

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391309 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.25(22) Дата подачи заявки  
2021.11.29

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
A61K 9/127 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 45/00 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 47/24 (2006.01)  
A61K 47/28 (2006.01)  
A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/34 (2017.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНОЕ 5-ГЕТЕРОАРИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-3-АМИНА

(31) 2020-198648

(32) 2020.11.30

(33) JP

(86) PCT/JP2021/043666

(87) WO 2022/114189 2022.06.02

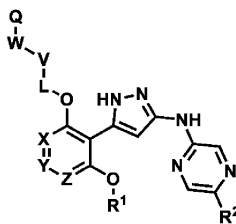
(71) Заявитель:  
СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:

Камиока Сейдзи, Бан Хитоси,  
Мацуока Маото, Хиросе Ватару,  
Симада Наоаки, Хаяси Кенто,  
Умехара Широки (JP)

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

(57) Предлагается соединение, которое проявляет противораковый эффект, основанный на ингибировании СНК1. Настоящее изобретение было создано на основе полученных результатов исследований, в соответствии с которыми соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль обладает сильным ингибирующим действием в отношении СНК1, и в силу этого проявляет сильный противоопухолевый эффект



в формуле R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, V, W и Q определены в изобретении; X, Y и Z каждый независимо представляет CR<sup>8</sup> или атом азота при условии, что X, Y и Z одновременно не представляют CR<sup>8</sup>; и R<sup>8</sup> определен в изобретении.

A1

202391309

202391309

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577592EA/032

### ПРОИЗВОДНОЕ 5-ГЕТЕРОАРИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-3-АМИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001]

Настоящее изобретение относится к производному 5-гетероарил-1Н-пиразол-3-амин, которое может применяться в качестве лекарственного средства для ингибирования киназы контрольной точки 1 (CHK1) с целью лечения или профилактики рака, характеризующегося нарушением репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), сегрегации хромосом или деления клеток, и к его фармацевтически приемлемой соли, к содержащей его фармацевтической композиции, к содержащей его липосоме, и к терапевтическому средству или профилактическому средству для патологического состояния, ассоциированного с CHK1, включающего композицию или липосому.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002]

CHK1 представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, расположенную ниже ATR в сигнальном пути контрольной точки повреждения ДНК в процессе клеточного цикла. У млекопитающих, происходит ATR-зависимое фосфорилирование CHK1 в ответ на повреждение ДНК, индуцированное ионизирующим излучением и другими подобными воздействиями, или в ответ на стресс репликации ДНК вследствие избыточного роста клеток или нестабильности генома в раковых клетках и других подобных факторов (непатентные документы 1-5). В результате такого фосфорилирования, которое активирует CHK1, CHK1 фосфорилирует CDC25A, и ингибируется дефосфорилирование циклина E/CDK2 под воздействием CDC25A, и прекращается развитие, начиная от S-фазы клеточного цикла. CHK1 также фосфорилирует CDC25C, и ингибируется дефосфорилирование циклина B/CDK1 под воздействием CDC25C, и прекращается развитие, начиная от фазы G2M клеточного цикла. И в том, и в другом случае, регуляция активности CDK индуцирует прекращение клеточного цикла и обструкцию клеточного деления при наличии повреждения ДНК, что способствует репарации повреждения ДНК. В раковой клетке, ингибирование CHK1 подавляет функцию контрольной точки повреждения ДНК в клеточном цикле, вызывает дефицит репарации ДНК, неконтролируемый синтез ДНК и другие процессы при наличии повреждения ДНК, что приводит к индукции фрагментации ДНК, катастрофе репликации, и гибели клеток (патентные документы 1-2).

[0003]

В литературе описаны различные ингибиторы CHK1 (патентные документы 1-3).

[Цитируемая литература]

[Патентные документы]

[0004]

[PTL 1] International Publication No. WO 2010/077758

[PTL 2] International Publication No. WO 2012/064548

[PTL 3] International Publication No. WO 2017/132928

[Непатентные документы]

[0005]

[NPL 1] Dai Y and Grant S, Clin Cancer Res, 16(2): 376-383 (2010)

[NPL 2] Benada J and Macurek L, Biomolecules, 5: 1912-1937 (2015)

[NPL 3] King C, Mol Cancer Ther, 14(9): 2004-2013 (2015)

[NPL 4] Dent P, Expert Opinion on Investigational drugs, 28(12): 1095-1100 (2019)

[NPL 5] Evangelisti G. et al, Expert Opinion on Investigational Drugs, 29(8): 779-792 (2020)

[NPL 6] David H. et al. J Clin Oncol, 34: 1764-1771 (2016)

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[Решаемая изобретением задача]

[0006]

В настоящем изобретении предлагается соединение, которое оказывает противораковое действие, основанное на ингибировании СНК1. В настоящем изобретении предпочтительно предлагается соединение, характеризующееся различием между концентрацией соединения, при которой подавляется ингибирующая активность СНК1, и концентрацией соединения, при которой подавляется ток калиевых каналов hERG, соединение, которое не проявляет ингибирования СYP на основе MBI, которое вызывает тяжелый побочный эффект, такой как гепатотоксичность, соединение, характеризующееся различием между концентрацией соединения, при которой подавляется ингибирующая активность СНК1, и концентрацией соединения, при которой индуцируется токсичность в отношении гемоцитов, и/или соединение, которое инкапсулировано в липосому и устойчиво пролонгировано высвобождается из липосомы. В частности, предложено противоопухолевое средство с высоким терапевтическим эффектом при снижении побочных эффектов.

[0007]

В результате проведения всестороннего исследования, авторы создали настоящее изобретение, обнаружив, что соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль (далее также называемое "соединением по настоящему изобретению") обладает эффективным противоопухолевым действием, основанном на сильном ингибирующем действии в отношении СНК1.

[0008]

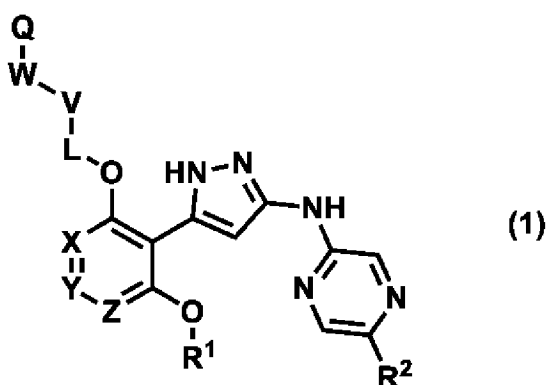
Конкретно, настоящее изобретение заключается в следующем.

[0009]

[Пункт 1]

Соединение, представленное соединением формулы (1),

[Химическая формула 7]



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

$R^2$  представляет атом водорода, атом галогена, циано, нитро, карбоксил, сульфоновую кислоту, фосфорную кислоту,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-COR^4$ ,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-OCOR^4$ ,  $-OCO_2R^4$ ,  $-OCONR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^7COR^4$ ,  $-NR^7CO_2R^4$ ,  $-NR^7CONR^5R^6$ ,  $-NR^7SO_2R^4$ ,  $-NR^7SO_2NR^5R^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

$R^3$  представляет атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил,

$R^4$  представляет  $C_{1-6}$  алкил,

$R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  каждый независимо представляет атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил, где  $R^5$  и  $R^6$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл,

X, Y и Z каждый независимо представляет  $CR^8$  или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно  $CR^8$ ,

$R^8$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет атом водорода, атом галогена, циано, нитро, карбоксил, сульфоновую кислоту, фосфорную кислоту,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $-COR^{10}$ ,  $-CO_2R^{10}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $-OCOR^{10}$ ,  $-OCO_2R^{10}$ ,  $-OCONR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{13}COR^{10}$ ,  $-NR^{13}CO_2R^{10}$ ,  $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{10}$ ,  $-NR^{13}SO_2NR^{11}R^{12}$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

$R^9$  представляет атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил,

$R^{10}$  представляет  $C_{1-6}$  алкил,

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  каждый независимо представляет атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил, где  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл,

L представляет одинарную связь или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилен,

V представляет одинарную связь, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкилен или необязательно замещенную 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу,

W представляет одинарную связь или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилен,

Q представляет атом водорода или  $NHR^{14}$ , и

$R^{14}$  представляет атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил или необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу.

[Пункт 2]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа, необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилен, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкилен или необязательно замещенная 3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа в  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^{14}$ , L, V и W каждые независимо необязательно замещены с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из

- (1) атома галогена,
- (2) гидроксильной группы,
- (3)  $C_{6-10}$  арила,
- (4) 5-12-членного гетероарила,
- (5)  $C_{1-6}$  алкила,
- (6)  $C_{2-6}$  алкенила,
- (7)  $C_{2-6}$  алкинила,
- (8)  $C_{1-6}$  алкокси,
- (9)  $C_{1-6}$  алкилтио
- (10)  $C_{3-10}$  циклоалкила,
- (11) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (12) карбоксила,
- (13)  $-COR^{15}$ ,
- (14)  $-CO_2R^{15}$ ,
- (15)  $-CONR^{16}R^{17}$ ,

- (16)  $-NR^{16}R^{17}$ ,
- (17)  $-NR^{18}COR^{15}$ ,
- (18)  $-NR^{18}CO_2R^{15}$ ,
- (19)  $-NR^{18}SO_2R^{15}$ ,
- (20)  $-NR^{18}CONR^{16}R^{17}$ ,
- (21)  $-NR^{18}SO_2NR^{16}R^{17}$ ,
- (22)  $-SO_2R^{15}$ ,
- (23)  $-SO_2NR^{16}R^{17}$ ,
- (24)  $-OCOR^{15}$ ,
- (25)  $-OCO_2R^{15}$ ,
- (26)  $-OCONR^{16}R^{17}$ ,
- (27) сульфоновой кислоты,
- (28) фосфорной кислоты,
- (29) циано и
- (30) нитро,

где группы, представленные (3)  $C_{6-10}$  арилом, (4) 5-12-членным гетероарилом, (5)  $C_{1-6}$  алкилом, (6)  $C_{2-6}$  алкенилом, (7)  $C_{2-6}$  алкинилом, (8)  $C_{1-6}$  алкокси, (9)  $C_{1-6}$  алкилтио, (9)  $C_{3-10}$  циклоалкилом и (10) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группой, необязательно замещены с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из

- (a) атома галогена,
- (b) гидроксильной группы,
- (c)  $C_{6-10}$  арила,
- (d) 5-12-членного гетероарила,
- (e)  $C_{1-6}$  алкила,
- (f)  $C_{2-6}$  алкенила,
- (g)  $C_{2-6}$  алкинила,
- (h)  $C_{1-6}$  алкокси,
- (i)  $C_{3-10}$  циклоалкила,
- (j) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (k) карбоксила,
- (l)  $-COR^{15}$ ,
- (m)  $-CO_2R^{15}$ ,
- (n)  $-CONR^{16}R^{17}$ ,
- (o)  $-NR^{16}R^{17}$ ,
- (p)  $-NR^{18}COR^{15}$ ,
- (q)  $-NR^{18}SO_2R^{15}$ ,
- (r)  $-SO_2R^{15}$ ,
- (s)  $-SO_2NR^{16}R^{17}$ ,
- (t) сульфоновой кислоты,

(u) фосфорной кислоты,

(v) циано и

(w) нитро,

$R^{15}$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,

$R^{16}$  и  $R^{17}$  каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил, и если  $R^{16}$  или  $R^{17}$  представлен в нескольких случаях, каждый из  $R^{16}$  или  $R^{17}$  может быть одинаковым или различным, где  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл, и

$R^{18}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил.

[Пункт 3]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1 или 2, где обязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, обязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, обязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, обязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил, обязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа, обязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, обязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, обязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилен, обязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкилен или обязательно замещенная 3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа в  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^{14}$ , L, V и W каждые независимо обязательно замещены с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из

(1) атома галогена,

(2) гидроксильной группы,

(3)  $C_{6-10}$  арила,

(4) 5-12-членного гетероарила,

(5)  $C_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы,

(6)  $C_{2-6}$  алкенила,

(7)  $C_{2-6}$  алкинила,

(8)  $C_{1-6}$  алкокси,

(9)  $C_{3-10}$  циклоалкила,

(10) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,

(11) карбоксила,

(12)  $-COR^{15}$ ,

(13)  $-CO_2R^{15}$ ,

(14)  $-CONR^{16}R^{17}$ ,

(15)  $-NR^{16}R^{17}$ ,

(16)  $-SO_2R^{15}$ ,

(17)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,

(18) сульфоновой кислоты,

(19) фосфорной кислоты,

(20) циано, и

(21) нитро,

$\text{R}^{15}$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил,

$\text{R}^{16}$  и  $\text{R}^{17}$  каждый независимо представляет атом водорода или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, и если  $\text{R}^{16}$  или  $\text{R}^{17}$  представлен в нескольких случаях, каждый из  $\text{R}^{16}$  или  $\text{R}^{17}$  могут быть одинаковым или различным, где  $\text{R}^{16}$  и  $\text{R}^{17}$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл.

[Пункт 4]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-3, где

необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа, необязательно замещенный  $\text{C}_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкилен, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкилен или необязательно замещенная 3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа в  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^8$ , L, V, и W каждые независимо необязательно замещены с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из

(1) атома галогена,

(2) гидроксильной группы,

(3) фенила,

(4) 5-6-членного гетероарила,

(5)  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы,

(6)  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,

(7)  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила,

(8) 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы,

(9)  $-\text{COR}^{15}$ ,

(10)  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,

(11)  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,

(12)  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,

(13)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,

(14)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ , и



(15) циано,

$R^{15}$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,

$R^{16}$  и  $R^{17}$  каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил, и если  $R^{16}$  или  $R^{17}$  представлен в нескольких случаях, каждый из  $R^{16}$  или  $R^{17}$  может быть одинаковым или различным, где  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл.

[Пункт 5]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-4, где  $R^1$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

[Пункт 6]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-4, где  $R^1$  представляет собой этильную группу или метильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

[Пункт 7]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-4, где  $R^1$  представляет собой метильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

[Пункт 8]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-4, где  $R^1$  представляет собой метильную группу.

[Пункт 9]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-8, где  $R^2$  представляет собой атом водорода, атом галогена, циано,  $-OR^3$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу.

[Пункт 10]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-8, где  $R^2$  представляет собой атом галогена, циано или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов галогена.

[Пункт 11]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-8, где  $R^2$  представляет собой циано.

[Пункт 12]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-11, где  $R^8$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано,  $-OR^9$ ,  $-CO_2R^{10}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{13}COR^{10}$ ,  $C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3

одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-7</sub> циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), C<sub>3-10</sub> циклоалкил (где циклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-7</sub> циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-7</sub> циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), фенил (где фенил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-7</sub> циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или 5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-7</sub> циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

[Пункт 13]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-11, где R<sup>8</sup>, если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом галогена

-OR<sup>9</sup>,

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

C<sub>3-7</sub> циклоалкил (где циклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

3-7-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

фенил (где фенил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или

разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или

5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

[Пункт 14]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-11, где R<sup>8</sup>, если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома,

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или

5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

[Пункт 15]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-14, где L представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

[Пункт 16]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-15, где V представляет собой

одинарную связь,

C<sub>3-10</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп атомов фтора, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

[Пункт 17]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из

пунктов 1-16, где W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

[Пункт 18]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-17, где R<sup>14</sup> представляет собой

атом водорода,

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

C<sub>3-10</sub> циклоалкил (где циклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или

3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

[Пункт 19]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора,

R<sup>2</sup> представляет собой

атом галогена,

циано или

C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора,

X, Y и Z каждый независимо представляет собой CR<sup>8</sup> или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно CR<sup>8</sup>,

R<sup>8</sup>, если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома,

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или

5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора,

гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

L представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C<sub>3-10</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп атомов фтора, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

Q представляет собой атом водорода или NHR<sup>14</sup>,

R<sup>14</sup> представляет собой

атом водорода,

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

C<sub>3-10</sub> циклоалкил (где циклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или

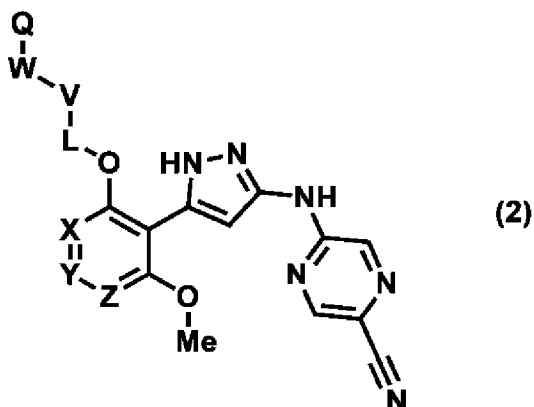
3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкилы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), и

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> каждый независимо представляет собой атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкил, и если R<sup>16</sup> или R<sup>17</sup> представлен в нескольких случаях, каждый из R<sup>16</sup> или R<sup>17</sup> может быть одинаковым или разным, где R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup>, которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл.

[Пункт 20]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где formula (1) представлена формулой (2):

[Химическая формула 8]



где

X, Y и Z каждый независимо представляет  $CR^8$  или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно  $CR^8$ ,

$R^8$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома,

$C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано), или

5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

L представляет

одинарную связь, или

$C_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

V представляет

одинарную связь,

$C_{3-10}$  циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано), или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора,

гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

W представляет

одинарную связь, или

$C_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

Q представляет атом водорода или  $NHR^{14}$ ,

$R^{14}$  представляет

атом водорода,

$C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

$C_{3-10}$  циклоалкил (где циклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано), или

3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано), и

$R^{16}$  и  $R^{17}$  каждый независимо представляет атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил, и если  $R^{16}$  или  $R^{17}$  представлен в нескольких случаях, каждый из  $R^{16}$  или  $R^{17}$  может быть одинаковым или разным, где  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл.

[Пункт 21]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-20, где один или два из X, Y и Z представляет атом азота.

[Пункт 22]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-21, где

X представляет собой атом азота, и

Y и Z представляют собой  $CR^8$ .

[Пункт 23]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-21, где

Y представляет собой атом азота, и

X и Z представляют собой  $CR^8$ .

[Пункт 24]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из

пунктов 1-21, где

Z представляет собой атом азота, и

X и Y представляют собой CR<sup>8</sup>.

[Пункт 25]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-24, где R<sup>8</sup>, если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома, или

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкокси).

[Пункт 26]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-24, где R<sup>8</sup>, если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил.

[Пункт 27]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-26, где L представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 28]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-26, где L представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 29]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-26, где L представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы или атома фтора.

[Пункт 30]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-29, где V представляет собой



одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп и циано), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора и циано).

[Пункт 31]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-29, где V представляет собой

одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп и циано), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора и циано).

[Пункт 32]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-29, где V представляет собой

одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора).

[Пункт 33]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-32, где W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых

или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 34]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-32, где W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 35]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-32, где W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы.

[Пункт 36]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-35, где R<sup>14</sup> представляет собой

атом водорода, или

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 37]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-35, где R<sup>14</sup> представляет собой

атом водорода, или

C<sub>1-3</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 38]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-37, где Q представляет собой

атом водорода,

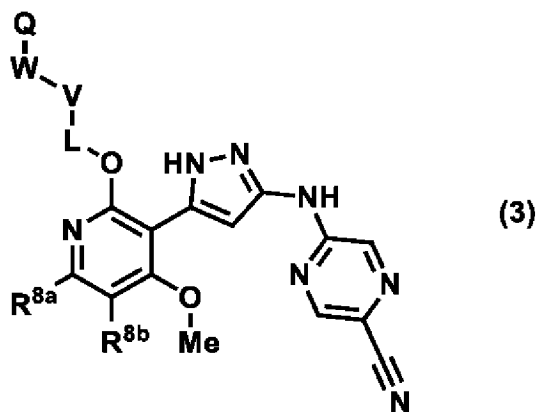
NH<sub>2</sub>, или

NHMe.

[Пункт 39]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где формула (1) представлена формулой (3):

[Химическая формула 9]



где,

$R^{8a}$  и  $R^{8b}$  каждый независимо представляет атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или  $C_{1-3}$  алкил,

L представляет одинарную связь или  $C_{1-6}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет  
одинарную связь,

$C_{3-7}$  циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила),  
или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила),

W представляет  
одинарную связь, или

$C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и  
Q представляет собой атом водорода или  $NH_2$ .

[Пункт 40]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 39, где  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  каждый независимо представляет собой атом водорода, атом фтора или атом хлора.

[Пункт 41]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 39, где  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  каждый независимо представляет собой атом водорода или атом хлора.

[Пункт 42]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 39-41, где L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен.

[Пункт 43]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 39-42, где V представляет собой одинарную связь.

[Пункт 44]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 39-42, где V представляет собой C<sub>3-7</sub> циклоалкилен.

[Пункт 45]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 39-44, где W представляет собой одинарную связь.

[Пункт 46]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 36-44, где W представляет собой C<sub>1-3</sub> алкилен.

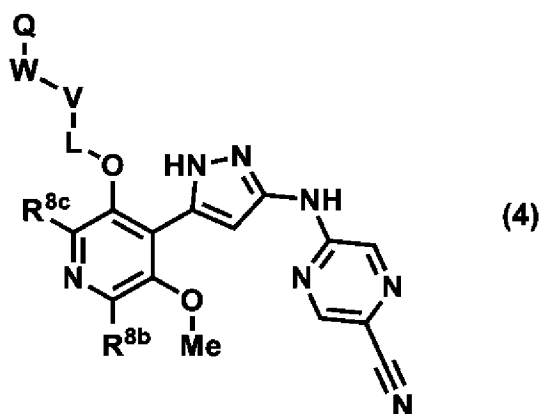
[Пункт 47]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 36-46, где Q представляет собой NH<sub>2</sub>.

[Пункт 48]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где формула (1) представлена формулой (4):

[Химическая формула 10]



где

R<sup>8b</sup> и R<sup>8c</sup> каждый независимо представляет атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил,

L представляет

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен обязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

V представляет

одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен обязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, обязательно замещенного с помощью от 1 до 3 гидроксильных

групп и атомов фтора),

W представляет

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода, NH<sub>2</sub> или NHMe.

[Пункт 49]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 48, где R<sup>8b</sup> и R<sup>8c</sup> представляют собой атомы водорода.

[Пункт 50]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 48 или 49, где L представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы или 1 атома фтора.

[Пункт 51]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 48 или 49, где L представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью гидроксильной группы или атома фтора.

[Пункт 52]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 48 или 49, где L представляет собой одинарную связь.

[Пункт 53]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 48-52, где V представляет собой

одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен, или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила).

[Пункт 54]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 48-53, где W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен.

[Пункт 55]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 48-53, где W представляет собой одинарную связь.

[Пункт 56]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из

пунктов 48-53, где W представляет собой C<sub>1-3</sub> алкилен.

[Пункт 57]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 48-56, где Q представляет собой атом водорода.

[Пункт 58]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 48-56, где Q представляет собой NH<sub>2</sub>.

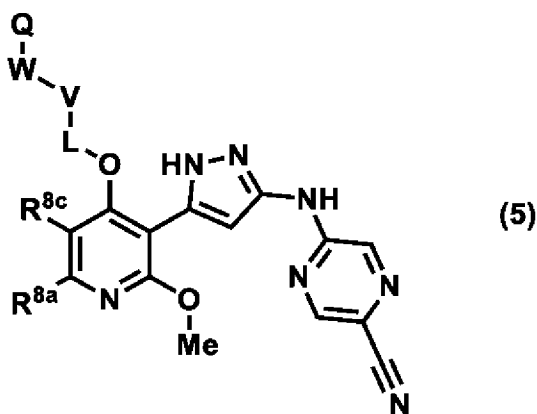
[Пункт 59]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 48-56, где Q представляет собой NHMe.

[Пункт 60]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где формула (1) представлена формулой (5):

[Химическая формула 11]



где

R<sup>8a</sup> и R<sup>8c</sup> каждый независимо представляет атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил,

L представляет одинарную связь или C<sub>1-6</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет

одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью 1 гидроксильной группы),

W представляет

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода или NH<sub>2</sub>.

[Пункт 61]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 60, где R<sup>8a</sup> и R<sup>8c</sup> представляют собой атомы водорода.

[Пункт 62]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 60 или 61, где L представляет собой C<sub>1-6</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы.

[Пункт 63]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-62, где V представляет собой

одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен, или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу, (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью 1 гидроксильной группы).

[Пункт 64]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-62, где V представляет собой одинарную связь.

[Пункт 65]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-62, где V представляет собой C<sub>3-7</sub> циклоалкилен.

[Пункт 66]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-62, где V представляет собой 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила).

[Пункт 67]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-66, где W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен.

[Пункт 68]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-66, где W представляет собой одинарную связь.

[Пункт 69]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-66, где W представляет собой C<sub>1-3</sub> алкилен.

[Пункт 70]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-69, где Q представляет собой атом водорода.

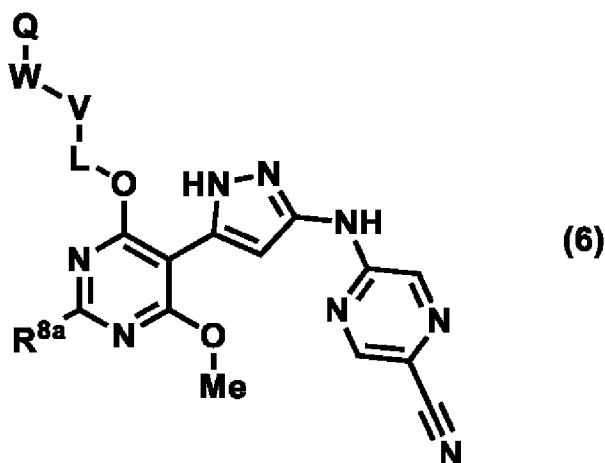
[Пункт 71]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 60-69, где Q представляет собой NH<sub>2</sub>.

[Пункт 72]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где формула (1) представлена формулой (6):

[Химическая формула 12]



где

R<sup>8a</sup> представляет атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил,

L представляет одинарная связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

V представляет

одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора),

W представляет

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода, NH<sub>2</sub>, или NHMe.

[Пункт 73]



Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 72, где R<sup>8a</sup> представляет собой атом водорода.

[Пункт 74]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 72 или 73, где L представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен.

[Пункт 75]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 72-74, где V представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен.

[Пункт 76]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 72-74, где V представляет собой одинарную связь.

[Пункт 77]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 72-74, где V представляет собой C<sub>3-7</sub> циклоалкилен.

[Пункт 78]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 72-77, где W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен.

[Пункт 79]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 72-77, где W представляет собой одинарную связь.

[Пункт 80]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 72-77, где W представляет собой C<sub>1-3</sub> алкилен.

[Пункт 81]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 72-80, где Q представляет собой NH<sub>2</sub>.

[Пункт 82]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, выбранное из следующих соединений:

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 1),

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 2),

5-({5-[3-(3-аминопропокси)-5-метоксипиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 3),

5-({5-[4-(3-аминопропокси)-2-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-

ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 4),

5-[(5-{3-[(3-фторазетидин-3-ил)метокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 5),

5-[(5-{2-метокси-4-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]пиридин-3-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 6),

5-[(5-{4-[(3-гидроксиазетидин-3-ил)метокси]-2-метоксипиридин-3-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 7),

5-[[5-(4-{[3-(гидроксиметил)азетидин-3-ил]метокси}-2-метокси-пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 8),

5-[(5-{3-[(3R)-3-аминобутоксидин-3-ил]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 9),

5-[(5-{3-[(3S)-3-аминобутоксидин-3-ил]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 10),

5-[[5-(3-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-5-метокси-пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 11),

5-[(5-{3-метокси-5-[(морфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 12),

5-[(5-{3-метокси-5-[(морфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 13),

5-[(5-{3-[(2S)-3-амино-2-гидроксипропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 14),

N-{5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}-5-хлорпиразин-2-амин (пример 15),

N-{5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}-5-(трифторметил)пиразин-2-амин (пример 16),

5-[(5-[4-(3-аминопропокси)-6-метоксипиримидин-5-ил]-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 17),

5-[(5-[3-(азетидин-3-ил)метокси-5-метоксипиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 18),

5-[[5-(3-{[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]окси}-5-метоксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 19),

(S)-5-[(5-{3-[(3-фторпирролидин-3-ил)метокси]-5-метокси-пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 20),

(S)-5-[(5-{3-метокси-[5-(пирролидин-3-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 21),

(R)-5-[(5-{3-[(3-фторпирролидин-3-ил)метокси]-5-метокси-пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 22),

5-[[5-(4-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-6-метокси-пиримидин--ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 23),

5-[(5-[3-(3-аминопропокси)-5-(фторметокси)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-

ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 24),

5-[(5-{3-метокси-5-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 25)

5-{[5-(3-{[3-(дифторметил)азетидин-3-ил]метокси}-5-метокси-пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 26),

5-[(5-{3-[(2S)-3-амино-2-метоксипропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 27),

5-[(5-{3-[(2R)-3-амино-2-метоксипропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 28),

5-[(5-{3-[(2S)-3-амино-2-фторпропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 29),

5-[(5-{3-[(2R)-3-амино-2-фторпропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 30),

5-[(5-{3-метокси-5-[3-(метиламино)пропокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 31),

5-{[5-(3-{[(1R,3R)-3-аминоциклопентил]окси}-5-метоксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 32),

5-[(5-{3-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 33),

5-[(5-{3-[(1R)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этокси]-5-метокси-пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (пример 34),

5-{[5-(3-метокси-5-{[(1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил]окси}-пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 35),

5-{[5-(3-{[(1R,2S,4S,5S)-4-аминобицикло[3,1,0]гексан-2-ил]-окси}-5-метоксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 36),

5-{[5-(2-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-4-метокси-пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 37), и

5-{[5-(4-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-2-метокси-пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил (пример 38).

[Пункт 83]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, выбранное из следующих соединений:

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 1),

5-({5-[3-(3-аминопропокси)-5-метоксипиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 3) и

5-({5-[4-(3-аминопропокси)-2-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 4).

[Пункт 84]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, выбранное из

следующих соединений:

5-({5-[4-(3-аминопропокси)-2-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 4).

[Пункт 85]

Следующее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1:

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 1).

[Пункт 86]

Следующее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1:

5-({5-[3-(3-аминопропокси)-5-метоксипиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (пример 3).

[Пункт 87]

Липосома, включающая соединение по любому одному из пунктов 1-86, прексасертиб, или его фармацевтически приемлемую соль.

[Пункт 88]

Липосома, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86.

[Пункт 89]

Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86 в качестве активного ингредиента.

[Пункт 90]

Фармацевтическая композиция, включающая липосому, инкапсулирующую соединение по любому одному из пунктов 1-86, прексасертиб, или его фармацевтически приемлемую соль.

[Пункт 91]

Фармацевтическая композиция, включающая липосому, инкапсулирующую соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86.

[Пункт 92]

Фармацевтическая композиция по пункту 90 или 91, где липосома дополнительно включает фосфолипид.

[Пункт 93]

Фармацевтическая композиция по пункту 90 или 91, где липосома включает

(1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86, и

(2) фосфолипид.

[Пункт 94]

Фармацевтическая композиция по пункту 92 или 93, где фосфолипид выбирают из группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина,

соевого лецитина, лецитина яичного желтка, гидрированного лецитина яичного желтка и гидрированного соевого лецитина или комбинации двух или более их них.

[Пункт 95]

Фармацевтическая композиция по любому одному из пунктов 90-94, где липосома дополнительно включает стерол.

[Пункт 96]

Фармацевтическая композиция по пункту 95, где стерол представляет собой холестерол.

[Пункт 97]

Фармацевтическая композиция по любому одному из пунктов 90-96, где липосома дополнительно включает модифицированный полимером липид.

[Пункт 98]

Фармацевтическая композиция по пункту 97, где полимерный фрагмент модифицированного полимером липида представляет собой полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон.

[Пункт 99]

Фармацевтическая композиция по пункту 97 или 98, где липидный фрагмент модифицированного полимером липида представляет собой фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин.

[Пункт 100]

Фармацевтическая композиция по пункту 97 или 98, где модифицированный полимером липид включает полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон в качестве полимерного фрагмента, и фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин в качестве липидного фрагмента.

[Пункт 101]

Фармацевтическая композиция по пункту 91 или 92, где липосома включает

(1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86,

(2) 40-70 моль.% фосфолипида,

(3) 30-50 моль.% холестерола, и

(4) 1-10 моль.% модифицированного полимером липида.

## [Пункт 102]

Фармацевтическая композиция по любому одному из пунктов 91-101, где липосома дополнительно включает добавку, выбранную из группы, состоящей из неорганических кислот, солей неорганических кислот, органических кислот, солей органических кислот, сахаридов, буфера, антиоксидантов и полимеров.

## [Пункт 103]

Противораковое терапевтическое средство и/или профилактическое средство, включающее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86 в качестве активного ингредиента.

## [Пункт 104]

Терапевтическое средство и/или профилактическое средство по пункту 103, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, раковых образований головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы вилочковой железы, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчного протока, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, гастроинтестинальной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей и рака кожи.

## [Пункт 105]

Способ лечения и/или предотвращения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически и/или профилактически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-86, липосомы по пункту 87 или 88, фармацевтической композиции по пунктам 89-102, или терапевтического средства и/или профилактического средства по пункту 103 или 104.

## [Пункт 106]

Способ лечения и/или предотвращения по пункту 105, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, раковых образований головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы вилочковой железы, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчного протока, рака печени,

гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, гастроинтестинальной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей и рака кожи.

[Пункт 107]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-86, липосомы по пункту 87 или 88, фармацевтической композиции по пунктам 89-102, или терапевтического средства и/или профилактического средства по пункту 103 или 104, для производства противоракового терапевтического средства и/или профилактического средства.

[Пункт 108]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-86, фармацевтической композиции, липосомы или терапевтического средства и/или профилактического средства, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, раковых образований головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы вилочковой железы, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчного протока, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, гастроинтестинальной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей и рака кожи.

[Пункт 109]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-86, липосома по пункту 87 или 88, фармацевтическая композиция по пунктам 89-102, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по пункту 103 или 104, для применения при лечении и/или профилактики рака.

[Пункт 110]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-86, фармацевтическая композиция, липосома или терапевтическое средство и/или профилактическое средство, где рак представляет собой по меньшей мере один тип

рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, раковых образований головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы вилочковой железы, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчного протока, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, гастроинтестинальной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей и рака кожи.

[Пункт 111]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-86, или липосома по пункту 87 или 88 для лечения рака путем одновременного применения совместно используемого лекарственного средства или его фармацевтически приемлемую соли, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из гормональное терапевтическое средство, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, ингибирующее действие фактора роста клеток и его рецептора.

[Пункт 112]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-86, или липосома по пункту 87 или 88 для лечения рака путем одновременного применения совместно используемого лекарственного средства или его фармацевтически приемлемую соли, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из 5-фторурацила, цитарабина, доксорубицина гидрохлорида, гемцитабина, метотрексата, пеметрекседа, этопозида, иринотекана, топотекана, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, паклитаксела, доцетаксела, ионизирующего излучения, бевацизумаба, липосомального доксорубицина, рукапариба, олапариба, нирапариба, трабектедина, пазопаниба, пембролизумаба, ниволумаба, ипилимумаба, дурвалумаба, авелумаба, атезолизумаба, ларотректиниба, энтректиниба, наб-паклитаксела, эрлотиниба, липосомального иринотекана, лейковорина, цетуксимаба, эрибулина, ифосфамида и дакарбазина.

[Пункт 113]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-86, или липосома по пункту 87 или 88 для лечения рака путем одновременного



применения совместно используемого лекарственного средства или его фармацевтически приемлемой соли, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из 5-фторурацила, иринотекана, гемцитабина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, паклитаксела, ионизирующего излучения, рукапарива, олапарива, нирапарива, пембролизумаба и ниволумаба.

[Пункт 114]

(а) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-86, или липосома по пункту 87 или 88 для лечения рака путем одновременного применения совместно используемого лекарственного средства или его фармацевтически приемлемой соли, где (b) совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из гормонального терапевтического средства, химиотерапевтического средства, иммунотерапевтического средства и средства, ингибирующего действие фактора роста клеток и его рецептора, где:

- (1) (а) и (b) вводят одновременно;
- (2) (а) вводят после введения (b); или
- (3) (b) вводят после введения (а).

[Пункт 115]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту 114, где совместно используемое лекарственное средство (b) представляет собой химиотерапевтическое средство или иммунотерапевтическое средство.

[Пункт 116]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту 114 или 115, где совместно используемое лекарственное средство (b) представляет собой гемцитабин.

[Пункт 117]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту 116, где (а) соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или липосому вводят одновременно с (b) гемцитабином.

[Пункт 118]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту 116, где (а) соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или липосому вводят в течение приблизительно от 24 до 48 часов после введения (b) гемцитабина.

[Пункт 119]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту 116, где (b) гемцитабин вводят в течение приблизительно от 24 до 48 часов после введения (а) соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или липосомы.

[Пункт 120]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту

114 или 115, где совместно используемое лекарственное средство (b) представляет собой антитело против PD-1.

[Пункт 121]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту 120, где (a) соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или липосому вводят одновременно с (b) антителом против PD-1.

[Пункт 122]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту 120, где (b) антитело против PD-1 вводят в течение приблизительно от 72 до 96 часов после введения (a) соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или липосомы.

[Пункт 123]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или липосома по пункту 116, где (a) соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или липосому вводят в течение приблизительно от 72 до 96 часов после введения (b) антитела против PD-1.

[Пункт 124]

Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86, или фармацевтическая композиция по любому одному из пунктов 89-102, имеющая в своем составе комбинацию с совместно используемым лекарственным средством, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из гормонального терапевтического средства, химиотерапевтического средства, иммунотерапевтического средства и средства, ингибирующего действие фактора роста клеток и его рецептора.

