можуть, наприклад, переважно бути відщиплені при використанні ТФУ в дихлорметані або використовуючи приблизно 3-5 н. HCl у діоксані при 15-30°, і FMOC група може бути відщиплена, використовуючи приблизно 5-50 % розчин диметиламіну, діетиламіну або піперидину в ДМФА при 15-30°.

Тритильна група застосовується для захисту амінокислот гістидину, аспарагіну, глютаміну й цистеїну. Їх відщеплюють, залежно від бажаного кінцевого продукту, за допомогою ТФУ / 10 % тіофенол, де тритильна група відщеплюється від усіх зазначених амінокислот; за допомогою ТФУ / анізол або ТФУ / тіоанізол, відщеплюються тільки тритильна група від His, Asn і Gln, тоді як вона залишається на бічному ланцюзі Cys.

Pbf (пентаметилбензофураніл) група використовується для захисту Arg. Вона відщеплюється, наприклад, за допомогою ТФУ в дихлорметані.

Захисні групи, які можуть бути вилучені гідрогенолітично (наприклад, CBZ або бензил), можуть бути відщиплені, наприклад, обробкою воднем у присутності каталізатора (наприклад, каталізатора на основі благородного металу, такого як паладій, переважно на підкладці, такий як вугілля). При цьому підходящими розчинниками є розчинники, вказані вище, зокрема, наприклад, спирти, такі як метанол або етанол, або аміді, такі як ДМФА. Гідрогеноліз в основному проводиться при температурах в інтервалі між приблизно 0 і 100° і тиску між приблизно 1 і 200 бар, переважно при 20-30° і 1-10 бар. Гідрогеноліз CBZ групи відбувається успішно, наприклад, на 5-10 % Pd/C у метанолі або при використанні формиату амонію (замість водню) на Pd/C у метанолі/ДМФА при 20-30°.

Фармацевтичні солі й інші форми

Сполуки, розкриті у винаході, можуть використовуватися у своїй заключній, несольовій формі. З іншого боку, даний винахід також відноситься до застосування таких сполук у формі їх фармацевтично прийнятних солей, які можуть бути отримані за допомогою різноманітних органічних і неорганічних кислот і основ у відповідності зі способами, добре відомими в даній галузі техніки. Фармацевтично прийнятні форми солей сполук формули I готовлять, головним чином, при використанні традиційних способів. У випадку, якщо сполука формули I містить карбоксильну групу, то її прийнятна сіль може бути утворена за допомогою реакції сполуки із прийнятною основою для одержання відповідної солі приєднання основи. Прикладами таких основ є гідроксиди лужних металів, включаючи гідроксид калію, гідроксид натрію й гідроксид літію; гідроксиди лужно-земельних металів, такі, як гідроксид барію й гідроксид кальцію; алкоксиди лужних металів, наприклад, етанолат калію й пропанолат натрію; а також різні органічні основи, такі, як піперидин, діетаноламін і N-метилглутамін. Сюди також включені солі алюмінію сполук формули I. Для деяких сполук формули I солі приєднання кислоти можуть бути утворені шляхом обробки зазначених сполук фармацевтично прийнятними органічними й неорганічними кислотами, наприклад, галогеноводні, такими, як хлороводень, бромоводень або йодоводень; іншими мінеральними кислотами, і їх відповідними солями такими, як, сульфат, нітрат або фосфат, і ін.; і алкіл- і моноарилсульфонатами, такими, як етансульфонат, толуолсульфонат і бензолсульфонат; і іншими органічними кислотами їх відповідними солями, такими, як ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат, аскорбат і ін. Таким чином, фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти сполук формули I включають наступні солі, але не обмежуються тільки ними: ацетат, адипат, альгінат, аргінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, галактерат (зі слізевої кислоти), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, йодид, ізотіонат, ізобутират, лактат, лактобіонат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат, фталат.

Крім того, основні солі сполук відповідно до винаходу включають, але не обмежуються тільки ними, солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю (III), марганцю (II), калію, натрію й цинку. Кращими серед перерахованих вище солей є амонійні; солі лужних металів натрію й калію; і солі лужно-земельних металів кальцію й магнію. Солі сполук формули I, які мають походження від фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають, але не обмежуються тільки ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, також включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни й основні іонообмінні смоли, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, хлорпрокаїн, холін, N, N'-дибензилетилендіамін (бензатин), дициклогексиламін, діетаноламін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-діметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лідокаїн, лізін, меглумін, N-метил-D-глюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурины, теобромін, триетаноламін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін і трис-(гідроксиметил)метиламін (трометамін).

Сполуки відповідно до даного винаходу, які включають основні азото утримуючі групи, можуть бути кватернізовані за допомогою таких агентів, як C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілгалогеніди, наприклад, метил-, етил-, ізопропіл- і трет-бутилхлориди, броміди й йодиди; ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфати, наприклад, диметил-, діетил- і діамілсульфати; C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>-алкілгалогеніди, наприклад, децил-, додецил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди й йодиди; і арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

алкілгалогеніди, наприклад, бензилхлорид і фенетилбромід. Вказані солі дозволяють одержувати як розчинні у воді, так і розчинні в маслі сполуки відповідно до винаходу.

Кращі фармацевтичні солі, вказані вище, включають, але не обмежуються тільки ними, ацетат, трифторацетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемісукцинат, піпурат, гідрохлорид, гідробромід, ізотіонат, манделат, меглумін, нітрат, олеат, фосфонат, півалат, фосфат натрію, стеарат, сульфат, сульфосаліцилат, тартрат, тіомалат, тозилат і трометамін.

Особливо кращими є гідрохлорид, дигідрохлорид, гідробромід, малеат, мезилат, фосфат, сульфат і сукцинат.

Кислотно-адитивні солі основних сполук формули I одержують шляхом приведення в контакт форми вільних основ з достатньою кількістю бажаної кислоти для одержання солі традиційним способом. Вільну основу можна регенерувати шляхом приведення в контакт форми солі з основою й виділення вільної основи традиційним способом. Форми вільної основи до деякої міри відрізняються від своїх відповідних форм солей своїми певними фізичними властивостями, такими, як розчинність у полярних розчинниках, однак у всьому іншому солі є еквівалентними своїм відповідним до форм вільних основ для цілей даного винаходу.

Як було зазначено, фармацевтично прийнятні солі приєднання основи сполук формули I утворюються з металами або амінами, такими, як лужні метали й лужно-земельні метали або органічні аміни. Кращі метали являють собою натрій, калій, магній і кальцій. Кращі органічні аміни являють собою N, N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, N-метил-D-глюкамін і прокаїн.

Солі приєднання основи кислих сполук відповідно до винаходу одержують шляхом приведення в контакт форми вільної кислоти з достатньою кількістю бажаної основи для одержання солі традиційним способом. Форма вільної кислоти може бути регенерована шляхом приведення в контакт форми солі з кислотою й виділення форми вільної кислоти відомим способом. Форми вільної кислоти до деякої міри відрізняються від своїх відповідних форм солей певними фізичними властивостями, такими, як розчинність у полярних розчинниках, однак у всьому іншому солі є еквівалентними своїм відповідним до форм вільних кислотам для цілей даного винаходу.

Якщо сполука відповідно до винаходу включає більш, ніж одну групу, яка здатна до утворення фармацевтично прийнятних солей цього типу, то винахід також охоплює складні солі. Приклади типових форм складних солей включають, але не обмежуються тільки ними, бітартрат, діацетат, дифумарат, димеглумін, дифосфат, динатрій і тригідрохлорид.

У світлі описаного вище можна побачити, що вираження "фармацевтично прийнятна сіль" у контексті даної заявки призначено для позначення активного компонента, який включає сполука формули I у формі своєї солі, особливо в тому випадку, якщо зазначена форма солі забезпечує зазначеному активному компоненту поліпшені фармакокінетичні властивості в порівнянні з вільною формою зазначеного активного компонента або іншою сіллю зазначеного активного компонента, які використовувалися раніше. Фармацевтично прийнятна форма солі активного компонента може також первісно забезпечувати бажану фармакокінетичну властивість зазначеному активному компоненту, яку він раніше не мав, а також може навіть позитивно впливати на фармакодинаміку зазначеного активного компонента у відношенні його терапевтичної активності в організмі.

Винахід, крім того, відноситься до лікарських засобів, що містять щонайменше одну сполуку формули I і/або її фармацевтично придатні похідні, сольвати й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, і, необов'язково, наповнювачі і/або допоміжні речовини.

Лікарські препарати можуть вводитися у вигляді дозованих одиниць, які містять заздалегідь установлену кількість активного компонента на дозовану одиницю. Така одиниця може включати, наприклад, від 0,5 мг до 1 г, переважно від 1 мг до 700 мг, більш переважно від 5 мг до 100 мг, сполуки відповідно до винаходу, залежно від стану, що зазнає лікування, способу введення, а також віку, ваги тіла й стану пацієнта, або фармацевтичні композиції можуть вводитися у вигляді дозованих одиниць, які містять заздалегідь установлену кількість активного компонента на дозовану одиницю. Кращими дозованими одиницями лікарських препаратів є ті, які містять добову дозу або частину добової дози, як зазначено вище, або відповідну порцію їх активного компонента. Лікарські засоби цього типу також можуть бути отримані способом, який добре відомий в галузі фармацевтики.

Лікарські препарати можуть адаптуватися для введення за допомогою будь-якого підходящого способу, наприклад, шляхом перорального (включаючи букальне або під'язичне), ректального, назального, місцевого (включаючи букальне, під'язичне або трансдермальне), вагінального або парентерального (включаючи підшкірне, внутрім'язове, внутрішнє або внутрішкірне) введення. Такі препарати можуть бути приготовлені за допомогою будь-якого

способу, відомого в галузі фармацевтики, наприклад, шляхом об'єднання активного компонента з наповнювачем(ями) або допоміжною(ними) речовиною(ами).

Лікарські препарати, адаптовані для перорального введення, можуть вводитися у вигляді окремих одиниць, таких як, наприклад, капсули або таблетки; порошки або гранули; розчини або суспензії у водних або неводних рідинах; харчових пін або пінистих харчових продуктів; або рідких емульсій масло-в-воді або рідких емульсій вода-у-маслі.

Так, наприклад, у випадку перорального введення у вигляді таблетки або капсули, активний компонент може бути об'єднаний з пероральним, нетоксичним і фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем, таким як, наприклад, етанол, гліцерин, вода й т.п. Порошки одержують шляхом здрібнювання сполуки до підходящого невеликого розміру й змішування його з фармацевтичним наповнювачем, здрібненим аналогічним способом, таким як, наприклад, харчовий вуглевод, такий як, наприклад, крохмаль або маніт. Також можна додавати ароматизатор, консервант, диспергуючу речовину й барвник.

Капсули одержують шляхом приготування порошкової суміші, як описано вище, і заповнюють нею желатинові капсули певної форми. Перед заповненням капсул до порошкової суміші можна додавати ковзні й змащувальні речовини, такі як, наприклад, високодисперсна кремнієва кислота, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію або поліетиленгліколь у твердій формі. Для поліпшення доступності лікарського засобу, укладеного в капсулу, також можна додавати дезінтегрувальну речовину або солюбілізатор, такий як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію.

Додатково, якщо це є бажаним або необхідним, у суміш також можна додавати підходящі зв'язуючі, змащувальні речовини, дезінтегратори, а також барвники. Підходящими зв'язуючими є крохмаль, желатин, природні цукри, такі як, наприклад, глюкоза або бета-лактоза, підсолоджувачі, приготовлені з кукурудзи, природних і синтетичних каучуків, такі як, наприклад, аравійська камедь, трагакантова камедь або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски й т.п. Змащувальні речовини, які можуть застосовуватися в таких дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію й т.п. Дезінтегратори включають, але не обмежуються тільки ними, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і т.п. Лікарські засоби у вигляді таблеток одержують, наприклад, шляхом приготування порошкової суміші, гранулювання або сухого пресування суміші, додавання змащувальної речовини й дезінтегратора й пресування отриманої суміші в таблетки. Порошкову суміш готують шляхом змішування сполуки, здрібненої підходящим чином, з розріджувачем або основою, як описано вище, і необов'язково зі зв'язуючим, таким як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінат, желатин або полівінілпіролідон, сповільнювачем розчинення, таким як, наприклад, парафін, підсилювачем поглинання, таким як, наприклад, четвертинна сіль, і/або абсорбентом, таким як, наприклад, бентоніт, каолін або дикальційфосфат. Порошкову суміш можна гранулювати шляхом змочування зі зв'язуючим,

таким як, наприклад, сироп, крохмальна паста, слиз акації або розчини целюлози або полімерних речовин і пресування її через сито. У якості альтернативи грануляції, порошкову суміш можна пропускати через таблетувальну машину, одержуючи шматки неправильної форми, які розпадаються, утворюючи гранули. Гранули можна замаслювати шляхом додавання стеаринової кислоти, стеарата, тальку або мінерального масла для запобігання злипанню в таблетувальній ливарній формі. Після цього змазану суміш спресовують, одержуючи таблетки. Сполуки відповідно до винаходу також можна поєднувати із сипучим інертним наповнювачем і потім піддавати прямому пресуванню, одержуючи таблетки без здійснення стадій грануляції або сухого пресування. Таблетки також можна покривати прозорим або світлонепроникним захисним шаром, що складається із шелакового запечатуючого шару, шару цукру або полімерної речовини й глянцевого шару воску. До цих покриттів також можна додавати барвники для можливості розрізнення між різними дозованими одиницями.

Рідини для перорального введення, такі як, наприклад, розчин, сиропи й еліксири, можуть бути приготовлені у вигляді дозованих одиниць таким чином, щоб вони містили заздалегідь установлену кількість сполуки. Сиропи можуть бути отримані шляхом розчинення сполуки у водяному розчині з підходящим ароматизатором, тоді як еліксири готують із застосуванням нетоксичного спиртового наповнювача. Суспензії можуть бути приготовлені шляхом диспергування сполуки в нетоксичному наповнювачі. Також можна додавати солюбілізатори й емульсифікатори, такі як, наприклад, етоксилування ізостеарилові спирти й поліоксиетиленові ефіри сорбіту, консерванти, ароматичні добавки, такі як, наприклад, масло м'яти перцевої, або натуральні заміники цукру або сахарин, або інші штучні заміники цукру й т.п.