[Пункт 125]

Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86, или фармацевтическая композиция по любому одному из пунктов 89-102, имеющая в своем составе комбинацию с совместно используемым лекарственным средством, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из 5-фторурацила, цитарабина, доксорубина гидрохлорида, гемцитабина, метотрексата, пеметрекседа, этопозиды, иринотекана, топотекана, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, паклитаксела, доцетаксела, ионизирующего излучения, бевацизумаба, липосомального доксорубина, рукапариба, олапариба, нирапариба, трабектедина, пазопаниба, пембролизумаба, ниволумаба, ипилимумаба, дурвалумаба, авелумаба, атезолизумаба, ларотректиниба, энтректиниба, наб-паклитаксела, эрлотиниба, липосомального иринотекана, лейковорина, цетуксимаба, эрибулина, ифосфамида и дакарбазина.

[Пункт 126]

Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-86, или фармацевтическая композиция

по любому одному из пунктов 89-102, имеющая в своем составе комбинацию с совместно используемым лекарственным средством, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из 5-фторурацила, иринотекана, гемцитабина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, паклитаксела, ионизирующего излучения, рукапариба, олапариба, нирапариба, пембролизумаба и ниволумаба.

[Пункт 127]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила гидрохлорид в кристаллической форме I, имеющий пики углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ) при  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 128]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила гидрохлорид в кристаллической форме I, имеющий четыре или более пиком углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ), выбранных из  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 129]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила фосфат в кристаллической форме II, имеющий пики углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ) при  $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 130]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила фосфат в кристаллической форме II, имеющий четыре или более пиком углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ), выбранных из  $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 131]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила тозилат в кристаллической форме III, имеющий пики углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ) при  $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 132]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила тозилат в кристаллической форме III, имеющий четыре или более пиком углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ), выбранных из  $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,3^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 133]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме IV, имеющий пики углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ) при  $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 134]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме IV, имеющий четыре или более пиком углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ), выбранных из  $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 135]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме V, имеющий пики углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ) при  $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 136]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме V, имеющий четыре или более пиком углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ), выбранных из  $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,6^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 137]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме VI, имеющий пики углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ) при  $5,3^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $5,7^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

[Пункт 138]

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме VI, имеющий четыре или более пиком углов дифракции ( $2\theta^\circ$ ), выбранных из  $5,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $5,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,5^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$  на порошковой рентгенограмме.

## ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010]

В настоящем изобретении предлагается ингибитор СНК1, включающий производное 5-гетероарил-1Н-пиразол-3-амина или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение по настоящему изобретению характеризуется как высокой ингибирующей активностью в отношении СНК1, так и высокой безопасностью. Соединение инкапсулировано в липосому и регулируется высвобождается из липосомы с продолжительным воздействием на рак, проявляя мощное противоопухолевое действие. Соединение по настоящему изобретению может применяться в качестве терапевтического лекарственного средства при лечении СНК1-связанных заболеваний. В частности, соединение может применяться при лечении пациентов с раком поджелудочной железы, раком яичников, остеосаркомой, саркомой Юинга, хондросаркомой, саркомой мягких тканей или другими подобными заболеваниями.

[0011]

В настоящем изобретении было выявлено, что соединения, которые оказывали фармакологическое воздействие на пациентов с раком яичников в фазе 2 клинических испытаний, не позволяли достигать максимальной эффективности в течение 72 часов их устойчивого воздействия, ожидаемой на основании полученных результатов при проведении неклинических испытаний, по сравнению с производным 5-фенил-1Н-пиразол-3-амин прексасертибом, тогда как соединение по настоящему изобретению или его соль могут быть его дальнейшим усовершенствованием. По сравнению с прексасертибом, который вызывает побочный эффект вследствие его высокой максимальной концентрации в крови, соединение по настоящему изобретению и его соль не имеют такого побочного эффекта при однократном введении. При этом, при воздействии лекарственного средства в течение длительного периода времени наблюдался побочный эффект, в то время как такой побочный эффект не обнаруживался при непрерывном введении соединения по настоящему изобретению или его соли в течение 3 дней (непатентный документ 3, непатентный документ 6). Кроме того, авторы изобретения недавно обнаружили, что применение прексасертиба несет в себе гепатотоксический риск, в то время как соединение по настоящему изобретению характеризуется пониженным гепатотоксическим риском. На основании вышеизложенного, очевидно, что соединение по настоящему изобретению обладает как высокой ингибирующей активностью в отношении СНК1, так и высокой безопасностью.

[0012]

В частности, соединение, содержащее пиридиновое кольцо с атомом азота в конкретном положении, представленное формулой (3), характеризуется высокой противоопухолевой активностью, а также безопасностью, и, кроме того, отличной фармакокинетикой.

[0013]

В частности, соединение примера 1, описываемое формулой (3), характеризуется более высокой ингибирующей активностью в отношении СНК1 и более сильным эффектом подавления роста клеток, а также более высокой безопасностью по сравнению с прексасертибом. Соединение примера 1 также характеризуется отличной фармакокинетикой, а также эффективной инкапсуляцией в липосому. Липосомная лекарственная форма соединения примера 1 обладает высоким противоопухолевым действием, а также высокой безопасностью, и оказывает еще более эффективное противоопухолевое действие при совместном применении с уже существующим противораковым средством.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0014]

[Фигура 1]. На фигуре 1 представлена порошковая рентгенограмма формы I соединения примера 39. По горизонтальной оси отложен угол дифракции  $2\theta(^{\circ})$ , а по вертикальной оси отложены импульсы (то же самое относится к приведенным далее фигурам 2-6).

[Фигура 2]. На фигуре 2 представлена порошковая рентгенограмма формы II соединения примера 40.

[Фигура 3]. На фигуре 3 представлена порошковая рентгенограмма формы III соединения примера 41.

[Фигура 4]. На фигуре 4 представлена порошковая рентгенограмма формы IV соединения примера 42.

[Фигура 5]. На фигуре 5 представлена порошковая рентгенограмма формы V соединения примера 43.

[Фигура 6]. На фигуре 6 представлена порошковая рентгенограмма формы VI соединения примера 44.

[Фигура 7]. На фигуре 7 в графическом виде представлены данные по фармакокинетическому ответу опухоли (PD) при использовании ES-2 несущих мышей для испытания А примера испытания 11, лекарственной формы раствора прексасертиба или липосомной лекарственной формы. Ответы PD оценивали путем оценки уровней экспрессии  $\gamma$ H2AX и тубулина методом вестерн-блоттинга, количественного измерения интенсивности каждой полосы с помощью программного обеспечения ImageJ и вычисления относительной величины уровня экспрессии  $\gamma$ H2AX относительно уровня экспрессии тубулина. По вертикальной оси отложена относительная величина  $\gamma$ H2AX.

[Фигура 8]. На фигуре 8 в графическом виде представлены данные по фармакокинетическому ответу опухоли (PD) при использовании ES-2 несущих мышей для испытания В примера испытания 11, лекарственной формы раствора прексасертиба или липосомной лекарственной формы примера 1. Ответы PD оценивали путем оценки уровней экспрессии  $\gamma$ H2AX и тубулина методом вестерн-блоттинга, количественного измерения интенсивности каждой полосы с помощью программного обеспечения ImageJ и вычисления относительной величины уровня экспрессии  $\gamma$ H2AX относительно уровня экспрессии тубулина. По вертикальной оси отложена относительная величина  $\gamma$ H2AX.

[Фигура 9]. На фигуре 9 в графическом виде представлены данные по фармакокинетическому ответу опухоли (PD) при использовании ES-2 несущих мышей для испытания С примера испытания 11 или липосомной лекарственной формы примера 1. Ответы PD оценивали путем оценки уровней экспрессии  $\gamma$ H2AX и тубулина методом вестерн-блоттинга, количественного измерения интенсивности каждой полосы с помощью программного обеспечения ImageJ и вычисления относительной величины уровня экспрессии  $\gamma$ H2AX относительно уровня экспрессии тубулина. По вертикальной оси отложена относительная величина  $\gamma$ H2AX.

## ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015]

Далее настоящее изобретение описано более подробно. Следует иметь в виду, что, на протяжении всего описания изобретения, выражение в форме единственного числа охватывает и форму множественного числа, если специально не указано иное. Следует также иметь в виду, что используемые в изобретении термины имеют такие же значения,

как значения, которые являются общепринятыми в данной области техники, если специально не указано иное. Поэтому, если не указано иное, то все используемые в изобретении терминологии и научно-технические термины имеют значения, которые являются общепринятыми для специалистов в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В случае возникновения противоречия, приоритет имеет описание настоящего изобретения (включая определения).

[0016]

Далее приводятся описания используемых в изобретении терминов.

[0017]

На число используемых в изобретении заместителей в группе, определяемой как "необязательно замещенная", не накладываются конкретных ограничений, при условии, что они способны осуществлять замещение. Также может применяться описание каждой группы, когда группа является заместителем или частью другой группы, если не указано иное.

[0018]

Примеры "атома галогена" включают атом фтора, атом хлора, атом брома, атом йода, и другой подобный атом. Предпочтительно, когда атом галогена представляет собой атом фтора или атом хлора.

[0019]

"C<sub>1-6</sub> алкил" относится к алкилу, имеющему от 1 до 6 углеродных атомов, и "C<sub>6</sub> алкил" относится к алкилу, имеющему 6 углеродных атомов. Равным образом это применимо и в случаях других численных обозначений.

[0020]

"C<sub>1-6</sub> алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенную углеводородной группе, содержащей от 1 до 6 углеродных атомов. Предпочтительно, когда C<sub>1-6</sub> алкил представляет собой "C<sub>1-4</sub> алкил", и, более предпочтительно, "C<sub>1-3</sub> алкил". Конкретные примеры "C<sub>1-3</sub> алкила" включают метил, этил, пропил, 1-метилэтил, и другие подобные алкилы. Конкретные примеры "C<sub>1-4</sub> алкила" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>1-3</sub> алкила", бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, и другие подобные алкилы. Конкретные примеры "C<sub>1-6</sub> алкила" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>1-4</sub> алкила", пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, гексил, и другие подобные алкилы.

[0021]

"C<sub>2-6</sub> алкенил" относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе, содержащей от 2 до 6 углеродных атомов, включающей от 1 до 3 двойных связей. Предпочтительные примеры "C<sub>2-6</sub> алкенила" включают "C<sub>2-4</sub> алкенил". Конкретные примеры "C<sub>2-4</sub> алкенила" включают винил, пропенил, метилпропенил, бутенил, и другие подобные алкенилы. Конкретные примеры "C<sub>2-6</sub> алкенила" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>2-4</sub> алкенила", пентенил, гексенил, и

другие подобные алкенилы.

[0022]

"C<sub>2-6</sub> алкинил" относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе, содержащей от 2 до 6 углеродных атомов, включающей одну тройную связь. Предпочтительные примеры "C<sub>2-6</sub> алкинила" включают "C<sub>2-4</sub> алкинил". Конкретные примеры "C<sub>2-4</sub> алкинила" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>2-4</sub> алкинила", пропинил, метилпропинил, бутинил, и другие подобные алкинилы. Конкретные примеры "C<sub>2-6</sub> алкинила" включают метилбутинил, пентинил, гексинил, и другие подобные алкинилы.

[0023]

"C<sub>1-6</sub> алкокси" представляет собой "C<sub>1-6</sub> алкилокси", и фрагмент "C<sub>1-6</sub> алкил" определяется так же, как и "C<sub>1-6</sub> алкил". Предпочтительно, когда "C<sub>1-6</sub> алкокси" представляет собой "C<sub>1-4</sub> алкокси", и, более предпочтительно, "C<sub>1-3</sub> алкокси". Конкретные примеры "C<sub>1-3</sub> алкокси" включают метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси, и другие подобные алкокси. Конкретные примеры "C<sub>1-4</sub> алкокси" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>1-3</sub> алкила", бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси, и другие подобные алкокси. Конкретные примеры "C<sub>1-6</sub> алкокси" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>1-4</sub> алкила" пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, гексилокси, и другие подобные алкокси.

[0024]

Фрагмент "C<sub>1-6</sub> алкил" в "C<sub>1-6</sub> алкилтио" определяется так же, как и "C<sub>1-6</sub> алкил". Предпочтительно, когда "C<sub>1-6</sub> алкилтио" представляет собой "C<sub>1-4</sub> алкилтио", и, более предпочтительно, "C<sub>1-3</sub> алкилтио". Конкретные примеры "C<sub>1-3</sub> алкилтио" включают метилтио, этилтио, пропилтио, 1-метилэтилтио, и другие подобные алкилтио. Конкретные примеры "C<sub>1-4</sub> алкилтио" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>1-3</sub> алкилтио", бутилтио, 1,1-диметилэтилтио, 1-метилпропилтио, 2-метилпропилтио, и другие подобные алкилтио. Конкретные примеры "C<sub>1-6</sub> алкилтио" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>1-4</sub> алкилтио", пентилтио, 1,1-диметилпропилтио, 1,2-диметилпропилтио, 1-метилбутилтио, 2-метилбутилтио, 4-метилпентилтио, 3-метилпентилтио, 2-метилпентилтио, 1-метилпентилтио, гексилтио, и другие подобные алкилтио.

[0025]

"C<sub>1-6</sub> алкилен" относится к линейной или разветвленной двухвалентной насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 6 углеродных атомов. Предпочтительно, когда "C<sub>1-6</sub> алкилен" представляет собой "C<sub>1-4</sub> алкилен", и, более предпочтительно, "C<sub>1-3</sub> алкилен". Конкретные примеры "C<sub>1-3</sub> алкилена" включают метилен, этилен, пропилен, триметилен, и другие подобные алкилены. Конкретные примеры "C<sub>1-4</sub> алкилена" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для



"C<sub>1-3</sub> алкилена", бутилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, 1-метилтриметилен, 2-метилтриметилен, и другие подобные алкилены. Конкретные примеры "C<sub>1-6</sub> алкилена" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>1-4</sub> алкилена", пентилен, 1,1-диметилтриметилен, 1,2-диметилтриметилен, 1-метилбутилен, 2-метилбутилен, 1-метилпентилен, 2-метилпентилен, 3-метилпентилен, гексилен, и другие подобные алкилены.

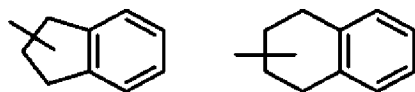
[0026]

"C<sub>3-10</sub> циклоалкил" относится к циклической насыщенной углеводородной группе, содержащей от 3 до 10 углеродных атомов, в том числе к группе с частично ненасыщенной связью и к группе с сшитой структурой. Предпочтительно, когда "C<sub>3-10</sub> циклоалкил" представляет собой "C<sub>3-7</sub> циклоалкил". Конкретные примеры "C<sub>3-7</sub> циклоалкила" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, и другие подобные циклоалкилы. Конкретные примеры "C<sub>3-10</sub> циклоалкила" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>3-7</sub> циклоалкила", циклооктил, циклононил, циклодецил, адамантил, и другие подобные циклоалкилы.

[0027]

"C<sub>3-10</sub> циклоалкил" включает в себя циклоалкил, который является бициклическим в результате конденсации описанного выше C<sub>3-10</sub> циклоалкила с ароматическим углеводородным кольцом. Конкретные примеры такого конденсированного соединения включают структуру, представленную ниже, и другие подобные структуры.

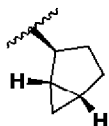
[Химическая формула 13]



[0028]

Конкретные примеры описанной выше сшитой структуры включают структуру, представленную ниже, и другие подобные структуры.

[Химическая формула 14]



[0029]

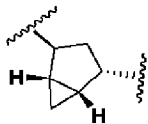
"C<sub>3-10</sub> циклоалкилен" относится к циклической двухвалентной насыщенной углеводородной группе, содержащей от 3 до 10 углеродных атомов, в том числе к группе с частично ненасыщенной связью и к группе с сшитой структурой. Предпочтительно, когда "C<sub>3-10</sub> циклоалкилен" представляет собой "C<sub>3-7</sub> циклоалкилен". Конкретные примеры "C<sub>3-7</sub> циклоалкилена" включают циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен, циклогексилен, циклогептилен, и другие подобные циклоалкилены. Конкретные примеры "C<sub>3-10</sub> циклоалкилена" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "C<sub>3-7</sub>

циклоалкилена", циклооктилен, циклононилен, циклодецилен, адамантилен, и другие подобные циклоалкилены.

[0030]

Конкретные примеры описанной выше сшитой структуры включают структуру, представленную ниже, и другие подобные структуры.

[Химическая формула 15]



[0031]

"3-10-членное насыщенное карбоциклическое кольцо" относится к циклическому насыщенному углеводороду, содержащему от 3 до 10 углеродных атомов. Предпочтительно, когда "3-10-членное насыщенное карбоциклическое кольцо" представляет собой "4-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо". Конкретные примеры "4-6-членного насыщенного карбоциклического кольца" включают циклобутановое кольцо, циклопентановое кольцо, циклогексановое кольцо, и другие подобные насыщенные карбоциклические кольца. Конкретные примеры "3-10-членного насыщенного карбоциклического кольца" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "4-6-членного насыщенного карбоциклического кольца", циклопропановое кольцо, циклогептановое кольцо, циклооктановое кольцо, циклононан, циклодекан, и другие подобные насыщенные карбоциклические кольца.

[0032]

"3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа" относится к одновалентной насыщенной гетероциклической группе, состоящей из от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, и от 2 до 9 углеродных атомов, в том числе к группе, имеющей частично ненасыщенную связь, и к группе, имеющей сшитую структуру. Атомы, образующие кольцо, могут включать атом, который находится в окисленном состоянии, такой как  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-SO_2-$ . Предпочтительно, когда "3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа" представляет собой "4-7-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу". Конкретные примеры "4-7-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группы" включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофурил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотiomорфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксотиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, и другие подобные гетероциклические группы. Примеры "3-10-членной насыщенной гетероциклической группы" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "4-7-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группы", оксиранил, азиридинил, и другие подобные гетероциклические группы.

"3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа" включает в себя группу, которая является бициклической, образующую конденсированное кольцо из 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы и 6-членного ароматического углеводородного кольца или 6-членного ароматического гетероцикла. Примеры 6-членного ароматического углеводородного кольца, образующего конденсированное кольцо, включают бензольное кольцо и другие ароматические углеводородные кольца. Примеры 6-членного ароматического гетероцикла, образующего конденсированное кольцо, включают пиридин, пиримидин, пиридин, и другие подобные ароматические гетероциклы. Конкретные примеры бициклической "3-10-членной насыщенной гетероциклической группы", образующей конденсированное кольцо, включают дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, дигидропуридил, дигидротиазолопиримидинил, дигидробензодиоксанил, изоиндолил, индазол, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидронафтиридинил, и другие подобные гетероциклические группы.

[0033]

"3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл" относится к насыщенному гетероциклу, состоящему из 1 атома азота и от 2 до 7 углеродных атомов. Предпочтительно, когда "3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл" представляет собой "4-6-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл". Конкретные примеры "4-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла" включают азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, и другие подобные азотсодержащие насыщенные гетероциклы. Конкретные примеры "3-8-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "4-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла", азиридиновое кольцо, азепановое кольцо, азокановое кольцо, и другие подобные гетероциклы.

[0034]

"3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа" относится к двухвалентной насыщенной гетероциклической группе, состоящей из от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, и от 2 до 9 углеродных атомов, в том числе к группе, имеющей частично ненасыщенную связь, и к группе со сшитой структурой. Атомы, образующие кольцо, могут включать атом, который находится в окисленном состоянии, такой как -C(O)-, -S(O)- или -SO<sub>2</sub>-. Предпочтительно, когда "3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа" представляет собой "4-7-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу". Конкретные примеры "4-7-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группы" включают оксетанилен, азетидинил, тетрагидрофурил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотиморфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксотиазолидинил,

тетрагидрофуранилен, тетрагидропиранилен, и другие подобные гетероциклические группы. Примеры "3-10-членной насыщенной гетероциклической группы" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "4-7-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группы", оксиранилен, азиридилен, и другие подобные гетероциклические группы.

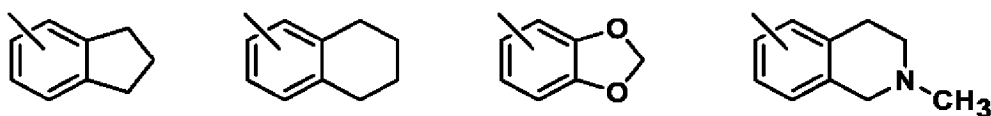
"3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа" включает в себя группу, которая является бициклической, образующую конденсированное кольцо из 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы и 6-членного ароматического углеводородного кольца или 6-членного ароматического гетероцикла. Примеры 6-членного ароматического углеводородного кольца, образующего конденсированное кольцо, включают бензольное кольцо и другие подобные кольца. Примеры 6-членного ароматического гетероцикла, образующего конденсированное кольцо, включают пиридин, пиримидин, пиридин, и другие подобные гетероциклы. Конкретные примеры бициклической "3-10-членной насыщенной гетероциклической группы", образующей конденсированное кольцо, включают дигидроиндолилен, дигидроизоиндолилен, дигидропурилен, дигидротиазолопиримидинил, дигидробензодиоксанилен, изоиндолилен, индазолилен, тетрагидрохинолилен, тетрагидроизохинолинилен, тетрагидронафтилидинил, и другие подобные гетероциклические группы.

[0035]

"C<sub>6-10</sub> арил" относится к ароматической углеводородной кольцевой группе, имеющей от 6 до 10 углеродных атомов. Конкретные примеры "C<sub>6-10</sub> арила" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, и другие подобные арилы. Предпочтительные примеры арила включают фенил.

"C<sub>6-10</sub> арил" включает в себя арил, который является бициклическим, образующий конденсированное кольцо из C<sub>6-10</sub> арила и C<sub>4-6</sub> циклоалкила или 5-6-членного насыщенного гетероцикла. Конкретные примеры бициклического "C<sub>6-10</sub> арила", образующего конденсированное кольцо, включают группы, представленные ниже, и другие подобные группы.

[Химическая формула 16]



[0036]

"Ароматическое углеводородное кольцо" относится к циклическому фрагменту описанного выше "C<sub>6-10</sub> арила".

[0037]

"5-12-членный гетероарил" относится к циклической группе моноциклического 5-7-членного ароматического гетероцикла или к циклической группе бициклического 8-12-членного ароматического гетероцикла, включающей от 1 до 4 атомов, независимо

выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. Предпочтительно, когда этот гетероарил представляет собой "5-7-членный моноциклический гетероарил", более предпочтительно, пиридил, пиримидинил, хинолил или изохинолил, и, более предпочтительно, пиридил. Конкретные примеры "5-7-членного моноциклического гетероарила" включают пиридил, пиридазинил, изотиазолил, пирролил, фурил, тиенил, тиазолил, имидазолил, пиримидинил, тиадиазолил, пиразолил, оксазолил, изооксазолил, пиразинил, триазинил, триазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил и другие подобные гетероарилы. Конкретные примеры "5-12-членного гетероарила" включают, помимо описанных выше конкретных примеров для "5-7-членного моноциклического гетероарила", индолил, индазолил, хроменил, хинолил, изохинолил, бензофуранил, бензотиенил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензоизооксазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоимидазолил, и другие подобные гетероарилы.

[0038]

"Ароматический гетероцикл" относится к циклическому фрагменту описанного выше "5-12-членного гетероарила".

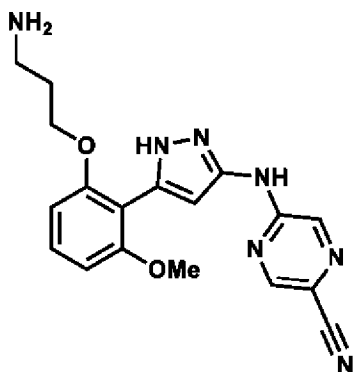
[0039]

" Термины "рак" и "опухоль" определяются одинаково в настоящем изобретении, и оба относятся к злокачественной опухоли и включают рак, саркому и гематологическое злокачественное новообразование. Конкретные примеры "рака" и "опухоли" включают острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром, истинную полицитемию, злокачественную лимфому, плазмцитому, множественную миелому, опухоль головного мозга, раковые образования головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, тимому/карциному вилочковой железы, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчного протока, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, гастроинтестинальную стромальную опухоль, хориокарциному, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак почки, почечно-клеточный рак, рак предстательной железы, опухоль яичка, опухоль половых клеток яичка, опухоль половых клеток яичника, опухоль Вильмса, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, саркому Юинга, хондросаркому, саркому мягких тканей, рак кожи и другие подобные онкологические заболевания.

[0040]

Прекасертиб представляет собой соединение со следующей структурой.

[Химическая формула 17]



[0041]

В соединении по настоящему изобретению, представленному формулой (1), (2), (3), (4) или (5), предпочтительно, когда  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , X, Y, Z, L, V, W, Q и Y имеют приведенные далее определения, но объем настоящего изобретения не ограничивается объемом перечисленных ниже соединений.

[0042]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^1$  включают  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^1$  включают этильную группу или метильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^1$  включают метильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

И еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^1$  включают метильную группу.

[0043]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^2$  включают атом водорода, атом галогена, циано,  $-OR^3$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов галогена,  $C_{3-10}$  циклоалкил и 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^2$  включают атом водорода, атом галогена, циано и  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов галогена.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^2$  включают атом галогена, циано и  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов галогена.

И еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^2$  включают циано.

[0044]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^3$  включают атом водорода и  $C_{1-6}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^3$  включают  $C_{1-6}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^3$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

И еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^3$  включают метильную группу.

[0045]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^4$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^4$  включают метильную группу.

[0046]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  включают атом водорода и  $C_{1-6}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  включают  $C_{1-6}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

И еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  включают метильную группу.

[0047]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^8$  включают атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома,  $C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано) и 5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано).

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^8$  включают атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома и  $C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано).

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^8$  включают атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома, и  $C_{1-3}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^8$  включают атом водорода и атом хлора.

[0048]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  и  $R^{8c}$  включают атом водорода, атом фтора, атом хлора и атом брома.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  и  $R^{8c}$  включают атом водорода и атом хлора.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  и  $R^{8c}$  включают атом водорода.

[0049]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^9$  включают атом водорода и  $C_{1-6}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^9$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^9$  включают метильную группу.

[0050]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^{10}$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^{10}$  включают метильную группу.

[0051]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  включают атом водорода и  $C_{1-6}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  включают метильную группу.

[0052]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^{14}$  включают атом водорода,  $C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),  $C_{3-10}$  циклоалкил (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано), и 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано).

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{14}$  включают атом водорода и  $C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано).

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{14}$  включают атом водорода и  $C_{1-3}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^{14}$  включают атом водорода и метильную группу.

[0053]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^{15}$  включают  $C_{1-6}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{15}$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{15}$  включают метильную группу.

[0054]



Предпочтительные варианты осуществления  $R^{16}$  и  $R^{17}$  включают атом водорода и  $C_{1-6}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{16}$  и  $R^{17}$  включают  $C_{1-6}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^{16}$  и  $R^{17}$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^{16}$  и  $R^{17}$  включают метильную группу.

[0055]

Предпочтительные варианты осуществления  $R^{18}$  включают атом водорода и  $C_{1-6}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{18}$  включают  $C_{1-6}$  алкил.

Более предпочтительные варианты осуществления  $R^{18}$  включают  $C_{1-3}$  алкил.

Еще более предпочтительные варианты осуществления  $R^{18}$  включают метильную группу.

[0056]

Предпочтительные варианты осуществления X, Y и Z включают  $CR^8$  и атом азота. Для соединения или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, X, Y и Z не представляют собой одновременно  $CR^8$  в настоящем изобретении.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления X, Y и Z, один или два из X, Y и Z представляет атом азота.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления X, Y и Z, X представляет собой  $CR^8$ , и Y и Z представляют собой атомы азота.

И еще в одном предпочтительном варианте осуществления X, Y и Z, Y представляет собой  $CR^8$ , и X и Z представляют собой атомы азота.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления X, Y и Z, Z представляет собой  $CR^8$ , и X и Y представляют собой атомы азота.

[0057]

Предпочтительные варианты осуществления L включают одинарную связь и  $C_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано). Более предпочтительные варианты осуществления L включают одинарную связь и  $C_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

Более предпочтительные варианты осуществления L включают одинарную связь и  $C_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора и гидроксильной группы).

Еще более предпочтительные варианты осуществления L включают одинарную связь и  $C_{1-6}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы.

[0058]

Предпочтительные варианты осуществления V включают одинарную связь, C<sub>3-10</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано) и 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

Более предпочтительные варианты осуществления V включают одинарную связь, C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп и циано) и 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора и циано).

Более предпочтительные варианты осуществления V включают одинарную связь, C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора) и 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп).

Еще более предпочтительные варианты осуществления V включают одинарную связь, C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила) и 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где 3-7-членная насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила).

[0059]

Предпочтительные варианты осуществления W включают одинарную связь и C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

Более предпочтительные варианты осуществления W включают одинарную связь и

$C_{1-3}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

Более предпочтительные варианты осуществления W включают одинарную связь и  $C_{1-3}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора и гидроксильной группы).

Еще более предпочтительные варианты осуществления W включают одинарную связь и  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы.

[0060]

Предпочтительные варианты осуществления Q включают атом водорода и  $NHR^{14}$ .

Более предпочтительные варианты осуществления Q включают атом водорода,  $NH_2$  и  $NHMe$ .

Более предпочтительные варианты осуществления Q включают атом водорода и  $NH_2$ .

Еще более предпочтительные варианты осуществления Q включают атом водорода.

И еще одни другие предпочтительные варианты осуществления Q включают  $NH_2$ .

[0061]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (1), включает следующее (A).

(A)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой этильную группу или метильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора,

$R^2$  представляет собой атом водорода, атом галогена, циано,  $-OR^3$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов галогена,  $C_{3-10}$  циклоалкил или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу,

$R^3$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил,

X, Y и Z каждый независимо представляет  $CR^8$  или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно  $CR^8$ ,

$R^8$  представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома,  $C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано) или 5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

L представляет собой одинарную связь или  $C_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

V представляет собой одинарную связь, C<sub>3-10</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано) или 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

W представляет собой одинарную связь или C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

Q представляет собой атом водорода или NHR<sup>14</sup>,

R<sup>14</sup> представляет собой атом водорода, C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), C<sub>3-10</sub> циклоалкил (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано) или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), и

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> представляют собой атомы водорода или C<sub>1-6</sub> алкил.

[0062]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1), включает следующее (B).

(B)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой метильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора,

R<sup>2</sup> представляет собой атом галогена, циано, или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов галогена,

X, Y и Z каждый независимо представляет CR<sup>8</sup> или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно CR<sup>8</sup>,

R<sup>8</sup> представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил,

L представляет собой одинарную связь или C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей,

выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

V представляет собой одинарную связь, C<sub>3-10</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано) или 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

W представляет собой одинарную связь или C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

Q представляет собой атом водорода или NHR<sup>14</sup>,

R<sup>14</sup> представляет собой атом водорода, C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), C<sub>3-10</sub> циклоалкил (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано) или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), и

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> представляют собой атомы водорода или C<sub>1-6</sub> алкил.

[0063]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1), включает следующее (C).

(C)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой метильную группу или фторметильную группу,

R<sup>2</sup> представляет собой атом хлора, циано или трифторметильную группу,

X, Y и Z каждый независимо представляет CR<sup>8</sup> или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно CR<sup>8</sup>,

R<sup>8</sup> представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил,

L представляет собой одинарную связь или C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей,

выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

V представляет собой одинарную связь, C<sub>3-10</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано) или 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

W представляет собой одинарную связь или C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

Q представляет собой атом водорода или NHR<sup>14</sup>,

R<sup>14</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1-3</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано), и

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> представляют собой атомы водорода или C<sub>1-6</sub> алкил.

[0064]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1), включает следующее (D).

(D)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой метильную группу,

R<sup>2</sup> представляет собой циано,

X, Y и Z каждый независимо представляет CR<sup>8</sup> или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно CR<sup>8</sup>,

R<sup>8</sup> представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил,

L представляет собой одинарную связь или C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

V представляет собой одинарную связь, C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп и циано), или 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 2 одинаковых или

разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора),

W представляет собой одинарную связь или C<sub>1-3</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано), и

Q представляет собой атом водорода, NH<sub>2</sub> или NHMe.

[0065]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (1) или (2), включает следующее (E).

(E)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

X, Y и Z каждый независимо представляет CR<sup>8</sup> или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно CR<sup>8</sup>,

R<sup>8</sup> представляет собой атом водорода или атом хлора,

L представляет собой одинарную связь или C<sub>1-6</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы или атома фтора,

V представляет собой одинарную связь, C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила) или 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора),

W представляет собой одинарную связь или C<sub>1-3</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода, NH<sub>2</sub> или NHMe.

[0066]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (3), включает следующее (F).

(F)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> каждый независимо представляет собой атом водорода или атом хлора,

L представляет собой одинарную связь или C<sub>1-3</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет собой одинарную связь, C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила) или 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора,

циано, гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила),

W представляет собой одинарную связь или  $C_{1-3}$  алкилен необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода или  $NH_2$ .

[0067]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (3), включает следующее (G).

(G)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8a}$  и  $R^{8b}$  каждый независимо представляет собой атом водорода или атом хлора,

L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет собой одинарную связь,

W представляет собой одинарную связь или  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой  $NH_2$ .

[0068]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (3), включает следующее (H).

(H)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8a}$  и  $R^{8b}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкилен,

W представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой  $NH_2$ .

[0069]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (4), включает следующее (I).

(I)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8b}$  и  $R^{8c}$  представляют собой атомы водорода,

L представляет собой одинарную связь или  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы или атома фтора,

V представляет собой одинарную связь,  $C_{3-7}$  циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила) или 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно



замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 3 гидроксильных групп или атомов фтора),

W представляет собой одинарную связь или  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода,  $NH_2$  или  $NHMe$ .

[0070]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (4), включает следующее (J).

(J)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8b}$  и  $R^{8c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы или атома фтора,

V представляет собой 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атом фтора, циано, гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 3 гидроксильных групп и атомов фтора),

W представляет собой одинарную связь, и

Q представляет собой атом водорода.

[0071]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (4), включает следующее (K).

(K)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8b}$  и  $R^{8c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы или атома фтора,

V представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила),

W представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой  $NH_2$ .

[0072]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (4), включает следующее (L).

(L)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8b}$  и  $R^{8c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой одинарную связь,

V представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила),

W представляет собой одинарную связь, и

Q представляет собой  $NH_2$  или  $NHMe$ .

[0073]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (4), включает следующее (M).

(M)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8b}$  и  $R^{8c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы или атома фтора,

V представляет собой одинарную связь,

W представляет собой одинарную связь или  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой  $NH_2$  или  $NHMe$ .

[0074]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (5), включает следующее (N).

(N)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8a}$  и  $R^{8c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой одинарную связь или  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет собой одинарную связь,  $C_{3-7}$  циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила) или 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп),

W представляет собой одинарную связь или  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода или  $NH_2$ .

[0075]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (5), включает следующее (O).

(O)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{8a}$  и  $R^{8c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет собой 3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного с помощью 1 гидроксильной группы),

W представляет собой одинарную связь, и

Q представляет собой атом водорода.

[0076]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (5), включает следующее (P).

(P)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8a}$  и  $R^{8c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет собой одинарную связь,

W представляет собой одинарную связь или  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой  $NH_2$ .

[0077]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (5), включает следующее (Q).

(Q)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8a}$  каждый независимо представляет собой атом водорода,

L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкилен,

W представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой  $NH_2$ .

[0078]

Вариант осуществления соединения, представленного формулой (6), включает следующее (R).

(R)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>8a</sup> представляет собой атом водорода,

L представляет собой C<sub>1-3</sub> алкилен,

V представляет собой одинарную связь или C<sub>3-7</sub> циклоалкилен,

W представляет собой одинарную связь или C<sub>1-3</sub> алкилен, и

Q представляет собой NH<sub>2</sub>.

[0079]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила гидрохлорид, который находится в кристаллической форме (форме I), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0080]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила гидрохлорид, который находится в кристаллической форме (форме I), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$  равном  $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0081]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила гидрохлорид, который находится в кристаллической форме (форме I), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики по меньшей мере при углах  $2\theta$ , равных  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0082]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила гидрохлорид в кристаллической форме I, характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$ . Кристалл идентифицируют по 4 или 5 пикам, выбранным из этих 10 пиков.

[0083]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила фосфат, который находится в кристаллической форме (форме II), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0084]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-

карбонитрила фосфат, который находится в кристаллической форме (форме II), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0085]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила фосфат, который находится в кристаллической форме (форме II), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики по меньшей мере при углах  $2\theta$ , равных  $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0086]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила фосфат в кристаллической форме II, характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$ . Кристалл идентифицируют по 4 или 5 пикам, выбранным из этих 10 пиков.

[0087]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила тозилат, который находится в кристаллической форме (форме III), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0088]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила тозилат, который находится в кристаллической форме (форме III), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0089]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил тозилат, который находится в кристаллической форме (форме III), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики по меньшей мере при углах  $2\theta$ , равных  $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0090]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрила тозилат в кристаллической форме III, характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,

$9,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,3^\circ \pm 0,2^\circ$ . Кристалл идентифицируют по 4 или 5 пикам, выбранным из этих 10 пиков.

[0091]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме IV), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0092]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме IV), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0093]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме IV), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики по меньшей мере при углах  $2\theta$ , равных  $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0094]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме IV, характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$ . Кристалл идентифицируют по 4 или 5 пикам, выбранным из этих 10 пиков.

[0095]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме V), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0096]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме V), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0097]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме V), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики по меньшей мере при углах  $2\theta$ , равных  $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0098]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме V, характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,6^\circ \pm 0,2^\circ$ . Кристалл идентифицируют по 4 или 5 пикам, выбранным из этих 10 пиков.

[0099]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме VI), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $2\theta$ , равном  $5,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0100]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме VI), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристический пик по меньшей мере при угле  $5,7^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0101]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил, который находится в кристаллической форме (форме VI), характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики по меньшей мере при углах  $2\theta$ , равных  $5,3^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $5,7^\circ \pm 0,2^\circ$ .

[0102]

Еще один вариант осуществления изобретения включает 5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)-пиразин-2-карбонитрил в кристаллической форме VI, характеризующейся порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при углах  $2\theta$ , равных  $5,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $5,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,5^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$ . Кристалл идентифицируют по 4 или 5 пикам, выбранным из этих 10 пиков.

[0103]

При введении соединения по настоящему изобретению пациенту, его используемое количество изменяется в зависимости от симптома, возраста, способа дозирования или других подобных факторов. Например, при внутривенном введении, предполагается достижение положительного эффекта путем введения взрослым пациентом 0,01 мг (предпочтительно, 0,1 мг), в качестве нижнего предела, и 1000 мг (предпочтительно, 100 мг), в качестве верхнего предела, один или несколько раз в сутки, в зависимости от симптомов. Примеры режимов дозирования включают однократное введение дозы, введение один раз в сутки в течение 3 дней подряд, введение два раза в сутки в течение 7 дней подряд, и другие подобные режимы дозирования. Каждый описанный выше способ дозирования может быть также повторен с интервалом во времени от приблизительно 1 дня до приблизительно 60 дней.

[0104]

Соединение по настоящему изобретению может быть введено парентерально или перорально, предпочтительно, парентерально и, более предпочтительно, путем внутривенной инъекции. Предпочтительно, когда соединение по настоящему изобретению приготавливают для введения в лекарственной форме с фармацевтически приемлемым носителем, таким как липосома.

[0105]

Липосома, в которой инкапсулируют соединение по настоящему изобретению, включает по меньшей мере один тип фосфолипида. Примеры фосфолипида включают фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидную кислоту, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин, и другие подобные фосфолипиды.

[0106]

На остаток жирной кислоты в фосфолипиде не накладывают конкретных ограничения. Его примеры включают остатки насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, содержащей от 14 до 18 углеродных атомов. Ее конкретные примеры включают миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, и ацильные группы, образованные из других жирных кислот. Могут быть также использованы лецитины яичного желтка, соевые лецитины и другие образующиеся в природе фосфолипиды, и гидрированный лецитин яичного желтка, гидрированный соевый лецитин (также известный как гидрированный соевый фосфолипид или гидрированный соевый фосфатидилхолин), и другие подобные лецитины, получаемые гидрированием их остатка ненасыщенной жирной кислоты.

[0107]

Несмотря на то, что на добавляемое количество (мольную долю) фосфолипида относительно суммарного количества компонентов липосомальной мембраны не накладывают конкретных ограничений, тем не менее, предпочтительно, когда это количество составляет от 30 до 80% и, более предпочтительно, от 40 до 70%.



[0108]

Липосома, в которой инкапсулируют соединение по настоящему изобретению, может включать стеролы. Примеры стеролов включают холестерол,  $\beta$ -ситостерол, стигмастерол, кампестерол, брассикастерол, эргостерол, фукостерол, и другие подобные стеролы. Предпочтительные стеролы включают холестерол. Несмотря на то, что на добавляемое количество (мольную долю) стеролов относительно суммарного количества компонентов липосомальной мембраны не накладываются конкретных ограничений, тем не менее, предпочтительно, когда это количество составляет от 0 до 60%, более предпочтительно, от 10 до 50%, и еще более предпочтительно, от 30 до 50%.

[0109]

Липосома, в которой инкапсулируют соединение по настоящему изобретению, может включать модифицированный полимером липид для повышения продолжительности пребывания *in vivo*. Несмотря на то, что на добавляемое количество (мольную долю) модифицированного полимером липида относительно суммарного количества компонентов липосомальной мембраны не накладываются конкретных ограничений, тем не менее, предпочтительно, когда это количество составляет от 0 до 20%, и, более предпочтительно, от 1 до 10%. Предпочтительно, когда полимерный фрагмент модифицированного полимером липида представляет собой гидрофильный полимер, и, более предпочтительно, гидрофильный полимер, имеющий не связанный с липидом конец, который алкоксилирован. Конкретные примеры полимерного фрагмента модифицированного полимером липида включают, но этим не ограничивают, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт, и пропоксиполивинилпирролидон. Предпочтительные примеры полимерного фрагмента модифицированного полимером липида включают полиэтиленгликоль, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, пропоксиполиэтиленгликоль и пропоксиполипропиленгликоль. Более предпочтительные примеры полимерного фрагмента модифицированного полимером липида включают полиэтиленгликоль, метоксиполиэтиленгликоль, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль и пропоксиполиэтиленгликоль. Еще более предпочтительные примеры полимерного фрагмента модифицированного полимером липида включают полиэтиленгликоль и метоксиполиэтиленгликоль. Наиболее предпочтительные примеры полимерного фрагмента модифицированного полимером липида включают метоксиполиэтиленгликоль. На молекулярную массу полимерного фрагмента модифицированного полимером липида не накладываются конкретных ограничений, но, например, она составляет от 100 до 10000 дальтон, предпочтительно, от 1000 до 7000 дальтон, более предпочтительно, от 1500 до

5000 дальтон, и, наиболее предпочтительно, от 1500 до 3000 дальтон.

[0110]

На липидный фрагмент модифицированного полимером липида не накладывают конкретных ограничений. Его примеры включают фосфатидилэтаноламин и диацилглицерин. Предпочтительно, когда липидный фрагмент модифицированного полимером липида представляет собой фосфатидилэтаноламин, имеющий остаток насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, содержащий от 14 до 18 углеродных атомов, или диацилглицерин, имеющий остаток насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, содержащий от 14 до 18 углеродных атомов, более предпочтительно, фосфатидилэтаноламин, имеющий остаток насыщенной жирной кислоты, содержащий от 14 до 18 углеродных атомов, или диацилглицерин, имеющий остаток насыщенной жирной кислоты, содержащий от 14 до 18 углеродных атомов, еще более предпочтительно, фосфатидилэтаноламин с пальмитоильной группой или стеароильной группой или диацилглицерин с пальмитоильной группой или стеароильной группой. Наиболее предпочтительно, когда липидный фрагмент модифицированного полимером липида представляет собой дистеароилфосфатидилэтаноламин.

[0111]

Липосома, в которой инкапсулируют соединение по настоящему изобретению, может включать фармацевтически приемлемую добавку. Примеры добавок включают неорганические кислоты, соли неорганических кислот, органические кислоты, соли органических кислот, сахараиды, буфер, антиоксиданты и полимеры.

[0112]

Примеры неорганических кислот включают фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту и серную кислоту.

[0113]

Примеры солей неорганических кислот включают гидрофосфат натрия, хлорид натрия, сульфат аммония и сульфат магния.

[0114]

Примеры органических кислот включают лимонную кислоту, уксусную кислоту, янтарную кислоту и винную кислоту.

[0115]

Примеры солей органических кислот включают цитрат натрия, ацетат натрия, динатрия сукцинат и тартрат натрия.

[0116]

Примеры сахаридов включают глюкозу, сахарозу, маннит, сорбит и трегалозу.

[0117]

Примеры буфера включают L-аргинин, L-гистидин, трометамол (трисгидроксиметиламинометан, Tris) и их соли.

[0118]

Примеры антиоксидантов включают сульфит натрия, L-цистеин, тиогликолат

натрия, тиосульфат натрия, аскорбиновую кислоту и токоферол.

[0119]

Примеры полимеров включают поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксивиниловый полимер и натрий карбоксиметилцеллюлозу.

[0120]

Далее приведены примеры метода получения соединения по настоящему изобретению, представленного формулой (1), но на метод получения соединения по настоящему изобретению не накладывают конкретных ограничений. Соединение, используемое в приведенном далее методе получения, может образовывать соль, при условии, что это не оказывает отрицательного влияния на протекание реакции.

[0121]

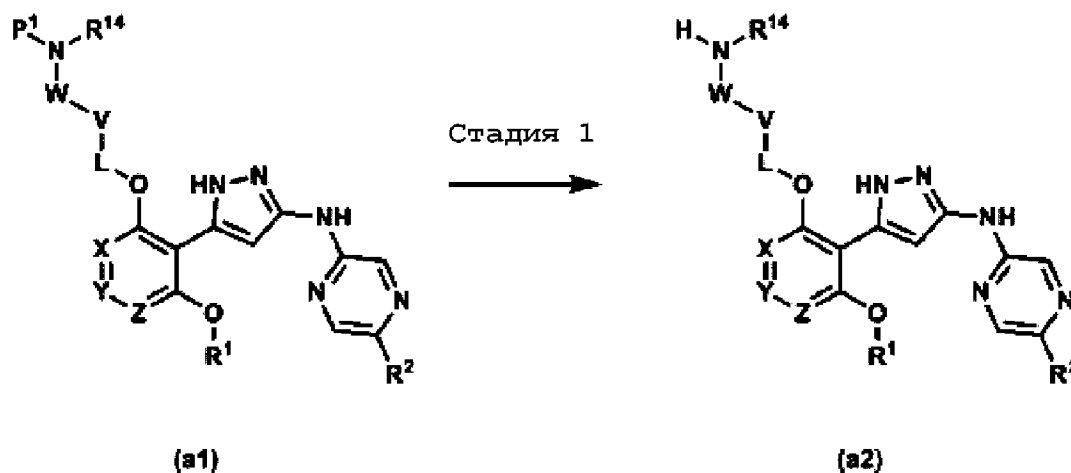
Соединение по настоящему изобретению может быть получено из известного соединения в качестве исходного материала, например, описанным ниже методом получения А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q или R, методом, который соответствует описанному ниже методу, или соответствующей комбинацией методов синтеза, которые хорошо известны специалистам в данной области. Соединение по настоящему изобретению, не являющееся соединением формулы (a2), может быть получено методом, который соответствует описанному ниже методу, или соответствующей комбинацией методов синтеза, которые хорошо известны специалистам в данной области.

[0122]

#### Метод получения А

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (a2), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 18]



где

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{14}$ , X, Y, Z, L, V и W определены в описании в пункте 1, и  $P^1$  относится к защитной группе для аминогруппы. Примеры  $P^1$  включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные

группы.

[0123]

[Стадия 1]

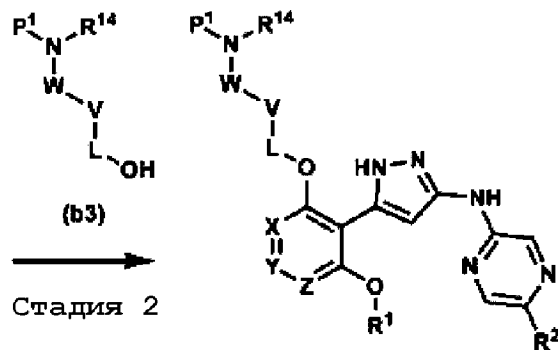
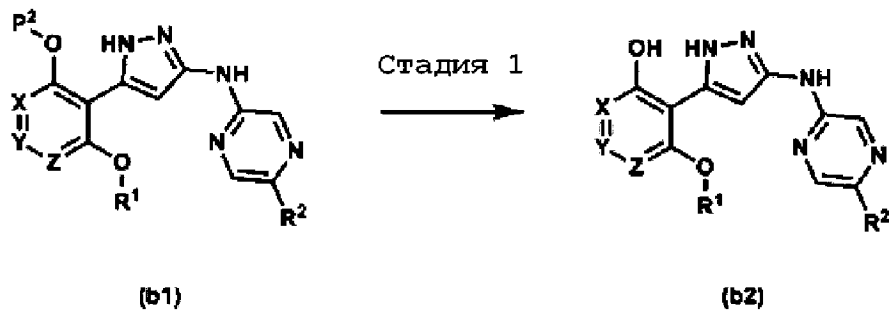
Соединение (a2) может быть получено путем удаления защитной группы P<sup>1</sup> соединения (a1), полученного следующим методом получения. Эта стадия может быть проведена в соответствии, например, с методом, описанным в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999) или другими подобными методами.

[0124]

Метод получения В

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (a1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 19]



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>14</sup>,

X, Y, Z, L, V и W определены в описании в пункте 1, P<sup>1</sup> относится к защитной группе для аминогруппы, и P<sup>2</sup> относится к защитной группе для фенола. Примеры P<sup>1</sup> включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999) и другие подобные защитные группы, и примеры P<sup>2</sup> включают защитные группы для фенола, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999) и другие подобные защитные группы.

[0125]

Соединение (b3) производится промышленностью.

[0126]

[Стадия 1]

Соединение (b2) может быть получено путем удаления защитной группы R<sup>2</sup> соединения (b1), полученного следующим методом получения. Эта стадия может быть проведена в соответствии, например, с методом, описанным в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), или другим подобным методом.

[0127]

[Стадия 2]

Соединение (a1) может быть получено реакцией Мицунобу между соединением (b2) и соединением (b3) в соответствующем растворителе в присутствии реагента Мицунобу.

[0128]

Примеры реагентов Мицунобу включают диэтил азодикарбоксилат (DEAD), диизопропил азодикарбоксилат (DIAD), N, N,N',N'-тетраизопропил азодикарбоксамид (TIPA), 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (ADDP), N, N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамид (TMAD), трифенилфосфин, трибутилфосфин, и другие подобные соединения. Могут быть также использованы цианометилен триметилфосфоран (CMMP) и цианометилен трибутилфосфоран (CMBP).

[0129]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; их смеси, и другие подобные растворители. Предпочтительные примеры растворителей включают толуол, бензол, THF, 1,4-диоксан, их смеси, и другие подобные растворители.

[0130]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов, и, предпочтительно, от 12 часов до 24 часов.

[0131]

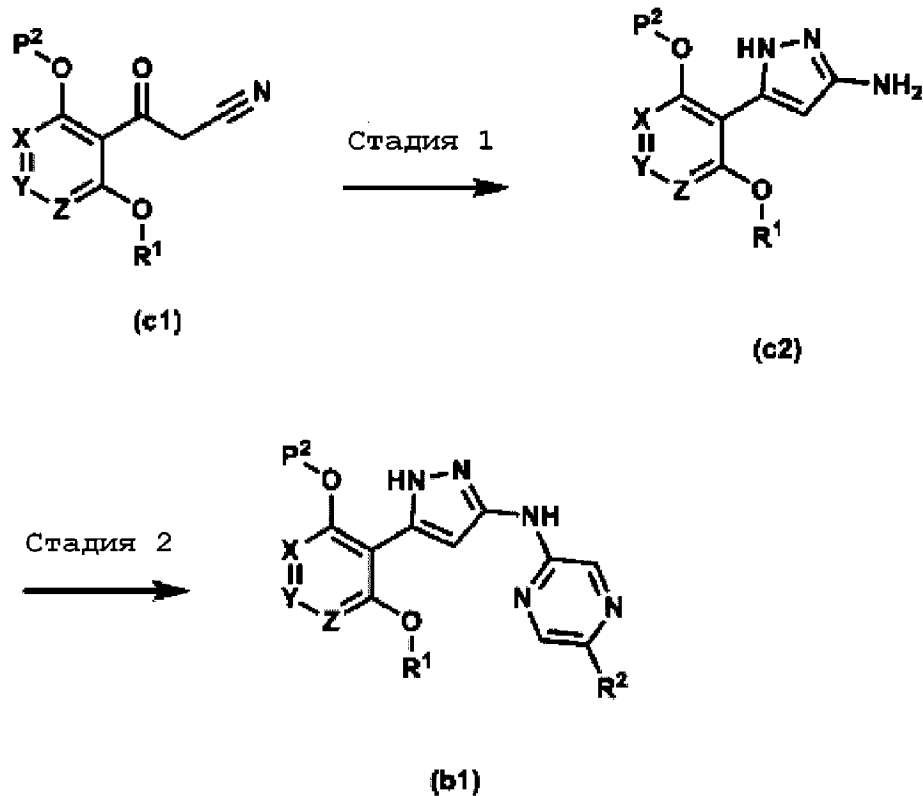
Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до 100°C, и, предпочтительно, от 0°C до 50°C.

[0132]

Метод получения С

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (b1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 20]



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X,

Y и Z определены в описании в пункте 1, и P<sup>2</sup> относится к защитной группе для фенола. Примеры P<sup>2</sup> включают защитные группы для фенола, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0133]

[Стадия 1]

Соединение (c2) может быть получено реакцией соединения (c1) с моногидратом гидразина в присутствии или отсутствии подходящей кислоты в соответствующем растворителе.

[0134]

Примеры кислот включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, камфорсульфоновую кислоту и другие подобные кислоты. Предпочтительно, когда кислота представляет собой уксусную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту или другие подобные кислоты.

[0135]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир,

диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт и бутанол; и их смеси. Предпочтительные растворители включают 1,4-диоксан, толуол, этанол и другие подобные растворители.

[0136]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов, и, предпочтительно, от 12 часов до 24 часов.

[0137]

Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и, предпочтительно, от 50°C до 100°C.

[0138]

[Стадия 2]

Соединение (b1) может быть получено реакцией соединения (c2) с производным 5-хлорпиразина в присутствии подходящего основания в соответствующем растворителе. Соединение (b1) может быть также получено реакцией соединения (c2) с производным 5-хлорпиразина в присутствии подходящего палладиевого катализатора, лиганда и основания в соответствующем растворителе.

[0139]

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, диметиламинопиридин, пиколин, N-метилморфолин (NMM) и N-этилморфолин, и неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Предпочтительные примеры оснований включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-этилморфолин, карбонат калия, карбонат цезия и другие подобные основания.

[0140]

Примеры палладиевых катализаторов включают соли хлорида палладия или ацетата палладия, комплексы нульвалентного палладия, такие как аддукт трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) с хлороформом и другие подобные соединения палладия.

[0141]

Примеры лигандов включают 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ксантос), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) и другие фосфиновые лиганды. Предпочтительные примеры лигандов включают

4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ксантос).

[0142]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, толуол, диметилсульфоксид, и другие подобные растворители.

[0143]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 1 часа до 6 часов.

[0144]

Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и, предпочтительно, от 50°C до 100°C.

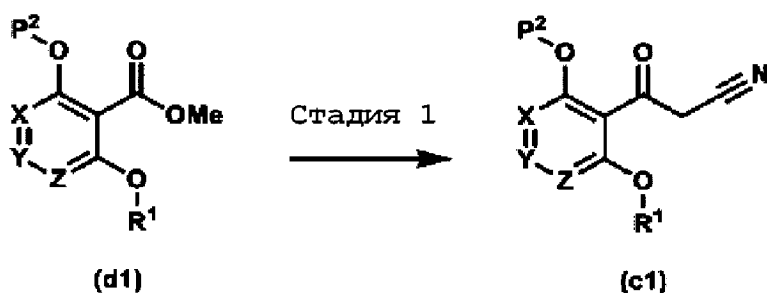
[0145]

#### Метод получения D

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (c1), может быть получено, например, следующим методом.

[0146]

[Химическая формула 21]



где R<sup>1</sup>, X, Y и Z

определены в описании в пункте 1, и P<sup>2</sup> относится к защитной группе для фенола. Примеры P<sup>2</sup> включают защитные группы для фенола, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0147]

[Стадия 1]

Соединение (c1) может быть получено реакцией соединения (d1) с ацетонитрилом



в присутствии подходящего основания в соответствующем растворителе.

[0148]

В качестве основания может быть использовано неорганическое основание. Примеры неорганического основания включают гидриды, такие как гидрид натрия, галогениды щелочных металлов, такие как фторид калия, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и бикарбонат натрия, алкоксиды щелочных металлов, такие как этоксид натрия, третбутоксид натрия и третбутоксид калия, и органические соединения щелочных металлов, такие как н-бутиллитий, метиллитий и изопропилмагния бромид. Предпочтительные примеры оснований включают этоксид натрия, третбутоксид натрия, третбутоксид калия, н-бутиллитий и другие подобные основания.

[0149]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт и бутанол; и их смеси. Предпочтительные растворители включают тетрагидрофуран, толуол и другие подобные растворители.

[0150]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов, и, предпочтительно, от 12 часов до 24 часов.

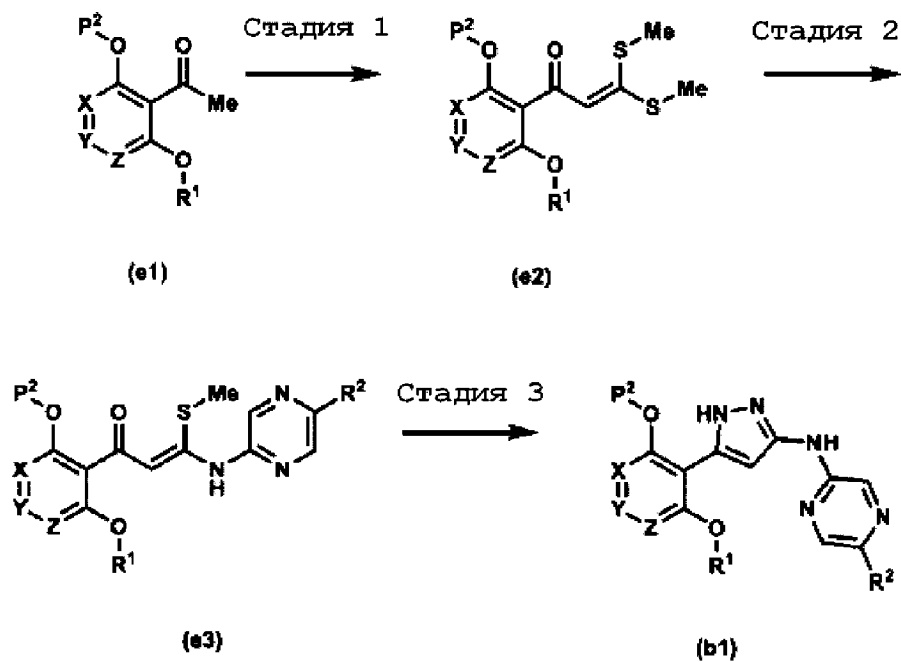
Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и, предпочтительно, от 50°C до 100°C.

[0151]

#### Метод получения E

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (b1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 22]



где  $R^1$ ,  $R^2$ , X,

Y и Z определены в описании в пункте 1, и  $P^2$  относится к защитной группе для фенола. Примеры  $P^2$  включают защитные группы для фенола, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0152]

[Стадия 1]

Соединение (e2) может быть получено реакцией соединения (e1) с сероуглеродом и йодметаном в присутствии подходящего основания в соответствующем растворителе.

[0153]

В качестве основания может быть использовано неорганическое основание. Примеры неорганического основания включают гидриды, такие как гидрид натрия, галогениды щелочных металлов, такие как фторид калия, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и бикарбонат натрия, алкоксиды щелочных металлов, такие как этоксид натрия, третбутоксид натрия и третбутоксид калия, и органические соединения щелочных металлов, такие как н-бутиллитий, метиллитий и изопропилмагния бромид. Предпочтительные примеры оснований включают гидрид натрия, третбутоксид калия, и другие подобные основания.

[0154]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол,

хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт и бутанол; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают тетрагидрофуран, толуол, N, N-диметилформамид, и другие подобные растворители.

[0155]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов, и, предпочтительно, от 30 минут до 2 часов.

[0156]

Температура проведения реакции обычно составляет от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ , и, предпочтительно, от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

[0157]

[Стадия 2]

Соединение (e3) может быть получено реакцией соединения (e2) с производным 5-аминопиразина в присутствии подходящего основания в соответствующем растворителе.

[0158]

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, диметиламинопиридин, пиколин, N-метилморфолин (NMM) и N-этилморфолин, и неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Предпочтительные примеры оснований включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, и другие подобные основания.

[0159]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают тетрагидрофуран, толуол, диметилсульфоксид, и другие подобные растворители.

[0160]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 2 часов до 8 часов.

[0161]

Температура проведения реакции обычно составляет от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ , и,

предпочтительно, от 50°C до 100°C.

[0162]

[Стадия 3]

Соединение (b1) может быть получено реакцией соединения (e3) с моногидратом гидразина в присутствии или отсутствии подходящей кислоты в соответствующем растворителе.

[0163]

Примеры кислот включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, и другие подобные кислоты. Предпочтительно, когда кислота представляет собой уксусную кислоту.

[0164]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт и бутанол; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают 1,4-диоксан, этанол, и другие подобные растворители.

[0165]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов, и, предпочтительно, от 12 часов до 24 часов.

[0166]

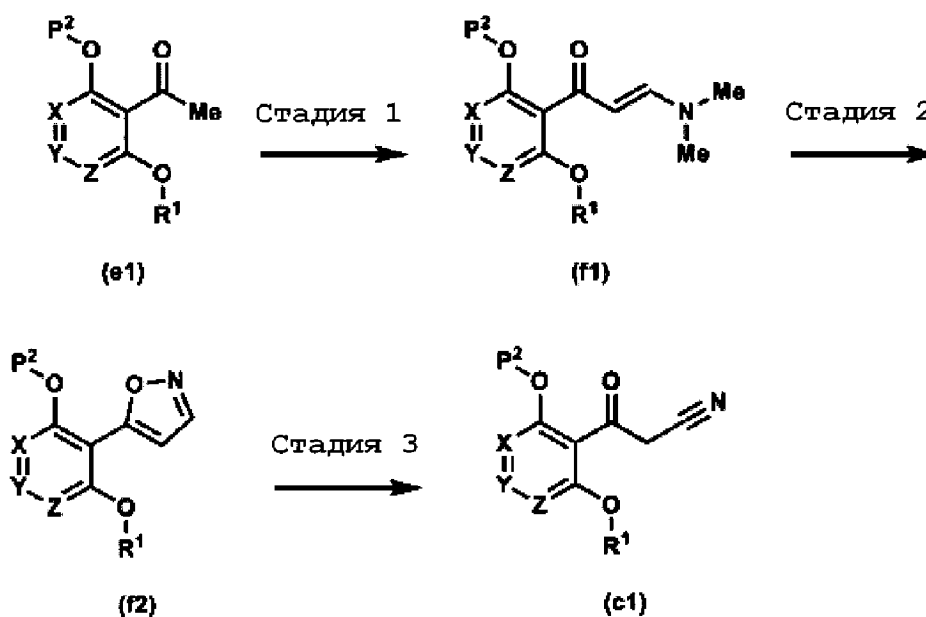
Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и, предпочтительно, от 50°C до 100°C.

[0167]

#### Метод получения F

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (c1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 23]



где R<sup>1</sup>, X, Y

и Z определены в описании в пункте 1, и P<sup>2</sup> относится к защитной группе для фенола. Примеры P<sup>2</sup> включают защитные группы для фенола, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0168]

[Стадия 1]

Соединение (f1) может быть получено реакцией соединения (e1) с диметилформамиддиметилацеталем в соответствующем растворителе.

[0169]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают N, N-диметилформамид и другие подобные растворители.

[0170]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 24 часов до 48 часов.

[0171]

Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и, предпочтительно, от 60°C до 120°C.

[0172]

## [Стадия 2]

Соединение (f2) может быть получено реакцией соединения (f1) с гидрохлоридом гидроксиамина в соответствующем растворителе.

## [0173]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт и бутанол; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают этанол, изопропиловый спирт, и другие подобные растворители.

## [0174]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 6 часов до 12 часов.

## [0175]

Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и, предпочтительно, от 40°C до 80°C.

## [0176]

## [Стадия 3]

Соединение (c1) может быть получено реакцией соединения (f2) с основанием в соответствующем растворителе.

## [0177]

Примеры основания включают неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Предпочтительные примеры основания включают гидроксид натрия, гидроксид калия, и другие подобные основания.

## [0178]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; протонные растворители, такие как вода, метанол, этанол,

изопропиловый спирт и бутанол; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают смеси воды и этанола, и другие.

[0179]

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 1 часа до 6 часов.

[0180]

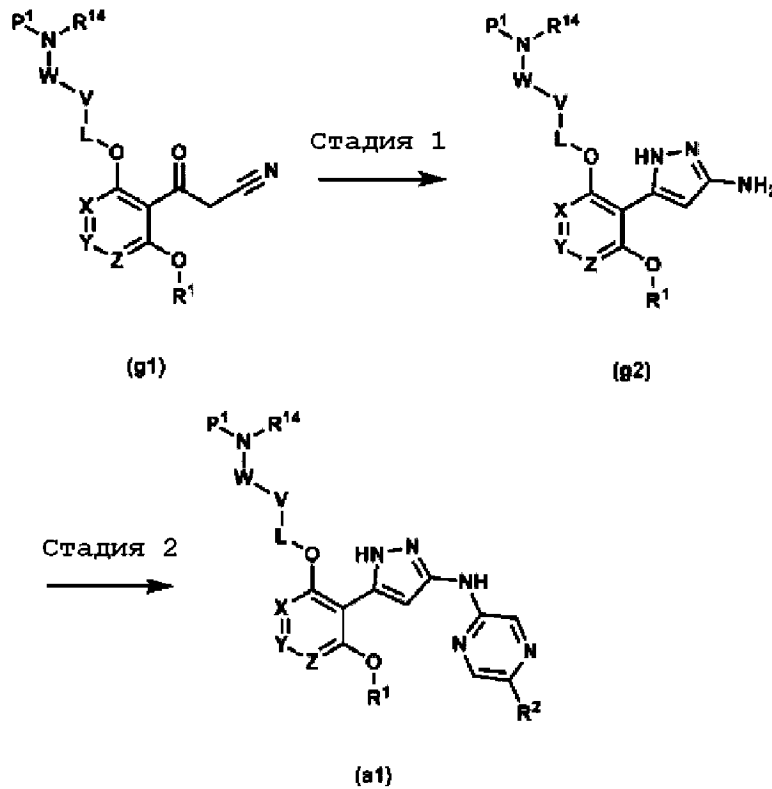
Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до 200°C, и, предпочтительно, от 20°C до 50°C.

[0181]

#### Метод получения G

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (a1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 24]



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>14</sup>, X, Y, Z,

L, V и W определены в описании в пункте 1, и P<sup>1</sup> относится к защитной группе для аминогруппы. Примеры P<sup>1</sup> включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0182]

[Стадия 1]

Соединение (g2) может быть получено из соединения (g1), синтезированного методом получения, описанным ниже, методом, описанным на стадии 1 в методе получения С, или соответствующим им методом.

[0183]

[Стадия 2]

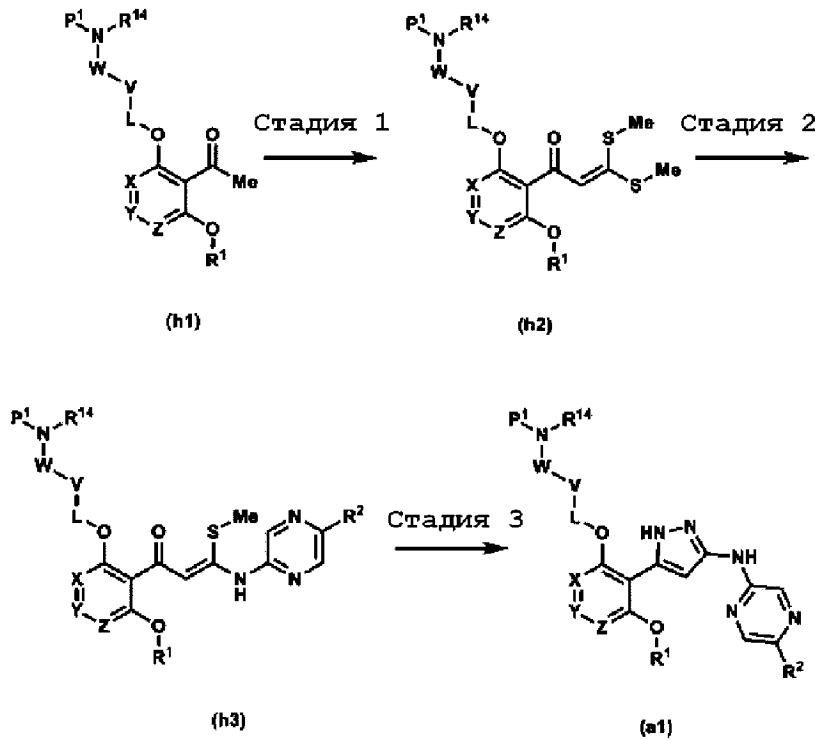
Соединение (a1) может быть получено из соединения (g2) методом, описанным на стадии 2 в методе получения С, или соответствующим ему методом.

[0184]

### Метод получения Н

Соединение, представленное формулой (a1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 25]



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{14}$ , X, Y,

Z, L, V и W определены в описании в пункте 1, и  $P^1$  относится к защитной группе для аминогруппы. Примеры  $P^1$  включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0185]

[Стадия 1]

Соединение (h2) может быть получено из соединения (h1), синтезированного следующим методом, методом, описанным на стадии 1 в методе получения Е, или соответствующим им методом.

[0186]

[Стадия 2]

Соединение (h3) может быть получено из соединения (h2) методом, описанным на стадии 2 в методе получения Е, или соответствующим ему методом.

[Стадия 3]



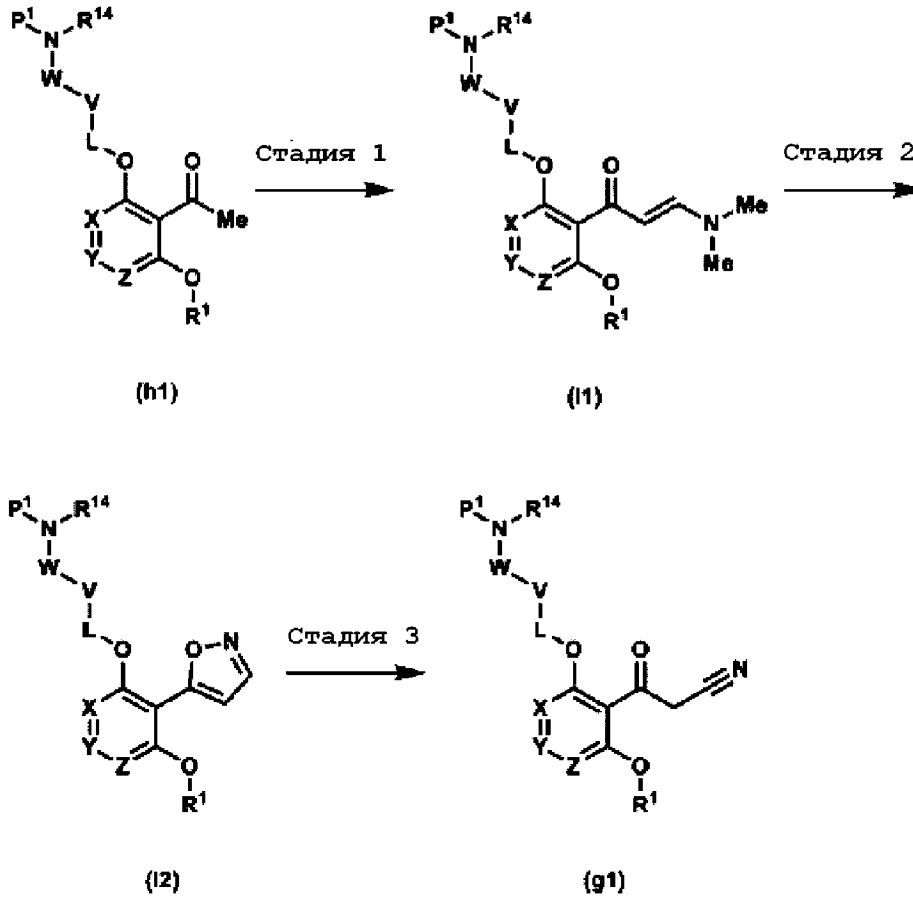
Соединение (a1) может быть получено из соединения (h3) методом, описанным на стадии 3 в методе получения E, или соответствующим ему методом.

[0187]

Метод получения I

Соединение, представленное формулой (g1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 26]



где R<sup>1</sup>, R<sup>14</sup>, X,

Y, Z, L, V и W определены в описании в пункте 1, и P<sup>1</sup> относится к защитной группе для аминогруппы. Примеры P<sup>1</sup> включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0188]

[Стадия 1]

Соединение (i1) может быть получено из соединения (h1), синтезированного следующим методом получения, методом, описанным на стадии 1 в методе получения F, или соответствующим им методом.

[0189]

[Стадия 2]

Соединение (i2) может быть получено из соединения (i1) методом, описанным на стадии 2 в методе получения F, или соответствующим ему методом.

[0190]

[Стадия 3]

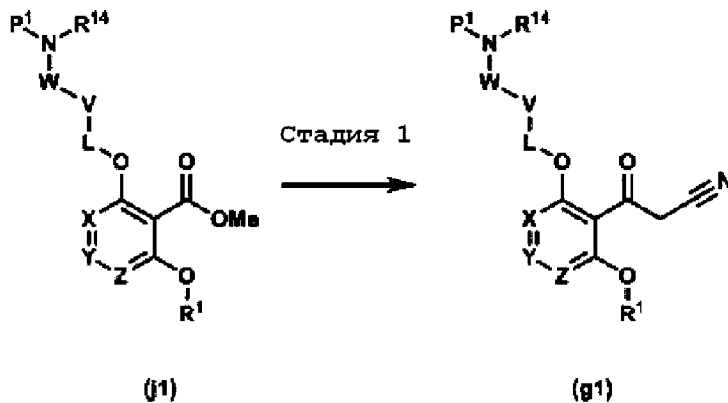
Соединение (g1) может быть получено из соединения (i2) методом, описанным на стадии 3 в методе получения F, или соответствующим ему методом.

[0191]

Метод получения J

Соединение, представленное формулой (g1), может быть также получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 27]

где R<sup>1</sup>, R<sup>14</sup>, X, Y, Z, L, V и

W определены в описании в пункте 1, и P<sup>1</sup> относится к защитной группе для аминогруппы. Примеры P<sup>1</sup> включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999) и другие подобные защитные группы.