Лікарські препарати для перорального введення у вигляді дозованих одиниць можуть бути інкапсульовані в мікрокапсули, якщо це є бажаним. Також лікарський препарат може бути приготовлений таким чином, щоб пролонгувати або сповільнити вивільнення, наприклад, шляхом застосування покриттів або забивання необхідної речовини в полімери, віск і т.п.

5 Сполуки формули I і їх солі, сольвати й фізіологічно функціональні похідні також можуть уводитися у вигляді ліпосомних систем доставки, таких як, наприклад, невеликі одношарові пухирці, більші одношарові пухирці й багатшарові пухирці. Ліпосоми можуть бути утворені за допомогою різних фосфоліпідів, таких як, наприклад, холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

10 Сполуки формули I і їх солі, сольвати й фізіологічно функціональні похідні також можуть доставлятися за допомогою моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, до яких приєднані молекули сполуки. Сполуки також можуть бути з'єднані з розчинними полімерами в якості націлюючих носіїв, лікарських засобів. Такими полімерами можуть бути полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідифенол, 15 полігідроксиетиласпартамідифенол або поліетиленоксид полілізину, заміщений пальмітоїловими радикалами. Крім того, сполуки можна зв'язувати з біорозкладаємими полімерами, які придатні для забезпечення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад полімолочною кислотою, полі-ε-сирон-капролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоефірами, поліацеталами, полідігідроксипіранами, поліціаноакрилатами й 20 перехресно-зшитими або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелів.

Лікарські препарати, адаптовані для трансдермального введення, можуть вводитися у вигляді незалежних пластирів для подовженого, тісного контакту з епідермісом реципієнта. Таким чином, наприклад, активний компонент може доставлятися із пластиру шляхом іонофорезу, як в загальному описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

25 Фармацевтичні композиції, адаптовані для місцевого введення, можуть бути приготовлені у вигляді мазей, кремів, суспензій, лосьйонів, порошків, розчинів, паст, гелів, спреїв, аерозолів або масел.

Для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад рота й шкіри, переважно застосовуються лікарські препарати у вигляді місцевої мазі або крему. Для приготування лікарського препарату у вигляді мазі активний компонент може застосовуватися з парафіною або мажевою основою, що змішуватиметься з водою. Альтернативно, для одержання крему активний компонент може бути приготовлений з основою для крему типу масло-в-воді або основою вода-у-маслі.

Лікарські препарати, адаптовані для місцевого введення в очі, включають очні краплі, у яких активний компонент розчинений або суспендований у підходящому носії, переважно у водному розчиннику.

Лікарські препарати, адаптовані для місцевого введення в порожнину рота, включають коржа, пастилки й рідини для полоскання рота.

Лікарські препарати адаптовані для ректального введення, можуть уводитися у вигляді  
40 супозиторіїв або клізм.

Лікарські препарати, адаптовані для інтраназального введення, у яких носій являє собою тверду речовину, включають крупний порошок, що має розмір часточок, наприклад, в інтервалі 20-500 мікронів, який уводиться шляхом вдихання, тобто шляхом швидкого вдиху через ніс із контейнера, що містить порошок, який притримують біля носу. Підходящі лікарські препарати для введення у вигляді інтраназального аерозолі або носових крапель із рідиною в якості носія включають розчини активної речовини у воді або в маслі.

Лікарські препарати, адаптовані для введення шляхом інгаляції, включають тонкоподрібнені часточки у вигляді пилу або туману, які можуть бути отримані за допомогою різних диспергуючих обладнань під тиском з аерозолями, розпилювачами або інсуфляторами.

50 Лікарські препарати, адаптовані для вагінального введення, можуть вводитися у вигляді пеларіїв, тампонів, кремів, гелів, паст, піл або аерозолів.

Лікарські препарати, адаптовані для парентерального введення, включають водні або неводні стерильні розчини для ін'єкцій антиоксиданти, що містять, буфери, бактеріостатичні речовини й розчинені речовини, за допомогою яких лікарський засіб підтримується ізотонічним стосовно крові реципієнта, що зазнає лікування; і водні або неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспензійне середовище й загусники. Лікарські препарати можуть уводитися за допомогою ємностей для одноразового або багаторазового введення, наприклад, запечатаних ампул і флаконів, і зберігатися у висушеному сублімацією (ліофілізованому) стані, при цьому безпосередньо перед введенням необхідно тільки додати стерильну рідину-носії, наприклад,

воду для ін'єкцій. Розчини й суспензії для ін'єкцій, приготовлені згідно з рецептурою, можуть бути приготовлені зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Також є очевидним, що додатково до кращих вищеописаних складових, лікарські препарати також можуть містити інші речовини, які використовуються в даній галузі для конкретних типів лікарських засобів; наприклад, лікарські препарати, придатні для перорального введення, можуть містити ароматизатори.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формули I залежить від багатьох факторів, включаючи, наприклад, вік і вагу тварини, певний стан, який необхідно лікувати і його важкість, природу лікарського засобу й спосіб введення, і в кінцевому рахунку вона може бути визначена лікарем або ветеринаром. Проте, ефективна кількість сполуки відповідно до винаходу для лікування росту пухлин, наприклад, рака ободової кишки або молочної залози, як правило, перебуває в інтервалі від 0,1 до 100 мг/кг ваги тіла реципієнта (ссавця) на добу й переважно звичайно перебуває в інтервалі від 1 до 10 мг/кг ваги тіла на добу. Отже добова кількість, що діє, для дорослого ссавця вагою 70 кг звичайно може становити від 70 до 700 мг, причому ця кількість може вводитися у вигляді окремої дози один раз на день або звичайно у вигляді циклів часткових доз (таких як, наприклад, два, три, чотири, п'ять або шість раз) на день, таким чином загальна добова доза є аналогічною. Ефективна кількість її солі або сольовату або фізіологічно функціонального похідного може бути визначена у вигляді частки ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу per se. Також можна припустити, що аналогічні дози придатні для лікування інших станів, описаних вище.

Крім того, винахід відноситься до лікарських засобів, що містять щонайменше одну сполуку формули I і/або її фармацевтично придатні солі й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, і щонайменше один додатковий активний компонент лікарського засобу.

Винахід також відноситься до комплексу (набору), що складається з окремих пакетів

(а) ефективної кількості сполуки формули I і/або її фармацевтично придатних солей і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях,

i

(б) ефективної кількості додаткового активного компонента лікарського засобу.

Комплект включає підходящі ємності, такі як коробки, індивідуальні пляшки, пакети або ампули. Комплект може включати, наприклад, окремі ампули, кожна з яких містить ефективну кількість сполуки формули I і/або її фармацевтично придатних похідних, сольватів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях,

i ефективна кількість додаткового активного компонента лікарського засобу в розчиненій або ліофілізованій формі.

Застосування

Сполуки згідно із даним винаходом придатні в якості фармацевтично активних компонентів для ссавців, особливо для людей, для лікування захворювань, викликаних тирозинкіназою. Ці захворювання включають проліферацію пухлинних клітин, патологічну неоваскуляризацію (або ангиогенез), які викликають ріст чималих пухлин, неоваскуляризацію ока (діабетичну ретинопатію, дегенерацію жовтої плями, зв'язану зі старінням і т.д.) і запалення (псоріаз, ревматоїдний артрит і т.д.).

Даний винахід охоплює застосування сполук формули I і/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання злоякісного новоутворення. Кращі карциноми для лікування вибирають із групи раку головного мозку, раку сечостатевого тракту, раку лімфатичної системи, раку шлунка, раку гортані й раку легені. Подальшою групою кращих типів раку є моноцитарний лейкоз, аденокарцинома легені, дрібноклітинний рак легені, рак підшлункової залози, гліобластоми й рак молочної залози.

Також охоплюється застосування сполук згідно з пунктом 1 відповідно до винаходу і/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання захворювання, у яке залучений ангиогенез.

Таке захворювання, у яке залучений ангиогенез, являє собою захворювання очей, таке як васкуляризація сітківки, діабетична ретинопатія, дегенерація жовтої плями, зв'язана зі старінням, і т.п.

Застосування сполук формули I і/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання запальних захворювань також підпадає під обсяг даного винаходу. Прикладами таких запальних захворювань є ревматоїдний артрит, псоріаз, контактний дерматит, алергічна реакція вповільненого типу й т.п.

Також охоплюється застосування сполук формули I і/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання захворювання, індукованого тирозинкіназою, або стану, індукованого тирозинкіназою, у ссавця, при якому у



цьому способі терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до винаходу вводять хворому ссавцеві, що потребує в такому лікуванні. Терапевтична кількість змінюється залежно від конкретного захворювання й легко може бути визначена фахівцем у даній галузі.

Даний винахід також охоплює застосування сполук формули I і/або їх фізіологічно прийнятних солей і сольватів для приготування лікарського засобу для лікування або запобігання васкуляризації сітківки.

Способи лікування або запобігання очних захворювань, такі як діабетична ретинопатія й дегенерація жовтої плями, зв'язана зі старінням, також є частиною винаходу. Застосування для лікування або запобігання запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, псоріаз, контактний дерматит і алергічна реакція вповільненого типу, а також лікування або запобігання патологій костей із групи, що включає остеосаркому, остеоартрит і рахіт, також підпадає під об'єм даного винаходу.

Виразення "захворювання або стану, індуковані тирозинкіназою" відноситься до патологічних станів, які залежать від активності однієї або декількох тирозинкіназ. Тирозинкінази безпосередньо або опосередковано беруть участь у шляхах передачі сигналів різних активностей клітин, включаючи проліферацію, адгезію, міграцію й диференціацію. Захворювання, пов'язані з активністю тирозинкінази, включають проліферацію пухлинних клітин, патологічну неоваскуляризацію, яка стимулює ріст чималих пухлин, неоваскуляризацію ока (діабетичну ретинопатію, дегенерацію жовтої плями, зв'язану зі старінням, і т.д.) і запалення (псоріаз, ревматоїдний артрит і т.д.).

Сполуки формули I можуть вводитися пацієнтам для лікування злоякісного новоутворення, особливо швидкозростаючих пухлин.

Таким чином, винахід відноситься до застосування сполук формули I, і їх фармацевтично придатних солей і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, при яких відіграє роль інгібування, регуляція і/або модуляція передачі сигналів за допомогою кінази.

Перевага в даному винаході віддається Met кіназі.

Перевага віддається застосуванню сполук формули I, і їх фармацевтично придатних солей і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, на які впливає інгібування тирозинкіназ сполуками за пунктом 1.

Окрема перевага віддається застосуванню для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, на які впливає інгібування Met кінази сполуками відповідно до пункту 1.

Особлива перевага віддається застосуванню для лікування захворювання, де захворювання являє собою чималу пухлину.

Чималу пухлину переважно вибирають із групи пухлин легені, плоского епітелію, сечового міхура, шлунка, нирок й шиї, стравоходу, шийки матки, щитовидної залози, кишечника, печінки, головного мозку, передміхурової залози, сечостатевого тракту, лімфатичної системи, шлунку і/або гортані.

Чималу пухлину також переважно вибирають із групи, що включає аденокарциному легені, дрібноклітинний рак легені, рак підшлункової залози, гліобластоми, рак товстої кишки й рак молочної залози.

Крім того, кращим є застосування для лікування пухлини крові й імунної системи, переважно для лікування пухлини, обраної із групи, що включає гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий лімфолейкоз і/або хронічний лімфолейкоз.

Описані сполуки формули I можуть вводитися в комбінації з іншими відомими лікарськими засобами, включаючи протиракові засоби. Як використовується в даному винаході, термін "протираковий засіб" відноситься до будь-якого засобу, який вводять пацієнтові зі злоякісним новоутворенням для лікування раку.

Протипухлинне лікування, описане у винаході, може застосовуватися у вигляді монотерапії, або, додатково до сполуки за винаходом, можна також застосовувати звичайні хірургічні методи або радіотерапію або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати один або кілька наступних класів протипухлинних засобів:

(i) антипроліферативні/протипухлинні/ лікарські засоби, що ушкоджують ДНК і їх комбінації, які застосовуються в медичній онкології, такі як алкілувальні засоби (наприклад, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотний іприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан і нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як фторпіримідини, такі як 5-фторурацил і тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабінозид цитозину, гідроксисечовина й гемцитабін); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як адриаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин і

мітраміцин); антими́тотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкрисин, вінбластин, віндезин і вінорелбін і таксоїди, такі як таксол і таксотер); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі як етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан, іринотекан і камптотецин); і цитодиференціювальні засоби (наприклад, ретиноева кислота, що повністю

перебуває в транс-конфігурації, цис-ретиноева кислота й фенретинід);  
 (ii) цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), інгібітори рецептора естрогену (наприклад, фульвестрант); антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гозерелін, лейпрорелін і бузерелін), прогестерони (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол і ексеместан) і інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази, такі як фінастерид;

(iii) засоби, які інгібують інвазію злоякісних клітин (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі як маримастат, і інгібітори функції рецептора урокіназного активатора плазміногена);

(iv) інгібітори дії фактора росту, наприклад, такі інгібітори включають антитіла до фактора росту, антитіла до рецептора фактора росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Herceptin™] і анти-erbB1 антитіло цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази й інгібітори серин-треонін кінази, наприклад, інгібітори сімейства фактора росту епідермісу (наприклад, інгібітори EGFR сімейства тирозинкіназ, такі як N- (4-фторфеніл)-метокси-6- (3-морфолінопропокси) хіназолін-4-амін (гефітініб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси) хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори сімейства фактора росту похідних тромбоцитів і, наприклад, інгібітори сімейства фактора росту гепатоцитів;

(v) антиангіогенні речовини, такі як ті, які інгібують дію фактора росту ендотелію судин, (наприклад, антитіло до фактора росту клітин ендотелію судин бевацизумаб [Avastin™], сполуки, які описані в опублікованих міжнародних заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 і WO 98/13354) і сполуки, які діють по іншому механізмі (наприклад, ліномід, інгібітори дії інтегрину  $\alpha_3\beta_1$  і ангіостатин);

(vi) речовини, що ушкоджують судини, такі як комбретастатин A4 і сполуки, описані в міжнародних заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 і WO 02/08213;

(vii) антизначеннєва терапія, наприклад, така, яка спрямована на перераховані вище мішені, така як ISIS 2503, антизначеннєва терапія на основі гена gas;

(viii) способи генної терапії, включаючи, наприклад, способи заміни аберрантних генів, такі як способи аберації p53 або аберації BRCA1 або BRCA2, GDEPT (пролікарська терапія, спрямована на ген ферменту), способи з використанням деамінази цитозину, тимідинкінази або бактеріальної нітроредуктази й способи підвищення стійкості пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія резистентності до багатьох лікарських засобів; і

(ix) способи імунотерапії, включаючи, наприклад, способи підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта в умовах ex vivo і in vivo, такі як трансфекція цитокинами, такі як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, способи зниження активності Т-клітин, способи з використанням трансфектированих імунних клітин, таких як цитокин-трансфектированні дендритні клітини, способи з використанням цитокин-трансфектированих ліній пухлинних клітин і способи з використанням анти-ідіотипових антитіл.

Лікарські засоби, наведені нижче в таблиці 1, переважно, але не винятково, комбінують зі сполуками формули I.

Таблиця 1

Алкілувальні агенти	Циклофосфамід Бусульфан Іфосфамід Мелфалан Гексаметилмеламін Тіотепа Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Ломустин Прокарбазин Алтретамін Естрамустин фосфат Мехлороетамін Стрептозоцин Темозоломід Семустин
---------------------	---	---

Продовження таблиці 1

Платинові агенти	Цисплатин Оксаліплатин Спіроплатин Карбоксифталатоплатинум Тетраплатин Орміплатин Іпроплатин	Карбоплатин ZD-0473 (AnorMED) Лобоплатин (Aetema) Сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann- La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Антиметаболіти	Азациитидин Гемцитабін Капецитабін 5-фторурацил Флоксуридин 2-хлордезоксія-денозин 6-Меркаптопурин 6-Тіогуанін Цитарабін 2-фтордезоксцитидин Метотрексат Ідатрексат	Томудекс Триметрексат Деоксикоформіцин Флударабін Пентостатин Ралтитрексед Гідроксисечовина Децитабін (SuperGen) Клофарабін (Bioenvision) Іпрофулвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Етинілцитидин (Taiho)
Інгібітори топоізомерази	Амсакрин Епірубіцин Етопозид Теніпозид або мітоксантрон Іринотекан (CPT-11) 7-етил-10- гідроксиампнотетин Топотекан Дексразоксанет (ToroTarget) Піксантрон (Novuspharma) Аналог ребекаміцину (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Рубітекан (SuperGen) Екстатекан мезилат (Daiichi) Хінамед (ChemGenex) Гіматекан (Sigma- Tau)  Дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Елзамітруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co)  BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

Продовження таблиці 1

Протипухлинні антибіотики	Дактиноміцин (Актиноміцин D) Доксорубіцин (Адріаміцин) Деоксирубіцин Валрубіцин Даунорубіцин (Дауноміцин) Епірубіцин Терарубіцин Ідарубіцин Рубідазон Плікаміцин Порфіроміцин Ціаноморфолінодоксо- рубіцин Мітоксантрон (Новантрон)	Амонафід Азонафід Антрапіразол Оксантразол Лозоксантрон Блеоміцин сульфат (Бленоксан) Блеоміцинова кислота В Мітоміцин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Антимітотичні агенти	Паклітаксел Доцетаксел Колхіцин Вінбластин Вінкристин Вінорелбін Віндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мівобулін (Warner- Lambert) Цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Епотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) Криптофіцин 52 (Eli Lilly) Вінфлунін (Fabre) Ауристатин PE (Teikoku Hormone) BMC 247550 (BMC) BMC 184476 (BMC) BMC 188797 (BMC) Таксопрексин (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Комбретастатин A4 (BMC) Ізогомогаліхондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Паклітаксел (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Азаепотилон В (BMC) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-проліки (OXiGENE) Доластатин-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Інгібітори ароматази	Аміноглутетимід Летрозол Анастразол Форместан	Ексеместан Атаместан (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Інгібітори тимідилат-синтази	Пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

Продовження таблиці 1

Антагоністи ДНК	Трабектедин (PharmaMar) Глуфосфамід (Baxter International) Альбумін + 32P (Isotope Solutions) Тимектацин (NewBiotics) Едотреотид (Novartis)	Мафосфамід (Baxter International) Апазиковон (Spectrum Pharmaceuticals) О6-бензилгуанін (Paligent)
Інгібітори фарнезил-трансферази	Арглабін (NuOncology Labs) Лонафарніб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Типіфарніб (Johnson & Johnson) Периліловий спирт (DOR BioPharma)
Інгібітори насоса	CBT-1 (CBA Pharma) Тариквидар (Xenova) MC-209 (Schering AG)	Зосуквідар тригідрохлорид (Eli Lilly) Бірикоддар дицитрат (Vertex)
Інгібітори гістонацетил-трансферази	Тацединалін (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MC-275 (Schering AG)	Півалоїлоксиметил бутират (Titan) Депсипептид (Fujisawa)
Інгібітори металопротеїнази Інгібітори рибонуклеозид-редуктази	Неовастат (Aeterna Laboratories) Маримастат (British Biotech) Галлія мальтолат (Titan) Триапін (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMC-275291 (Celltech) Тезацитабін (Aventis) Дидокс (Molecules for Health)
TNF-альфа агоністи/антагоністи	Вірулізин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревимід (Celgene)
Антагоністи рецептора ендотелін-А	Атразентан (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агоністи рецептора ретиноевої кислоти	Фенретинід (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алітретиноїн (Ligand)
Імуномодулятори	Інтерферон Онкофар (Antigenics) GMK (Progenics) Аденокарциномна вакцина (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Синхроваксні вакцини (CTL Immuno) Меланомна вакцина (CTL Immuno) p21-RAS вакцина (GemVax)	Дексосомна терапія (Anosys) Пентрикс (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Ракова вакцина (Intercell) Норелін (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Алетин (Dovetail) CLL-тера (Vasogen)

Продовження таблиці 1

Гормональні і антигормональні агенти	Естрогени Кон'югування естрогени Етинілестрадіол хлортрианізен Іденестрол Гідроксипрогестерон капроат Медрохсипрогестерон Тестостерон Тестостерон пропіонат Флуоксиместерон Метилтестостерон Діетилстилбестрол Мегестрол Тамоксифен Торемофін Дексаметазон	Преднізон Метилпреднізолон Преднізолон Аміноглутетимід Леупролід Гозерелін Леупорелін Бікалутамід Флутамід Октреотид Нілутамід Мітотан P-04 (Novogen) 2-Метоксиестрадіол (EntreMed) Арзоксифен (Eli Lilly)
Фотодинамічні агенти	Талапорфін (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) Мотексафін-Гадоліній (Pharmacyclics)	Pd-Бактеріофеофорбід (Yeda) Лютетій-Тексафірин (Pharmacyclics) Гіперіцин
Інгібітори тирозин кінази	Іматиніб (Novartis) Лефлуномід (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Ерлотиніб (Oncogene Science) Канертьюніб (Pfizer) Скваламін (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Ваталаніб (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Кахалід F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Феноксодіол O Трастузумаб (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

## Продовження таблиці 1

Різні агенти	<p>SR-27897 (CCK-A інгібітор, Sanofi-Synthelabo)  Токладезин (цАМФ-агоніст, Ribapharm)  Алвоцидиб (CDK інгібітор, Aventis)  CV-247 (COX-2 інгібітор, Ivy Medical)  P54 (COX-2 інгібітор, Phytopharm)  CapCell™ (CYP450 стимулятор, Bavarian Nordic)  GCS-IOO (gal3 антагоніст, GlycoGenesys)  G17DT імунотен (інгібітор гастрину, Aphton)  Ефапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics)  PI-88 (інгібітор гепаранази, Progen)  Тесміліфен (антагоніст гістаміну, YM BioSciences)  Гистамін (агоніст рецептора гістаміну H2, Maxim)  Тіазофуридин (IMPDH інгібітор, Ribapharm)  Цилентгид (антагоніст інтегрину, Merck KGaA)  SR-31747 (IL-1 антагоніст, Sanofi-Synthelabo)  CCI-779 (інгібітор mTOR кінзи, Wyeth)  Ексісулінд (PDE-V інгібітор, Cell Pathways)  CP-461 (PDE-V інгібітор, Cell Pathways)  AG-2037 (GART інгібітор, Pfizer)  WX-UK1 (інгібітор активатора плазміногена, Willex)  PBI-1402 (PMN стимулятор, ProMetic LifeSciences)  Бортесоміб (інгібітор протеасоми, Millennium)  SRL-172 (стимулятор Т-кліток, SR Pharma)  TLK-286 (інгібітор глутатіон-S трансферази, Telik)  PT-100 (агоніст фактора росту, Point Therapeutics)  Мідостурин (PKC інгібітор, Novartis)  Бріостатин-1 (PKC стимулятор, GPC Biotech)</p>	<p>BCX-1777 (PNP інгібітор, BioCryst)  Ранпірназа (стимулятор рибонуклеази, Alfacell)  Галарубіцин (інгібітор синтезу РНК, Dong-A)  Тирапазамін (відновлювальний агент, SRI International)  N-Ацетилцистеїн (відновлювальний агент, Zambon)  R-Флурбіпрофен (NF-каппаВ інгібітор, Encore)  ЗСРА (NF-каппаВ інгібітор, Active Biotech)  Сеокальцитол (агоніст рецептора вітаміну D, Leo)  131-I-TM-601 (ДНК антагоніст, TransMolecular)  Ефлорнітин (ODC інгібітор, ILEX Oncology)  Мінодроновна кислота (інгібітор остеокласта, Yamanouchi)  Індисулам (p53 стимулятор, Eisai)  Аплідин (PPT інгібітор, PharmaMar)  Ритуксимаб (CD20 антитіло, Genentech)  Гемтузумаб (CD33 антитіло, Wyeth Ayerst)  PG2 (промотор гематопоеза, Pharmagenesis)  Immunol™ (триклозанова рідина для промивання ротової порожнини, Endo)  Триацетилуридин (уридинові проліки, Wellstat)  SN-4071 (саркомний агент, Signature BioScience)  TransMID-107™ (імунотоксин, KS Biomedix)  РСК-3145 (промотор апоптозу, Procyon)  Доранідазол (промотор апоптозу, Pola)  CHS-828 (цитотоксичний агент, Leo)  Транс-ретинова кислота (диференціатор,</p>
--------------	--	---

	CDA-II (промотор апоптозу, Everlife) SDX-101 (промотор апоптозу, Salmedix) Цефлатонін (промотор апоптозу, ChemGenex)	NIH) MX6 (промотор апоптозу, MAXIA) Апомін (промотор апоптозу, ILEX Oncology) Уроцидин (промотор апоптозу, Bioniche) Ro-31-7453 (промотор апоптозу, La Roche) Бросталіцин (промотор апоптозу, Pharmacia)

Комбіноване лікування цього типу можна здійснювати за допомогою одночасного, послідовного або окремого дозування окремих компонентів для лікування. У комбінованих продуктах цього типу використовують сполуки відповідно до винаходу.

#### 5 Дослідження

Сполуки формули I, описані в прикладах, досліджувалися в аналізах, описаних нижче, і було виявлено, що вони мають інгібуючу активність стосовно кінази. З літератури відомі інші дослідження, і вони легко можуть бути здійснені фахівцем у даній галузі (див., наприклад, Dhanabal і ін., Cancer Res. 59:189-197; Xin і ін., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu і ін., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk і ін., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone і ін., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia і ін., In Vitro 18:538-549).

Вимір активності Met кінази

Згідно даним виробника (Met, активна, upstate, № по каталогу 14-526), Met кіназу експресують для одержання білка в клітинах комарів (Sf21; *S. frugiperda*) і потім очищають за допомогою афінної хроматографії у вигляді "N-кінцевого 6His-міченого" рекомбінантного білка людини в бакуловірусному експресійному векторі.

Активність кінази може бути обмірювана за допомогою різних доступних вимірювальних систем. У дослідженні сцинтиляційної схожості (Sorg і ін., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), аналізі флеш-планшетів або тесті зв'язування на фільтрі вимірюють радіоактивне фосфорилювання білка або пептиду як субстрату за допомогою радіоактивно міченого АТФ ( $^{32}\text{P}$ -АТФ,  $^{33}\text{P}$ -АТФ). У присутності інгібіторної сполуки може бути виявлене зниження радіоактивного сигналу або відсутність сигналів. Крім того, у якості методів дослідження є корисними способи гомогенного переносу енергії флуоресцентного резонансу з дозволом у часі (HTR-FRET) і флуоресцентної поляризації (FP) (Sills і ін., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

В інших нерадіоактивних способах аналізу на основі ELISA використовуються специфічні фосфо-антитіла (фосфо-AB). Фосфо-AB зв'язуються тільки з фосфорилованим субстратом. Це зв'язування може бути визначене за використанням вторинного антитіла, кон'югованого в пероксидазою, за допомогою хемілюмінесценції (Ross і ін., 2002, Biochem. J.).