[0192]

[Стадия 1]

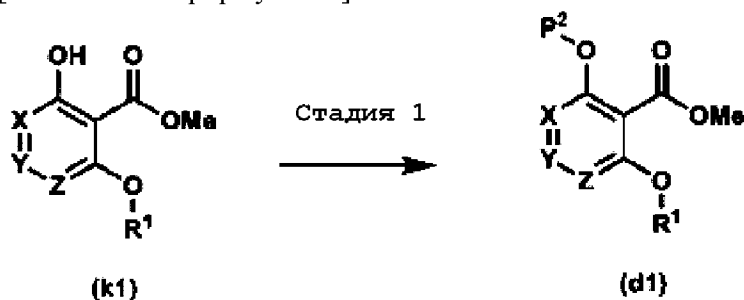
Соединение (g1) может быть получено из соединения (j1), синтезированного методом получения, описанного ниже, методом, описанным на стадии 1 в методе получения D, или соответствующим им методом.

[0193]

Метод получения K

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (d1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 28]

где R<sup>1</sup>, X, Y и Z

определены в описании в пункте 1, и P<sup>2</sup> относится к защитной группе для фенола.

Примеры P<sup>2</sup> включают защитные группы для фенола, описанные в монографии Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0194]

Соединение (k1) производится промышленностью.

[0195]

[Стадия 1]

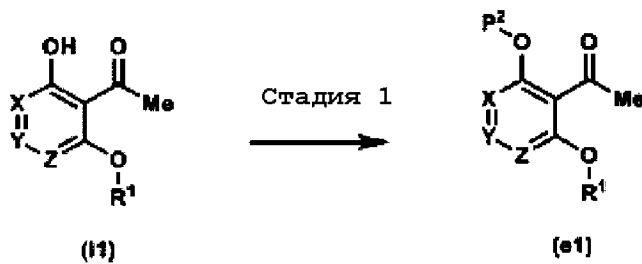
Соединение (d1) может быть получено из соединения (k1), например, методом, описанным в монографии Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999).

[0196]

Метод получения L

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (e1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 29]



где R<sup>1</sup>, X, Y и Z определены в описании в пункте 1, и P<sup>2</sup> относится к защитной группе для фенола. Примеры P<sup>2</sup> включают защитные группы для фенола, описанные в монографии Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0197]

Соединение (11) производится промышленностью.

[0198]

[Стадия 1]

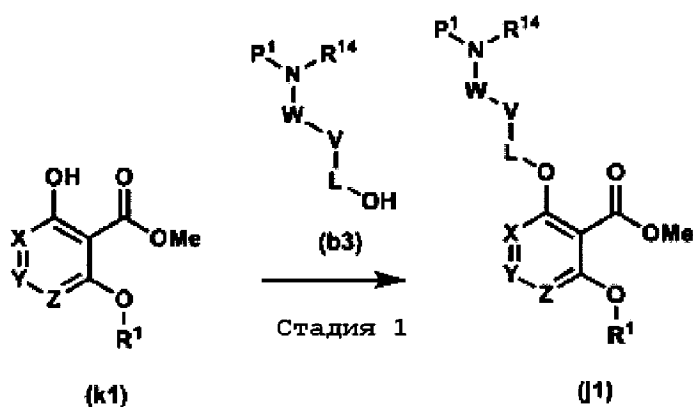
Соединение (e1) может быть получено из соединения (11) методом, описанным на стадии 1 в методе получения K, или соответствующим ему методом.

[0199]

Метод получения M

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (j1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 30]



где  $R^1$ ,  $R^{14}$ , X, Y, Z, L, V и W

определены в описании в пункте 1, и  $P^1$  относится к защитной группе для аминогруппы. Примеры  $P^1$  включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0200]

Соединение (k1) и соединение (b3) производятся промышленностью.

[0201]

[Стадия 1]

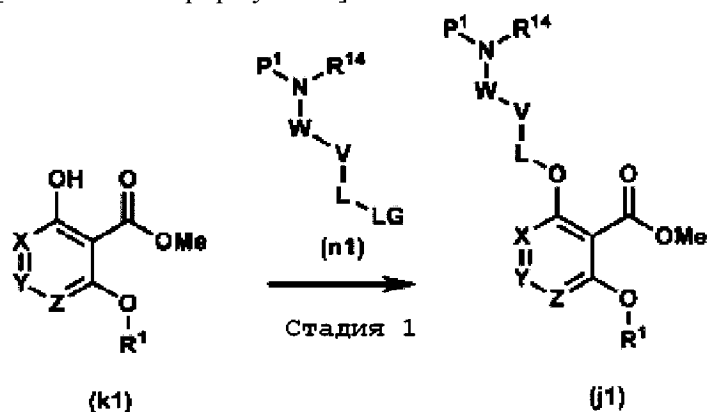
Соединение (j1) может быть получено из соединения (k1) и соединения (b3) методом, описанном на стадии 2 в методе получения В, или соответствующим ему методом.

[0202]

Метод получения N

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (j1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 31]



где  $R^1$ ,  $R^{14}$ , X, Y, Z, L, V и W

определены в описании в пункте 1,  $P^1$  относится к защитной группе для аминогруппы, и LG относится к уходящей группе. Примеры  $P^1$  включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы. Примеры LG включают галоген, метансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси,

трифторметансульфонил-окси, и другие подобные группы.

[0203]

Соединение (k1) и соединение (n1) производятся промышленностью.

[0204]

[Стадия 1]

Соединение (j1) может быть получено реакцией соединения (k1) и соединения (n1) в присутствии или отсутствии подходящего основания в соответствующем растворителе.

[0205]

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло-[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, 4-диметиламинопиридин, пиколин и N-метилморфолин (NMM), и неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Предпочтительные примеры основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат калия, гидроксид натрия, и другие подобные основания.

[0206]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, 2-пропанол (изопропиловый спирт) и третбутанол; простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают 2-пропанол, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, N, N-диметилформамид, и другие подобные растворители.

[0207]

Температура проведения реакции обычно составляет от  $-80^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя, и, предпочтительно, от  $25^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ .

[0208]

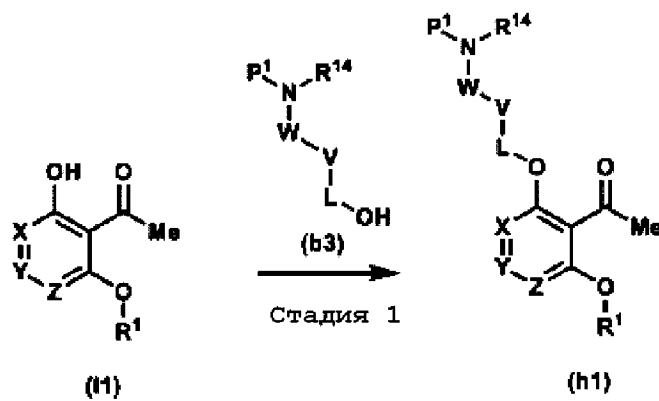
Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 6 до 12 часов.

[0209]

#### Метод получения O

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (h1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 32]



где  $R^1$ ,  $R^{14}$ , X, Y, Z, L, V и W определены в описании в пункте 1, и  $P^1$  относится к защитной группе для аминогруппы. Примеры  $P^1$  включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

[0210]

Соединение (11) и соединение (b3) производятся промышленностью.

[0211]

[Стадия 1]

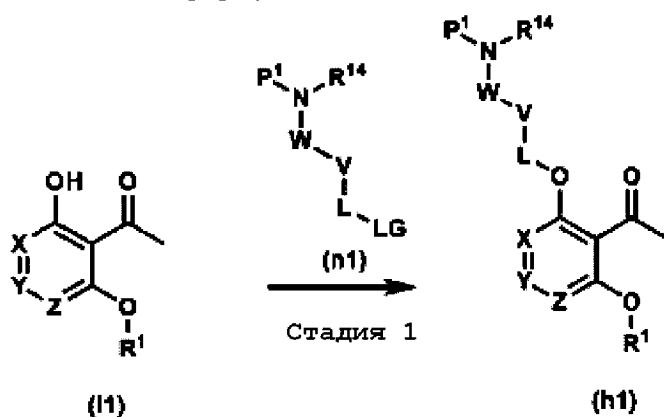
Соединение (h1) может быть получено из соединения (11) и соединения (b3) методом, описанным на стадии 2 в методе получения В, или соответствующим ему методом.

[0212]

#### Метод получения P

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (h1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 33]



где  $R^1$ ,  $R^{14}$ , X, Y, Z, L, V и W определены в описании в пункте 1,  $P^1$  относится к защитной группе для аминогруппы, и LG относится к уходящей группе. Примеры  $P^1$  включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы. Примеры LG включают галоген,

метансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, трифторметансульфонил-окси, и другие подобные группы.

[0213]

Соединение (11) и соединение (n1) производятся промышленностью.

[0214]

[Стадия 1]

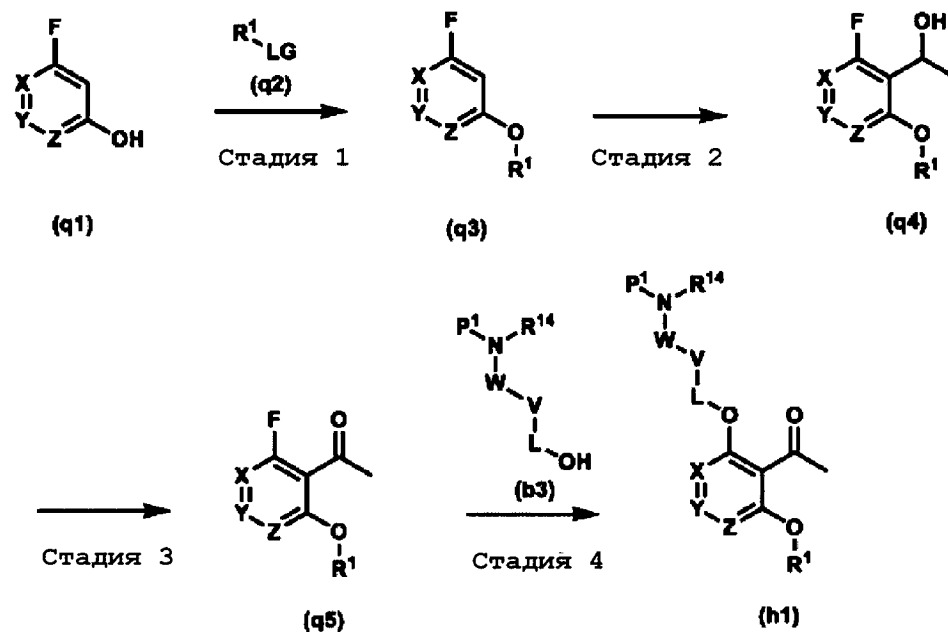
Соединение (h1) может быть получено из соединения (11) и соединения (n1) методом, описанным на стадии 2 в методе получения В, или соответствующим ему методом.

[0215]

#### Метод получения Q

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (h1), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 34]



где  $R^1$ ,  $R^{14}$ , X, Y, Z, L, V и W определены в описании в пункте 1,  $P^1$  относится к защитной группе для аминогруппы, и LG относится к уходящей группе. Примеры  $P^1$  включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы. Примеры LG включают галоген, метансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, трифторметансульфонил-окси, и другие подобные группы.

[0216]

Соединение (q1), соединение (q2) и соединение (b3) производятся промышленностью.

[0217]

[Стадия 1]

Соединение (q3) может быть получено из соединения (q1) и соединения (q2) методом, описанным на стадии 1 в методе получения N, или соответствующим ему методом.

[0218]

[Стадия 2]

Соединение (q4) может быть получено реакцией соединения (q3) с ацетальдегидом в присутствии подходящего основания в соответствующем растворителе.

[0219]

Примеры основания включают н-бутиллитий, вторбутиллитий, третбутиллитий, диизопропиламид лития, тетраметилпиперидид лития, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия, комплекс хлорид изопропилмагния-хлорид лития, и другие подобные основания.

[0220]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол и ксилол; галогенсодержащие растворители, такие как метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают тетрагидрофуран.

[0221]

Температура проведения реакции обычно составляет от  $-80^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя, и, предпочтительно, от  $-80^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

[0222]

Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 6 до 12 часов.

[0223]

[Стадия 3]

Соединение (q5) может быть получено реакцией соединения (q4) с соответствующим окислителем в присутствии или отсутствии подходящего основания в соответствующем растворителе.

[0224]

Примеры окислителя включают диоксид марганца, реагенты Десса-Мартина, диметилсульфоксид-оксалилхлорид, диметилсульфоксид- ангидрид трифторуксусной кислоты, комплекс триоксид серы-пиридин, радикал 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-окси-гипохлорит натрия, и другие подобные окислители.

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин,



диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло-[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, 4-диметиламинопиридин, пиколин и N-метилморфолин (NMM), и неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия и гидроксид калия.

[0225]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают галогенсодержащие растворители, такие как метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан; простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают метиленхлорид, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, N, N-диметилформамид, и другие подобные растворители.

[0226]

Температура проведения реакции обычно составляет от  $-80^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя, и, предпочтительно, от  $-80^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 6 до 12 часов.

[0227]

[Стадия 4]

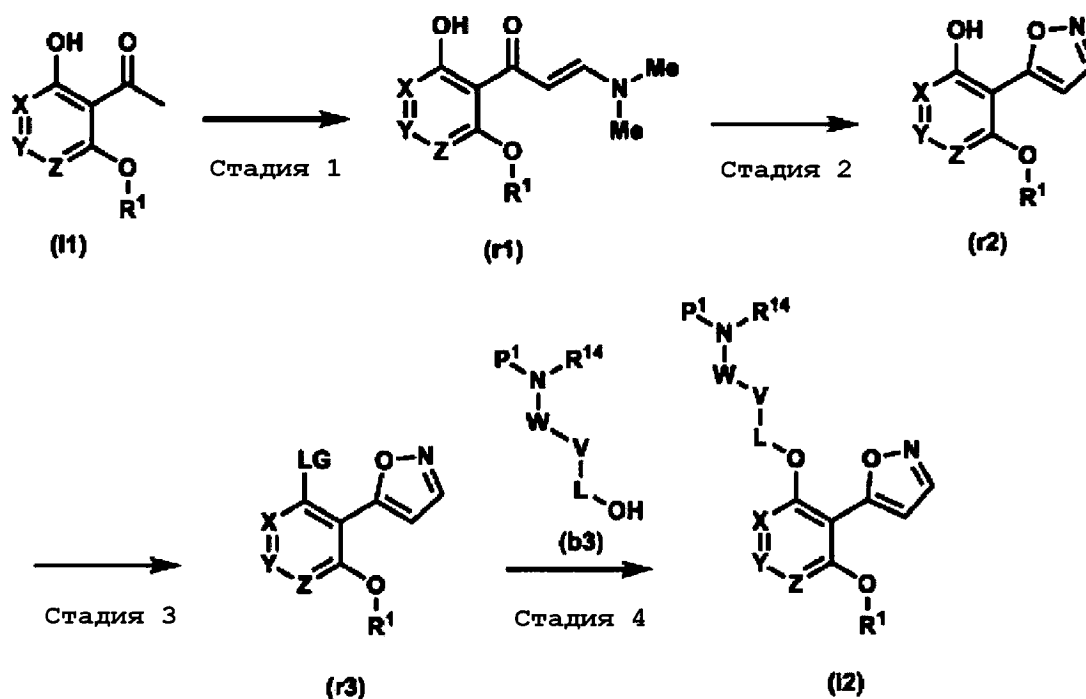
Соединение (h1) может быть получено из соединения (q5) и соединения (b3) методом, описанным на стадии 2 в методе получения В, или соответствующим ему методом.

[0228]

#### Метод получения R

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой (i2), может быть получено, например, следующим методом.

[Химическая формула 35]



где R<sup>1</sup>, R<sup>14</sup>, X, Y, Z, L, V и W определены в описании в пункте 1, P<sup>1</sup> относится к защитной группе для аминогруппы, и LG относится к уходящей группе. Примеры P<sup>1</sup> включают защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), и другие подобные защитные группы.

Примеры LG включают галоген, метансульфонилокси, п-толуол-сульфонилокси, трифторметансульфонилокси и другие подобные группы.

[0229]

Соединение (I1) и соединение (b3) производятся промышленностью.

[0230]

[Стадия 1]

Соединение (r1) может быть получено из соединения (I1) методом, описанным на стадии 1 в методе получения F, или соответствующим ему методом.

[0231]

[Стадия 2]

Соединение (r2) может быть получено из соединения (r1) методом, описанным на стадии 2 в методе получения F, или соответствующим ему методом.

[0232]

[Стадия 3]

Соединение (r3) может быть получено реакцией соединения (r2) с подходящим галогенирующим реагентом или сульфонилирующим реагентом в присутствии или отсутствии подходящего основания в соответствующем растворителе или без использования растворителя.

[0233]

Примеры галогенирующего реагента или сульфонилирующего реагента включают

тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, трибромид фосфора, метансульфонилхлорид, N-фенилбис(трифторметансульфонимид), трифторметансульфоновый ангидрид, и другие подобные реагенты.

[0234]

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло-[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, 4-диметиламинопиридин, пиколин и N-метилморфолин (NMM), и неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия и гидроксид калия.

[0235]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают галогенсодержащие растворители, такие как метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан; простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают метиленхлорид, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, N, N-диметилформамид, и другие подобные растворители.

[0236]

Температура проведения реакции обычно составляет от  $-80^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя, и, предпочтительно, от  $0^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя.

[0237]

Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 30 минут до 12 часов.

[0238]

[Стадия 4]

Соединение (i2) может быть получено реакцией соединения (r3) и соединения (b3), катализируемой подходящим источником палладия и лигандом в присутствии подходящего основания в соответствующем растворителе.

[0239]

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, пиколин и N-метилморфолин (NMM), и неорганические основания, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Предпочтительные примеры основания включают диизопропилэтиламин, карбонат цезия, и другие подобные основания.

[0240]

Примеры источника палладия включают соли хлорида палладия или ацетата палладия, комплексы нульвалентного палладия, такие как аддукт трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) с хлороформом, и другие подобные соединения.

Примеры лигандов включают фосфиновые лиганды, такие как 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ксантос), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos). Предпочтительные примеры лигандов включают 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ксантос).

[0241]

На растворитель не накладывают конкретных ограничений при условии, что этот растворитель не участвует в реакции в условиях проведения реакции на этой стадии. Его примеры включают галогенсодержащие растворители, такие как метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан; простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол и ксилол; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; и их смеси. Предпочтительные примеры растворителей включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, толуол, ацетонитрил, N, N-диметилформамид, и другие подобные растворители.

[0242]

Температура проведения реакции обычно составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, и, предпочтительно, от 50°C до температуры кипения растворителя.

Время проведения реакции обычно составляет от 5 минут до 72 часов, и, предпочтительно, от 2 до 12 часов.

[0243]

В описанном выше методе получения, исходный материал и промежуточные соединения, для которых метод получения не описан, производятся промышленностью или могут быть синтезированы из производимого промышленностью продукта методом, известным специалистам в данной области, или соответствующим ему методом.

[0244]

В случае необходимости, защитная группа может быть использована даже тогда, когда отсутствует подробное описание конкретного применения защитной группы в каждой реакции описанного выше метода получения. Требуемое соединение может быть получено, в случае необходимости, путем защиты фрагмента, не являющегося необходимым промежуточным фрагментом для протекания реакции, и удаления защиты с фрагмента после завершения реакции или серии реакций, если одна из функциональных

групп, не являющаяся необходимой для протекания реакции, изменяется в условиях проведения описанной реакции, или если отсутствие защитной группы неприемлемо для осуществления описанного метода.

[0245]

В качестве защитной группы, может быть использована защитная группа, описанная в монографии *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1999), или другая подобная группа. Конкретные примеры защитной группы для аминогруппы включают бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил, бензил, и другие подобные защитные группы. Конкретные примеры защитной группы для гидроксильной группы включают триалкилсилил, такой как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил, ацетил, бензил, и другие подобные защитные группы.

[0246]

Для введения или удаления защитной группы может быть использован метод, который широко используется в органическом синтезе (смотрите, например, упомянутую выше монографию *Protective Groups in Organic Synthesis*), или соответствующий ему метод.

[0247]

Используемые в изобретении защитные группы, конденсирующие реагенты или другие подобные реагенты могут быть обозначены в соответствии с номенклатурой IUPAC-IUB (Комитета по биохимической номенклатуре), которая является общепринятой в данной области. Следует отметить, что используемые в изобретении названия соединений необязательно соответствуют номенклатуре IUPAC.

[0248]

Промежуточные соединения или целевые соединения в описанных выше методах получения могут быть превращены в другое соединение по настоящему изобретению путем соответствующего превращения его функциональной группы (например, в случае необходимости, путем различных превращений с использованием аминогруппы, гидроксильной группы, карбонила, галогена или других подобных групп при защите функциональной группы или снятии защиты с функциональной группы). Функциональная группа может быть подвергнута превращению с использованием общепринятого метода (смотрите, например, монографию *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) и другие подобные публикации).

[0249]

Промежуточные соединения или целевые соединения в описанных выше методах получения могут быть выделены и очищены методом, который широко используется в органическом синтезе (например, нейтрализацией, фильтрацией, экстракцией, промывкой, сушкой, концентрированием, перекристаллизацией, различными видами хроматографии). Промежуточные соединения могут быть также использованы в последующей реакции без какой-либо специальной очистки.

[0250]

Примеры "фармацевтически приемлемой соли" включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Примеры солей присоединения кислоты включают соли неорганических кислот, такие как соль хлористоводородной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль йодистоводородной кислоты, соль азотной кислоты и соль фосфорной кислоты, и соли органических кислот, такие как соль лимонной кислоты, соль щавелевой кислоты, соль фталевой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль малеиновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль яблочной кислоты, соль уксусной кислоты, соль муравьиной кислоты, соль пропионовой кислоты, соль бензойной кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль п-толуолсульфоновой кислоты и соль камфорсульфоновой кислоты. Примеры солей присоединения основания включают соли неорганического основания, такие как соль натрия, соль калия, соль кальция, соль магния, соль бария и соль алюминия, и соли органического основания, такого как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин [трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин и N-N-дибензилэтиламин, и другое подобное органическое основание. Кроме того, примеры "фармацевтически приемлемой соли" включают соли аминокислоты с основными или кислотными свойствами, такой как аргинин, лизин, орнитин, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

[0251]

Соли, которые могут применяться в качестве исходного материала и промежуточного соединения, и соли, которые являются приемлемыми для использования в качестве неочищенного материала фармацевтического продукта, представляют собой обычно используемые нетоксичные соли. Такие соли могут представлять собой, например, соли присоединения кислоты, такие как соли органических кислот (например, соль уксусной кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль лимонной кислоты, соль винной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль муравьиной кислоты, соль толуолсульфоновой кислоты, и другие подобные соли), и соли неорганических кислот (например, соль хлористоводородной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль йодистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль азотной кислоты, соль фосфорной кислоты, и других подобных неорганических кислот), соли аминокислоты (например, аргинина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, и других подобных аминокислот), соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, соль натрия, соль калия, и другие подобные соли) и соли щелочноземельных металлов (например, соль кальция, соль магния, и другие подобные соли), соли аммония, соли органического основания (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дициклогексиламина, соль N, N'-дибензилэтилендиамина, и другие подобные соли), и другие подобные соли. Специалисты в данной области могут также

выбрать соответствующим образом другие соли.

[0252]

Дейтерированные соединения, получаемые путем превращения любого одного или более из  $^1\text{H}$  в соединениях, представленных формулами (1) - (5), в  $^2\text{H(D)}$ , также охватываются соединениями, представленными формулами (1) - (5) в настоящем изобретении.

[0253]

Настоящее изобретение охватывает соединения, представленные формулами (1) - (5), и их фармацевтически приемлемые соли. Соединение по настоящему изобретению может также быть в форме гидрата и/или сольвата различных растворителей (этанолата, и так далее). Соответственно, соединение по настоящему изобретению также охватывает такие гидраты и/или сольваты.

[0254]

Соединение по настоящему изобретению также охватывают энантиомеры на основе оптически-активного центра, атропоизомеры на основе осевой и плоскостной хиральности, возникающей вследствие ограничения внутримолекулярного вращения, другие стереоизомеры, таутомеры, геометрические изомеры, все прочие возможные изомеры, кристаллические формы в любой форме, и их смеси.

[0255]

В частности, энантиомер и атропоизомер могут быть получены в виде рацемата и оптически активной формы, если используется, соответственно, оптически активное исходное вещество или промежуточное соединение. В случае необходимости, соответствующий исходный материал, промежуточное соединение или рацемат конечного продукта могут быть подвергнуты физическому или химическому разделению на их оптические энантиомеры на соответствующей стадии описанного выше метода получения с помощью известного метода разделения, такого как метод с использованием оптически активной колонки или метод фракционной кристаллизации. Примеры метода разделения включают диастереомерный метод взаимодействия рацемата с оптически активным реагентом с получением двух типов диастереомеров и использование различий в физических свойствах для разделения с помощью такого метода, как метод фракционной кристаллизации.

[0256]

Если требуется получить фармацевтически приемлемую соль соединения по настоящему изобретению, то соединение, представленное формулой (1)-(5), при его получении в форме фармацевтически приемлемой соли, может быть очищено непосредственно или при получении в свободной форме, и соль может быть образована обычным способом путем растворения или суспендирования соединения в подходящем органическом растворителе и добавления кислоты или основания.

[0257]

Липосома, в которую инкапсулируют соединение по настоящему изобретению,

может быть получена, например, следующим методом.

[0258]

[Стадия 1]

Формирующий мембрану компонент, такой как фосфолипид или холестерол, растворяют в органическом растворителе, таком как хлороформ, и органический растворитель испаряют в колбе с формированием тонкой пленки липидной смеси на внутренней стенке колбы. В качестве варианта, липидная смесь может быть получена в форме лиофилизированного продукта путем растворения компонента в третбутиловом спирте или другом подобном растворителе и затем лиофилизации раствора. Формирующий мембрану компонент, такой как фосфолипид или холестерол, может быть также растворен в органическом растворителе, и затем может быть получена порошкообразная липидная смесь путем использования высокоскоростной вакуумной сушилки CRUX (Hosokawa Micron Corporation), или эта липидная смесь может быть приобретена у фирмы Nippon Fine Chemical Co., Ltd. под названием Presome®.

[0259]

[Стадия 2]

Получают исходную липосомную дисперсию путем добавления к липидной смеси, полученной на стадии 1, внутренней водной фазы, такой как водный раствор сульфата аммония, и диспергирования в ней липидной смеси.

[0260]

[Стадия 3]

Исходную липосомную дисперсию, полученную на стадии 2, пропускают через фильтр с достижением требуемого размера частиц путем использования экструдера. В качестве варианта, исходную липосомную дисперсию, полученную на стадии 2, выгружают из сопла при высоком давлении путем использования гомогенизатора высокого давления с достижением требуемого размера частиц. Несмотря на то, что на размер частиц липосом не накладывают конкретных ограничений, тем не менее, размер частиц составляет, например, от 10 нм до 200 нм, предпочтительно, от 30 нм до 150 нм, более предпочтительно, от 40 нм до 140 нм, еще более предпочтительно, от 50 нм до 120 нм, и, наиболее предпочтительно, от 60 нм до 100 нм. Размер частиц липосом представляет собой среднюю величину, измеренную методом динамического рассеяния света, и он может быть измерен с помощью, например, анализатора размера частиц Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments).

[0261]

[Стадия 4]

Для липосомного раствора, полученного на стадии 3, вытесняют внешнюю водную фазу методом гель-фильтрации, диализа, тангенциальной поточной фильтрации, ультрафильтрации, или другим подобным методом.

[0262]

[Стадия 5]



Липосомный раствор, полученный на стадии 4, с вытесненной водной фазой, выдерживают в термостате с соединением, подвергаемым инкапсулированию, для инкапсулирования соединения в липосому.

[0263]

[Стадия 6]

Полученное инкапсулированное в липосому соединение подвергают гель-фильтрации, диализу, тангенциальной поточной фильтрации, ультрафильтрации, или другому подобному воздействию для удаления соединений, которые не были инкапсулированы. Если на стадии 5 достигается требуемая степень инкапсуляции 5, то стадия 6 может быть опущена.

[0264]

Соединение по настоящему изобретению может быть использовано совместно с другим лекарственным средством для усиления его воздействия. Конкретно, соединение по настоящему изобретению может быть использовано совместно с таким лекарственным средством, как гормональное терапевтическое средство, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство или средство, ингибирующее действие фактора роста клеток и его рецептора. Далее, лекарственное средство, которое может быть совместно использовано с соединением по настоящему изобретению, называют сокращенно совместно используемым лекарственным средством.

[0265]

Несмотря на то, что соединение по настоящему изобретению обладает сильным противораковым действием в случае его использования в качестве монотерапии, тем не менее, его воздействие может быть дополнительно усилено, или может быть улучшено качество жизни (QOL) пациента путем одновременного применения одного или нескольких из описанных выше совместно используемых лекарственных средств (одновременного применения многочисленных лекарственных средств).

[0266]

Примеры "гормонального терапевтического средства" включают фосфэстрол, диэтилстильбэстрол, хлортрианизен, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, даназол, диеногест, асоприснил, аллилэстренол, гестринон, номегестол, таденан, мепартрицин, ралоксифен, ормероксифен, левормелоксифен, антиэстрогены (например, тамоксифена цитрат, торемифена цитрат, и другие подобные антиэстрогены), пероральные контрацептивы, мепитиостан, тестолактон, аминоклутетимид, производные LH-RH (агонисты LH-RH (например, гозерелина ацетат, бусерелин, лейпрорелин и другие подобные лекарственные средства), и антагонисты LH-RH), дролоксифен, эпителиостанол, этинилэстрадиол сульфат, ингибиторы ароматазы (например, фадозола гидрохлорид, анастрозол, летрозол, эксеместан, ворозол, форместан, и другие подобные лекарственные средства), антиандрогены (например, флутамид, энзалутамид, апалутамид, бикалутамид, нилутамид, и другие подобные лекарственные средства), адренкортикальные гормональные средства (например,

дексаметазон, преднизолон, бетаметазон, триамцинолон и другие подобные лекарственные средства), ингибиторы синтеза андрогенов (например, абиратерон и другие подобные лекарственные средства), ретиноиды, лекарственные средства, которые замедляют метаболизм ретиноидов (например, лиарозол и другие подобные лекарственные средства), и другие подобные гормональные терапевтические средства.

[0267]

В качестве "химиотерапевтического средства" могут быть использованы, например, алкилирующее средство, антиметаболит, противораковый антибиотик, противораковое средство растительного происхождения, лекарственное средство для молекулярно-направленной терапии, иммуномодулятор, другое химиотерапевтическое средство, или другие подобные лекарственные средства. Типичные примеры химиотерапевтического средства описаны ниже.

[0268]

Примеры "алкилирующих средств" включают азотистый иприт, н-оксид гидрохлорида азотистого иприта, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепу, карбоквон, импросульфана тозилат, бусульфан, нимустина гидрохлорид, митобронитол, мелфалан, дакарбазин, ранимустин, эстрамустина натрия фосфат, триэтиленмеламин, кармустин, ломустин, стрептозоцин, пипоброман, этоглуцид, карбоплатин, цисплатин, мибоплатин, недаплатин, оксалиплатин, алтретамин, амбамустин, диброспидий хлорид, фотемустин, преднимустин, пумитепу, рибомустин, темозоломид, треосульфат, трофосфамид, зиностатин стималамер, адозелезин, цистемустин, бизелезин, трабектедин, лекарственные формы его доставки (DDS), и другие подобные алкилирующие средства.

[0269]

Примеры "антиметаболита" включают меркаптопурин, 6- меркаптопурин рибозид, тиоинозин, метотрексат, пеметрексед, эноцитабин, цитарабин, цитарабина оксифосфат, анцитабина гидрохлорид, средства на основе 5-фторурацила (например, фторурацил, тегафур, фиксированную комбинацию тегафура и урацила в молярном соотношении 1:4 (UFT), доксифлуридин, кармофур, галоцитабин, эмитефур, капецитабин, и другие подобные лекарственные средства), аминоптерин, нелзарабин, лейковорин кальций, таблетированный фармацевтический препарат, бутоцин, кальций фолинат, кальций левофолинат, кладрибин, эмитефур, флударабин, гемцитабин, гидроксикарбамид, пентостатин, пиритрексим, идоксуридин, митогуазон, тиазофуридин, амбамустин, бендамустин, лекарственные формы его доставки (DDS), и другие подобные антиметаболиты.

[0270]

Примеры "противоракового антибиотика" включают актиномицин D, актиномицин C, митомицин C, хромомицин A3, блеомицина гидрохлорид, блеомицина сульфат, пепломицина сульфат, даунорубицина гидрохлорид, доксорубицина гидрохлорид, акларубицина гидрохлорид, пирарубицина гидрохлорид, эпирубицина гидрохлорид, неокарциностатин, митрамицин, саркомицин, карцинофилин, митоган, зорубицина

гидрохлорид, митоксантрона гидрохлорид, идарубицина гидрохлорид, эрибулин, лекарственные формы его доставки (DDS), и другие подобные противораковые антибиотики.

[0271]

Примеры "противоракового средства растительного происхождения" включают этопозид, этопозид фосфат, винбластин сульфат, винкристина сульфат, виндесина сульфат, тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, DJ-927, винорелбин, иринотекан, топотекан, лекарственные формы его доставки (DDS), и другие подобные лекарственные средства.

[0272]

Примеры "лекарственного средства для молекулярно-направленной терапии" включают иматиниб, гефинитиб, эрлотиниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, нилотиниб, лапатиниб, пазопаниб, руксолитиниб, кризотиниб, вемурафеним, вандетаниб, понатиниб, кабозантиниб, тофацитиниб, регорафениб, босутиниб, акситиниб, дабрафениб, траметиниб, нинтеданиб, идеализиб, церитиниб, ленватиниб, палбоциклиб, алексиниб, афатиниб, осимертиниб, рибоциклиб, абемациклиб, бригаиниб, нератиниб, копанлисиб, кобиметиниб, ибрутиниб, акалабрутиниб, энкорафениб, биниметиниб, барицитиниб, фостаматиниб, лорлатиниб, эрдафитиниб, энтректиниб, дакомитиниб, сиролimus, эверолимус, темсиролimus, олапариб, рукапариб, нирапариб, венетоклакс, азациитидин, децитабин, вориностат, панобиностат, ромидепсин, бортезомиб, карфилзомиб, ларотректиниб, иксазомиб, и другие подобные лекарственные средства.

[0273]

Примеры "иммуномодулятора" включают леналидомид, помалидомид, и другие подобные иммуномодуляторы.

[0274]

Примеры "другого химиотерапевтического средства" включают собузоксан и другие подобные средства.

[0275]

Примеры "иммунотерапевтического средства (BRM)" включают пицибанил, крестин, сизофиран, лентинан, убенимекс, интерферон, интерлейкин, макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоетин, лимфотоксин, вакцину Кальметта-Герена (BCG), *corynebacterium parvum*, левамизол, полисахарид К, прокодазол, антитело против CTLA4, антитело против PD-1, антитело против PD-L1 и агонист Toll-подобного рецептора (например, агонист TLR7, агонист TLR8, агонист TLR9) и другие подобные средства.

[0276]

Фактор роста клеток в термине "средство, ингибирующее действие фактора роста клеток и его рецептора", может представлять собой любое вещество, при условии, что оно является веществом, которое промотирует рост клеток. Фактор роста клеток представляет собой обычно пептид, имеющий молекулярную массу 20000 или менее и проявляющий действие при низкой концентрации путем связывания с рецептором. Его конкретные

примеры включают EGF (эпидермальный фактор роста) или вещества, обладающие практически такой же активностью, как и EGF (например, TGF-альфа и другие подобные вещества), инсулин или вещества, обладающие практически такой же активностью, как и инсулин (например, инсулин, IGF (инсулиноподобный фактор роста)-1, IGF-2, и другие подобные вещества), FGF (фактор роста фибробластов) или вещества, обладающие практически такой же активностью, как и FGF (например, кислотный FGF, основной FGF, KGF (фактор роста кератиноцитов), FGF-10, и другие подобные вещества), и другие факторы роста клеток (например, CSF (колониестимулирующий фактор), EPO (эритропоэтин), IL-2 (интерлейкин -2), NGF (фактор роста нервов), PDGF (фактор роста тромбоцитов), TGF-beta (трансформирующий фактор роста бета), HGF (фактор роста гепатоцитов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), херегулин, ангиопоэтин, и другие подобные вещества).

[0277]

На период дозирования соединения по настоящему изобретению и совместно используемого лекарственного средства не накладываются конкретные ограничения. Они могут быть введены одновременно или отдельно в мишень для введения. Соединение по настоящему изобретению и совместно используемое лекарственное средство могут быть приготовлены в форме объединенного лекарственного средства. Количество совместно используемого лекарственного средства для введения может быть соответствующим образом выбрано на основе используемых в клинике доз. Соотношение в смеси соединения по настоящему изобретению и совместно используемого лекарственного средства может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от субъекта введения, способа введения, подвергаемого лечению заболевания, симптома, комбинации или других подобных факторов. В случае, если, например, субъектом введения является человек, то может применяться от 0,01 до 100 частей по массе совместно используемого лекарственного средства на 1 часть по массе соединения по настоящему изобретению. Они могут быть также использованы в комбинации с лекарственным средством (совместно используемым лекарственным средством), таким как противорвотное средство, снотворное средство или противосудорожное средство с целью подавления побочных эффектов.

[0278]

Используемый в изобретение союз "или", может быть использован в предложении, когда приводится перечисление "по меньшей мере, одного или более" фактов. Когда в изобретении в явном виде используется выражение "в пределах диапазона двух значений", диапазон также включает и сами эти два значения.

[0279]

Полное содержание цитируемых в изобретении литературных источников, таких как научные публикации, патенты и заявки на патенты, включены в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[0280]

Настоящее изобретение, для облегчения его понимания, было описано выше с иллюстрацией предпочтительных вариантов его осуществления. Далее настоящее изобретение описано на основе примеров, но приведенные выше описания предпочтительных вариантов осуществления и приводимые далее примеры являются только иллюстрациями и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. Поэтому, объем настоящего изобретения не ограничивается вариантами его осуществления и примерами, которые конкретно описаны в изобретении, а ограничивается только объемом формулы изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

[0281]

Далее настоящее изобретение описано более конкретно с помощью справочных примеров, примеров и примеров испытаний, но настоящее изобретение ими не ограничивается.