Метод флеш-планшетів (Met кіназа)

Використовуваними тестуючими планшетами є мікротитрувальні планшети на 96 лунок Flashplater<sup>R</sup> від Perkin Elmer (№ кат. SMP200). Компоненти кіназної реакції, описані нижче, пітетують у планшет для дослідження. Met кіназу й субстрат полі Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), інкубують протягом 3 годин при кімнатній температурі з радіоактивно міченим  $^{33}\text{P}$ -АТФ у присутності й відсутності речовин, що тестуються, у загальному об'ємі 100 мкл. Реакцію зупиняють за допомогою 150 мкл 60 мМ розчину EDTA. Після інкубування додатково протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, супернатати відфільтровують відсмоктуванням, і лунки три рази промивають щораз 200 мкл 0,9 % розчину NaCl. Зв'язану радіоактивність у крові вимірюють за допомогою приладу для виміру сцинтиляції (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

Використовуване дійсне значення представляє кіназну реакцію без інгібітору. Це приблизно повинно перебувати в інтервалі 6000-9000 імп. у хвилину. Використовуване значення фармакологічного нуля являє собою стауроспорин у кінцевій концентрації 0,1 мМ. Значення інгібування (IC50) визначають за допомогою RS1\_MTS програми.

Умови кіназної реакції на лунку:

30 мкл буфера для дослідження

10 мкл субстрату, що тестуються, в буфері для дослідження з 10 % ДМСО

10 мкл АТФ (кінцева концентрація 1 мкМ холодн., 0,35 мкКи  $^{33}\text{P}$ -АТФ)

50 мкл суміші Met кіназа/субстрат у буфері для дослідження;



(10 нг ферменту/лунку, 50 нг paglt/лунку)

Використовувані розчини:

- Буфер для дослідження:

50 mM HEPES

5 3 mM хлорид магнію

3 мкМ ортованадат натрію

3 mM хлорид марганцю (II)

1 mM дитіотреїтол (DTT)

pH = 7,5 (установлювали за допомогою гідроксиду натрію)

10 - Стоп-розчин:

60 mM Titriplex III (EDTA)

- 33 P-АТФ: Perkin-Elmer;

- Met кінза: Upstate, № кат. 14-526, матковий розчин 1 мкг/10 мкл; питома активність 954 ед./мг;

15 - Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5 : 1 : Sigma № кат. P1152

Тестування в умовах in-vivo (Fig. 1/1)

Експериментальна методика: Самки мишей Balb/C (від: Charles River Wiga) одержували у віці 5 тижнів. Їх акліматизували, витримуючи в умовах протягом 7 днів. Після цього кожній миші підшкірно вводили в тазову область у кількості 4 млн TPR-Met /NIH3T3 клітин в 100 мкл PBS (без Ca++ і Mg++). Через 5 днів, тварин рандомізували на 3 групи, таким чином, щоб кожна група з 9 мишей мала середній розмір пухлини 110 мкл (інтервал: 55-165). 100 мкл наповнювача (0,25 % метилцелюлози/ 100 mM ацетатний буфер, pH 5,5) вводили щодня контрольній групі, і 200 мг/кг "A56" або "A91", розчиненого в наповнювачі (об'єм приблизно 100 мкл/тварина) вводили щодня піддослідним групам, у кожному випадку за допомогою шлункового зонда. Через 9 днів, у контролі середній об'єм пухлини становив 1530 мкл і дослід закінчували.

Вимір об'єму пухлини: Довжину (L) і ширину (B) вимірювали за допомогою штангенциркуля, і об'єм пухлини розраховували згідно з формулою  $L \times B \times B/2$ .

Умови утримання: 4 або 5 тварин у клітці, харчування за допомогою комерційно доступного корму для мишей (Sniff).

30 Сполуки "A18" і "A22" мають значну протипухлинну дію.

Вище й нижче, усі температури приводяться в градусах Цельсія°C. У наступних прикладах "звичайна обробка" означає, що при необхідності додають воду, pH установлюють, при необхідності, на значення від 2 до 10, залежно від складу кінцевого продукту, суміш екстрагують етилацетатом або дихлорметаном, фази розділяють, органічну фазу висушують над сульфатом натрію й випарюють, і залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі і/або кристалізацією. Rf значення на силікагелі; елюент: етилацетат/метанол 9:1.

Мас-спектрометрія (МС): EI (іонізація електронним ударом)  $M^+$

FAB (бомбардування швидкими атомами)  $(M+H)^+$

ESI (електророзпилювальна іонізація)  $(M+H)^+$

40 APCI-МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску - мас-спектрометрія)  $(M+H)^+$ .

Мас-спектрометрія (МС): EI (іонізація електронним ударом)  $M^+$

FAB (бомбардування швидкими атомами)  $(M+H)^+$

ESI (електророзпилювальна іонізація)  $(M+H)^+$

APCI-МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску - мас-спектрометрія)  $(M+H)^+$ .

45 ВЕЖХ методи:

ВЕЖХ/МС дослідження

проводять в 3 мк колонці Silica-Rod з 210 секундним градієнтом від 20 до 100 % вода/ацетонітрил/0.01 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 2.2 мл/хв, і детектування при 220 нм.

50 ВЕЖХ дослідження (Метод А)

Колонка: Chromolith RP18e 100\*3 мм

Швидкість потоку: 2 мл/хв

Розчинник А: H<sub>2</sub>O+0.1 % трифтороцтової кислоти

Розчинник В: ацетонітрил + 0.1 % трифтороцтової кислоти

55 Градієнт 5 хв

0-4 хв: 99:1 → 1:99

4-5 хв: 1:99-1:99

ВЕЖХ дослідження (Метод В)

Колонка: Chromolith RP18e 100\*3 мм

60 Швидкість потоку: 4 мл/хв

Розчинник А:  $\text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{HCOOH}$

Розчинник В: ацетонітрил + 10 % розчинника А

Градiєнт 8 хв

0-1 хв: 99:1  $\rightarrow$  99:1

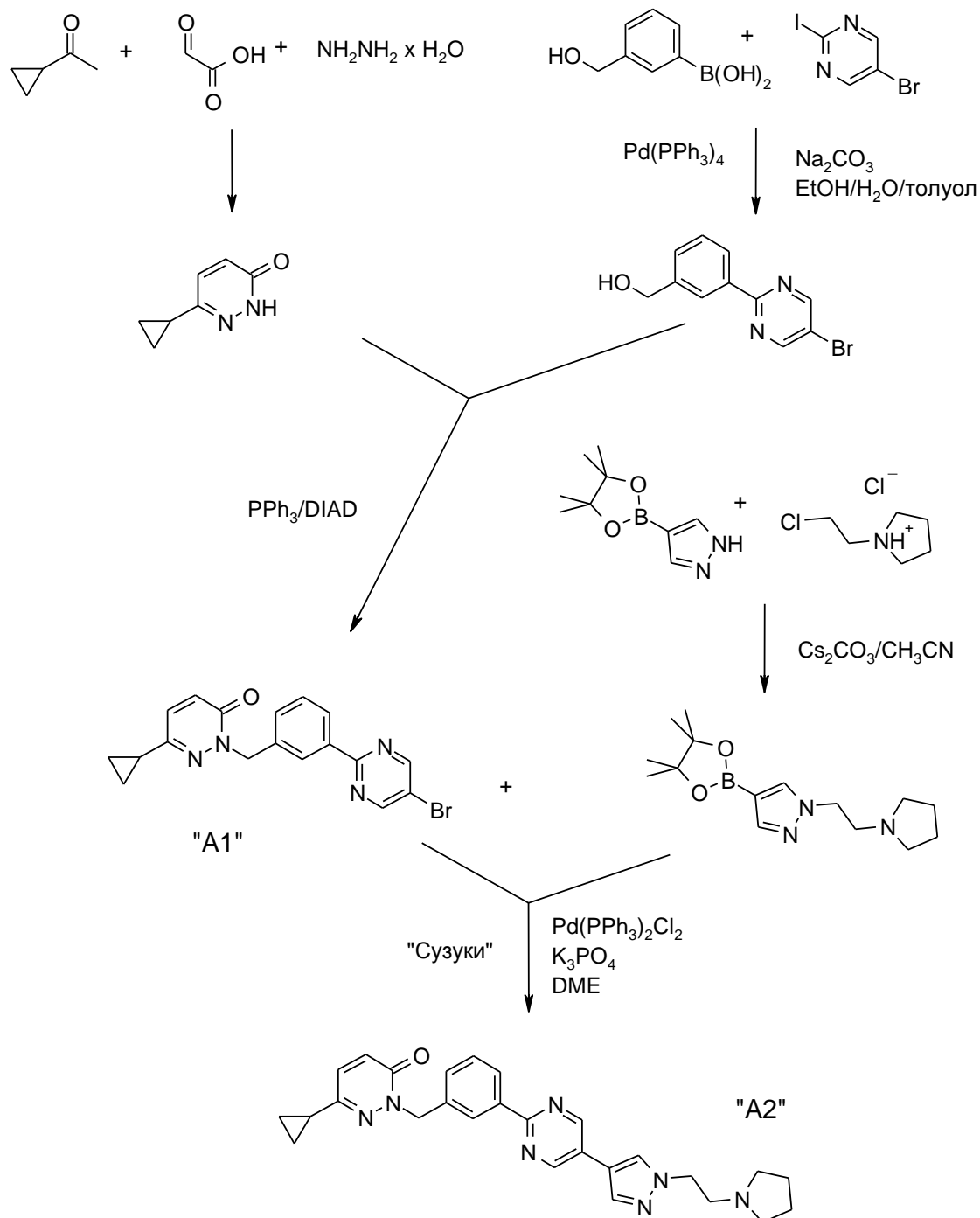
1-7 хв: 99:1-1:99

7-8 хв: 1:99  $\rightarrow$  1:99

час утримання  $R_t$  у хвиликах [хв].

Приклад 1

- Одержання 2-[3-(5-бромпіримідин-2-іл)бензил]-6-циклопропіл-2Н-піридазин-3-она ("А1") і 6-циклопропіл-2-(3-{5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2Н-піридазин-3-она ("А2") проводять аналогічно наступній схемі:



1.1 Суміш 16.6 г (180 ммоль) моногідрату гліоксилової кислоти й 50 мл (535 ммоль) циклопропілметилкетону нагрівають при 120 °С протягом двох годин при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 40 °С, і додають 70 мл води й 14 мл 32 % водяного розчину аміаку. Цю суміш триразово екстрагують дихлорметаном. До водної фази додають 8.7 мл (179 ммоль) гідроксиду гідразинію, і суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом однієї години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Осад, що утворився, відфільтровують з відсмоктуванням, промивають водою й сушать у вакуумі: - 6 циклопропіл-2Н-піридазин-3-он у вигляді безбарвних кристалів; ESI 137.

1.2 До розчину, що перебуває під азотом, 427 г (1.50 моль) 5-бром-2-йодпіримідину в 1.5 л толуолу додають розчин 318 г (3.00 ммоль) карбонату натрію в 1.5 л води. Цю суміш нагрівають до 80 °С, і додають 34.7 г (30 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію й розчин 228 г (1.50 моль) 3-(гідроксиметил)бензолборонової кислоти в 3 л етанолу. Реакційну суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і розподіляють між водою й трет-бутилметиловим ефіром. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й концентрують до об'єму 1 л. Осад, що утворився, відфільтровують з відсмоктуванням і промивають толуолом: [3-(5-бромпіримідин-2-іл)феніл]метанол у вигляді безбарвних кристалів; ESI 265, 267.

1.3 Розчин, що перебуває під азотом, 2.23 г (8.41 ммоль) [3-(5-бромпіримідин-2-іл)феніл]метанолу, 1.49 г (10.9 ммоль) 6-циклопропіл-2Н-піридазин-3-ону й 3.34 г (12.6 ммоль) трифенілфосфіну в 80 мл ТГФ охолоджують на льодяній бані, і повільно, по краплях, додають 2.61 мл (12.6 ммоль) діізопропілазодикарбоксилату (DIAD). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелевій колонці з дихлорметан/метанолом у якості елюенту. Фракції, що містять продукт, поєднують, упарюють і перекристалізують з ізопропанолу: 2-[3-(5-бромпіримідин-2-іл)бензил]-6-циклопропіл-2Н-піридазин-3-он ("A1") у вигляді безбарвних кристалів; ESI 383, 385;

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] 0.80 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.91 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.46 (dt, J<sub>1</sub> = 7.5 Гц, J<sub>2</sub> = 1 Гц, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 8.27 (dt, J<sub>1</sub> = 7.5 Гц, J<sub>2</sub> = 1 Гц, 1H), 8.30 (t, J = 1 Гц, 1H), 9.07 (s, 2H).

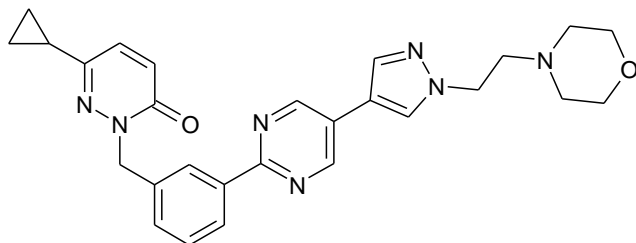
1.4 До розчину 8.58 г (43.3 ммоль) пінаколіл піразол-4-боронату в 86 мл ацетонітрилу додають 15.0 г (86.7 ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)піролідину й 42.4 г (130 ммоль) карбонату цезію й суспензію, що утворилася, перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрують, і залишок промивають ацетонітрилом. Фільтрат упарюють, і залишок розподіляють між насиченим розчином хлориду натрію й етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють: 10.9 г 1-(2-піролідин-1-ілетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу у вигляді жовтого масла; ESI 292.