[0282]

В настоящем описании могут использоваться следующие условные сокращенные обозначения.

Ts: п-толуолсульфонил

THF: тетрагидрофуран

TFA: трифторуксусная кислота

DMF: N, N-диметилформамид

DMSO: диметилсульфоксид

MeCN: ацетонитрил

Me: метил

Woc: третбутоксикарбонил

Реагент Десса-Мартина: периодинан Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензойодоксол-3-(1H)-он)

[0283]

Используемые для идентификации соединения данные ЯМР (ядерного магнитного резонанса) регистрировали на ЯМР спектрометре JNM-ECS 400 (400 МГц) (JEOL Ltd.)

Что касается обозначений, используемых в ЯМР, то "с" относится к синглету, "д" относится к дуплету, "дд" относится к дуплету дуплетов, "т" относится к триплету, "тд" относится к дуплету триплетов, "кв" относится к квартету, "м" относится к мультиплету, "уш" относится к уширенному пику, "уш.с" относится к уширенному синглету, "уш.м" относится к уширенному мультиплету, и J относится к константе взаимодействия.

[0284]

Условия проведения анализа методом LC/MS (жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией), используемого при идентификации соединений, являются следующими. Среди регистрируемых масс-спектрометрических величин [MS (m/z)], величину, соответствующую моноизотопной массе (точной массе, состоящей только из первичного изотопа), обозначают как [M+H]<sup>+</sup>, [M-H]<sup>-</sup>, [M+2H]<sup>2+</sup>, или другим

подобным образом, и время удерживания обозначают как Rt (минут).

[0285]

Условия проведения измерений А

Детектор: детектор ACQUITY® SQ (Waters)

HPLC: система ACQUITY UPLC®

Колонка: Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 мм × 30 мм)

Растворитель: раствор А: 0,06% муравьиная кислота/H<sub>2</sub>O, раствор В: 0,06% муравьиная кислота/MeCN

Условия градиента: 0,0-1,3 мин линейный градиент от В 2% до В 96%

Расход: 0,8 мл/мин

УФ: 220 нм и 254 нм

Температура колонки: 40°C

[0286]

Условия проведения измерений В

Детектор: APCI 6120 Quadrupole LC/MS (Agilent Technologies)

HPLC: система Agilent Technologies 1260 Infinity®

Колонка: Agilent Technologies® ZORBAX SB-C18 (1,8 мкм, 2,1 мм × 50 мм)

Растворитель: раствор А: 0,1% муравьиная кислота/H<sub>2</sub>O, раствор В: MeCN

Условия градиента: 0,0-5,0 мин линейный градиент от В 5% до В 90%

Расход: 0,6 мл/мин

УФ: 210 нм, 254 нм и 280 нм

Температура колонки: 40°C

[0287]

Условия проведения измерений С

Детектор: Shimadzu LCMS-2020

Колонка: L-column-2 ODS (4,6 мм × 35 мм)

Условия градиента: MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H=10/90/0,1 → 100/0/0,1 (0-2 мин), 100/0/0,1 (2-4 мин)

Расход: 2 мл/мин

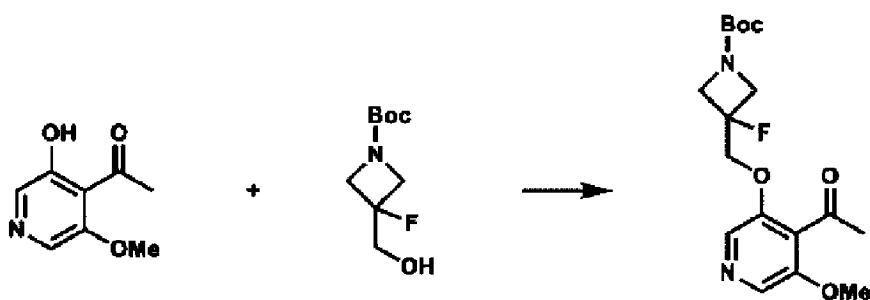
Температура колонки: 40°C

[0288]

Справочный пример 1.

Третбутил 3-[[[4-ацетил-5-метоксипиридин-3-ил)окси]метил}-3-фторазетидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 36]



Справочный пример 1

[0289]

Получение третбутил 3-[[4-ацетил-5-метоксипиридин-3-ил)окси]метил}-3-фторазетидин-1-карбоксилата (справочный пример 1)

Третбутил 3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (1,85 г) и трифенилфосфин (3,15 г) добавляли к раствору 1-(3-гидрокси-5-метокси-4-пиридинил)этанона (1,00 г) в THF (50,0 мл) при комнатной температуре, и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли диизопропил азодикарбоксилат (2,5 мл) и перемешивали в течение 12 часов при 0°C. К реакционному раствору добавляли насыщенный солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением соединения справочного примера 1 (720 мг).

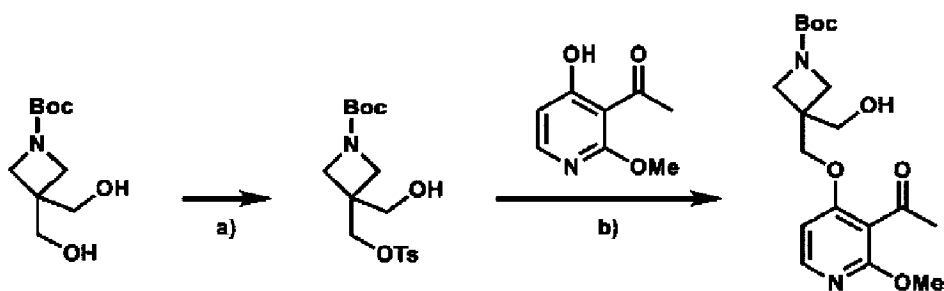
LC-MS;  $[M+H]^+$  355,2/Rt (минут) 0,886 (условия проведения измерений A)

[0290]

Справочный пример 2.

Третбутил 3-[[3-ацетил-2-метоксипиридин-4-ил)окси]метил}-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 37]



Справочный пример 2

[0291]

а) Получение третбутил 3-(гидроксиметил)-3-[[4-метилбензол-1-сульфонил)окси]метил]азетидин-1-карбоксилата

Пиридин (5,60 мл), триметиламина гидрохлорид (0,13 г) и паратолуолсульфонилхлорид (1,45 г) добавляли к раствору третбутил 3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (1,50 г) в метиленхлориде (20,0 мл) при 0°C, и

смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Добавляли насыщенный солевой раствор для гашения реакционного раствора, и смесь затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении с получением названного соединения (2,30 г). Полученный остаток использовали в последующей реакции без очистки.

LC-MS;  $[M+H]^+$  372,1/Rt (минут) 0,928 (условия проведения измерений А)  
[0292]

в) Получение третбутил 3-{{(3-ацетил-2-метоксипиридин-4-ил)окси}метил}-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (справочный пример 2)

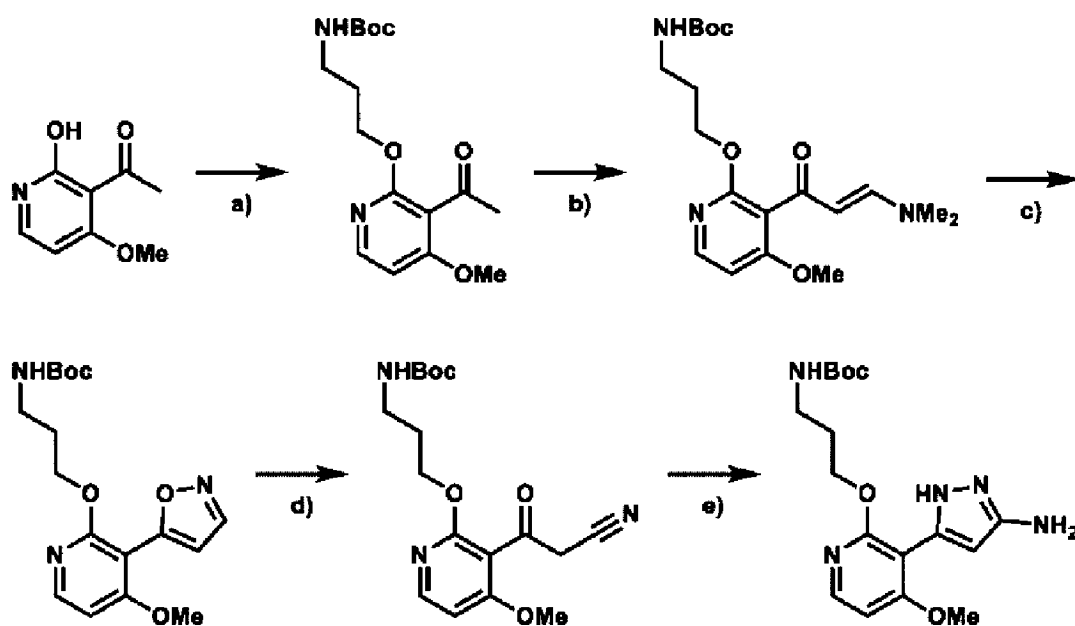
1-(4-гидрокси-2-метокси-3-пиридинил)этанон (1,00 г) и карбонат цезия (7,80 г) добавляли к раствору третбутил 3-(гидроксиметил)-3-{{(4-метилбензол-1-сульфонил)окси}метил}азетидин-1-карбоксилата (2,30 г) в DMF (10,0 мл), и смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Насыщенный солевой раствор добавляли к реакционному раствору и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением соединения справочного примера 2 (1,01 г).

LC-MS;  $[M+H]^+$  367,3/Rt (минут) 0,796 (условия проведения измерений А)  
[0293]

### Справочный пример 3.

Третбутил(3-{{[3-(3-амино-1Н-пиразол-5-ил)-4-метоксипиридин-2-ил]окси}пропил}карбамат

[Химическая формула 38]



Справочный пример 3



[0294]

а) Получение третбутил {3-[(3-ацетил-4-метоксипиридин-2-ил)окси]пропил}карбамата

Карбонат цезия (7,80 г) и 3-(Вос-амино)пропилбромид (4,27 г) добавляли к раствору 1-(2-гидрокси-4-метоксипиридин-3-ил)этанона (2,00 г) в DMF (40,0 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Добавляли к реакционному раствору насыщенный солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (2,25 г).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 325,2/Rt (минут) 0,959 (условия проведения измерений А)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,06 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,55 (1H, д, J=6,0 Гц), 4,97 (1H, уш.с), 4,40 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,86 (3H, с,), 3,27-3,24 (2H, м,), 2,49 (3H, с,), 1,96-1,90 (2H, м,), 1,44 (9H, с,).

[0295]

б) Получение третбутил [3-({3-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-енил]-4-метоксипиридин-2-ил}окси)пропил]карбамата

N, N-диметилформамида диметилацеталь (10,0 мл) добавляли к раствору третбутил {3-[(3-ацетил-4-метоксипиридин-2-ил)окси]-пропил}карбамата (2,25 г) в DMF (10,0 мл). Смесь перемешивали в течение 24 часов при 115°C. После охлаждения реакционного раствора, растворитель испаряли при пониженном давлении с получением названного соединения (4,30 г) в виде неочищенного продукта. LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 380,3/Rt (минут) 0,722 (условия проведения измерений А)

[0296]

с) Получение третбутил(3-{[4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]окси}пропил)карбамата

Гидроксиамина гидрохлорид (5,49 г) добавляли к раствору третбутил [3-({3-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-енил]-4-метокси-пиридин-2-ил}окси)пропил]карбамата (4,30 г) в этаноле (30,0 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 65°C. После охлаждения реакционного раствора, реакционный раствор гасили путем добавления к водному насыщенному раствору бикарбоната натрия. Полученный водный раствор экстрагировали два раза этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,63 г).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 350,2/Rt (минут) 0,722 (условия проведения измерений А)

<sup>1</sup>H-ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,64 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,59 (1H, д, J=1,6 Гц), 4,87 (1H, уш.с), 4,45 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,92 (3H, с,), 3,28-3,24 (2H, м,), 1,99-1,93 (2H, м,), 1,44 (9H, с,).

[0297]

d) Получение третбутил(3-{{3-(цианоацетил)-4-метоксипиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата

Гидроксид калия (0,29 г) добавляли к раствору третбутил(3-{{4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата (1,63 г) в смеси этанола (20,0 мл) и воды (5,00 мл). Смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток гасили путем добавления насыщенного солевого раствора. Полученный водный раствор экстрагировали два раза этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,50g).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 350,2/Rt (минут) 0,872 (условия проведения измерений А)

<sup>1</sup>H-ЯМР(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8,14 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,59 (1H, д, J=6,0 Гц), 4,94 (1H, уш.с), 4,44 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,92 (3H, с.), 3,29-3,23 (2H, м.), 1,99-1,93 (2H, м.), 1,43 (9H, с.).

[0298]

e) Получение третбутил(3-{{3-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)-4-метоксипиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата (справочный пример 3)

Уксусную кислоту (3,28 мл) и моногидрат гидразина (2,78 мл) добавляли к раствору третбутил(3-{{3-(цианоацетил)-4-метоксипиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата (1,99 г) в этаноле (20,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 24 часов при 90°C. После охлаждения реакционного раствора, реакционный раствор гасили путем добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный водный раствор экстрагировали два раза хлороформом. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением соединения справочного примера 3 (1,60 г).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 364,0/Rt (минут) 0,684 (условия проведения измерений А)

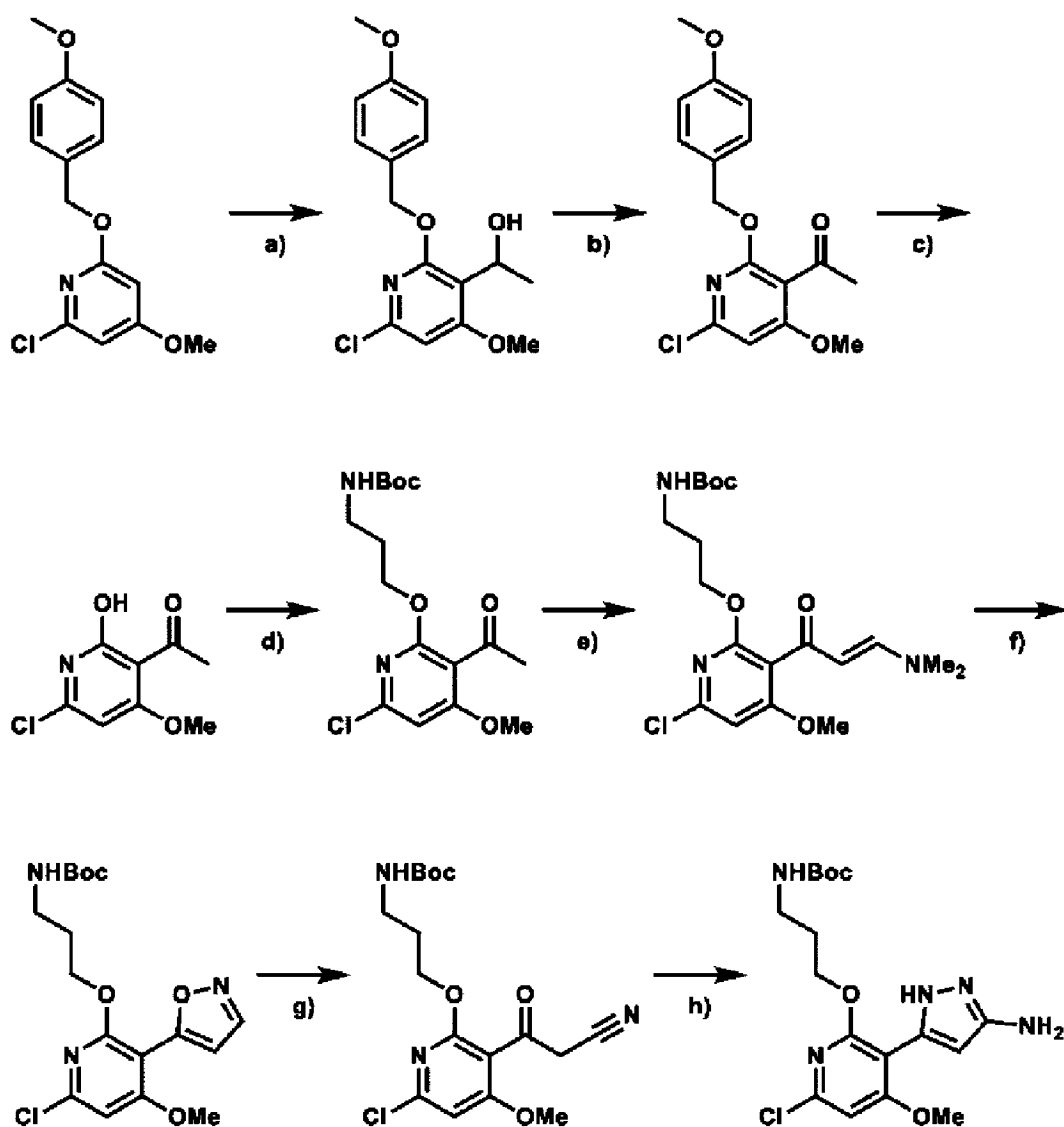
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 11,61-10,91 (1H, уш.с), 8,01 (1H, д, J=12,0 Гц), 6,93-6,89 (1H, м.), 6,84 (1H, д, J=6,0 Гц), 5,93 (1H, уш.с), 4,50 (1H, уш.с), 4,32 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,89 (3H, с.), 3,09-3,04 (2H, м.), 1,86-1,79 (2H, м.), 1,37 (9H, с.).

[0299]

Справочный пример 4.

Третбутил(3-{{3-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)-6-хлор-4-метокси-пиридин-2-ил}окси}пропил)карбамат

[Химическая формула 39]



Справочный пример 4

[0300]

а) Получение 1-{6-хлор-4-метокси-2-[(4-метоксифенил)метокси]-пиридин-3-ил}этан-1-ола

Раствор 2-хлор-4-метокси-6-[(4-метоксибензил)окси]пиридина (10,0 г) в THF (100 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли 2,8 моль/л н-бутиллитий (15,3 мл), и смесь перемешивали в течение 3 часов при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли ацетамид (6,30 мл), и смесь перемешивали в течение 6 часов при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Гасили реакционный раствор путем добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (4,25 г).

LC-MS;  $[M+H]^+$  324,2/Rt (минут) 1,118 (условия проведения измерений A)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,36 (2H, д,  $J=8,8$  Гц), 6,89 (2H, д,  $J=8,8$  Гц), 6,55 (1H, с.), 5,32 (2H, с.), 5,16-5,11 (1H, м.), 3,85 (3H, с.), 3,80 (3H, с.), 3,30 (1H, с.), 1,41 (3H, д,  $J=6,8$  Гц).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165,2, 159,6, 147,6, 130,1, 128,6, 114,1, 112,6, 101,8, 68,7, 62,9, 56,3, 55,4, 23,1.

[0301]

б) Получение 1-{6-хлор-4-метокси-2-[(4-метоксифенил)метокси]-пиридин-3-ил}этан-1-она

Реагент Десса-Мартина (6,19 г) добавляли к раствору 1-{6-хлор-4-метокси-2-[(4-метоксифенил)метокси]пиридин-3-ил}этан-1-ола (3,15 г) в метиленхлориде (100 мл). Смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Гасили реакционный раствор путем добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный водный раствор экстрагировали два раза этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (2,50 г).

LC-MS;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  322,2/Rt (минут) 1,081 (условия проведения измерений А)

[0302]

с) Получение 1-(6-хлор-2-гидрокси-4-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она

Добавляли TFA (6,00 мл) к раствору 1-{6-хлор-4-метокси-2-[(4-метоксифенил)метокси]пиридин-3-ил}этан-1-она (2,50 г) в метиленхлориде (30,0 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (2,00 г).

LC-MS;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  202,1/Rt (минут) 0,773 (условия проведения измерений А)

[0303]

д) Получение третбутил {3-[(3-ацетил-6-хлор-4-метоксипиридин-2-ил)окси]пропил}карбамата

Карбонат цезия (9,70 г) и 3-(Вос-амино)пропилбромид (5,63 г) добавляли к раствору 1-(6-хлор-2-гидрокси-4-метоксипиридин-3-ил)-этан-1-она (3,00 г) в DMF (50,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Добавляли к реакционному раствору насыщенный солевой раствор, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,01 г).

LC-MS;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  359,3/Rt (минут) 1,123 (условия проведения измерений А)

[0304]

е) Получение третбутил [3-({6-хлор-3-[(2E)-3-(диметиламино)-проп-2-енил]-4-метоксипиридин-2-ил}окси)пропил]карбамата

N, N-диметилформамида диметилацеталь (3,00 мл) добавляли к раствору третбутил

{3-[(3-ацетил-6-хлор-4-метоксипиридин-2-ил)-окси]пропил}карбамата (840 мг) в DMF (10,0 мл). Смесь перемешивали в течение 24 часов при 115°C. После охлаждения реакционного раствора, испаряли растворитель из реакционного раствора при пониженном давлении с получением названного соединения (0,97 г) в виде неочищенного продукта.

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 414,4/Rt (минут) 0,944 (условия проведения измерений А)  
[0305]

f) Получение третбутил(3-{{6-хлор-4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата

Гидроксиамина гидрохлорид (1,70 г) добавляли к раствору третбутил [3-{{6-хлор-3-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-енил]-4-метоксипиридин-2-ил}окси}пропил]карбамата (0,97 г) в этаноле (30,0 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 65°C. После охлаждения реакционного раствора, гасили реакционный раствор путем добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный водный раствор экстрагировали два раза этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (677 мг).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 384,3/Rt (минут) 1,132 (условия проведения измерений А)  
[0306]

g) Получение третбутил(3-{{6-хлор-3-(цианоацетил)-4-метокси-пиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата

Гидроксид калия (100 мг) добавляли к раствору третбутил(3-{{6-хлор-4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил}окси}пропил)-карбамата (677 мг) в смеси этанола (20,0 мл) и воды (5,00 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Гасили остаток путем добавления насыщенного солевого раствора. Полученный водный раствор экстрагировали два раза этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (470 мг).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 384,3/Rt (минут) 1,064 (условия проведения измерений А)  
[0307]

h) Получение третбутил(3-{{3-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)-6-хлор-4-метоксипиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата (справочный пример 4) Уксусную кислоту (0,71 мл) и моногидрат гидразина (0,77 мл) добавляли к раствору третбутил(3-{{6-хлор-3-(цианоацетил)-4-метоксипиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата (470 мг) в этаноле (20,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 24 часов при 90°C. После охлаждения реакционного раствора, гасили реакционный раствор путем добавления водного

насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный водный раствор экстрагировали два раза хлороформом. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением соединения справочного примера 4 (350 мг).

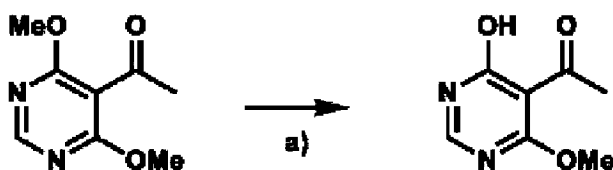
LC-MS;  $[M+H]^+$  398,3/Rt (минут) 0,911 (условия проведения измерений А)

[0308]

Справочный пример 5.

1-(4-Гидрокси-6-метоксипиримидин-5-ил)этан-1-он

[Химическая формула 40]



Справочный пример 5

[0309]

а) Получение 1-(4-гидрокси-6-метоксипиримидин-5-ил)этан-1-она

Раствор трибромида бора в дихлорметане (1,0 моль/л, 54,9 мл) добавляли к раствору 1-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)этан-1-она (2,00 г) в дихлорметане (30,0 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 3 часов при  $-50^{\circ}\text{C}$  или ниже. Гасили реакционный раствор путем добавления насыщенного солевого раствора, и затем экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/хлороформ) с получением названного соединения (220 мг).

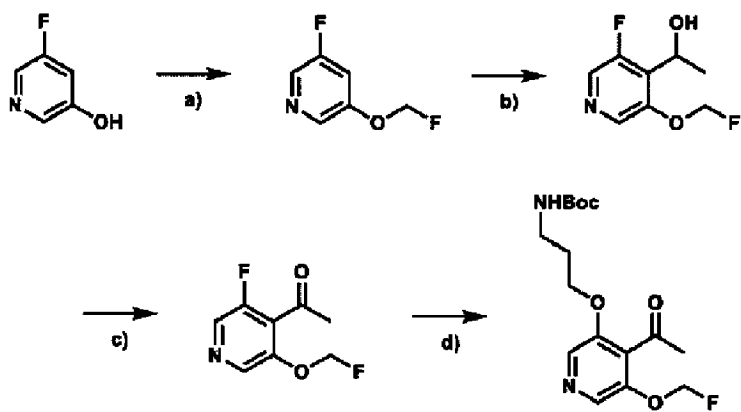
LC-MS;  $[M+H]^+$  169,1/Rt (минут) 0,367 (условия проведения измерений А)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14,31 (1H, уш.с), 8,36 (1H, с.), 4,10 (3H, с.), 2,65 (3H, с.).

[0310]

Справочный пример 6.

Третбутил(3-{[4-ацетил-5-(фторметокси)пиримидин-3-ил]окси}-пропил)карбамат

[Химическая формула 41]



Справочный пример 6

[0311]

а) Получение 3-фтор-5-(фторметокси)пиридина

Карбонат цезия (4,32 г) и фторметил 4-метилбензолсульфонат (2,17 г) добавляли к раствору 5-фторпиридин-3-ола (1,00 г) в DMF (30,0 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали и перемешивали в течение 8 часов при 80°C. Добавляли к реакционному раствору воду, и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (538 мг).

LC-MS;  $[M+H]^+$  146,0/Rt (минут) 0,574 (условия проведения измерений А)

[0312]

б) Получение 1-[3-фтор-5-(фторметокси)пиридин-4-ил]этан-1-ола

Раствор N, N-диизопропилэтиламина (0,687 мл) в THF (15 мл) охлаждали до -78°C и добавляли н-бутиллитий (1,58 моль/л, 3,05 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C. Реакционный раствор охлаждали снова охлаждали до -78°C и добавляли 3-фтор-5-(фторметокси)пиридин (538 мг). После перемешивания в течение 1 часа, добавляли ацетальдегид (0,419 мл). Реакционный раствор постепенно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем к реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (475 мг).

LC-MS;  $[M+H]^+$  190,1/Rt (минут) 0,494 (условия проведения измерений А)

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,30 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,26 (1H, с,), 5,85 (1H, дд, J=6,7, 3,1 Гц), 5,71 (1H, дд, J=7,2, 3,2 Гц), 5,31-5,22 (1H, м,), 2,60 (1H, дд, J=9,8, 1,8 Гц), 1,59 (3H, д, J=6,7 Гц).

[0313]

с) Получение 1-[3-фтор-5-(фторметокси)пиридин-4-ил]этан-1-она

Раствор 1-[3-фтор-5-(фторметокси)пиридин-4-ил]этан-1-ола (475 мг) в дихлорметане (10,0 мл) охлаждали с помощью льда, и добавляли реагент Десса-Мартина

(1,60 г). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли водный раствор тиосульфата натрия и водный насыщенный раствор бикарбоната натрия, и экстрагировали хлороформом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (407 мг).

LC-MS;  $[M+H]^+$  188,0/Rt (минут) 0,618 (условия проведения измерений А)

[0314]

d) Получение третбутил(3-{[4-ацетил-5-(фторметокси)пиридин-3-ил]окси}пропил)карбамата

К раствору 1-[3-фтор-5-(фторметокси)пиридин-4-ил]этан-1-она (407 мг) в DMF (10,0 мл) добавляли третбутил(3-гидроксипропил)карбамат (762 мг) и карбонат цезия (1,42 г), и смесь нагревали и перемешивали в течение 8 часов при 80°C. К реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (67 мг).

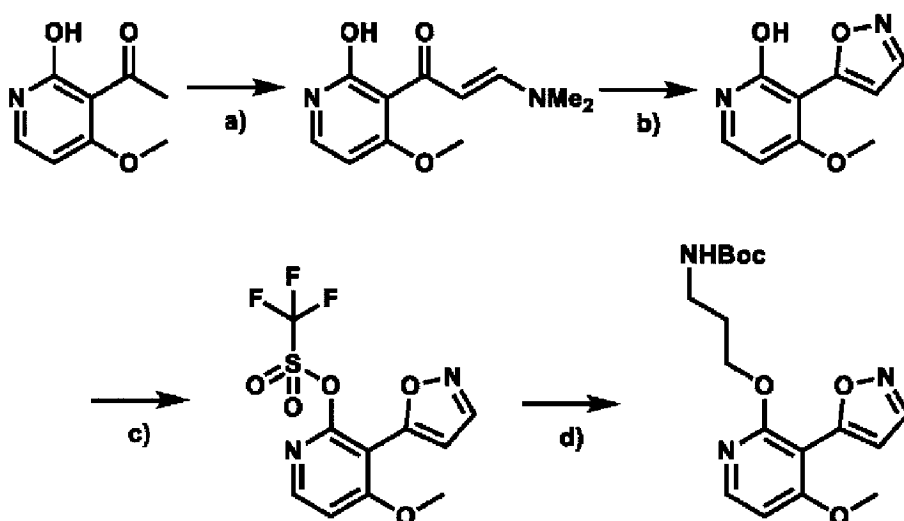
LC-MS;  $[M+H]^+$  343,2/Rt (минут) 0,832 (условия проведения измерений А)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,22 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,16 (1H, с.), 5,68 (2H, д, J=53,6 Гц), 4,70 (1H, уш.с), 4,15 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,32-3,21 (2H, м.), 2,50 (3H, с.), 2,00-1,93 (2H, м.), 1,41 (9H, с.).

[0315]

Справочный пример 7.

Третбутил(3-{[4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]-окси}пропил)карбамат  
[Химическая формула 42]



Справочный пример 7

[0316]



а) Получение (2E)-3-(диметиламино)-1-(2-гидрокси-4-метокси-пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она

Трет-бутоксис(диметиламино)метан (5,21 г) добавляли к смеси 1-(2-гидрокси-4-метоксипиридин-3-ил)этанона (2,50 г) и толуола (6,23 мл). Смесь нагревали и перемешивали в течение 6 часов при 55°C. После охлаждения смеси, добавляли по каплям толуол (18,6 мл). Полученные кристаллы собирали фильтрацией и промывали толуолом. Кристаллы сушили под вакуумом с получением названного соединения (2,87 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осажденные из смеси этанол/толуол кристаллы промывали смесью этанол/толуол и сушили под вакуумом с получением второй порции (0,20 г) названного соединения.

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 223,1/Rt (минут) 1,564

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 11,25 (1H, уш.с), 7,39 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,11 (1H, уш.с), 6,21 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,00 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,73 (3H, с.), 3,00 (3H, уш.с), 2,75 (3H, уш.с).

[0317]

б) Получение 4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ола Гидроксиамина гидрохлорид (1,56 г) добавляли к смеси (2E)-3-(диметиламино)-1-(2-гидрокси-4-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (2,50 г) и этанола (37,5 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (37,5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении до достижения массы 28,5 г. Затем еще добавляли воду (9,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C. Полученные кристаллы собирали фильтрацией, промывали холодной водлой и сушили под вакуумом с получением названного соединения (1,53 г).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 193,1/Rt (минут) 0,928

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 11,83 (1H, уш.с), 8,51 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,61 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,83 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,38 (1H, д, J=7,3 Гц), 3,93 (3H, с.).

[0318]

с) Получение 4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил трифторметансульфоната

Добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (2,16 г) к смеси 4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ола (1,23 г) и пиридина (6,1 мл) при 0°C. Реакционную смесь подогревали и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям воду (16 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 часов при 0°C. Полученные кристаллы собирали фильтрацией, промывали смесью вода/пиридин смесь и затем водой, и сушили под вакуумом с получением названного соединения (1,91 г).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 325,0/Rt (минут) 4,781

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,32 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,01 (1H, д, J=6,1 Гц), 6,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,00 (3H, с.).

[0319]

д) Получение третбутил(3-{[4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)-пиридин-2-

ил]окси}пропил)карбамата

Диизопропилэтиламин (72 мг) добавляли к смеси 4-метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил трифторметансульфоната (50 мг), третбутил(3-гидроксипропил)карбамата (54 мг), 4,5-бис(дифенил-фосфино)-9,9-диметилксантена (18 мг), аддукта трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) с хлороформом (16 мг) и толуола (1,5 мл). Смесь нагревали и перемешивали в течение 4 часов при 100°C. После охлаждения реакционной смеси, нерастворимое вещество отфильтровали на целите, и смесь промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (30 мг).

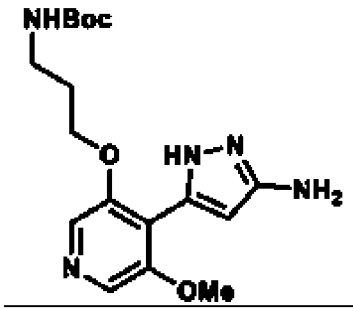
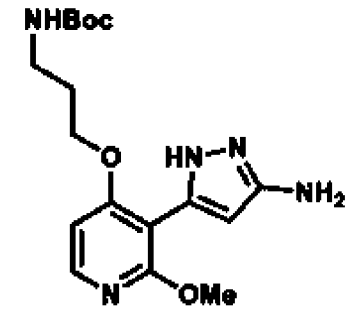
LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 350,2/Rt (минут) 4,647

[0320]

Справочные примеры 8-41.

Представленные в следующих таблицах соединения из справочных примеров 8-41 получали методом, аналогичным методу, описанному в справочных примерах 1-7, используя соответствующее исходное соединение.