1.5 До розчину, що перебуває під азотом, 394 мг (1.00 ммоль) 2-[3-(5-бромпіримідин-2-іл)бензил]-6-циклопропіл-2Н-піридазин-3-ону й 337 мг (1.10 ммоль) 1-(2-піролідин-1-ілетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу в 10 мл 1, 2-диметоксietану додають 425 мг (2.0 ммоль) тригідрату трикалій фосфату й 56.2 мг (0.08 ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію, і суміш перемішують при 80 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрують через кізельгур і промивають дихлорметаном. Фільтрат упарюють, і залишок хроматографують на силікагелевій колонці з дихлорметан/метанолом у якості елюенту: 6-циклопропіл-2-(3-{5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2Н-піридазин-3-он ("A2") у вигляді безбарвного масла; ESI 468;

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] 0.82 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.88 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 4.28 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.93 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).

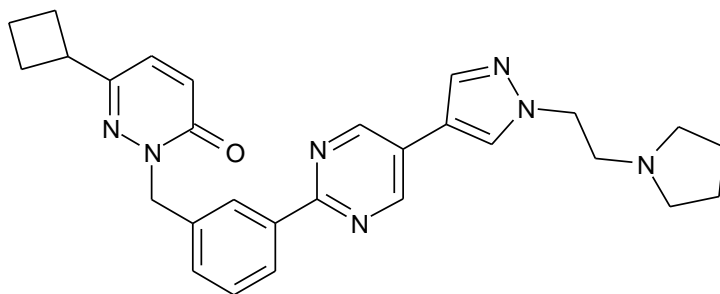
Наступні сполуки одержують аналогічно:

6-циклопропіл-2-(3-{5-[1-(2-морфолін-4ілетил)-1Н-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2Н-піридазин-3-он



("A3"), ESI 484;

6-циклобутил-2-(3-{5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2Н-піридазин-3-он



5

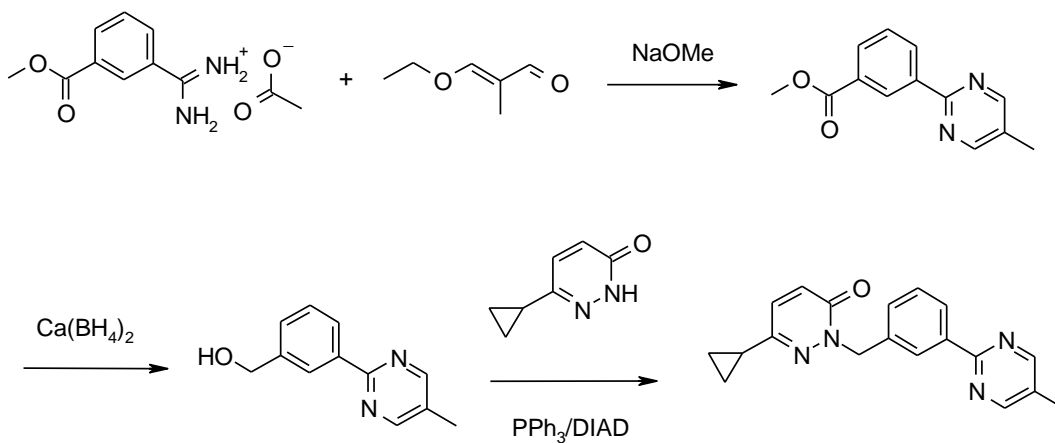
("A15");

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  [м.д.] 1.67 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.87 (t,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 3.50 (квintет,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.26 (t,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.96 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.45 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.12 (s, 2H).

10

Приклад 2

Одержання 6-циклопропіл-2-[3-(5-метилпіримідин-2-іл)бензил]-2Н-піридазин-3-ону ("A4") проводять аналогічно наступній схемі:



15

"A4"

2.1 До суспензії 2.41 г (10.0 ммоль) метил 3- карбамідоілбензоатацетату в 40 мл метанолу додають 1.31 мл (11.0 ммоль) 3-етоксиметакролеїну й 2.04 мл (11.0 ммоль) 30 % розчину етилату натрію в метанолі й розчин, що виходить, перемішують при 50 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш упарюють у вакуумі, і додають воду. Осад, що утворився, відфільтровують з відсмоктуванням, промивають водою й сушать у вакуумі: 3-(5-метилпіримідин-2-іл)бензоат у вигляді безбарвних кристалів; ESI 229.

20

2.2 До суспензії 400 мг (10.6 ммоль) борогідриду натрію в 20 мл ТГФ додають 600 мг (5.41 ммоль) порошкоподібного хлориду кальцію, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1.5 години. До цієї суспензії по краплях при перемішуванні додають розчин 751 мг (3.29 ммоль) метил 3-(5-метилпіримідин-2-іл)бензоату в 10 мл ТГФ, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші додають 10 мл 1 н. NaOH, воду й дихлорметан, і потім суміш фільтрують. Органічну фазу фільтрату відокремлюють, сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок хроматографують на силікагелевій колонці з дихлорметан/метанолом у якості елюенту: [3- (2-мул)феніл]метанол у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 201.

25

30

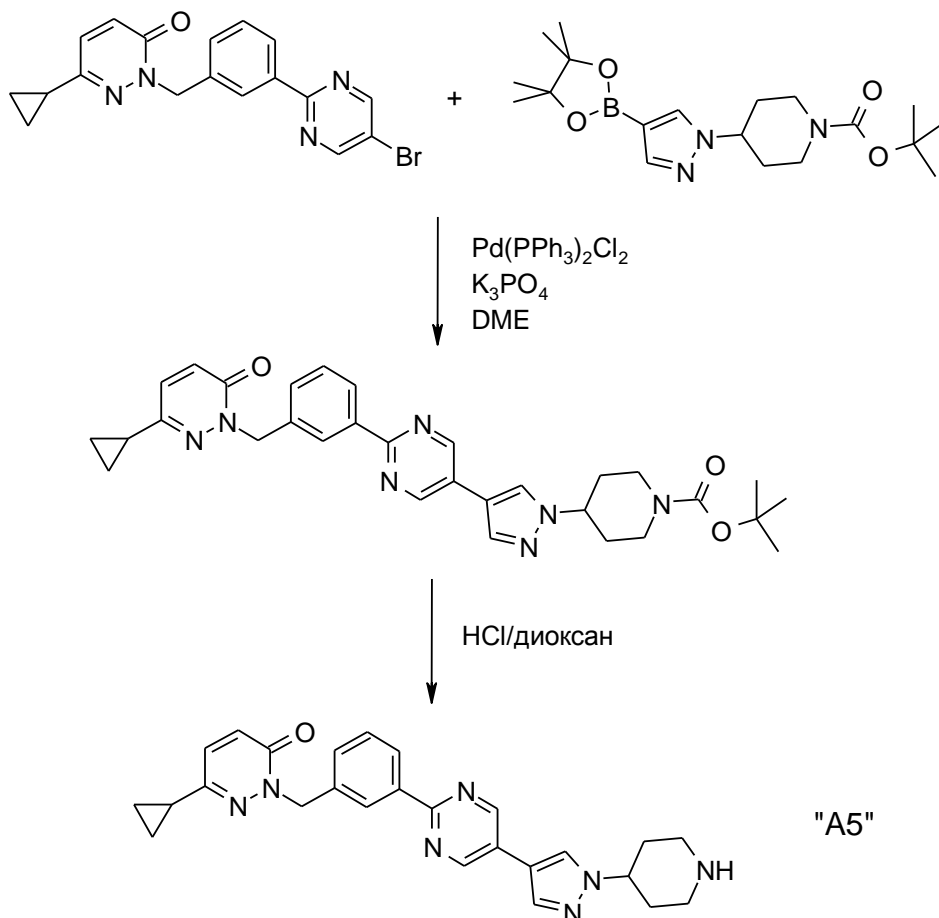
2.3 До розчину 68.1 мг (0.50 ммоль) 6-циклопропіл-2Н-піридазин-3-ону, 100 мг (0.50 ммоль) [3-(5-метилпіримідин-2-іл)феніл]метанолу й 197 мг (0.75 ммоль) трифенілфосфіну в 3 мл ТГФ по краплях додають 147 мкл (0.75 ммоль) діізопропіл діазодикарбоксилату розчин, що утворився, перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш упарюють у вакуумі, і залишок хроматографують на силікагелевій колонці з дихлорметан/метанолом у якості

35

елюенту: 6-циклопропіл-2-[3-(5-метилпіримідин-2-іл)бензил]-2Н-піридазин-3-он ("A4") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 319.

Приклад 3

Одержання 6-циклопропіл-2-{3-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піримідин-2-іл]бензил}-2Н-піридазин-3-ону ("A5") проводять аналогічно наступній схемі:



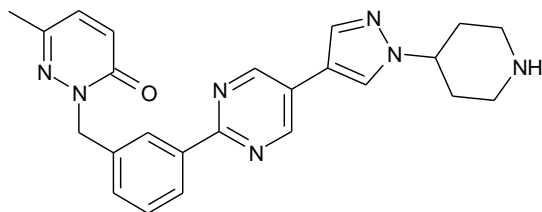
3.1 До розчину, що перебуває під азотом, 599 мг (1.50 ммоль) 2-[3-(5-бромпіримідин-2-іл)бензил]-6-циклопропіл-2Н-піридазин-3-ону й 623 мг (1.65 ммоль) трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (отриманого, як описано в WO 2007/066187) в 15 мл 1,2-диметоксиетану додають 637 мг (3.0 ммоль) тригідрату трикалій фосфату й 84.2 мг (0.12 ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію, і суміш перемішують при 80 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрують через кізельгур і промивають дихлорметаном. Фільтрат промивають водою. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок хроматографують на силікагелевій колонці з дихлорметан/метанолом у якості елюенту: трет-бутил 4-(4-{2-[3-(3-циклопропіл-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил)феніл]піримідин-5-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат у вигляді жовтуватого високов'язкого масла; ESI 554.

3.2 До суспензії 692 мг (1.24 ммоль) трет-бутил 4-(4-{2-[3-(3-циклопропіл-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил)феніл]піримідин-5-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату в 5 мл 4 н. HCl у діоксані додають 2 мл метанолу, і суміш нагрівають при 80 °С протягом 5 хвилин. Реакційну суміш упарюють, і послідовно додають воду, дихлорметан і насичений розчин гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок перекристалізують із трет-бутилметилового ефіру: 6-циклопропіл-2-[3-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піримідин-2-іл]бензил]-2Н-піридазин-3-он ("A5") у вигляді безбарвних кристалів; ESI 454;

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] 0.81 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.30 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).

Сполуку

6-метил-2-{3-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піримідин-2-іл]бензил}-2Н-піридазин-3-он



("A6"), ESI 428

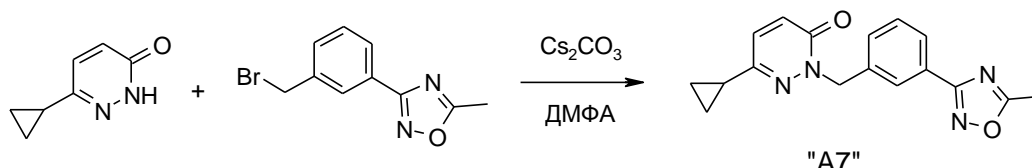
5

одержують аналогічно.

Приклад 4

Одержання 6-циклопропіл-2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]-2Н-піридазин-3-ону ("A7") проводять аналогічно наступній схемі:

10



"A7"

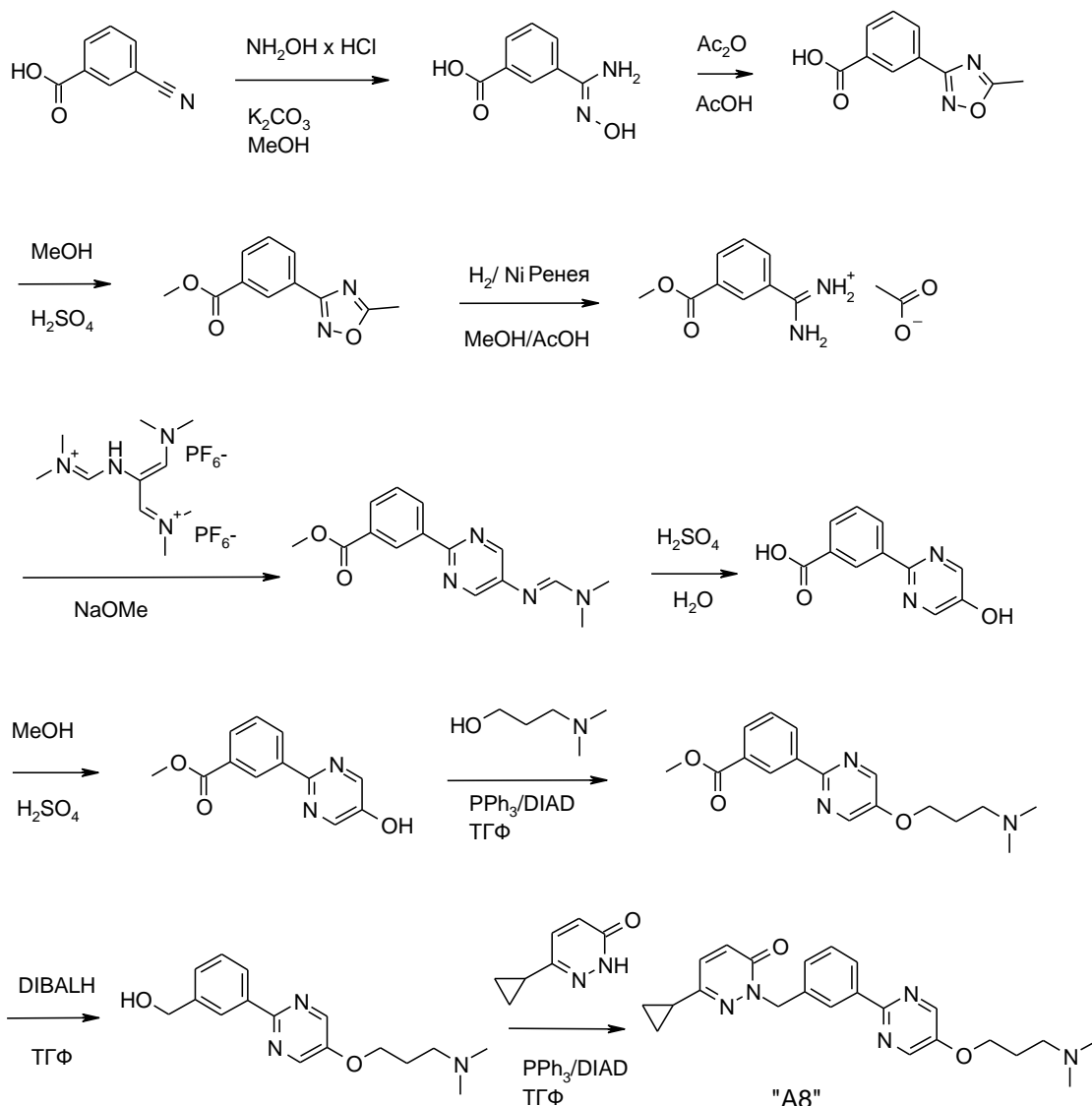
15

До розчину 68.1 мг (0.50 моль) 6-циклопропіл-2-Н-піридазин-3-ону й 126.5 мг (0.50 ммоль) 3-(3-бромметилфеніл)-5-метил-1,2,4-оксадіазолу (отриманого, як описано W. W. K. R. Mederski і ін., Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) в 1 мл диметилформаміду (ДМФА) додають 169 мг (1.0 ммоль) карбонату цезію й суспензію, що утворилась, перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші додають воду й трет-бутилметилловий ефір. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок хроматографують на силікагелевій колонці з дихлорметан/метанолом у якості елюенту 6-циклопропіл-2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]-2Н-піридазин-3-он ("A7") у вигляді безбарвних кристалів; ESI 309.

20

Приклад 5

Одержання 6-циклопропіл-2-{3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензил}-2Н-піридазин-3-ону ("A8") проводять аналогічно наступній схемі:



5.1 До суспензії, що витримується при 30 °С, 500 г (3.40 моль) 3-ціанобензойної кислоти в 8 л метанолу порціями при перемішуванні додають 1382 г (10.0 моль) карбонату калію. Потім, при внутрішній температурі від 40 до 45 °С, невеликими порціями додають 695 г (10.0 моль) хлориду гідроксиламонію. Реакційну суміш нагрівають до кипіння протягом 15 годин. Реакційну суміш упарюють у вакуумі, розчиняють у воді й підкисляють із використанням 37 % водної соляної кислоти. Осад, що утворився, відфільтровують з відсмоктуванням, промивають водою й сушать у вакуумі: 3-(N-гідроксикарбамімідоїл)бензойна кислота у вигляді безбарвних кристалів; ESI 181.

5.2 Суміш 614 г (3.41 моль) 3-(N-гідроксикарбамімідоїл)бензойної кислоти, 756 мл (8.0 моль) оцтового ангідриду й 2 л оцтової кислоти нагрівають при температурі 118 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджують до 6 °С і фільтрують із відсмоктуванням. Залишок переносять в 2 л води, відфільтровують з відсмоктуванням і добре промивають водою. Залишок перекристалізують з етанолу/води: 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойна кислота у вигляді безбарвних кристалів; т.пл. 225 °С; ESI 205.

5.3 До суспензії 30.0 г (147 ммоль) 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти в 150 мл метанолу додають 7.83 мл (147 ммоль) концентрованої сірчаної кислоти, і суміш нагрівають до кипіння протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують на льодовій бані, додають воду, і продукт відфільтровують з відсмоктуванням і добре промивають водою: метил 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензоат у вигляді безбарвних кристалів; ESI 219.

5.4 До розчину 327 г (1.47 моль) метил 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензоату в 3 л метанолу додають 150 мл оцтової кислоти, 150 мл води й 50 г зволоженого водою нікелю Реня, і суміш гідрують при кімнатній температурі й атмосферному тиску протягом 18 годин. Каталізатор відфільтровують, і фільтрат упарюють. Залишок переносять у трет-бутилметиловий

ефір, нагрівають до кипіння й відфільтровують з відсмоктуванням. Залишок сушать у вакуумі: ацетат 3-метоксикарбонілбензамідинію у вигляді безбарвних кристалів; ESI 179.

5.5 До суспензії 259 г (1.09 моль) ацетату 3-метоксикарбонілбензамідинію й 528 г (1.08 моль) дигексафторфосфату ((2- диметиламіно-1-[диметилімоніометил]вініламіно)метилен)диметиламонію (отриманого, як описано С. В. Dousson і ін., Synthesis 2005, 1817) в 1 л метанолу по краплях при перемішуванні додають 2.2 л свіжоприготовленого 1.5 М розчину метилату натрію. Реакційну суміш потім нагрівають до 60 °С протягом 40 хв. і витримують при цій температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють 10 л дихлорметану й триразово промивають 5 л води кожного разу. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок перекристалізовують з етилацетату: метил 3-[5-(диметиламінометиленаміно)піримідин-2-іл]бензоат у вигляді бежевих кристалів; т.пл. 140 °С, ESI 285.

5.6 До суспензії 103.5 г (364 ммоль) метил 3-[5-(диметиламінометиленаміно)піримідин-2-іл]бензоату в 1.3 л води додають 160 мл (2.88 моль) концентрованої сірчаної кислоти, і суміш нагрівають до кипіння протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою й фільтрують із відсмоктуванням. Залишок промивають водою й сушать у вакуумі: 3-(5-гідроксипіримідин-2-іл)бензойна кислота у вигляді коричнюватих кристалів; ESI 217.

5.7 До суспензії 88.0 г (366 ммоль) 3-(5-гідроксипіримідин-2-іл)бензойної кислоти в 1.4 л метанолу додають 32.7 мл (445 ммоль) тіонілхлориду, і суміш нагрівають при 80 °С протягом 2 годин. Потім додають 20 мл (276 ммоль) тіонілхлориду й додаткові 10 мл (138 ммоль) тіонілхлориду. Після кожного додавання, реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі до об'єму приблизно 300 мл й осад, що утворився, відфільтровують і сушать у вакуумові: метил 3-(5-гідроксипіримідин-2-іл)бензоат у вигляді коричнюватих кристалів; ESI 231.

5.8 Розчин, що перебуває під азотом, 6.1 г (26.5 ммоль) метил (5-гідроксипіримідин-2-іл)бензоату, 10.5 г (39.8 ммоль) трифенілфосфіну й 4.76 мл (39.8 ммоль) 3- (диметиламіно)-1-пропанолу в 200 мл ТГФ охолоджують на льодяній бані, і повільно, по краплях, при перемішуванні додають 8.21 мл (39.8 ммоль) діізопропіл азодикарбоксилату. Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 2 годин, її упарюють у вакуумі. Залишок розподіляють між дихлорметаном і насиченим водяним розчином гідросульфату калію. Водну фазу відокремлюють, значення рН устанавлюють на 12 з використанням насиченого водяного розчину гідроксиду натрію й двічі екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок хроматографують на силікагелевій колонці з дихлорметан/метанолом у якості елюенту: метил 3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензоат у вигляді безбарвних кристалів; ESI 316.

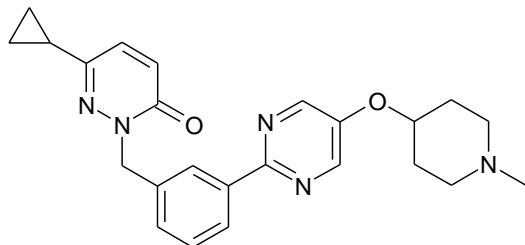
5.9 До розчину, що перебуває під азотом, 12.6 г (40.0 ммоль) метил 3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензоату в 200 мл ТГФ по краплях при перемішуванні додають 200 мл 1 М розчину діізобутилалюміній гідриду в ТГФ. Після перемішуванні суміші при кімнатній температурі протягом 1 години, по краплях додають 10 мл насиченого водяного розчину сульфату натрію. Осад, що утворився, відфільтровують з відсмоктуванням і промивають дихлорметаном. Фільтрат сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок переносять у суміш діетилового ефіру й петролейного ефіру. Осад, що утворився, відфільтровують з відсмоктуванням, промивають петролейним ефіром і сушать у вакуумі: {3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]феніл}метанол у вигляді безбарвних кристалів; т.пл. 95-97 °С; ESI 288.

5.10 Суспензію 144 мг (0.50 ммоль) {3-[5-(3-диметиламіно пропокси)піримідин-2-іл]феніл}метанолу, 88.5 мг (0.65 ммоль) 6- циклопропіл-2Н-піридазин-3-ону й 199 мг (0.75 ммоль) трифенілфосфіну в 1 мл ТГФ охолоджують на льодяній бані, і повільно, по краплях, додають 160 мг (0.75 ммоль) діізопропіл азодикарбоксилату. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 1 години, додають етилацетат і 2 н. водну соляну кислоту. Водну фазу відокремлюють і триразово промивають етилацетатом. Значення рН водної фази встановлюють на 14 з використанням 2 н. розчину гідроксиду натрію й двічі екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок очищають за допомогою препаративної ВЕЖХ. Фракції, що містять продукт, упарюють, розчиняють в 0.5 мл 1 н. водної соляної кислоти й невеликій кількості води й ліофілізують: гідрохлорид 6-циклопропіл-2-{3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензил}-2Н-піридазин-3-ону ("A8") у вигляді безбарвного скла; ESI 406;



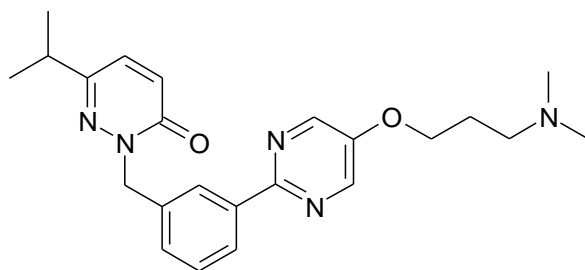
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] 0.80 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.78 (d, J = 5 Гц, 6H), 3.22 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6 Гц, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 10.57 (bs, 1H).

- 5 Наступні сполуки одержують аналогічно:  
6-циклопропіл-2-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он



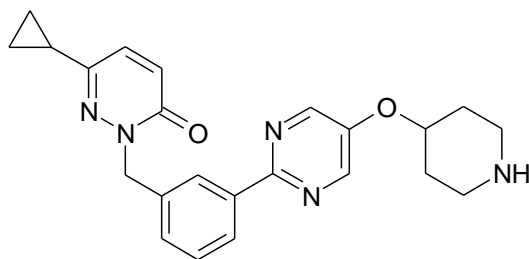
("A9"), ESI 418;

- 10 Форміат 2-{3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензил}-6-ізопропіл-2H-піридазин-3-ону



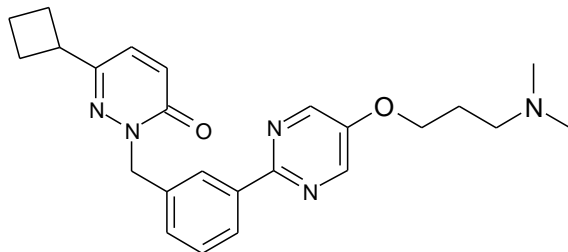
("A10"), ESI 408;

- 15 циклопропіл-2-{3-[5-(піперидин-4-ілокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он (одержання через Вос-захищену сполуку)



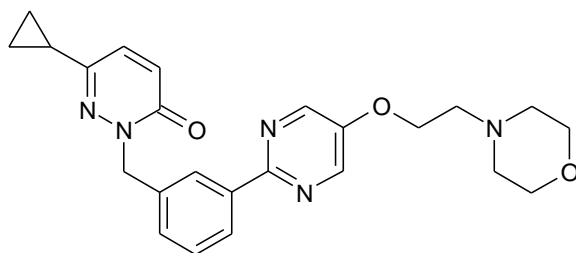
("A11"), ESI 404;

6-циклобутил-2-{3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он



("A16");

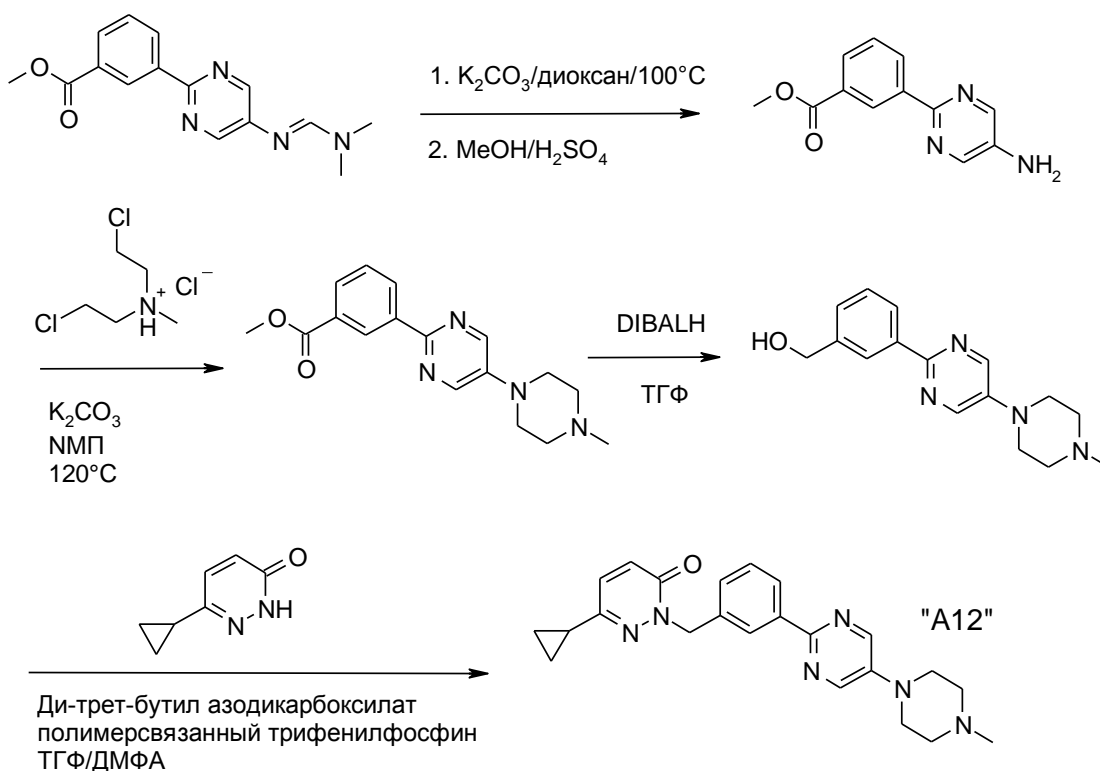
6-циклопропіл-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он



("A17").