Таблица 1-1

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS;[M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
8		364,3/0,724	A
9		364,3/0,722	A

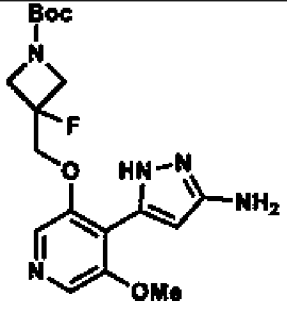
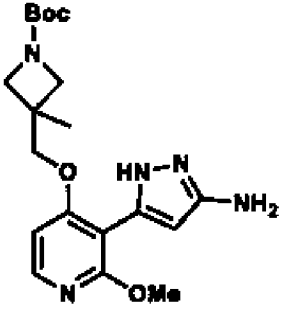
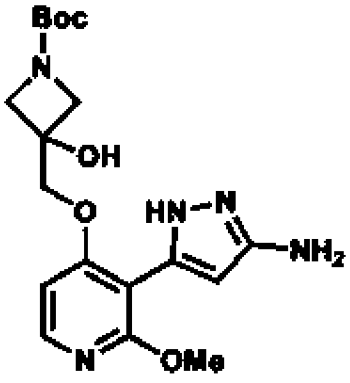
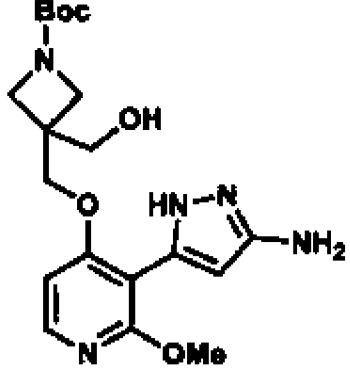
10		394,3/0,660	A
11		390,6/0,714	A

Таблица 1-2

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
12		392,4/0,632	A
13		406,4/0,658	A

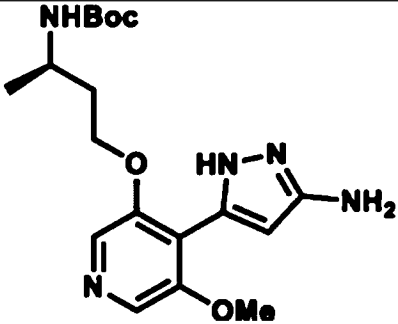
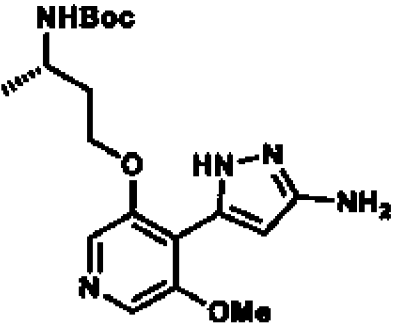
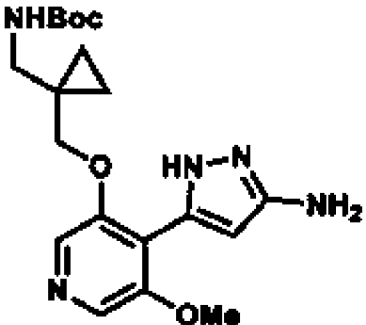
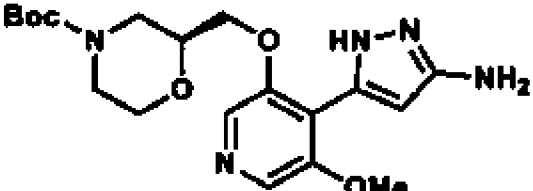
14		378,3/0,610	A
15		378,3/0,616	A

Таблица 1-3

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
16		390,3/0,633	A
17		406,3/0,624	A

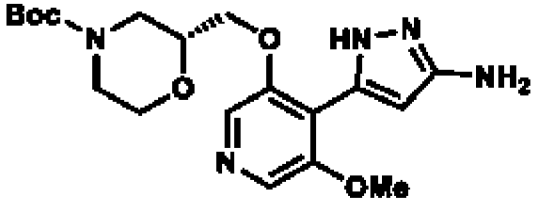
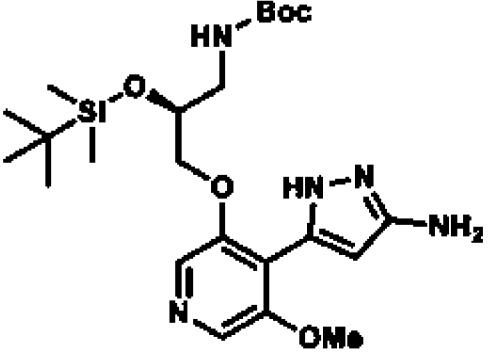
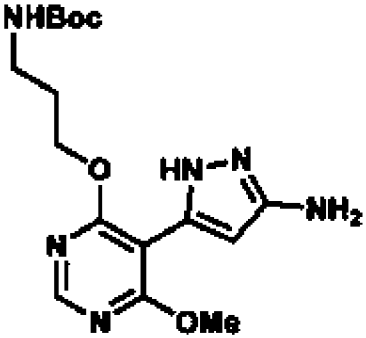
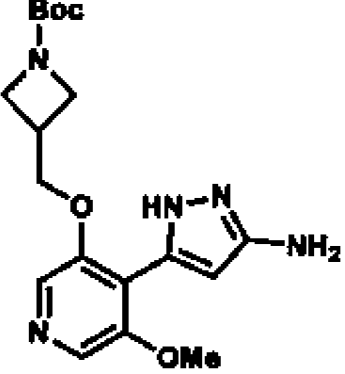
18		406,4/0,638	A
19		494,5/0,981	A
20		365,3/0,678	A

Таблица 1-4

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
21		376,3/0,611	A

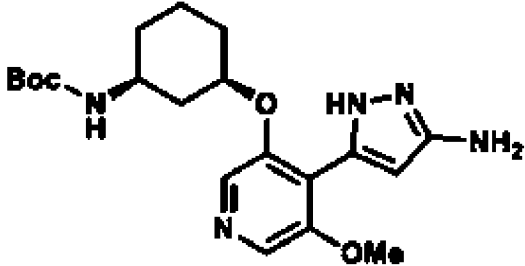
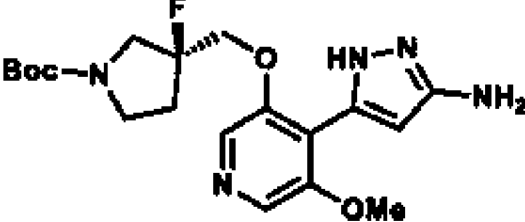
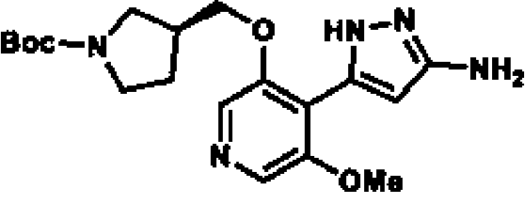
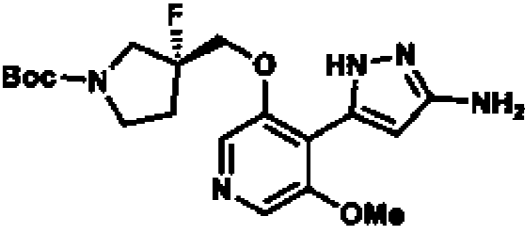
22		404,4/0,688	A
23		408,3/0,687	A
24		390,3/0,674	A
25		408,3/0,698	A

Таблица 1-5

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	--	------------------------------

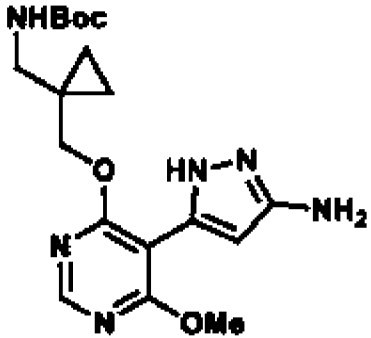
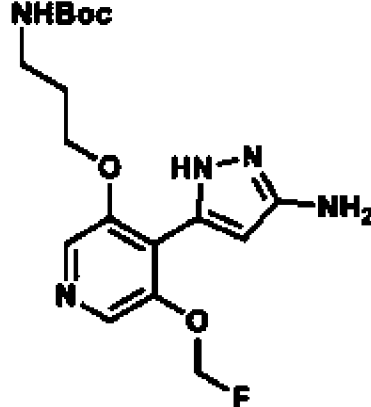
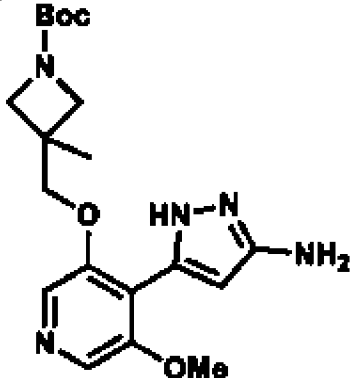
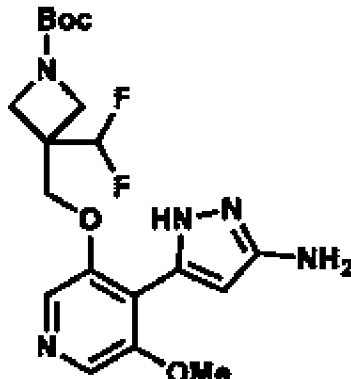
26		391,3/0,777	A
27		382,3/0,666	A
28		390,3/0,660	A
29		426,3/0,721	A

Таблица 1-6

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	--	------------------------------

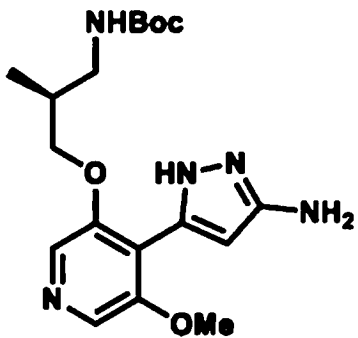
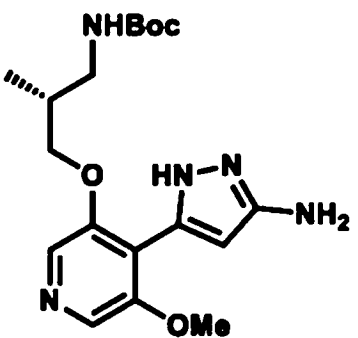
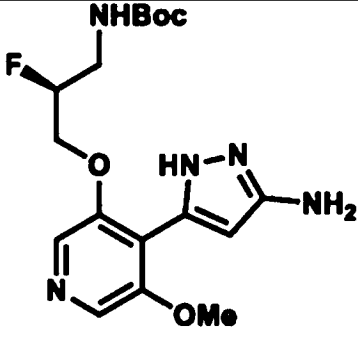
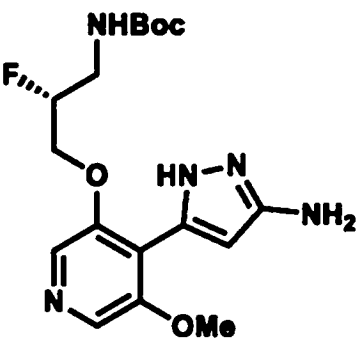
30		378,1/1,174	C
31		378,1/1,175	C
32		382,1/1,155	C
33		382,1/1,154	C

Таблица 1-7

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений



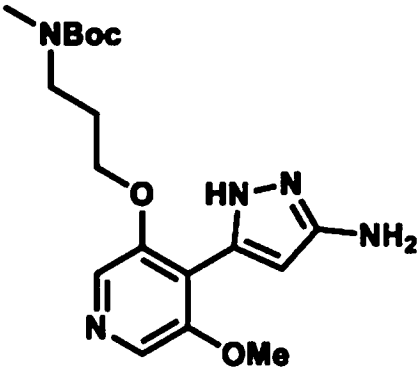
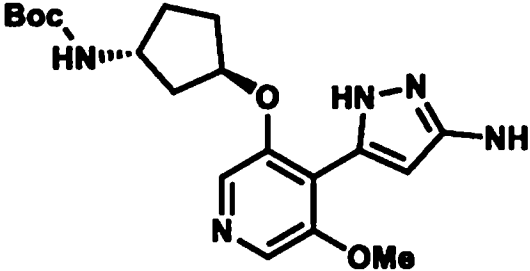
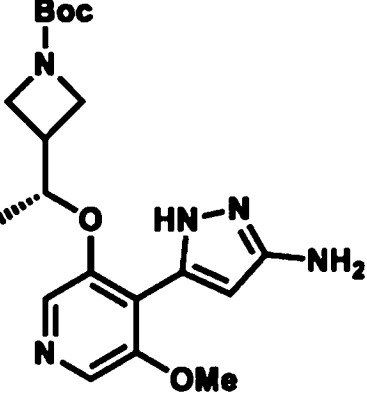
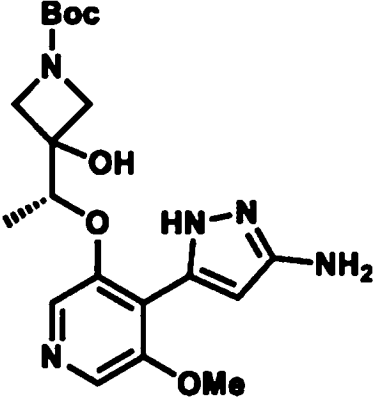
34		378,1/1,194	C
35		390,1/1,177	C
36		390,1/1,222	C
37		406,0/1,142	C

Таблица 1-8

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	---	------------------------------

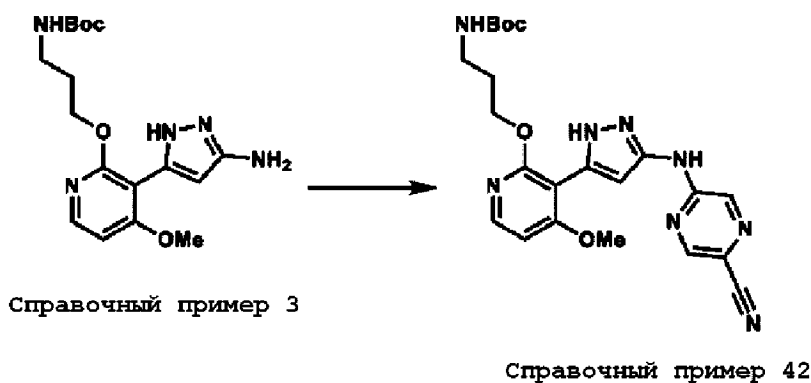
		(минуты)	
38		404/1,290	C
39		402/1,228	C
40		390/1,344	C
41		390/1,315	C

[0321]

Справочный пример 42.

Третбутил {3-[(3-{3-[(5-цианопиразин-2-ил)амино]-1H-пиразол-5-ил}-4-метоксипиридин-2-ил)окси]пропил} карбамат

[Химическая формула 43]



[0322]

4-Этилморфолин (1,00 мл) и 5-хлорпиразин-2-карбонитрил (461 мг) добавляли к раствору третбутил(3-{{3-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)-4-метоксипиридин-2-ил}окси}пропил)карбамата (600 мг) в DMSO (10,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 12 часов при 80°C. К реакционному раствору добавляли насыщенный солевой раствор, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,01 г).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 467,3/Rt (минут) 0,885 (условия проведения измерений А)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12,4 (1H, с.), 10,7 (1H, с.), 8,61 (1H, с.), 8,50 (1H, уш.с), 8,07 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,06 (1H, уш.с), 6,90 (1H, д, J=6,0 Гц), 4,34 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,93 (3H, с.), 3,14-3,08 (2H, м.), 1,87-1,84 (2H, м.), 1,35 (9H, с.).

[0323]

Справочные примеры 43-78.

Представленные в следующих таблицах соединения из справочных примеров 43-78 получали методом, аналогичным методу, описанному в справочном примере 42, используя соответствующее исходное соединение.

Таблица 2-1

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений

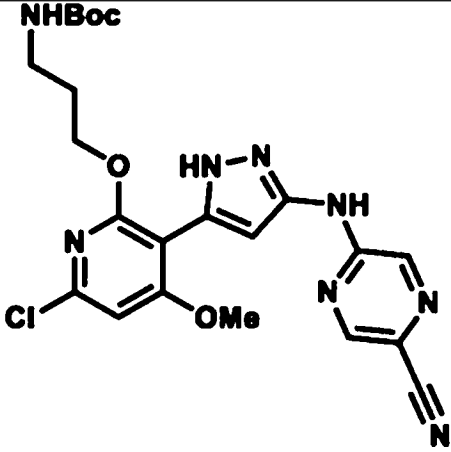
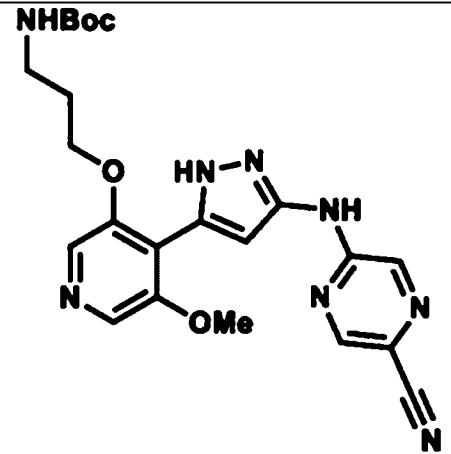
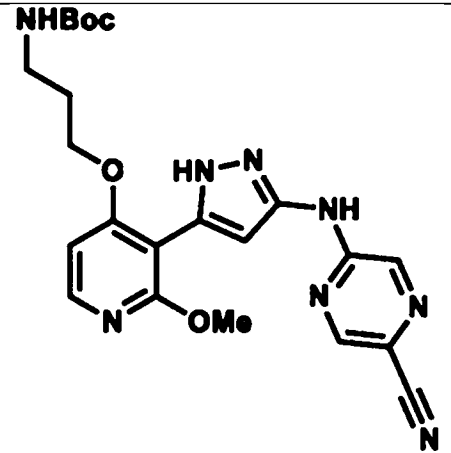
43		501,4/1,123	A
44		467,3/0,898	A
45		467,3/0,885	A

Таблица 2-2

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	---	------------------------------

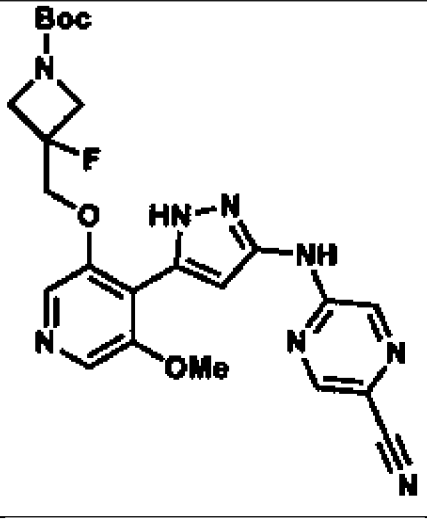
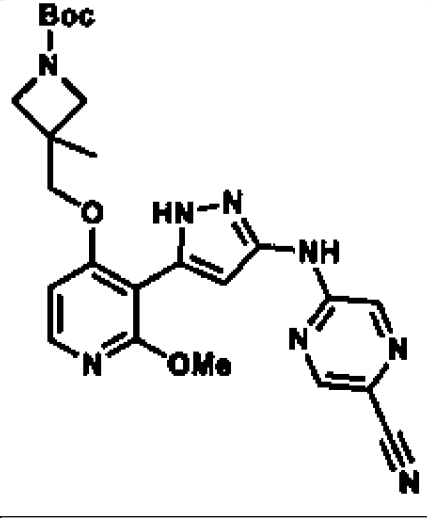
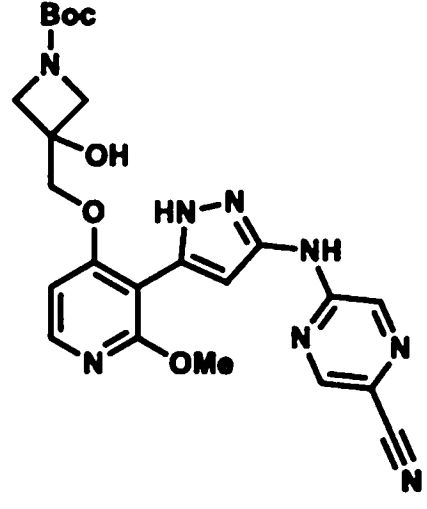
46		497,3/0,853	A
47		493,4/0,972	A
48		495,4/0,849	A

Таблица 2-3

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	---	------------------------------

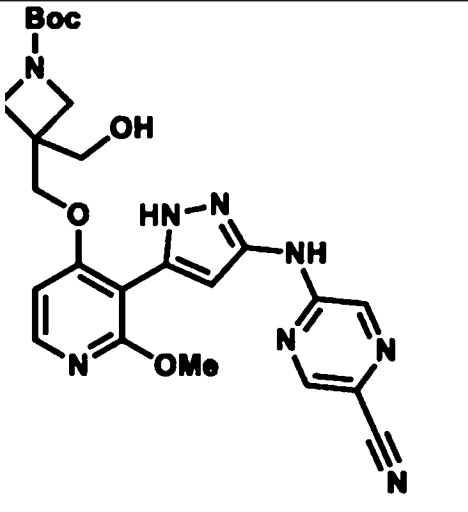
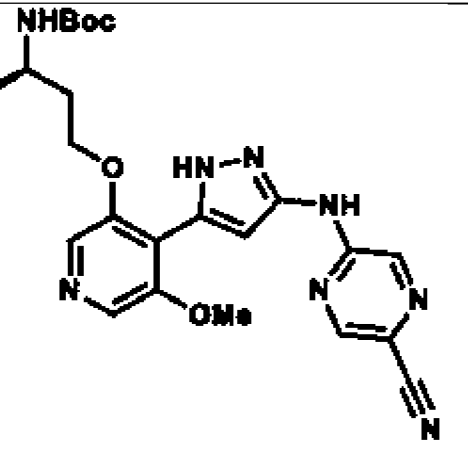
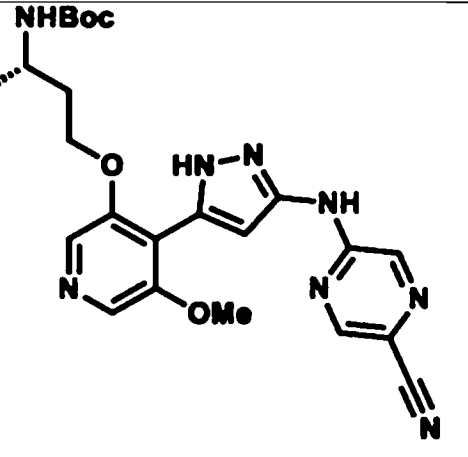
49		509,4/0,846	A
50		481,4/0,826	A
51		481,4/0,827	A

Таблица 2-4

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	--	------------------------------

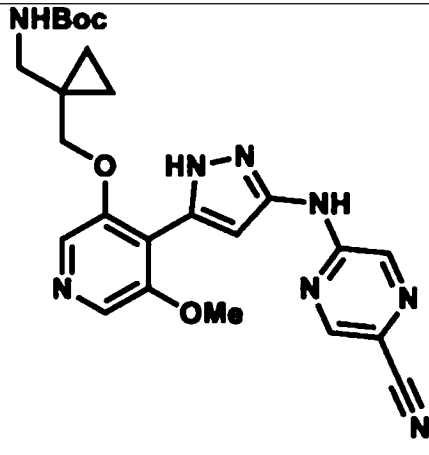
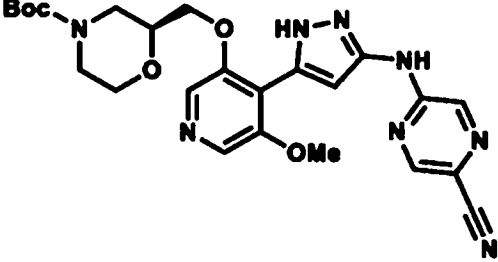
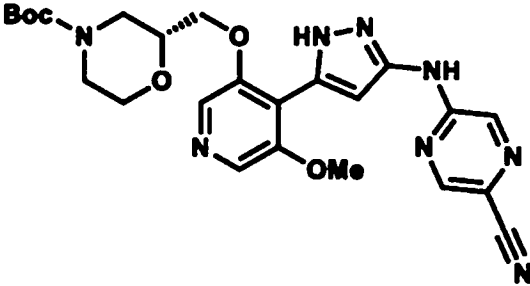
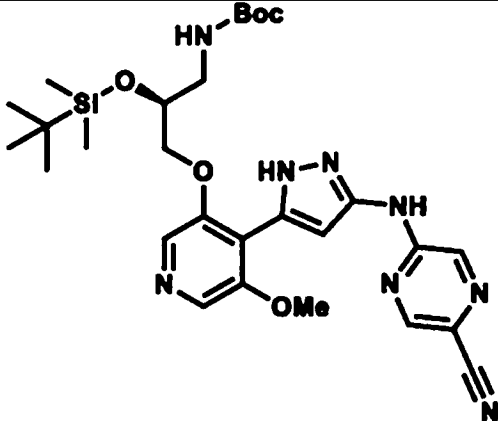
52		494,4/0,828	A
53		509,4/0,839	A
54		509,4/0,835	A
55		597,5/1,154	A

Таблица 2-5

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время	Условия проведения
-------------------	---------------------	------------------------------------	--------------------

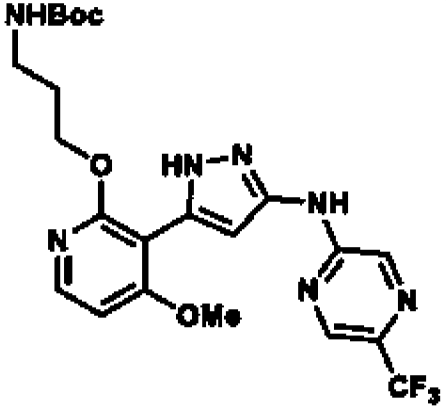
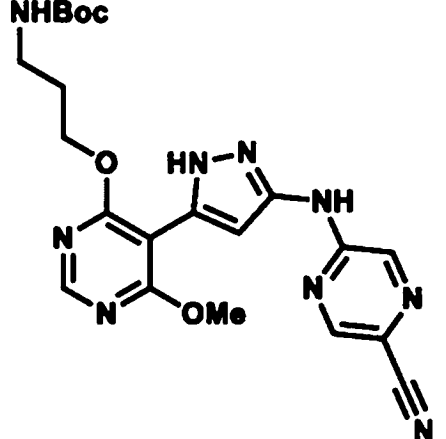
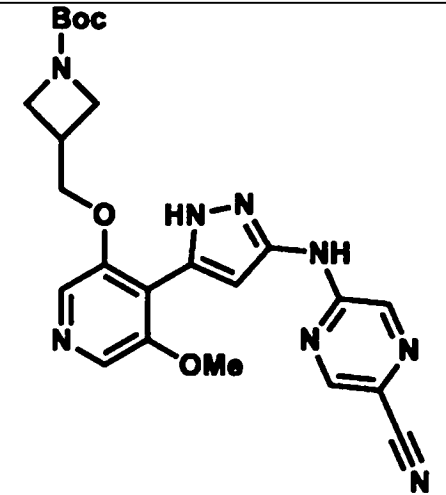
		удерживания (минуты)	измерений
56		510,4/1,017	A
57		468,4/0,927	A
58		479,4/0,819	A

Таблица 2-6

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений



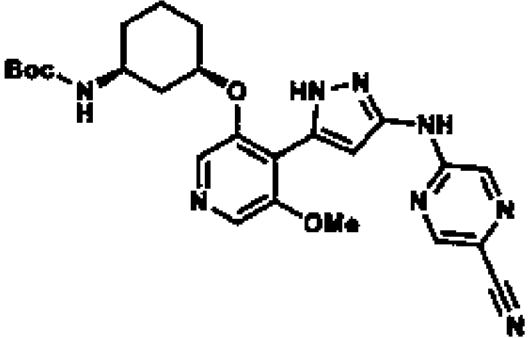
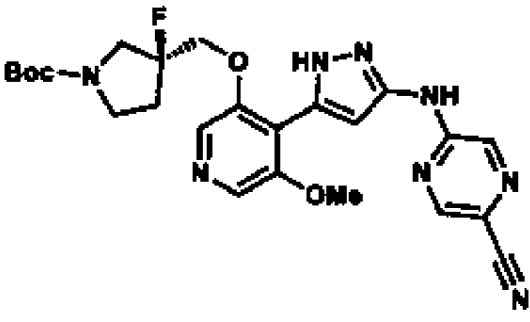
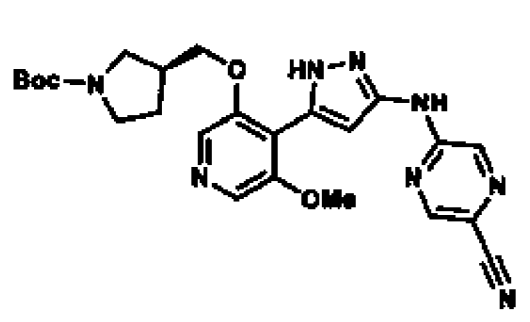
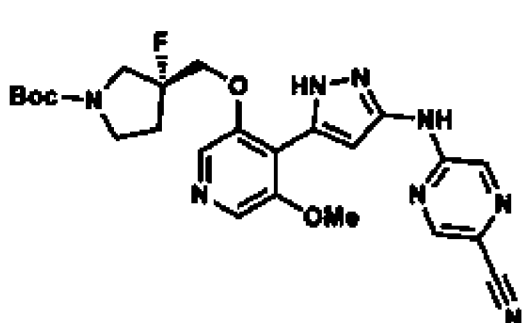
59		507,4/0,872	A
60		511,4/0,851	A
61		493,4/0,869	A
62		511,4/0,859	A

Таблица 2-7

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	--	------------------------------

		(минуты)	
63		494,4/0,984	A
64		485,4/0,846	A
65		493,4/0,863	A

Таблица 2-8

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений

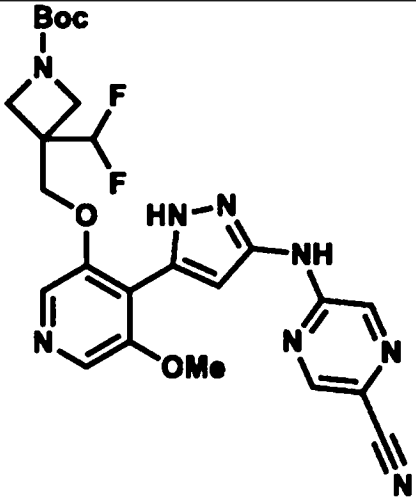
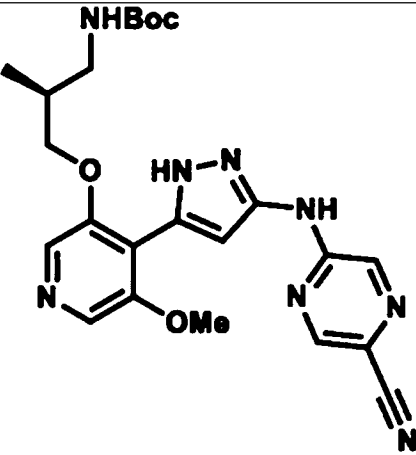
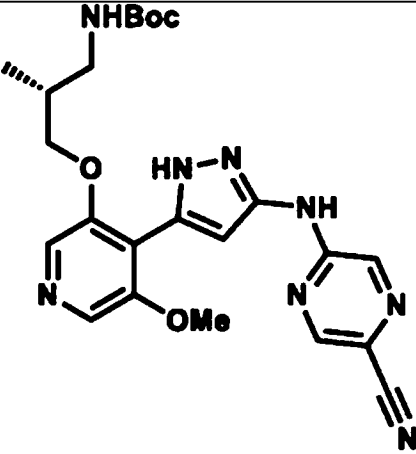
66		529,4/0,889	A
67		481,5/0,865	A
68		481,5/0,857	A

Таблица 2-9

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	---	------------------------------

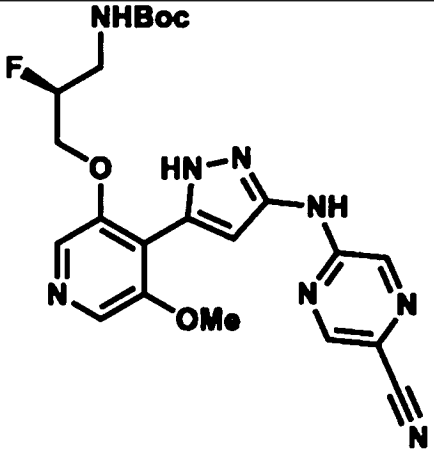
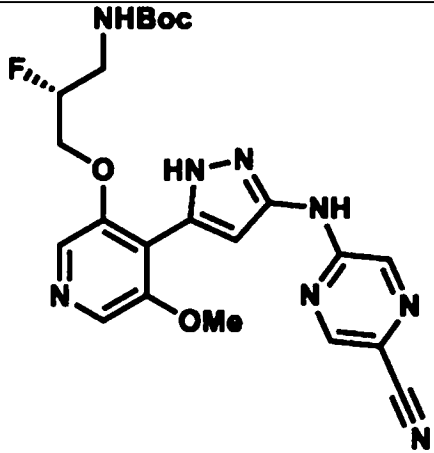
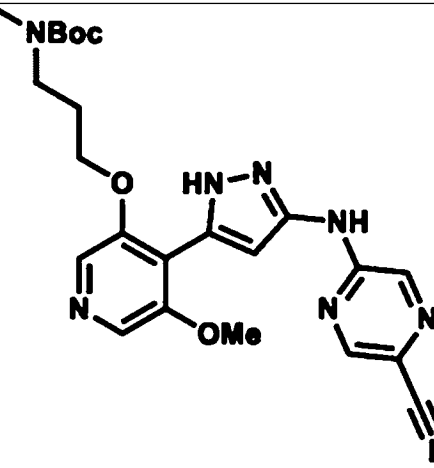
69		485,4/0,836	A
70		485,4/0,814	A
71		481,4/0,848	A

Таблица 2-10

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	--	------------------------------

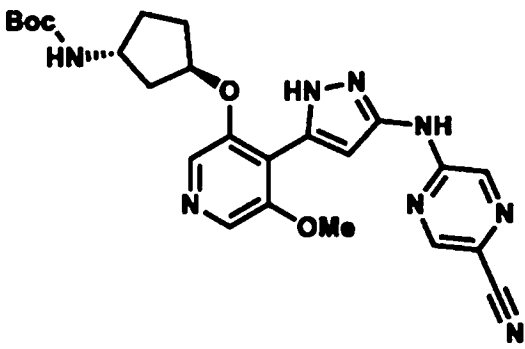
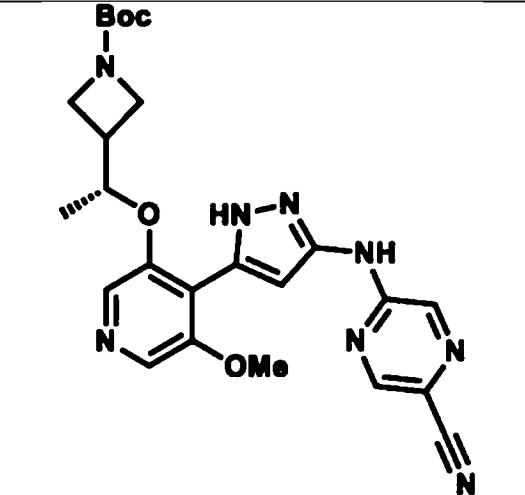
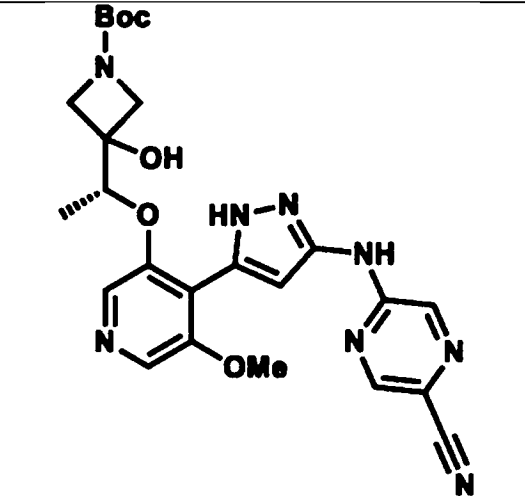
72		493,4/0,850	A
73		493,4/0,851	A
74		509,4/0,803	A

Таблица 2-11

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений
-------------------	---------------------	--	------------------------------

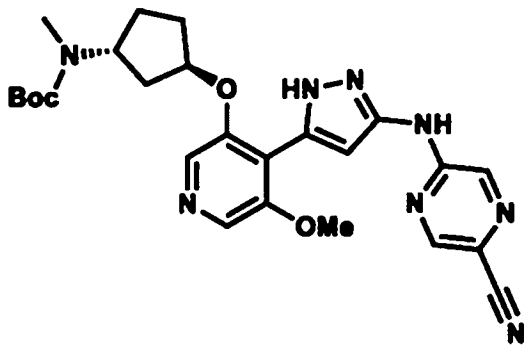
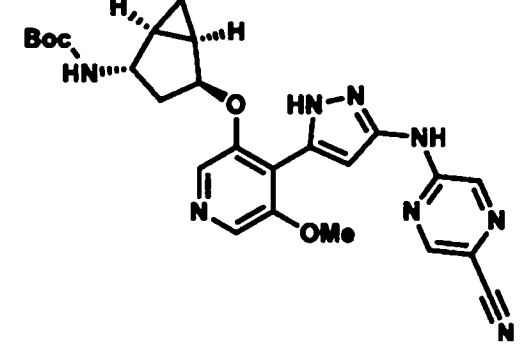
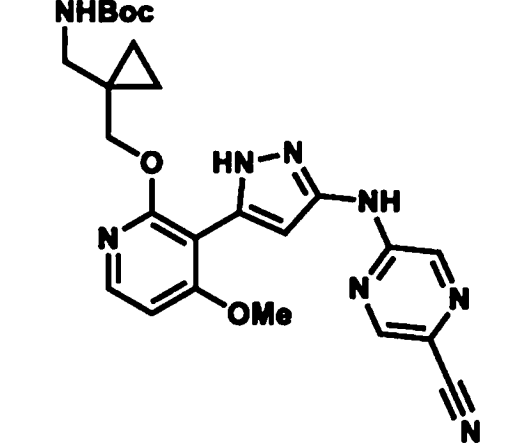
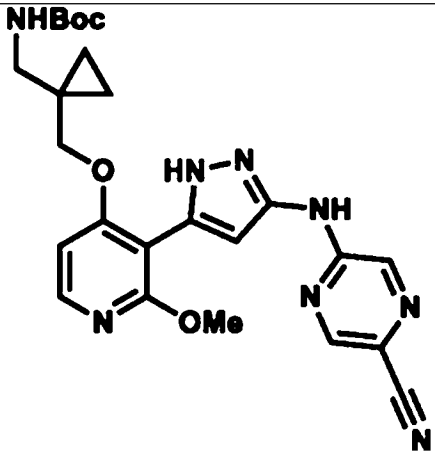
75		507,5/0,928	A
76		505,5/0,892	A
77		493,4/0,955	A

Таблица 2-12

Справочный пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)	Условия проведения измерений

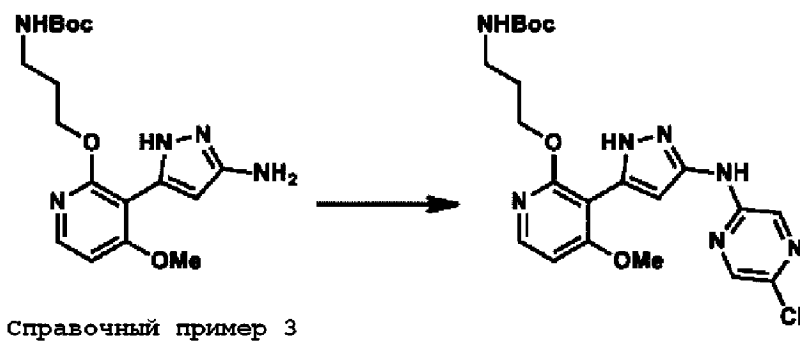
78		493,5/0,943	A
----	---	-------------	---

[0324]

Справочный пример 79.

Третбутил {3-[(3-{3-[(5-хлорпипразин-2-ил)амино]-1H-пиразол-5-ил}-4-метоксипиридин-2-ил)окси]пропил} карбамат

[Химическая формула 44]



Справочный пример 3

Справочный пример 79

[0325]

2,5-Дихлорпипразин (32,9 мкл), трис(дибензилиденацетон)-дипалладий(0) (15,1 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (19,1 мг) и карбонат цезия (108 мг) добавляли к раствору третбутил(3-[(3-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)-4-метоксипиридин-2-ил)окси]пропил)-карбамата (60 мг) в 1,4-диоксане (825 мкл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 150°C при воздействии микроволнового излучения. К реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения.

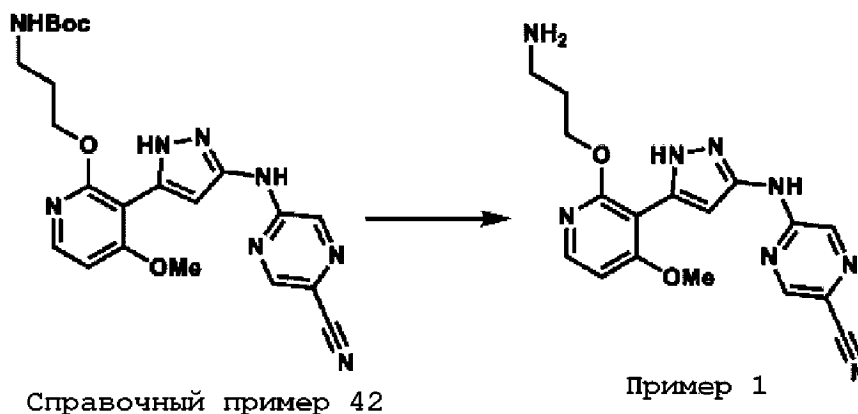
LC-MS;  $[M+H]^+$  476,3/Rt (минут) 0,969 (условия проведения измерений A)

[0326]

Пример 1.

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пипразин-2-карбонитрил

[Химическая формула 45]



[0327]

TFA (2,00 мл) добавляли к раствору полученного в справочном примере 42 третбутил {3-[(3-{3-[(5-цианопиразин-2-ил)амино]-1H-пиразол-5-ил}-4-метоксипиридин-2-ил)-окси]пропил}карбамата (200 мг) в метиленхлориде (20,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (этилацетат/метанол) с получением соединения примера 1 (112 мг).