## Приклад 6

- 5 Одержання 6-циклопропіл-2-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-ону ("A12") проводять аналогічно наступній схемі:



- 10 6.1 До розчину 23.3 г (82.1 ммоль) метил 3-[5-(диметиламінометиленаміно)піримідин-2-іл]бензоату в 300 мл діоксану додають розчин 30 г (215 ммоль) карбонату калію в 500 мл води, і суміш перемішують при 100 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і значення рН встановлюють на 6- 7 з використанням 35 мл 37 % водної соляної кислоти. Розчин здебільшого упарюють у вакуумі й ліофілізують (сира 3-(5-амінопіримідин-2-іл)бензойна кислота; ESI 216).
- 15 До залишку додають 400 мл метанолу, і до суспензії, що виходить, при охолодженні льодом додають по краплях 26 мл концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин, потім додають 500 мл води, і при охолодженні льодом додають 32 % водяний розчин гідроксиду натрію до досягнення основних значень рН. Суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють: метил 3-(5-амінопіримідин-2-іл)бензоат у вигляді коричневої твердої речовини; ESI 230.

- 20 6.2 До розчину 2.50 г (10.9 ммоль) метил 3-(5-амінопіримідин-2-іл)бензоату в 10 мл 1-метил-2-піролідона додають 2.59 г (1.7 ммоль) карбонату калію й 3.6 г (1.7 ммоль) хлориду біс(2-хлоретил)метиламонію, і суспензію перемішують під аргоном при 120 °С протягом 18 годин і при 140 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 150 мл води, і суміш фільтрують через кізельгур. Значення рН фільтрату встановлюють на 14 з використанням 32 % розчину гідроксиду натрію й двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані

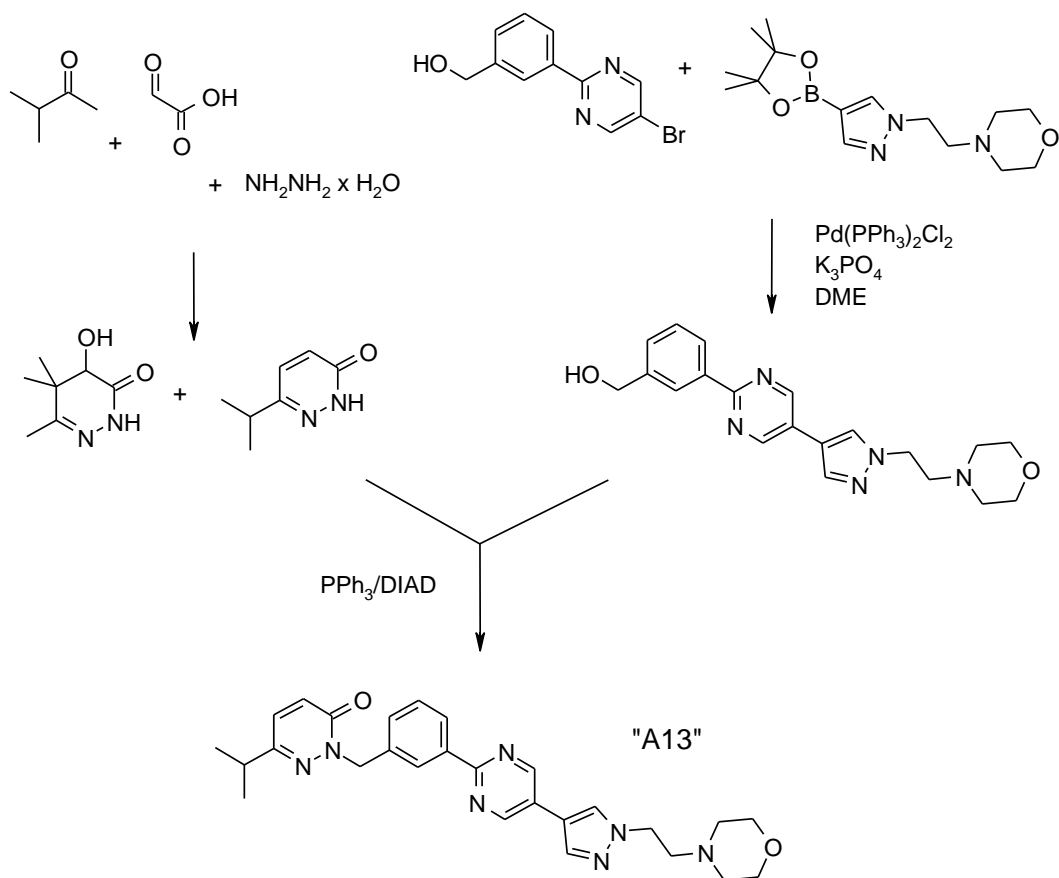
органічні фази сушать над сульфатом натрію й упарюють: метил 3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл]бензоат у вигляді коричневого масла; ESI 313.

6.3 До розчину, що перебуває під аргоном, 860 мг (2.75 ммоль) 3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл]бензоату в 16 мл ТГФ при кімнатній температурі додають по краплях 13.8 мл 1 М розчину гідриду діізобутилалюмінію в ТГФ. До реакційної суміші додають 3 мл насиченого розчину сульфату натрію й дихлорметан. Осад, що утворився, відфільтровують з відсмоктуванням і промивають дихлорметаном. Фільтрат сушать над сульфатом натрію й упарюють: {3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл]феніл}метанол у вигляді жовтої твердої речовини; ESI 285.

6.4 До розчину, що перебуває під аргоном, 54.7 мг (0.402 ммоль) 6-циклопропіл-2Н-піридазин-3-ону й 114 мг (0.402 ммоль) {3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл]феніл}метанолу в 3 мл ТГФ і 1 мл ДМФА додають 402 мг (відповідає 1.2 ммоль) полімерзв'язаного трифенілфосфіну й 277 мг (1.20 ммоль) ди-трет-бутил азодикарбоксилату, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрують через кізельгур з відсмоктуванням. Фільтрат упарюють і очищають за допомогою препаративної ВЕЖХ: бістрифторацетат 6-циклопропіл-2-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл]бензил}-2Н-піридазин-3-ону ("A12") у вигляді безбарвного масла; ESI 403.

#### Приклад 7

Одержання 6-ізопропіл-2-(3-[5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1Н-піразол-4-іл]піримідин-2-іл]бензил)-2Н-піридазин-3-ону ("A13") проводять аналогічно наступній схемі:



7.1 Суміш 14.4 г (157 ммоль) моногідрату гліоксилової кислоти й 50 мл (464 ммоль) ізопропілметилкетону нагрівають при 120 °С при перемішуванні протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджують до 40 °С, і додають 70 мл води й 12 мл 32 % водяного розчину аміаку. Цю суміш триразово екстрагують дихлорметаном. До водної фази додають 7.55 мл (155 ммоль) гідроксиду гідразинію, і суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок хроматографують на силікагелевій колонці за допомогою петролейного ефіру/ трет-бутилметилового ефіру в якості елюенту, з одержанням 4- гідрокси-5,5, триметил-4, дигідро-2 піридазин-3-она у вигляді

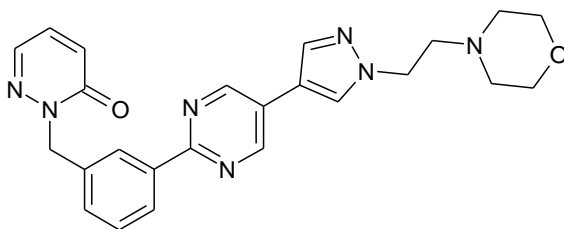
безбарвних кристалів (ESI 157) і 6-ізопропіл-2Н-піридазин-3-ону у вигляді безбарвних кристалів (ESI 139). Наступна сполука була отримана за допомогою цього способу аналогічно: 6-циклобутил-2Н-піридазин-3-он.

7.2 До розчину, що перебуває під азотом, 2.65 г (10.0 ммоль) [3- (2-мул)феніл]метанолу й 3.38 г (11.0 ммоль) 4- {2-[4-(4,4,5, тетраметил-1,3, 2-іл) піразол-1-іл]етил}морфоліна в 50 мл 1, 2-диметоксиетана додають 4.25 г (20.0 ммоль) тригідрату трикалій фосфату й 842 мг (1.2 ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію, і суміш перемішують при 80 °С протягом 18 годин. Дихлорметан і воду додають до реакційної суміші, яку потім фільтрують через кізельгур, і залишок промивають дихлорметаном. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію й упарюють. Залишок перекристалізовують з 2- пропанола з одержанням (3-{5-[1- (4-ілетил)-1 піразол-4-іл] піримідин-2-іл}феніл)метанолу у вигляді жовтуватих кристалів; ESI 366.

7.3 Розчин, що перебуває під азотом, 324 мг (0.70 ммоль) (3-{5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1Н-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}феніл)метанолу, 131 мг (0.91 ммоль) 6-ізопропіл-2Н-піридазин-3-ону й 278 мг (1.05 ммоль) трифенілфосфіну в 1.4 мл ТГФ охолоджують на льодяній бані, і по краплях додають 217 мкл (1.056 ммоль) діізопропіл азодикарбоксилата. Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 2 годин, її упаровують. Залишок хроматографують на силікагелевій колонці з дихлорметан/метанолом у якості елюенту з одержанням 6-ізопропіл-2-(3-{5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1Н-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2Н-піридазин-3-ону ("A13") у вигляді жовтуватих кристалів; ESI 486;

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] 1.20 (d, J = 7 Гц, 6H), 2.44 (m, 4H), 2.77 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 2.90 (септет, J = 7 Гц, 1H), 3.57 (m, 4H), 4.30 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.97 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.13 (s, 2H).

Наступну сполуку одержують аналогічно:  
трифторацетат 2-(3-{5-[1- (4-ілетил)-1 піразол-4-іл] піримідин-2-іл}бензил)-2 піридазин-3-она ("A14")

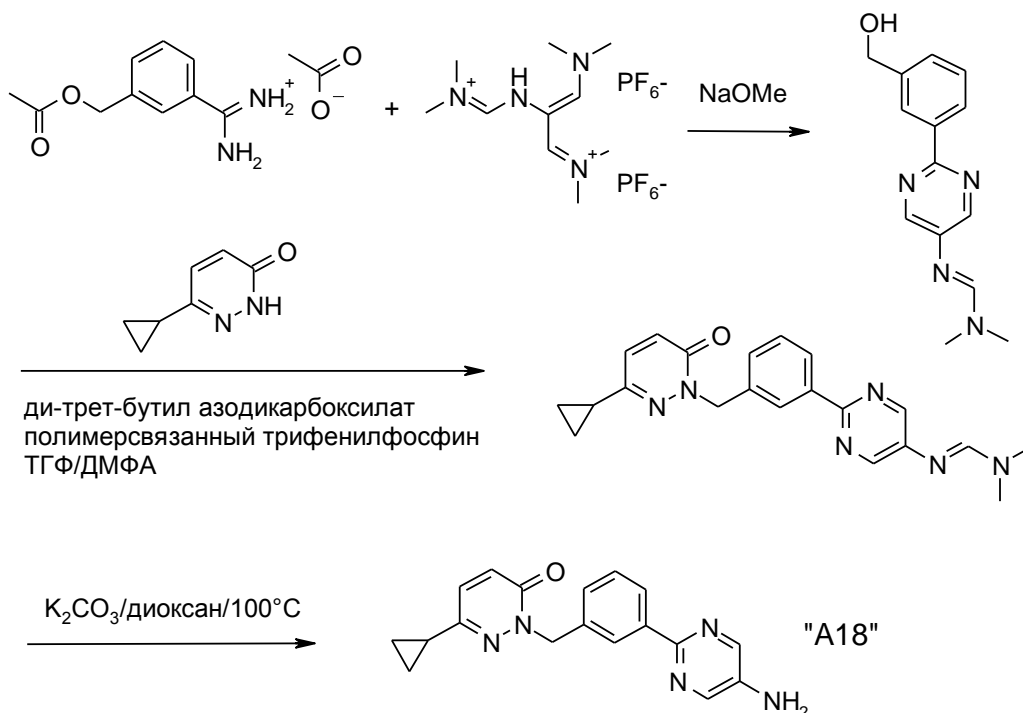


("A14"), ESI 444.

Приклад 8

Одержання 2- [3- (2-іл)бензил]- циклопропіл-2 піридазин-3-она ("A18") проводять аналогічно наступній схемі.

Окремі стадії реакції проводять аналогічно відповідним до реакцій Прикладам 5 і 6:



Фармакологічні дані

Таблица 1

Інгібування Met кінзи (ферментний аналіз і/або клітинний аналіз)

Сполука №	IC <sub>50</sub> (фермент)	IC <sub>50</sub> (клітина)
"A1"	A	B
"A2"	A	A
"A3"	A	A
"A4"	A	B
"A5"	A	A
"A6"	A	B
"A7"	B	C
"A8"	A	A
"A9"	A	A
"A10"	A	B
"A11"	A	B
"A12"	A	A
"A13"	A	B
"A14"	A	B
"A15"	A	A
"A18"	B	B

5

IC<sub>50</sub>: 1 нМ – 0.1 мкМ = A 0.1 мкМ - 10 мкМ = B > 10 мкМ = C

Наступні приклади відносяться до лікарських засобів:

Приклад А: Флакони для ін'єкцій

рН розчину 100 г активного компонента формули І і 5 г вторинного кислого фосфату натрію в 3 л бідистильованої води встановлюють на 6,5, використовуючи 2 н. соляну кислоту, стерилізують фільтрацією, переносять у флакони для ін'єкцій, ліофілізують у стерильних умовах і запечатують у стерильних умовах. Кожний флакон для ін'єкцій містить 5 мг активного компонента.

## Приклад Б: Суппозиторії

Суміш 20 г активного компонента формули I розплавляють із 100 г соєвого лецитину й 1400 г какаоового масла, розливають у прес-форми й залишають охолоджуватися. Кожний супозиторій містить 20 мг активного компонента.

## 5 Приклад В: Розчин

Розчин приготують із 1 г активного компонента формули I, 9,38 г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  й 0,1 г бензалконіохлориду в 940 мл бідистильованої води. рН розчину встановлюють на 6,8 і об'єм розчину доводять до 1 л і стерилізують шляхом опромінення. Цей розчин може використовуватися у формі очних крапель.

## 10 Приклад Г: Мазь

500 мг активного компонента формули I змішують із 99,5 г вазеліну в асептичних умовах.

## Приклад Д: Таблетки

Суміш 1 кг активного компонента формули I, 4 кг лактози, 1,2 кг картопляного крохмалю, 0,2 кг тальку й 0,1 кг стеарату магнію спресовують для одержання таблеток звичайним способом таким чином, щоб кожна таблетка містила 10 мг активного компонента.

## 15 Приклад Е: Драже

Таблетки спресовують аналогічно прикладу Д і потім покривають звичайним способом покриттям із сахарози, картопляного крохмалю, тальку, трагаканта й барвника.

## Приклад Ж: Капсули

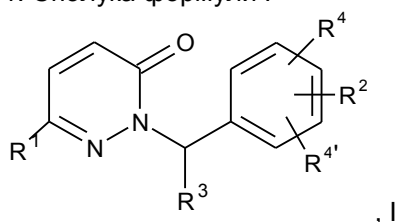
20 2 кг активного компонента формули I поміщають у тверді желатинові капсули звичайним способом таким чином, щоб кожна капсула містила 20 мг активного компонента.

## Приклад З: Ампули

25 Розчин 1 кг активного компонента формули I в 60 л бідистильованої води стерилізують фільтрацією, переносять в ампули, ліофілізують у стерильних умовах і запечатують у стерильних умовах. Кожна ампула містить 10 мг активного компонента.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 1. Сполука формули I



30

у якій

R1 означає H або A,

R2 означає ненасичений, насичений або ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{OR}_3$ ,  $\text{N}=\text{CR}_3\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{SR}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}_3$ ,  $\text{CON}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NR}_3\text{COA}$ ,  $\text{NR}_3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{mA}$ ,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{S}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{S}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{NR}_3[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NR}_3[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{NHCON}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{CON}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{CONR}_3[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{CONR}_3[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{NR}_3\text{COOA}$ ,  $\text{CONR}_3[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{OR}_3$ ,  $\text{CONR}_3[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{COHet}$ ,  $\text{COA}$  і/або  $=\text{O}$  (карбонільний кисень),

40

R3 означає H або A,

R4, R4' кожний, незалежно один від одного, означає H, Hal, A,  $\text{OR}_3$ , CN,  $\text{COOR}_3$ ,  $\text{CON}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NR}_3\text{COA}$ ,  $\text{NR}_3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_3)_2$  або  $\text{S}(\text{O})\text{mA}$ ,

45

Ar означає феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{OR}_3$ ,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{SR}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}_3$ ,  $\text{CON}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NR}_3\text{COA}$ ,  $\text{NR}_3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{mA}$ ,  $\text{CO-Het}$ ,  $\text{Het}$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{NHCOOA}$ ,  $\text{NHCON}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$ ,  $\text{CONR}_3[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{CONR}_3[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het}$  і/або  $\text{COA}$ ,

50

Het означає моно-, бі- або трициклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{OR}_3$ ,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{SR}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}_3$ ,  $\text{CON}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NR}_3\text{COA}$ ,  $\text{NR}_3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{mA}$ ,  $\text{CO-Het1}$ ,  $[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het1}$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{Het1}$ ,  $\text{NHCOOA}$ ,  $\text{NHCON}(\text{R}_3)_2$ ,  $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}_3)_2]_n\text{N}(\text{R}_3)_2$ ,

$\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}$ ,  $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{N}(\text{R}3)2$ ,  $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}1$ ,  
 $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{N}(\text{R}3)2$ ,  $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}1$ ,  $\text{CO-Het}1$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{COA}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NH}$ ,  $=\text{NA}$  і/або  $=\text{O}$   
 (карбонільний кисень),

5  $\text{Het}1$  означає моноциклічний насичений гетероцикл, що містить від 1 до 2 N і/або O атомів, який може бути моно- або дизаміщеним за допомогою A, OA, OH, Hal і/або  $=\text{O}$  (карбонільний кисень), A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-10 C атомів, у якому 1-7 H атомів може бути заміщено F і/або в якому одна або дві не розташовані поруч  $\text{CH}_2$  групи можуть бути заміщені O, NH, S, SO,  $\text{SO}_2$  і/або  $\text{CH}=\text{CH}$  групами,

або

10 циклічний алкіл, що містить 3-7 C атомів,

Hal означає F, Cl, Br або I,

m приймає значення 0, 1 або 2,

n приймає значення 0, 1, 2, 3 або 4,

15 і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

2. Сполука за п. 1, у якій

R2 означає ненасичений або ароматичний 5- або 6- членний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N і/або O атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A,  $[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{N}(\text{R}3)2$ ,  $[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{N}(\text{R}3)2$  та/або  $\text{O}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}$ ,

20 і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

3. Сполука за п. 1 або 2, у якій

R4, R4' означають H,

25 і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, у якій

Het означає моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою A і/або  $[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}1$ ,

30 і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій

A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-8 C атомів, у якому 1-7 H атомів може бути заміщено F і/або Cl,

35 або

циклічний алкіл, що містить 3-7 C атомів,

і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, у якій

40 R3 означає H, метил, етил або пропіл,

і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, у якій

45 Het1 означає моноциклічний насичений гетероцикл, що містить від 1 до 2 N і/або O атомів, який може бути моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або  $=\text{O}$  (карбонільний кисень),

і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, у якій

50 R2 означає фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл або тіадіазоліл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою Hal, A,  $[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{N}(\text{R}3)2$ ,  $[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{N}(\text{R}3)2$  або  $\text{O}[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}$ ,

і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

55 9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, у якій Het означає піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридазиніл або піразиніл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою A або  $[\text{C}(\text{R}3)2]_n\text{Het}1$ ,

60 і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, у якій

Het1 означає піролідін, піперидин, піперазин або морфолін, кожний з яких є незаміщеним або моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або =O (карбонільний кисень), і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, у якій

R1 означає H або A,

R2 означає ненасичений або ароматичний 5- або 6- членний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N і/або O атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою Hal, A, [C(R3)2]nN(R3)2, [C(R3)2]nHet, O[C(R3)2]nN(R3)2 і/або O[C(R3)2]nHet, R3 означає H, метил, етил або пропіл, R4, R4' означають H,

Het означає моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 N, O і/або S атомів, який може бути незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним за допомогою A і/або [C(R3)2]nHet1, Het1 означає моноциклічний насичений гетероцикл, що містить від 1 до 2 N і/або O атомів, який може бути моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або =O (карбонільний кисень),

A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-8 C атомів, у якому 1-7 H атомів може бути заміщено F і/або Cl,

або циклічний алкіл, що містить 3-7 C атомів,

Hal означає F, Cl, Br або I,

n приймає значення 0, 1, 2, 3 або 4,

і їх фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, у якій

R1 означає H або A,

R2 означає фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл або тіадіазоліл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою Hal, A, [C(R3)2]nN(R3)2, [C(R3)2]nHet, O[C(R3)2]nN(R3)2 або O[C(R3)2]nHet, R3 означає H, метил, етил або пропіл, R4, R4' означають H,

Het означає піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфолініл, фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридазиніл або піразиніл, кожний з яких є монозаміщеним за допомогою A або [C(R3)2]nHet1,

Het1 означає піролідін, піперидин, піперазин або морфолін, кожний з яких є незаміщеним або моно- або дизаміщеним за допомогою A і/або =O (карбонільний кисень),

A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-8 C атомів, у якому 1-7 H атомів може бути заміщено F і/або Cl, або

циклічний алкіл, що містить 3-7 C атомів,

Hal означає F, Cl, Br або I,

n приймає значення 0, 1, 2, 3 або 4,

і їх фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

13. Сполука за п. 1, вибрана із групи

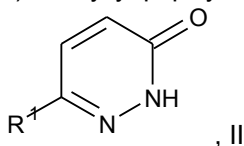
№	Назва і/або структура
"A1"	2-[3-(5-бромпіримідин-2-іл)бензил]-6-циклопропіл-2H-піридазин-3-он
"A2"	6-циклопропіл-2-(3-{5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2H-піридазин-3-он
"A3"	6-циклопропіл-2-(3-{5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2H-піридазин-3-он
"A4"	6-циклопропіл-2-[3-(5-метилпіримідин-2-іл)бензил]-2H-піридазин-3-он
"A5"	6-циклопропіл-2-{3-[5-(1-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил}-2H-піридазин-3-он
"A6"	6-метил-2-{3-[5-(1-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил}-2H-піридазин-3-он
"A7"	6-циклопропіл-2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]-2H-піридазин-3-он
"A8"	6-циклопропіл-2-{3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он



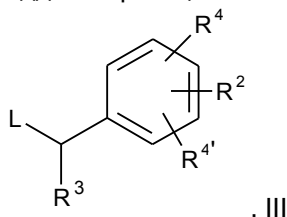
"A9"	6-циклопропіл-2-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он
"A10"	2-{3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензил}-6-ізопропіл-2H-піридазин-3-он
"A11"	6-циклопропіл-2-{3-[5-(піперидин-4-ілокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он
"A12"	6-циклопропіл-2-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он
"A13"	6-ізопропіл-2-(3-{5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2H-піридазин-3-он
"A14"	2-(3-{5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2H-піридазин-3-он
"A15"	6-циклобутил-2-(3-{5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піримідин-2-іл}бензил)-2H-піридазин-3-он
"A16"	6-циклобутил-2-{3-[5-(3-диметиламінопропокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он
"A17"	6-циклопропіл-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)піримідин-2-іл]бензил}-2H-піридазин-3-он
"A18"	2-[3-(5-амінопіримідин-2-іл)бензил]-6-циклопропіл-2H-піридазин-3-он

і її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

14. Спосіб одержання сполук формули I за будь-яким з пп. 1-13 і їх фармацевтично придатних солей, таутомерів і стереоізомерів, який відрізняється тим, що
- 5 а) сполуку формули II



у якій R1 має значення, вказані в пункті 1, піддають реакції зі сполукою формули III



у якій R2, R3, R4 і R4' мають значення, вказані в пункті 1, і L означає Cl, Br, I або вільну або реакційноздатну функціонально модифіковану OH групу, або

b) радикал R2 перетворюють в інший радикал R2 шляхом

- i) арилування гетероциклу,  
 ii) ацилювання або алкілювання аміногрупи,  
 iii) етерифікування гідроксильної групи,  
 або

c) сполуку виділяють у вільному стані з одної із її функціональних похідних шляхом обробки сольоволізуючим або гідрогенолізуючим агентом, і/або

основу або кислоту формули I перетворюють в одну з їх солей.

15. Лікарський засіб, що містить щонайменше одну сполуку формули I за пунктами 1-13 і/або її фармацевтично придатні солі, таутомери й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, і необов'язково наповнювачі і/або допоміжні речовини.

16. Застосування сполуки за пп. 1-13 і її фармацевтично придатних солей, таутомерів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, при яких відіграє роль інгібування, регуляція і/або модуляція передачі сигналів за допомогою кінази.

17. Застосування за п. 16 сполуки за пп. 1-13 і її фармацевтично придатних солей і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, на які впливає інгібування тирозинкіназ, сполуками за пп. 1-13.

18. Застосування за п. 16 для приготування лікарського засобу для лікування захворювань, на які впливає інгібування Met-кінази, сполуками за пп. 1-13.

19. Застосування за пп. 17 або 18, де захворювання, що піддається лікуванню, являє собою солідну пухлину.
20. Застосування за п. 19, де солідна пухлина має походження із групи пухлин плоского епітелію, сечового міхура, шлунка, нирок, голови й шиї, стравоходу, шийки матки, щитовидної залози, кишечника, печінки, головного мозку, передміхурової залози, сечостатевого тракту, лімфатичної системи, гортані і/або легені.
21. Застосування за п. 19, де солідна пухлина має походження із групи моноцитарного лейкозу, аденокарциноми легені, дрібноклітинного раку легені, раку підшлункової залози, гліобластоми і раку молочної залози.
22. Застосування за п. 20, де солідна пухлина має походження із групи аденокарциноми легені, дрібноклітинного раку легені, раку підшлункової залози, гліобластоми, раку товстої кишки й раку молочної залози.
23. Застосування за пп. 17 або 18, де захворювання, що піддається лікуванню, являє собою пухлину крові й імунної системи.
24. Застосування за п. 23, де пухлина має походження із групи гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, гострого лімфолейкозу і/або хронічного лімфолейкозу.
25. Лікарський засіб, що містить щонайменше одну сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-13 і/або її фармацевтично придатні солі й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, і щонайменше один додатковий активний компонент лікарського засобу.
26. Комплект (набір), що складається з окремих пакетів
- (а) ефективної кількості сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-13 і/або її фармацевтично придатних солей і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях,
- і
- (б) ефективної кількості додаткового активного компонента лікарського засобу.

---

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