LC-MS;  $[M+H]^+$  367,2/Rt (минут) 0,671 (условия проведения измерений А)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 8,65 (1H, с.), 8,50 (1H, уш.с), 8,06 (1H, д,  $J=6,4$  Гц), 7,04 (1H, уш.с), 6,89 (1H, д,  $J=6,4$  Гц), 4,41 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,92 (3H, с.), 2,75 (1H, т,  $J=6,8$  Гц), 1,85-1,76 (2H, м.).

[0328]

### Примеры 2-38.

Представленные в следующих таблицах соединения из примеров 2-38 получали методом, аналогичным методу, описанному в примере 1, используя соответствующее исходное соединение

Таблица 3-1

Пример	Структурная формула	LC-MS; $[M+H]^+$ Время удерживания (минуты) $^1\text{H-NMR}$



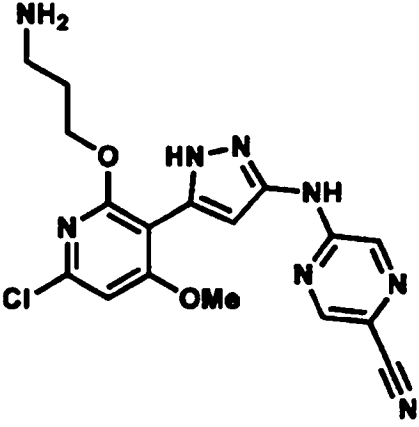
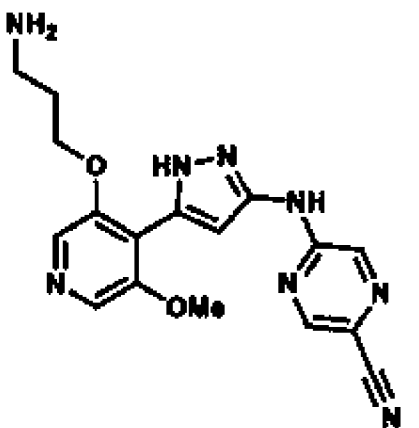
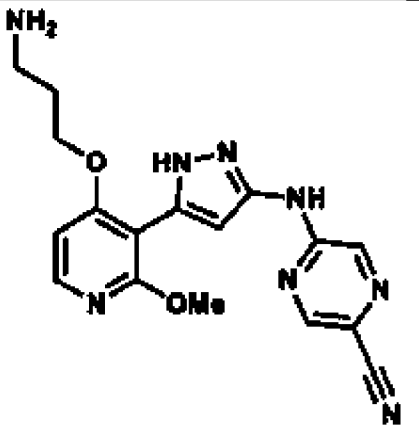
2		<p>401,3/0,6 3 6</p> <p>(Условия проведения измерений А)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,65(1H, с), 8,48 (1H, уш.с), 7,05-6,99 (2H, м), 4,38 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,96 (3H, с), 2,75 (1H, т, J=6,0 Гц), 1,85-1,78 (2H, м).
3		<p>367,3/0,673</p> <p>(Условия проведения измерений А)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,67 (1H, с), 8,48 (1H, уш.с), 8,19 (2H, д, J=6,0 Гц), 7,22 (1H, уш.с), 4,28 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,98 (3H, с), 2,79 (2H, т, J=6,0 Гц), 1,89-1,85 (2H, м).
4		<p>367,3/0,610</p> <p>(Условия проведения измерений А)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,66 (1H, с), 8,49 (1H, уш.с), 8,05 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,07 (1H, уш.с), 6,91 (1H, д, J=5,6 Гц), 4,23 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,93 (3H, с), 3,33 (2H, уш.с), 2,77 (2H, т, J=6,0 Гц), 1,88-1,82 (2H, м).

Таблица 3-2

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
--------	---------------------	---

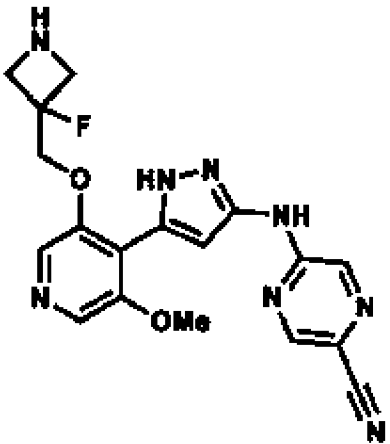
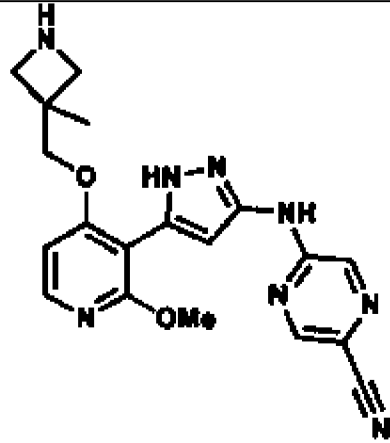
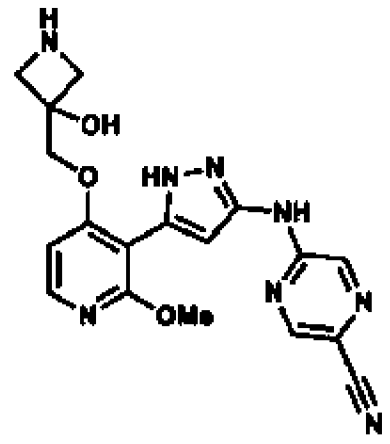
5		<p>397,3/0,528</p> <p>(Условия проведения измерений А)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 13,05 (1H, уш.с), 10,80 (1H, уш.с), 8,60 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,47 (1H, уш.с), 8,27 (1H, д, J=11,6 Гц), 7,21 (1H, уш.с), 4,55 (2H, д, J=18,8 Гц), 4,01 (3H, с), 3,76 (1H, дд, J=9,6, 20,8 Гц), 3,56 (2H, т, J=10,4, 12,8 Гц).</p>
6		<p>393,3/0,568</p> <p>(Условия проведения измерений А)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,62 (1H, с), 8,52 (1H, уш.с), 8,07 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,12 (1H, уш.с), 6,97 (1H, д, J=5,6 Гц), 4,17 (2H, с), 3,98 (3H, с), 3,52 (2H, д, J=8,0 Гц), 3,35 (2H, д, J=8,0 Гц), 1,23 (3H, с).</p>

Таблица 3-3

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
7		<p>395,3/0,544</p> <p>(Условия проведения измерений А)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 14,19 (1H, уш.с), 10,71 (1H, уш.с), 8,71 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,60 (1H, уш.с), 8,14 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,26 (1H, с), 7,07 (1H, д, J=6,0 Гц), 6,03 (1H, уш.с), 4,26 (2H, с), 4,05 (3H, с), 3,76 (2H, д, J=8,8 Гц), 3,48 (2H, д, J=8,4 Гц), 3,38 (1H, уш.с).</p>

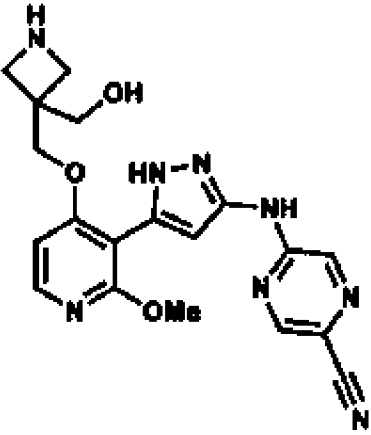
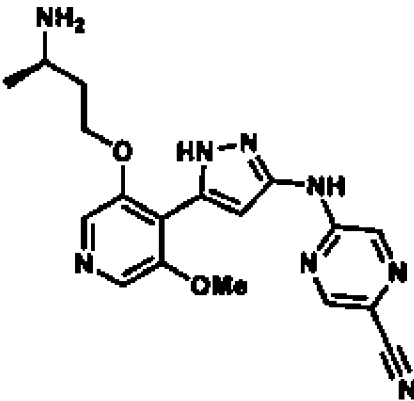
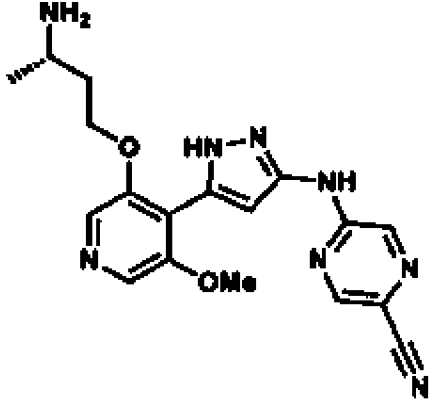
8		<p>409,3/0,545</p> <p>(Условия проведения измерений А)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 13,89 (1H, уш.с), 8,63 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,51 (1H, уш.с), 8,07 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,13 (1H, уш.с), 6,98 (1H, д, J=6,0 Гц), 4,93 (1H, уш.с), 4,28 (2H, с), 3,98 (3H, с), 3,61-3,56 (4H, м), 3,31-3,16 (2H, м).</p>
9		<p>381,3/0,497</p> <p>(Условия проведения измерений А)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,65 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,49 (1H, уш.с), 8,20 (2H, д, J=9,6 Гц), 7,19 (1H, уш.с), 4,34-4,22 (2H, м), 3,98 (3H, с), 3,06-3,01 (1H, м), 1,84-1,71 (2H, м), 1,03 (3H, д, J=6,8 Гц).</p>

Таблица 3-4

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
10		<p>381,3/0,546</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,55 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,39 (1H, уш.с), 8,10 (2H, д, J=10,0 Гц), 7,09 (1H, уш.с), 4,24-4,13 (2H, м), 3,88 (3H, с), 2,96-2,92 (1H, м), 1,88-1,61 (2H, м), 0,94 (3H, д, J=6,0 Гц)</p>

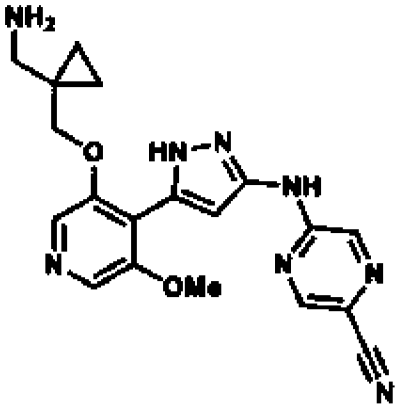
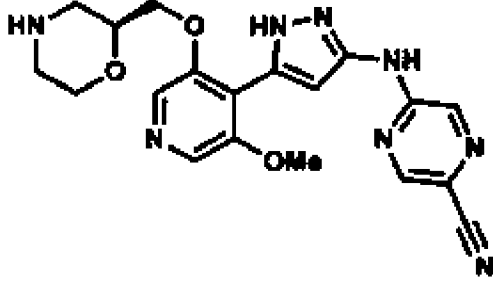
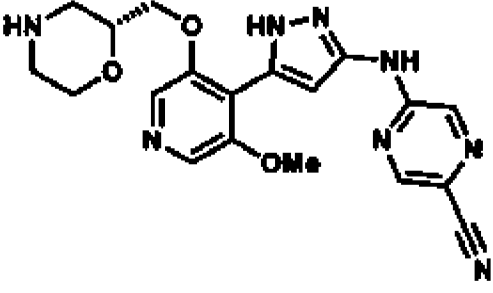
11		<p>393,3/0,594</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,63 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,49 (1H, уш.с), 8,17 (2H, д, J=11,6 Гц), 7,31 (1H, с), 4,13 (2H, с), 3,99 (3H, с), 2,72 (2H, с), 0,57- 0,50 (4H, м)</p>
12		<p>409,3/0,561</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12,58 (1H, с), 10,82 (1H, с), 8,71 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,47 (1H, уш.с), 8,20 (2H, д, J=3,6 Гц), 7,24 (1H, уш.с), 4,18 (2H, д, J=4,8 Гц), 3,99 (3H, с), 3,78-3,75 (2H, н), 3,52-3,46 (1H, м), 2,96-2,93 (1H, м), 2,70-2,56 (4H, м).</p>

Таблица 3-5

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
13		<p>409,3/0,497</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12,58 (1H, с), 10,82 (1H, с), 8,71 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,46 (1H, уш.с), 8,20 (2H, д, J=3,7 Гц), 7,23 (1H, уш.с), 4,18 (2H, д, J=4,9 Гц), 3,99 (3H, с), 3,83-3,76 (2H, м), 3,50 (1H, тд, J=10,8, 2,8 Гц), 2,95 (1H, дд, J=12,2, 1,8 Гц), 2,70-2,56 (3H, м).</p>

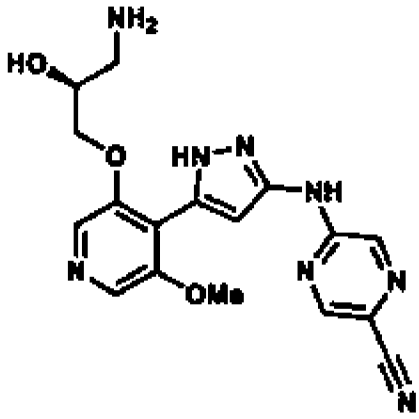
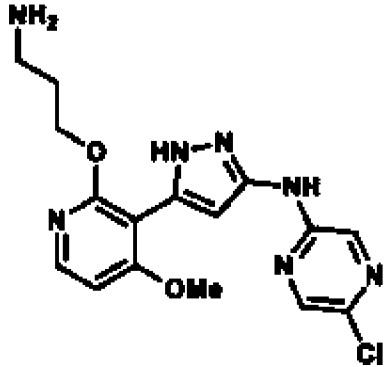
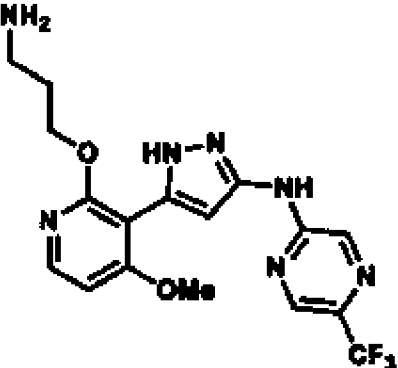
14		<p>383,2/0,452</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,74 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,56 (1H, уш.с), 8,29 (1H, с), 8,27 (1H, с), 7,30 (1H, уш.с), 4,30 (1H, дд, J<sub>gem</sub>=9,5, J=4,6 Гц), 4,22 (1H, дд, J<sub>gem</sub>=9,5, J=5,8 Гц), 4,05 (3H, с), 3,92-3,87 (1H, м), 2,82 (1H, дд, J<sub>gem</sub>=12,8, J=5,5 Гц), 2,76 (1H, дд, J<sub>gem</sub>=12,8, J=6,1 Гц).</p>
----	---	--

Таблица 3-6

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
15		<p>376/0,578</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,99 (1H, с), 8,51 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,31 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,12 (1H, д, J=6,1 Гц), 6,95 (1H, д, J=6,1 Гц), 6,91 (1H, с), 4,47 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,99 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=6,7 Гц), 1,92-1,85 (2H, м).</p>
16		<p>410/0,637</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,58 (1H, с), 8,55 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,05 (1H, с), 6,94 (1H, д, J=6,1 Гц), 4,57 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,07 (3H, с), 2,91 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,05 (2H, td, J = 9,6, 5,5 Гц).</p>

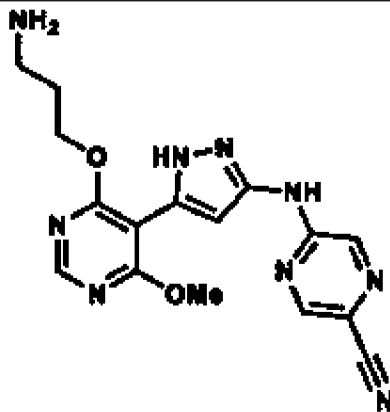
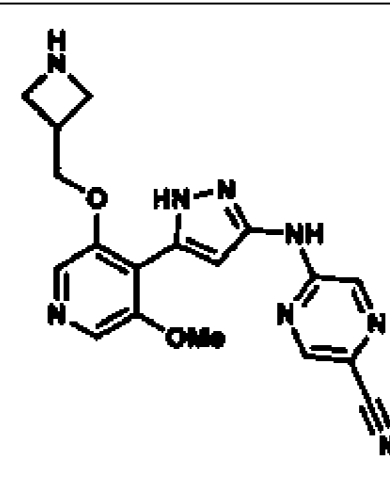
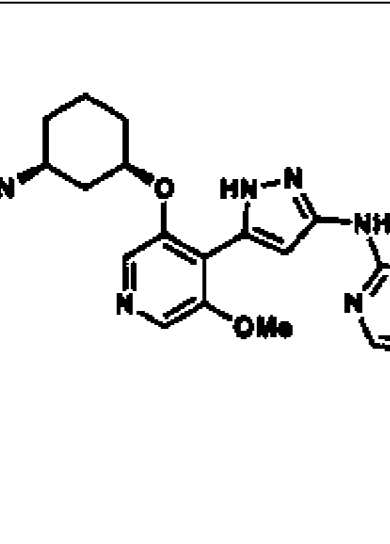
17		<p>368,2/0,558</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> , 65°C) $\delta$ : 8,61 (1H, s), 8,53 (1H, c), 8,44 (1H, c), 7,06 (1H, c), 4,55 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,05 (3H, c), 2,78 (2H, т, J=6,4 Гц), 1,90-1,84 (2H, м).
----	---	---

Таблица 3-7

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) $^1\text{H}$ -NMR
18		<p>379,2/0,525</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 14,25 (1H, уш.с), 8,64 OH, д, J=1,2 Гц), 8,50 (1H, уш.с), 8,24 (1H, c), 8,22 (1H, c), 7,29 (1H, уш.с), 4,39 (2H, д, J=3,7 Гц), 4,02 (3H, c), 3,85 (2H, т, J=7,9 Гц), 3,29 (2H, дд, J=7,6, 4,0 Гц), 2,98-2,92 (1H, м).
19		<p>407,3/0,597</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 8,65 (1H, c), 8,51 (1H, уш.с), 8,23 (1H, c), 8,15 (1H, c), 7,22 (1H, уш.с), 4,59 (1H, м), 3,97 (3H, c), 2,76 (1H, м), 2,16 (1H, д, J=11,6 Гц), 1,99 (1H, д, J=10,4 Гц), 1,79-1,67 (2H, м), 1,41-1,23 (3H, м), 1,11-1,03 (1H, м).

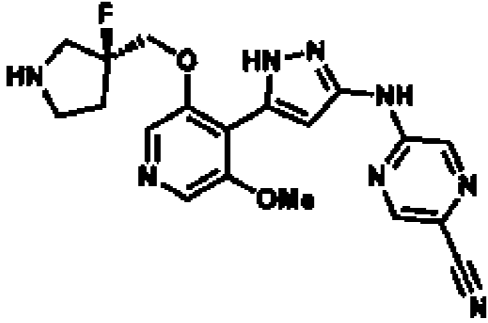
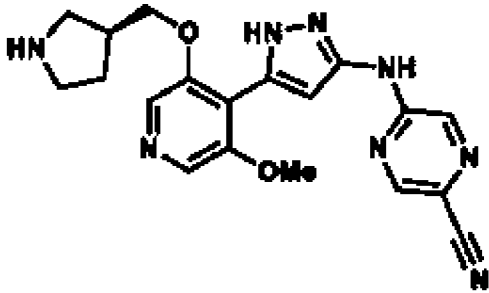
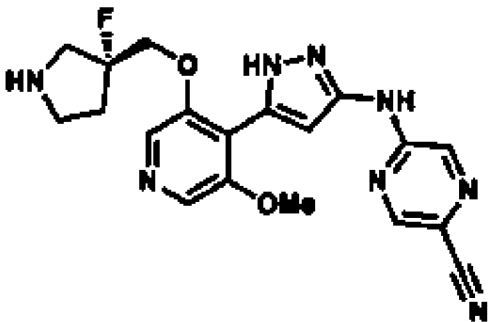
20		<p>411,3/0,562</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12,61 (1H, уш.с), 10,85 (1H, уш.с), 8,58 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,46 (1H, уш.с), 8,23 (1H, с), 8,22 (1H, с), 7,27 (1H, уш.с), 4,54-4,38 (2H, м), 4,00 (3H, с), 3,24-3,15 (1H, м), 3,03-2,93 (2H, м), 2,55-2,79 (1H, м), 2,12-1,87 (2H, м).
----	---	--

Таблица 3-8

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
21		<p>393,3/0,603</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 13,17 (1H, уш.с), 8,63 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,47 (1H, уш.с), 8,19 (1H, с), 8,18 (1H, с), 7,26 (1H, уш.с), 4,20 (1H, дд, J=9,2, 5,5 Гц), 4,09 (1H, дд, J=8,9, 6,4 Гц), 3,99 (3H, с), 2,98 (1H, дд, J=10,4, 7,3 Гц), 2,87 (1H, а), 2,76-2,70 (2H, м), 2,53 (1H, м), 1,92 (1H, м), 1,48 (1H, м).
22		<p>411,3/0,559</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12,61 (1H, уш.с), 10,85 (1H, уш.с), 8,57 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,45 (1H, уш.с), 8,23 (1H, с), 8,22 (1H, с), 7,27 (1H, уш.с), 4,54-4,38 (2H, м), 4,00 (3H, с), 3,24-3,15 (1H, м), 3,03-2,93 (2H, м), 2,85-2,79 (1H, м), 2,12-1,87 (2H, м).

		м).
--	--	-----

Таблица 3-9

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
23		3 9 4,3/0,594 (Условия проведения измерений) <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,64 (1H, с), 8,48 (1H, уш.с), 8,43 (1H, с), 7,24 (1H, уш.с), 4,40 (2H, с), 4,05 (3H, с), 2,72 (2H, с), 0,56 (4H, м)
24		385/0,570 (Условия проведения измерений) <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,48 (1H, с), 8,33 (1H, с), 8,27 (1H, с), 7,18 (1H, уш.с), 5,99 (2H, д, J=53,2 Гц), 4,30 (2H, т, J = 5,8 Гц), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 1,94-1,88 (2H, м).



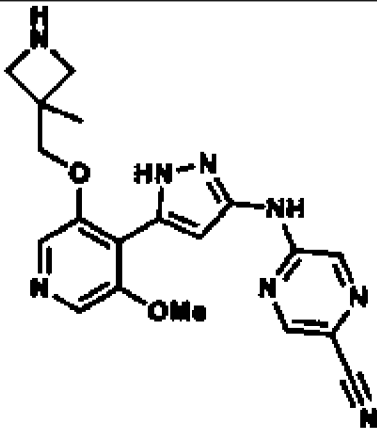
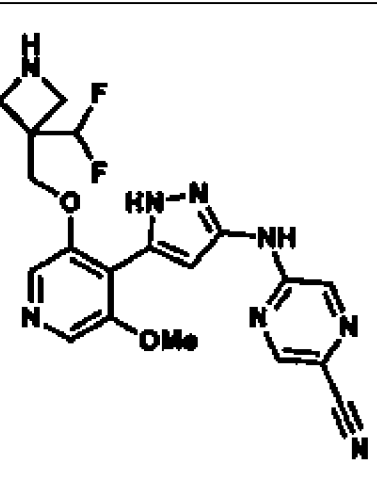
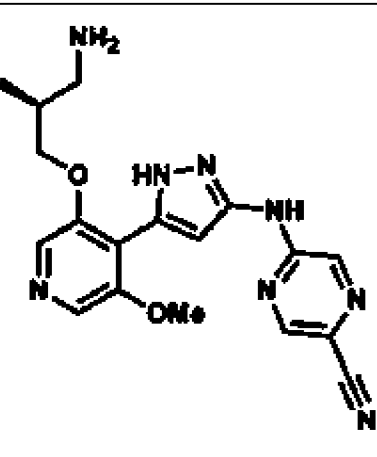
25		<p>393/0,573</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,59 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,47 (1H, уш.с), 8,21 (1H, с), 8,19 (1H, с), 7,27 (1H, уш.с), 4,18 (2H, с), 3,99 (3H, с), 3,51 (2H, д, J=7,9 Гц), 3,35 (2H, д, J=7,9 Гц), 1,20 (3H, с).</p>
----	---	---

Таблица 3-10

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
26		<p>429/0,567</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 10,78 (1H, уш.с), 8,61 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,49 (1H, уш.с), 8,30 (1H, с), 8,26 (1H, с), 7,21 (1H, с), 6,27 (1H, т, J=56,4 Гц), 4,48 (2H, с), 4,02 (3H, с), 3,80 (2H, д, J=8,5 Гц), 3,35 (2H, д, J=8,5 Гц).</p>
27		<p>381/0,622</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,63 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,46 (1H, уш.с), 8,21 (1H, с), 8,19 (1H, с), 7,26 (1H, уш.с), 4,19-4,07 (2H, м), 3,98 (3H, с), 2,67 (2H, д, J=6,1 Гц), 2,02-1,90 (1H, м), 1,01 (3H, д, J=6,1 Гц).</p>

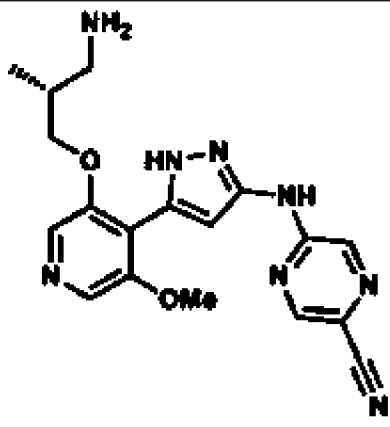
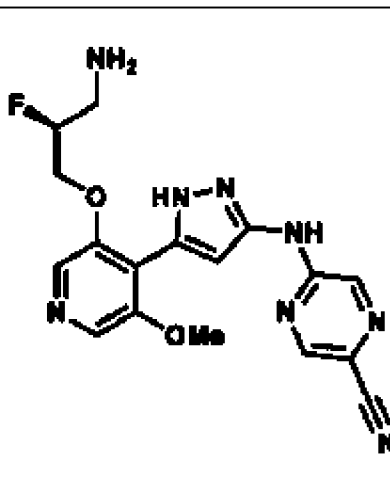
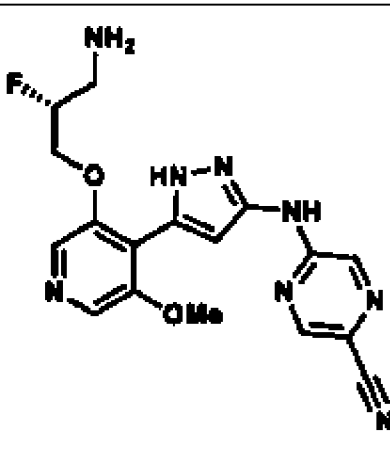
28		<p>381/0,573</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D6) δ: 8,63 (1H, с), 8,46 (1H, уш.с), 8,20 (1H, с), 8,19 (1H, с), 7,26 (1H, уш.с), 4,18-4,07 (2H, м), 3,98 (3H, с), 2,66 (2H, д, J=6,1 Гц), 2,01-1,91 (1H, м), 1,01 (3H, д, J=7,3 Гц).</p>
----	---	--

Таблица 3-11

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
28		<p>385/0,543</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D6) δ: 10,81 (1H, уш.с), 8,65 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,48 (1H, уш.с), 8,22 (2H, с), 7,22 (1H, уш.с), 4,92-4,72 (1H, м), 4,54-4,33 (2H, м), 3,99 (3H, с), 2,95 (1H, д, J=6,1 Гц), 2,90 (1H, дд, J=5,8, 1,5 Гц).</p>
30		<p>385/0,548</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D6) δ: 8,65 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,48 (1H, уш.с), 8,22 (2H, с), 7,22 (1H, уш.с), 4,93-4,71 (1H, м), 4,53-4,33 (2H, м), 3,99 (3H, с), 2,95 (1H, д, J=6,1 Гц), 2,90 (1H, дд, J=5,8, 1,5 Гц).</p>

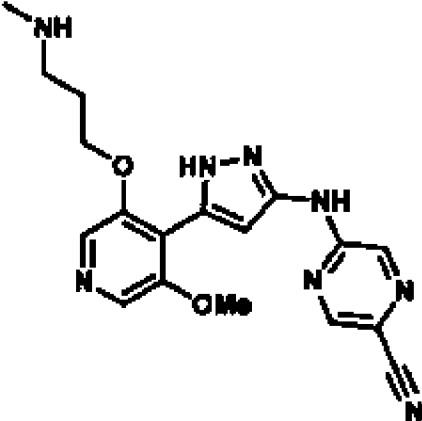
31		<p>381/0,527</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,66 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,50 (1H, уш.с), 8,19 (2H, с), 7,24 (1H, уш.с), 4,28,(2H, т, J=5,8 Гц), 3,99,(3H, с), 2,69 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,31 (3H, с), 1,98-1,89 (2H, м).</p>
----	---	--

Таблица 3-12

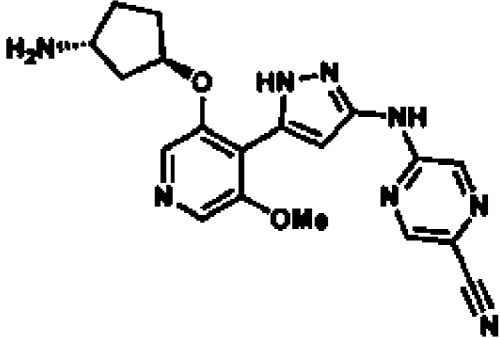
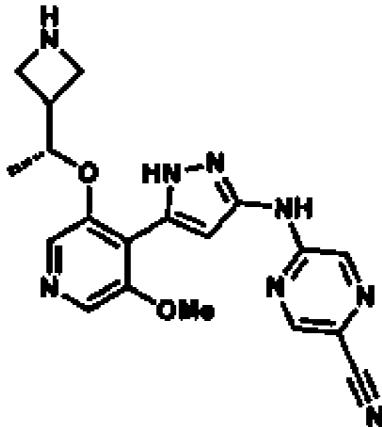
Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
32		<p>393/0,576</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12,52 (1H, уш.с), 8,66 (1H, д, J - 1,2 Гц), 8,47 (1H, уш.с), 8,15 (1H, с), 8,13 (1H, с), 7,24 (1H, уш.с), 5,15-5,07 (1H, м), 3,98 (3H, с), 3,56-3,47 (1H, м), 2,30-2,18 (1H, м), 2,08-1,90 (2H, м), 1,78-1,64 (2H, м), 1,38-1,26 (1H, м).</p>
33		<p>393/0,608</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,65 (1H, д, J=1.2 Гц), 8,51 (1H, уш.с), 8,25 (1H, с), 8,18 (1H, с), 7,18 (1H, уш.с), 5,02-4,92 (1H, м), 3,99 (3H, с), 3,83-3,77 (2H, м), 3,39-3,35 (1H, м), 3,20-3,14 (1H, м), 2,82-2,72 (1H, м), 1,23 (3H, д, J=6,1 Гц).</p>

Таблица 3-13

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты)
--------	---------------------	---

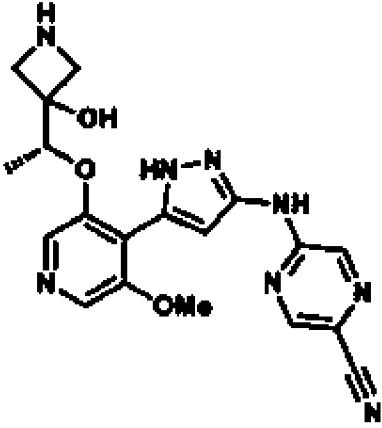
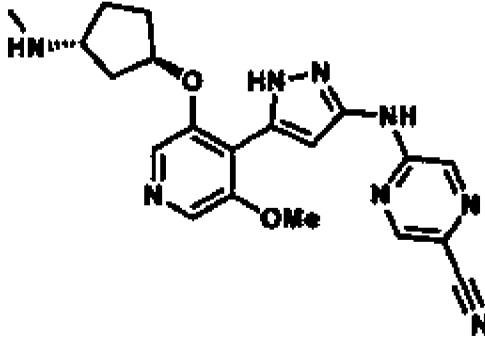
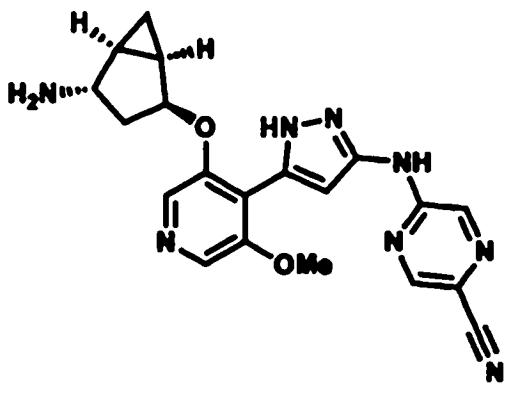
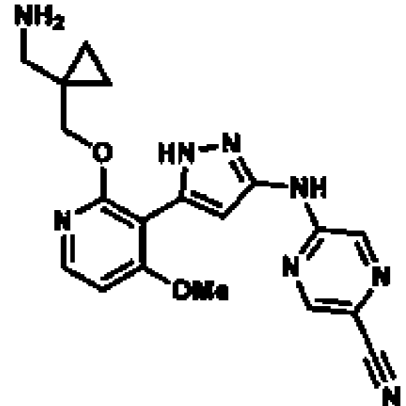
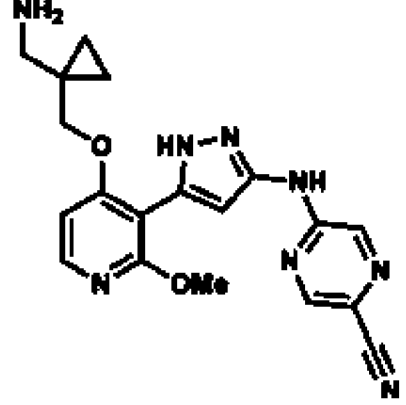
		<sup>1</sup> H-NMR
34		<p>409/0,626</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D6) δ: 10,65 (1H, уш.с), 8,65 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,52 (1H, уш.с), 8,26 (1H, с), 8,19 (1H, с), 7,20 (1H, уш.с), 5,98 (1H, уш.с), 4,80 (1H, д, J=6,1 Гц), 4,77 (1H, д, J=6,1 Гц), 4,00 (3H, с), 3,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 3,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 3,52 (1H, д, J=8,5 Гц), 3,35 (1H, д, J=8,5 Гц), 1,26 (3H, д, J=6,1 Гц).</p>
35		<p>407/0,642</p> <p>(Условия проведения измерений)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D6) δ: 12,52 (1H, уш.с), 8,63 (1H, с), 8,48 (1H, уш.с), 8,15 (1H, с), 8,14 (1H, с), 7,23 (1H, уш.с), 5,12-5,05 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,19-3,11 (1H, м), 2,20 (3H, с), 2,19-2,09 (1H, м), 2,08-1,99 (1H, м), 1,99 1,89 (1H, м), 1,82-1,71 (2H, м), 1,47-1,36 (1H, м).</p>

Таблица 3-14

Пример	Структурная формула	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> Время удерживания (минуты) <sup>1</sup> H-NMR
--------	---------------------	---

36		<p>405/0,584</p> <p>(Условия проведения измерений)  <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 12,50 (1H, уш.с), 8,61 (1H, с), 8,50 (1H, уш.с), 8,28 (1H, с), 8,16 (1H, с), 7,26 (1H, уш.с), 5,52-5,43 (1H, м), 3,98 (3H, s), 3,35-3,34 (1H, м), 3,33-3,32 (1H, м), 1,87 (1H, дд, <math>J=13,4, 7,9</math> Гц), 1,82-1,74 (1H, м), 1,61-1,51 (1H, м), 1,41-1,31 (1H, м), 0,62-0,56 (1H, м), 0,52-0,45 (1H, м).</p>
37		<p>393/0,654</p> <p>(Условия проведения измерений)  <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 8,64 (1H, с), 8,50 (1H, уш.с), 8,04 (1H, д, <math>J=5,5</math> Гц), 7,14 (1H, уш.с), 6,90 (1H, д, <math>J=6,1</math> Гц), 4,27 (2H, с), 3,94 (3H, с), 2,80 (2H, с), 0,63-0,51 (4H, м).</p>
38		<p>393/0,682</p> <p>(Условия проведения измерений)  <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 8,62 (1H, д, <math>J=1,2</math> Гц), 8,49 (1H, уш.с), 8,03 (1H, д, <math>J=5,5</math> Гц), 7,18 (1H, уш.с), 6,87 (1H, д, <math>J=6,1</math> Гц), 4,09 (2H, с), 3,95 (3H, с), 2,70 (2H, с), 0,58-0,47 (4H, м).</p>

[0329]

Рентгеноструктурный анализ порошков в примерах 39-44 проводили в условиях, указанных ниже. Полученные рентгенограммы (дифракционные рентгеновские спектры) приведены на фигурах 1-6. Примеры 39-41 относятся к кристаллам различных солей соединения примера 1, а примеры 42-44 относятся к полиморфизму кристаллов соединения примера 1.

[0330]

Кристаллическая форма может быть идентифицирована на основе характеристического дифракционного пика каждого кристалла, представленных на рентгенограммах на фигурах 1-6.

[0331]

Первичный дифракционный пик и характеристический дифракционный пика, идентифицированные по рентгенограммам на фигурах 1-6, каждый перечислены ниже. Величина дифракционного пика, выражаемая в углах дифракции  $2\theta(^{\circ})$ , описанная в следующих примерах, может иметь небольшую погрешность измерения в зависимости от измерительного оборудования, условий проведения измерений, или других подобных факторов. Конкретно, погрешность измерения может находиться в диапазоне  $\pm 0,2$ , предпочтительно,  $\pm 0,1$ .

[0332]

Метод измерения порошковой рентгеновской дифракции.

Детектор: Spectris Power X-ray diffraction system Empyrian

Рентгеновская трубка: CuK $\alpha$  (длина волны: 1,54 ангстрем)

Напряжение на трубке: 45 кВ

Ток трубки: 40 мА

Диапазон измерения: 4-40 $^{\circ}$  ( $2\theta$ )

Шаг сканирования: 0,013 градусов

Время интегрирования: 100 секунд/шаг

[0333]

Пример 39.

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила гидрохлорид

[0334]

К соединению (30,0 мг) примера 1 добавляли метанол (0,6 мл), и добавляли от 5 до 10% (масса/объем) раствор хлористоводородной кислоты в метаноле (60 мкл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при заданной температуре 60 $^{\circ}$ C. После охлаждения смеси, смесь отстаивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением названного соединения в виде кристаллов (форма I).

[Форма I]. Порошковая рентгенограмма приведена на фигуре 1.

Первичные дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=7,2, 8,8, 9,8, 10,2, 10,7, 16,7, 18,5, 26,2, 27,0$

Характеристические дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=7,2, 8,8, 9,8, 10,2, 10,7$

[0335]

Пример 40.

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила фосфат

[0336]

К соединению (30,0 мг) примера 1 добавляли раствор 13,4 мг/мл фосфорной кислоты в метаноле (1200 мкл). Смесь перемешивали в течение 4 часов при заданной

температуре 60°C. После охлаждения смеси, смесь отстаивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением названного соединения в виде кристаллов (форма II).

[Форма II]. Порошковая рентгенограмма приведена на фигуре 2.

Первичные дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=6,8, 7,5, 11,7, 11,9, 13,0, 16,4, 19,3, 20,4, 22,7, 24,3$

Характеристические дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=6,8, 7,5, 11,7, 11,9, 13,0$

[0337]

Пример 41.

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрила тозилат

[0338]

К соединению (30,0 мг) примера 1 добавляли метанол (0,6 мл), и затем добавляли 26,0 мг/мл раствора тозилловой кислоты в метаноле (0,6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при заданной температуре 60°C. После охлаждения смеси, смесь отстаивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением названного соединения в виде кристаллов (форма III).

[Форма III]. Порошковая рентгенограмма приведена на фигуре 3.

Первичные дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=6,0, 9,0, 12,1, 14,4, 16,2, 17,0, 22,8, 26,3$

Характеристические дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=6,0, 9,0, 12,1, 14,4, 16,2, 17,0$

[0339]

Пример 42.

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил

[0340]

[Форма IV]. Порошковая рентгенограмма приведена на фигуре 4.

Названное соединение получали из соединения примера 1 в виде кристаллов (форма IV).

Первичные дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=9,3, 10,2, 10,7, 13,6, 16,7, 17,1, 17,8, 18,6, 26,1, 26,4$

Характеристические дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=9,3, 10,2, 10,7, 16,7, 26,1, 26,4$

[0341]

Пример 43.

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил

[0342]

[Форма V]. Порошковая рентгенограмма приведена на фигуре 5.

Добавляли соединение (5 мг) примера 1 в раствор тетрагидрофуран/вода (10/1; 0,5 мл) и нагревали в течение 1 часа при заданной температуре 105°C. После охлаждения смеси, смесь герметизировали и отстаивали в течение 4 дней, и затем открывали крышку

колбы и отстаивали в течение 3 дней. Растворитель испаряли. Из осажденного твердого вещества получали названное соединение в виде кристаллов (форма V).

Первичные дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=7,9, 8,7, 12,2, 13,1, 15,9, 17,6, 19,9, 21,9, 22,8, 26,6$

Характеристические дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=7,9, 8,7, 12,2, 13,1, 15,9, 26,6$   
[0343]

Пример 44.

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил

[0344]

[Форма VI]. Порошковая рентгенограмма приведена на фигуре 6.

Добавляли соединение (5 мг) примера 1 в раствор ацетон/вода (10/1, 0,5 мл). Смесь нагревали в течение 1 часа при заданной температуре 105°C. После охлаждения смеси, смесь герметизировали и отстаивали в течение 4 дней, и затем открывали крышку колбы и отстаивали в течение 3 дней. Растворитель испаряли. Из осажденного твердого вещества получали названное соединение в виде кристаллов (форма VI).

Первичные дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=5,3, 5,7, 7,0, 7,3, 7,8, 8,4, 9,3, 10,5, 11,5, 14,1$

Характеристические дифракционные пики:  $2\theta(^{\circ})=5,3, 5,7, 7,0, 7,3, 8,4, 9,3$

[0345]

Примеры испытаний

Пример испытания 1. Испытание ингибирующей активности в отношении СНК1

Набор для экспресс-скрининга методом резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением IMAP TR-FRET Screening Express Kit (R8160) приобретали у фирмы Molecular Devices. Киназу СНК1 (02-117, Carna Bio), FAM-меченый пептид СНК1-tide (R7185, Molecular Devices) и АТФ разбавляли буфером для анализа с получением конечной концентрации 4 мкг/мл, 2 мкМ и 20 мкМ, соответственно. После разбавления добавляли FAM-PKAtide (R7255, Molecular Devices) и FAM-Phospho-PKAtide (R7304, Molecular Devices), и создавали системы калибровочных стандартов для уровней фосфорилирования от 0 до 100%. 5 мкл раствора соединения, растворенного в 0,4% DMSO, добавляли в 384-луночный планшет. Формировали группу для исследования соединения, к которой добавляли 5 мкл каждого из СНК1, СНК1tide и АТФ, и стандартную группу, к которой добавляли 20 мкл стандарта, и проводили киназную реакцию в течение 3 часов при 30°C. Затем добавляли 60 мкл реагента для связывания (80% буфер А, 20% буфер В, 1:600 реагент для связывания, 1:400 Тб-донор) для проведения реакции связывания в течение 2 часов при комнатной температуре. Для измерения интенсивности флуоресценции при 520 нм или 490 нм и с возбуждением при 340 нм использовали планшет-ридер SpectraMax Paradigm (Molecular Devices). Стандарт использовали для вычисления уровня фосфорилирования СНК1tide, а активность киназы рассчитывали по описанному ниже уравнению, принимая уровень фосфорилирования в группе, обработанной с помощью DMSO, за 100%, и рассчитывали величину IC<sub>50</sub>,



соответствующую концентрации оцениваемого соединения, при которой активность киназы составляла 50%.

[0346]

Ингибирование киназы (%) =  $100 - A/B \times 100$

A: сигнал в присутствии оцениваемого соединения

B: сигнал отрицательного контроля (обработанная с помощью DMSO группа)

[0347]

Испытание, представленное в примере испытания 1 проводили на соединениях, полученных в примерах, и на прексасертибе, который поставляла фирма MedChemExpress (во всех следующих далее примерах испытаний, прексасертиб приобретали у одного и того же поставщика). Величины IC<sub>50</sub> (нМ), полученные по результатам испытаний для каждого испытуемого соединения, приведены в следующей таблице.

Таблица 4-1

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Ингибирование CHK1 % при 0,1 нМ
Прексасертиб	0,54	11
1	<0,1	55
2	0,22	31
3	0,22	28
4	0,23	25
5	0,33	15
6	0,27	15
7	0,21	29
8	<0,1	51
9	0,24	24
10	0,30	20
11	0,18	35
12	0,34	21
13	0,74	6
14	0,22	30
15	0,26	29
16	3,04	<5
17	0,30	24
18	0,51	<5
19	0,26	20

20	0,34	6
21	0,29	15
22	0,24	22
23	0,79	<5
24	0,30	23
25	0,74	<5
26	0,14	42
27	3,46	<5
28	0,50	<5
29	0,60	<5
30	0,26	28
31	0,75	<5
32	0,76	<5

Таблица 4-2

33	0,69	<5
34	1,82	<5
35	0,62	<5
36	0,73	<5
37	0,32	18
38	0,70	<5

[0348]

Как показано в приведенной выше таблице, соединения примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 26, 28, 30 и 37 проявляют более мощное воздействие по подавлению активности СНК1, чем прексасертиб. В частности, соединения примеров 1 и 8 характеризуются статистически значимым эффектом особенно мощного подавления активности СНК1.

[0349]

Пример испытания 2. Эксперимент по подавлению клеточного роста

Клетки ES-2 были поставлены Американской коллекцией типовых культур (ATCC). Эти клетки культивировали при 37°C в присутствии 5% CO<sub>2</sub> в питательной среде МакКоя 5А (McCoу's 5a), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина.

В каждой лунке в 384-луночном планшете высевали 500 клеток и добавляли оцениваемое соединение для культивации клеток в течение 2 дней, при этом конечная концентрация DMSO составляла 0,1%. После завершения культивации, рассчитывали степень жизнеспособности клеток, используя реагент для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® 3D Reagent (Promega, G968B). Из кривой степени жизнеспособности

рассчитывали величины  $IC_{50}$ , соответствующие концентрации оцениваемого соединения, при которой достигается 50% степень подавления клеточного роста. Известно, что клетки ES-2 проявляют резистентность к воздействию цисплатина.

[0350]

Испытание, представленное в примере испытания 2, проводили на соединениях, полученных в примерах, и на прексасертибе. Концентрации, при которых достигается 50% степень подавления клеточного роста для каждого испытуемого соединения (величина  $IC_{50}$ ; нМ), приведены в следующей таблице. Результаты испытания по подавлению клеточного роста типичными соединениями по настоящему изобретению представлены в следующей таблице в форме ранжирования результатов как I, II, III, IV и V ( $1000 \text{ нМ} < I$ ,  $1000 \text{ нМ} > II > 300 \text{ нМ}$ ,  $300 \text{ нМ} > III > 100 \text{ нМ}$ ,  $100 \text{ нМ} > IV > 30 \text{ нМ}$ ,  $30 \text{ нМ} > V$ ).

Таблица 5

Примеры	$IC_{50}$ (нМ)	Примеры	$IC_{50}$ (нМ)
Прексасертиб	V	20	V
1	V	21	V
2	IV	22	V
3	V	23	V
4	V	24	II
5	V	25	V
6	V	26	V
7	IV	27	V
8	IV	28	V
9	IV	29	V
10	IV	30	V
11	V	31	V
12	III	32	V
13	II	33	V
14	II	34	I
15	V	35	V
16	II	36	V
17	V	37	V
18	IV	38	V
19	V		

[0351]

Соединения примеров 1, 3, 4, 5, 6, 11, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37 и 38 проявляли высокую эффективность по подавлению клеточного роста, которая эквивалентна эффективности прексасертиба, как это показано в таблице выше.

[0352]

Пример испытания 3. Испытание на блокирование тока калиевых каналов (hERG)

Испытуемые соединения добавляли к культивируемому гену hERG (ген специфических калиевых каналов сердца человека), стабильно экспрессирующему клетки линии CHO, для достижения концентраций от 0,27 до 100 мкМ. Измеряли ток hERG при стимуляции электрическим потенциалом, используя прибор Qube384 (Sophion Bioscience), для расчета концентрации, при которой каждое испытуемое соединение подавляла на 50% ток hERG (величина IC<sub>50</sub>; мкМ).

[0353]

Испытание, представленное в примере испытания 3, проводили на соединениях, полученных в примерах, и на прексасертибе. Для соединения каждого примера рассчитывали величину hERG/CHK1 путем деления величины IC<sub>50</sub> для hERG, полученной в примере испытания 3, на величину IC<sub>50</sub> для ингибирования CHK1, полученную в примере испытания 1. Результаты приведены в следующей таблице.

Таблица 6-1

Примеры	Ингибирование hERG IC <sub>50</sub> (мкМ)	hERG/CHK1
Прексасертиб	3,3	6111
1	11,5	>115000
2	10,7	48636
3	87,4	397273
4	13,6	59130
5	2,7	8182
6	0,4	1481
7	72,8	346667
8	>100	>1000000
9	18,7	77917
10	21,6	72000
11	5,1	28333
12	3,1	9118
13	<2,7	<3649
14	>100	>454545

15	<2,7	<10385
16	<2,7	<888
17	12,6	42000
18	18,9	37059
19	11,3	43462
20	3,8	11176
21	10,3	35517
22	3,0	12500
23	<2,7	<6923
24	34,5	115000
25	4,7	6351
26	<2,7	19286
27	13,9	4017
28	16,7	33400
29	11,2	18667
30	10,4	40000
31	6,9	9200

Таблица 6-2

32	56,4	74211
33	14,5	21014
34	>100	>54945
35	8,7	14032
36	22,0	30137
37	<2,7	<8438
38	<2,7	<4500

[0354]

Как показано в приведенной выше таблице, соединения примеров 1, 3, 4, 7-10, 14, 24, 32 и 34 демонстрировали наличие различия в 50000 раз или более между величиной IC<sub>50</sub> при ингибировании CHK1 и величиной IC<sub>50</sub> при блокировании hERG. В частности, соединения примеров 1, 3, 7, 8, 14 и 24 демонстрировали наличие различия в 100000 раз или более между величиной IC<sub>50</sub> при ингибировании CHK1 и величиной IC<sub>50</sub> при блокировании hERG.

Эти шесть соединений характеризуются воздействием в 18 раз или более по сравнению с прексасертибом и более высокой безопасностью применения.

[0355]

Пример испытания 4. Оценка CYP3A4 MBI и клиренса при инактивации фермента

Цитохром P450 (далее СYP) представляет собой наиболее важную группу ферментов, связанных с метаболизмом лекарственных средств. Многие фармакокинетические взаимодействия основаны на ингибировании активности СYP. СYP включает множество видов молекул. В частности, СYP3A4 имеет самую высокую степень участия в метаболизме лекарственного средства в реакции окисления под воздействием СYP и составляет большую часть СYP в печени.

[0356]

Типы ингибирования СYP грубо подразделяют на "обратимое ингибирование" и "необратимое ингибирование (суицидное ингибирование: MBI)". Известно, что ингибирование СYP, основанное, в частности, на MBI, может вызывать не только лекарственные взаимодействия, но и тяжелые побочные эффекты (гепатотоксичность и другие побочные эффекты). (Curr Opin Drug Discov Devel. 2010 January, 13(1), 66-77, Therapeutics and Clinical Risk Management, 2005, 1(1), 3-13).

[0357]

Используя соединения примера и прексасертиб, оценивали СYP3A4 MBI и клиренс при инактивации фермента.

[0358]

Оценивали воздействие и тип ингибирования испытуемого соединения на СYP3A4, используя микросомы печени человека в качестве источника фермента и мидазолам или тестостерон в качестве субстрата. Метаболит, полученный из субстрата, в группах с добавлением испытуемого соединения (4 концентрации) и метаболит, полученный из субстрата в группе без добавления испытуемого соединения, измеряли методом жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) после 30-минутной метаболической реакции при 37°C, и рассчитывали степень ингибирования из их соотношения. Величину IC<sub>50</sub> рассчитывали по концентрационной кривой. В случае обнаружении действия MBI у испытуемого соединения, и поскольку известно, что величина IC<sub>50</sub> уменьшается в результате начала протекания реакции при добавлении вещества после предварительной инкубации в присутствии NADPH (кофактора) (Xenobiotica, 2009, 39(2), 99-112), то считали, что соединение обладает действием MBI, если величина IC<sub>50</sub> вследствие предварительной инкубации изменялась 2 раза или более.

[0359]

В случае обнаружения действия MBI, рассчитывали нелинейным методом наименьших квадратов величину  $k_{inact}$  (константы максимальной скорости инактивации фермента) и величину  $K_I$  (концентрации ингибитора, при которой достигается 50% максимальной скорости инактивации фермента). Кроме того, рассчитывали клиренс при инактивации фермента в соответствии с методом, описанным в публикации Drug Metabolism and Disposition, 2011, 39(7), 1247-1254 ( $CL_{int} = k_{inact} / K_I$  (мл/мин/ммоль) × содержания СYP (пмоль/мг белка)).

[0360]

Клиренс при инактивации фермента и кратность изменения величины IC<sub>50</sub> в

результате предварительной инкубации, которая может быть индикатором действия МВИ соединения каждого примера и прексасертиба на СУРЗА4, приведены в следующей таблице.

Таблица 7-1

Пример	Кратность изменения величины IC <sub>50</sub>	Клиренс при инактивации фермента (мкл/мин/мг белка)
Прексасертиб	2,6	0,019
1	Не обнаруживали	-
2	Не обнаруживали	-
3	3,1	0,036
4	Не обнаруживали	-
5	2,9	0,717
6	Не обнаруживали	-
7	Не обнаруживали	-
8	Не обнаруживали	-
9	4,5	0,150
10	3,3	0,091
11	3,5	1,040
12	2,7	0,287
13	3,6	0,484
14	Не обнаруживали	-
17	10,9	0,766
18	3,9	0,352
19	8,4	1,157
20	3,7	1,112
21	2,5	0,074
22	2,1	0,349
23	2,4	0,433
25	2,6	0,722
26	2,2	>100
27	3,6	0,679
28	3,5	0,188
29	Не обнаруживали	0,054

30	Не обнаруживали	-
----	-----------------	---

Таблица 7-2

31	Не обнаруживали	-
32	3,4	3,831
33	2,3	0,887
34	Не обнаруживали	0,002
35	2,9	0,192
36	3,9	0,430
37	Не обнаруживали	-
38	Не обнаруживали	-

[0361]

Авторы изобретения недавно обнаружили, что при применении прексасертиба существует риск индуцирования тяжелого побочного эффекта, такого как гепатотоксичность, обусловленного ингибированием СYP3A4 по типу MBI.

[0362]

Как показано в приведенной выше таблице, было выявлено, что прексасертиб проявляет ингибирующее действие в отношении СYP3A4 по типу MBI, в то время как соединения примеров 1, 2, 4, 6-8, 14, 29-31, 34, 37 и 38 не проявляют ингибирующего действия в отношении СYP3A4 по типу MBI. На основании этого результата, может быть сделан вывод, что соединения примеров 1, 2, 4, 6-8, 14, 29-31, 34, 37 и 38 характеризуются другим действием по индуцированию не только взаимодействия лекарств, но также и высокой безопасностью с пониженным риском возникновения тяжелого побочного эффекта, такого как гепатотоксичность. В частности, соединение, представленное формулой (3), характеризуется особо высокой безопасностью и наличием отличающегося воздействия.

[0363]

Пример испытания 5. Испытание на колониеобразование клеток костного мозга человека (испытание для оценки гемотоксичности)

CD34 положительные гематопозитические стволовые клетки костного мозга человека приобретали у фирмы Lonza К.К. Замороженные клетки оттаивали в среде, приготовленной путем смешения среды Methocult Express и среды RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки с 1% пенициллин/стрептомицин, при соотношении 9:1. Высевали 5000 клеток на лунку в 6-луночной планшете и культивировали в течение ночи при 37°C в присутствии 5% CO<sub>2</sub>. Добавляли испытываемое соединение, при этом конечная концентрация DMSO составляла 0,1%, а соединения 100 нМ, и клетки культивировали в течение 48 часов. Клетки извлекали и промывали с помощью PBS. 1/6 от количества клеток высевали в 12-луночной планшете и культивировали в течение приблизительно 2 недель при 37°C в присутствии 5% CO<sub>2</sub>.



После завершения культивирования, рассчитывали число образовавшихся колоний, используя краситель тиазолил синий тетразолий бромид (МТТ).

[0364]

Испытание, описанное в примере испытания 5, проводили для типичного соединения, полученного в примерах, и для прексасертиба. Результаты представлены в следующей таблице.

Таблица 8

	Концентрация соединения (нМ)	Количество колоний(/лунка)	
		среднее	среднее квадратическое отклонение (S.D.)
DMSO	-	34	17
Прексасертиб	100	19	9
Пример 1	100	34	24

[0365]

Как показано в таблице выше, было выявлено, что прексасертиб при концентрации 100 нМ подавляет колониеобразование клеток костного мозга человека, в то время как соединение примера 1 при концентрации 100 нМ не проявляет эффекта подавления колониеобразования клеток костного мозга человека. На основании этих результатов, может быть сделан вывод, что соединение примера 1 характеризуется другим действием, отличающимся высокой безопасностью с точки зрения гемотоксичности.

[0366]

#### Пример испытания 6. Испытание на инкапсулирование в липосому

Испытание на инкапсулирование в липосому проводили для типичных соединений примеров и для прексасертиба.

[0367]

6,48 г гидрированного соевого фосфатидилхолина (COATSOME NC-21E, NOF Corporation), 2,32 г холестерина (Sigma) и 2,06 г дистеароилфосфатидилэтаноламин-метоксиполиэтиленгликоля 2000 (SUNBRIGHT DSPE-020CN, NOF Corporation) растворяли в 560 мл третбутилового спирта, нагретого до 65°C. Раствор замораживали с использованием бани со смесью сухой лед/ацетон и затем удаляли третбутиловый спирт путем испарения при пониженном давлении с получением липидной смеси.

[0368]

К липидной смеси добавляли 200 мл раствора 250 мМ сульфата аммония. Полученную смесь нагревали до 65°C и диспергировали с помощью гомогенизатора (ULTRA-TURRAX, IKA) с получением исходной липосомной дисперсии. Исходную липосомную дисперсию подвергали дополнительному диспергированию с помощью

гомогенизатора высокого давления (Nano-Mizer NM2, Yoshida Kikai) при давлении 100 МПа с получением липосом со средним размером частиц (Z-среднем значением) приблизительно 80 нм. Диализную кассету (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, Thermo Scientific) использовали для замещения внешней водной фазы липосомы на смесь 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% раствор сахарозы (рН 6,5) с получением раствора "пустой" липосомы. Раствор фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм, и добавляли смесь 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% раствор сахарозы (рН 6,5) с целью корректировки суммарной концентрации липида до 75 мМ (75 мкмоль/мл) или 50 мМ (50 мкмоль/мл). Приготовленное количество соответствующим образом увеличивали или уменьшали.

[0369]

Взвешивали от 2 до 3 мг испытуемого соединения. Добавляли 1 мл раствора "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ. Добавляли водный раствор 1 моль/л хлористоводородной кислоты или 1 моль/л гидроксида натрия для доведения величины рН в диапазоне от 5,5 до 7. Смесь нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C и затем охлаждали льдом. Нерастворимые вещества, в случае их присутствия, удаляли центрифугированием в течение 5 минут при  $15000 \times g$ .

[0370]

Степень инкапсулирования в липосому рассчитывали следующим образом.

100 мкл липосомного раствора пропускали через фильтр для ультрафильтрации (Amicon Ultra, 100K, 0,5 мл, Merck) и центрифугировали при 4°C при  $15000 \times g$  в течение 10 минут. Концентрацию соединения в фильтрате после ультрафильтрации измеряли методом HPLC в качестве концентрации неинкапсулированного соединения

Липосомный раствор разбавляли смесью трифторуксусная кислота/вода/метанол (0,1/25/75) и отстаивали в течение 10 минут или более при 5°C. Раствор центрифугировали в течение 5 минут при  $15000 \times g$  для удаления нерастворимых веществ. Концентрацию соединения в надосадочной жидкости измеряли методом HPLC в качестве концентрации соединения в липосомном растворе.

Степень инкапсулирования и эффективность инкапсулирования рассчитывали по следующим уравнениям.

Степень инкапсулирования (%) =  $(\text{концентрация соединения в липосомном растворе} - \text{концентрация неинкапсулированного соединения}) \times 100 / \text{концентрация соединения в липосомном растворе}$

Эффективность инкапсулирования (%) =  $(\text{концентрация соединения в липосомном растворе} - \text{концентрация неинкапсулированного соединения}) \times 100 / \text{концентрация после введения соединения}$

[0371]

Условия проведения измерений методом HPLC являются следующими.

Условия проведения HPLC

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм

Температура колонки: 40°C

Подвижная фаза: А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты, В: ацетонитрил

А/В (мин): 95/5 (0) → 0/100 (3,5) → 0/100 (4) → 95/5 (4,01) → 95/5 (5)

Расход: 0,8 мл/мин

Детекция: детектор в УФ-видимой области, измерение при длине волны 254 нм

Вводимый объем: 3 мкл или 5 мкл

[0372]

Таблица 9

Соединение	Концентрация после введения соединения (мг/мл)	Концентрация соединения в липосомном растворе (мг/мл)	Степень инкапсулирования (%)	Эффективность инкапсулирования (%)
Прексасертиб	2	2,16	99,8	107,7
Пример 1	3	2,70	97,1	87,4
Пример 3	2	1,86	99,3	92,3
Пример 4	2	1,73	99,9	86,6
Пример 5	3	2,97	100,0	99,1
Пример 6	3	3,01	99,9	100,3

[0373]

Было подтверждено, что прексасертиб и соединения примеров 1, 3, 4, 5 и 6 могут быть инкапсулированы с высокой эффективностью, достигающей 80% или выше. Было обнаружено значительное увеличение вязкости жидкости в случае, когда корректировали величину рН путем добавления 1 моль/л хлористоводородной кислоты при проведении процедуры инкапсулирования в липосому в примере 4. Увеличение вязкости сап быть отрицательным фактором при крупномасштабном производстве липосом. При этом, увеличение вязкости не наблюдалось при проведении процедуры инкапсулирования в липосому в примерах 1, 3, 5 и 6. При этом, соединения, представленные формулами (3) и (4), характеризовались особо высокой пригодностью для инкапсулирования в липосому.

[0374]

Пример испытания 6А. Испытание на инкапсулирование в липосому соединения примера 1

Испытание на инкапсулирование в липосому проводили для соединения примера 1.

[0375]

Взвешивали 11,08 г Presome ACD-1 (предварительно приготовленной смеси, состоящей из гидрированного соевого фосфатидилхолина, холестерина и

дистеароилфосфатидилэтаноламин-метоксиполиэтиленгликоля 2000 при массовом отношении 3:1:1, Nippon Fine Chemical Co., Ltd.), и добавляли 200 мл раствора 250 мМ сульфата аммония. Полученную смесь нагревали до 65°C и диспергировали с помощью гомогенизатора (ULTRA-TURRAX, IKA) с получением исходной липосомной дисперсии. Исходную липосомную дисперсию подвергали дополнительному диспергированию с помощью гомогенизатора высокого давления (Nano-Mizer NM2, Yoshida Kikai) при давлении 100 МПа с получением липосом со средним размером частиц (*Z*-среднем значением) приблизительно 80 нм. Диализную кассету (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, Thermo Scientific) использовали для замещения внешней водной фазы липосомы на смесь 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% раствор сахарозы (рН 6,5). Смесь фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм с получением раствора "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ (75 мкмоль/мл).

[0376]

Взвешивали соединение примера 1. Добавляли приблизительно 0,4 мл раствора 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% раствор сахарозы (рН 6,5), приблизительно 0,1 мл 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты и 1 мл раствора "пустой" липосомы, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 6,5 путем добавления 1 моль/л хлористоводородной кислоты. Смесь нагревали в течение 30 минут на водяной бане с температурой 65°C и затем охлаждали льдом. Смесь затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

[0377]

Степень инкапсулирования в липосому рассчитывали следующим образом.

Концентрация неинкапсулированного соединения: концентрацию соединения измеряли методом HPLC для раствора, приготовленного путем добавления 100 мкл водного 4% раствора фосфорной кислоты к 100 мкл липосомного раствора.

Условия проведения измерений методом HPLC являются следующими.

Условия проведения HPLC

Колонка: MonoSelect nPEC (GL Sciences Inc.)

Температура колонки: 30°C

Подвижная фаза: А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты, В: ацетонитрил

А/В (мин): 95/5 (0) → 95/5 (1) → 70/30 (6) → 70/30 (7) → 95/5 (7,01) → 95/5 (10)

Расход: 1 мл/мин

Детекция: детектор в УФ-видимой области, измерение при длине волны 254 нм

Вводимый объем: 2 мкл

[0378]

Концентрация соединения в липосомном растворе: липосомный раствор разбавляли смесью трифторуксусная кислота/вода/метанол (0,1/25/75) и отстаивали в течение 10 минут или более при 5°C. Смесь центрифугировали в течение 5 минут при 15000 × g для удаления нерастворимых веществ. Концентрацию соединения в

надосадочной жидкости измеряли методом HPLC.

Условия проведения измерений методом HPLC являются следующими.

Условия проведения HPLC

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм

Температура колонки: 40°C

Подвижная фаза: А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты, В: ацетонитрил

А/В (мин): 95/5 (0) → 0/100 (3,5) → 0/100 (4) → 95/5 (4,01) → 95/5 (5)

Расход: 0,8 мл/мин

Детекция: детектор в УФ-видимой области, измерение при длине волны 254 нм

Вводимый объем: 5 мкл

[0379]

Степень инкапсулирования и эффективность инкапсулирования рассчитывали по следующим уравнениям.

Степень инкапсулирования (%)=(концентрация соединения в липосомном растворе - концентрация неинкапсулированного соединения) × 100/концентрация соединения в липосомном растворе

Эффективность инкапсулирования (%)=(концентрация соединения в липосомном растворе - концентрация неинкапсулированного соединения) × 100/концентрация после введения соединения

[0380]

Таблица 10

Соединение	Концентрация после введения соединения (мг/мл)	Концентрация соединения в липосомном растворе (мг/мл)	Степень инкапсулирования (%)	Эффективность инкапсулирования (%)
Пример 1	2	1,94	94,1	91,3
	3	2,84	96,6	91,6
	4	3,78	97,5	92,2

[0381]

Было подтверждено, что соединение примера 1 может быть инкапсулировано с высокой эффективностью, достигающей 90% или выше.

[0382]

Пример испытания 6В. Испытание на инкапсулирование в липосому соединения примера 1

Испытание на инкапсулирование в липосому проводили для соединения примера 1.

[0383]

Взвешивали 11,08 г Presome ACD-1 (предварительно приготовленной смеси,

состоящей из гидрированного соевого фосфатидилхолина, холестерина и дистеароилфосфатидилэтанолмин-метоксиполиэтиленгликоля 2000 при массовом отношении 3:1:1, Nippon Fine Chemical Co., Ltd.), и добавляли 200 мл раствора 250 мМ сульфата аммония. Полученную смесь нагревали до 65°C и диспергировали с помощью гомогенизатора (ULTRA-TURRAX, IKA) с получением исходной липосомной дисперсии. Исходную липосомную дисперсию подвергали дополнительному диспергированию с помощью гомогенизатора высокого давления (Nano-Mizer NM2, Yoshida Kikai) при давлении 100 МПа с получением липосом со средним размером частиц (*Z*-среднем значением) приблизительно 81 нм. Диализную кассету (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, Thermo Scientific) использовали для замещения внешней водной фазы липосомы на смесь 10 мМ L-гистидиновый буфер /9,4% раствор сахарозы (pH 6,5). Смесь фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм с получением раствора "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 53,1 мг/мл.

[0384]

Взвешивали 120 мг соединение примера 1. Добавляли 18,3 мл раствора 10 мМ L-гистидиновый буфер /9,4% раствор сахарозы (pH 6,5), 0,3 мл 1 моль/л хлористоводородной кислота и 41,7 мл раствора "пустой" липосомы, и корректировали величину pH до 6,5 с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты или 1 моль/л гидроксида натрия. Раствор нагревали в течение 30 минут на водяной бане с температурой 50°C и затем охлаждали льдом. Смесь затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Концентрация соединения в липосомном растворе соединения примера 1 составляла 2,00 мг/мл, степень инкапсулирования составляла 98,0%, и средний размер частиц (*Z*-среднее) составлял 84 нм.

[0385]

Степень инкапсулирования в липосому рассчитывали следующим образом.

Концентрация неинкапсулированного соединения: смешивали 100 мкл липосомного раствора, 100 мкл водного 4% раствора фосфорной кислоты и 300 мкл физиологического раствора. Смесь центрифугировали в течение 60 минут при 100000 × g для удаления нерастворимых веществ. Концентрация соединения в надосадочной жидкости измеряли методом HPLC.

Концентрация соединения в липосомном растворе: липосомный раствор разбавляли смесью трифторуксусная кислота/вода/метанол (0,1/25/75) и отстаивали в течение 10 минут или более при 5°C. Смесь центрифугировали в течение 5 минут. Концентрацию соединения в надосадочной жидкости измеряли методом HPLC.

Условия проведения измерений методом HPLC являются следующими.

Условия проведения HPLC

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм

Температура колонки: 40°C

Подвижная фаза: А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты, В: ацетонитрил

A/B (мин): 95/5 (0) → 0/100 (3,5) → 0/100 (4) → 95/5 (4,01) → 95/5 (5)

Расход: 0,8 мл/мин

Детекция: детектор в УФ-видимой области, измерение при длине волны 254 нм

Вводимый объем: 5 мкл

[0386]

Степень инкапсулирования рассчитывали по следующему уравнению.

Степень инкапсулирования (%) = (концентрация соединения в липосомном растворе - концентрация неинкапсулированного соединения) × 100 / концентрация соединения в липосомном растворе

[0387]

Инкапсулированное в липосому соединение примера 1 хранили при 5°C для исследования изменений концентрации соединения, степени инкапсулирования и среднего размера частиц. Как показано в таблице 11, для инкапсулированного в липосому соединения примера 1 не было обнаружено значительных изменений концентрации соединения, степени инкапсулирования и среднего размера частиц, на основании чего может быть сделан вывод о том, что липосома сохраняет высокую стабильность при хранении.

[0388]

Таблица 11

Соединение	Период хранения	Концентрация соединения (мг/мл)	Степень инкапсулирования (%)	Средний размер частиц (Z-среднее)
Пример 1	Исходная величина	2,00	98,0	84
	1 неделя	2,07	98,5	-
	2 недели	2,00	98,7	-
	4 недели	1,90	98,9	-
	2 месяца	2,10	99,3	-
	3 месяца	1,94	99,0	-
	6 месяцев	2,06	99,5	89

[0389]

#### Пример испытания 7. Исследование фармакокинетики

Лекарственную форму в виде раствора прексасертиба и лекарственные формы в виде липосом, в которые были инкапсулированы соединения примеров 1, 3 и 6 и прексасертиб, вводили внутривенно мышам для измерения концентрации испытуемого соединения в крови.

[0390]

При проведении испытания использовали лекарственную форму в виде раствора, который приготавливали путем растворения соединения в растворе 10 мМ глицин/5% маннит (рН2) или в растворе 10 мМ глицин/5% маннит (рН2), содержащем 20% сульфобутиловый эфир- $\beta$ -циклодекстрин, и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

[0391]

При проведении испытания использовали лекарственную форму в виде липосомы, которую получали путем инкапсулирования испытуемого соединения в липосому с помощью метода, аналогичного методу, используемому для соединения примера 6, замещая внешнюю водную фазу липосомы на раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахарозы (рН 6,5) с использованием колонки для гель-фильтрации PD-10 (GE Healthcare), затем фильтруя липосомы через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм и добавляя раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахараза (рН 6,5) для корректировки концентрации.

[0392]

<Проведение введения>

Лекарственную форму в виде раствора или лекарственную форму в виде липосомы быстро вводили внутрикожно самкам мышей линии BALB/c в возрасте 7 недель. Собирали кровь в течение периода времени до 72 часов после введения из яремной вены без использования анестезии. Сразу после отбора, кровь, к которой добавляли в 4 раза больший объем метанола, центрифугировали, и в полученной надосадочной жидкости определяли концентрацию испытуемого соединения методом LC-MS/MS.

[0393]

Условия проведения измерений методом LC-MS/MS являются следующими.

HPLC: система Prominence (Shimadzu Corporation)

MS/MS: 4000 QTRAP (SCIEX)

Колонка: Cadenza CD-C18, 3 мкм, 50 × 2 мм (Imtakt Corporation)

Температура колонки: 40°C

Подвижная фаза: А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты, В: ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты

А/В (мин): 90/10 (0) → 10/90 (2,5) → 10/90 (3,5) → 90/10 (3,6) → 90/10 (5,0)

Расход: 0,4 мл/мин

Детекция: ESI (в режиме положительных ионов)

Вводимый объем: от 0,1 до 5 мкл

[0394]

Результаты испытаний приведены в следующей таблице. В таблице, "среднее" относится к среднему значению, и "S.D" относится к среднему квадратичному отклонению. В таблицах 12, 13, 14, 15 и 16 приведены данные по концентрациям испытуемых соединений в плазме в период времени от 0 часов до 72 часов после введения.



[0395]

Таблица 12

Лекарственная форма в виде раствора прекасасертиба 1,0 мг/кг (внутривенно)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	S.D.
0,08 часа	245	277	160	227	61
0,25 часа	138	112	140	130	16
0,5 часа	93,6	139	90	108	27
1,0 час	51,2	44,3	64,9	53,5	11
6,0 часов	N.D.	9,95	5,46	5,14	5,0
24,0 часа	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.A.
48,0 часов	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.A.
72,0 часа	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.A.

[0396]

Таблица 13

Лекарственная форма в виде прекасасертиба, инкапсулированного в липосому, 1,0 мг/кг (внутривенно)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	S.D.
0,08 часа	28200	24800	27400	26800	1778
0,25 часа	23200	26600	25200	25000	1709
0,5 часа	26200	26100	23800	25367	1358
1,0 час	20200	24600	21000	21933	2344
6,0 часов	12600	13000	11200	12267	945
24,0 часа	1610	2290	3630	2510	1028
48,0 часов	211	320	232	254	58
72,0 часа	7,98	11,3	21,8	13,7	7,2

[0397]

Таблица 14

Лекарственная форма в виде соединения примера 1, инкапсулированного в липосому, 1,0 мг/кг (внутривенно)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	S.D.
0,08 часа	30400	31100	30800	30767	351
0,25 часа	30500	29600	33300	31133	1930
0,5 часа	28700	27600	27800	28033	586
1,0 час	24800	25500	24600	24967	473
6,0 часов	18300	19000	16900	18067	1069
24,0 часа	7200	5940	6810	6650	645
24,0 часов	2000	2000	1580	1860	242,5
72,0 часа	159	22,6	194	125,2	90,6

[0398]

Таблица 15

Лекарственная форма в виде соединения примера 3, инкапсулированного в липосому, 1,0 мг/кг (внутривенно)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	S.D.
0,08 часа	31000	29100	37000	32367	4124
0,25 часа	33700	34200	30900	32933	1779
0,5 часа	25400	24600	30600	26867	3258
1,0 час	28600	24700	26900	26733	1955
6,0 часов	15600	14800	17300	15900	1277
24,0 часа	9780	8730	8710	9073	612
24,0 часов	3520	2960	4940	3807	1021
72,0 часа	1340	1442	1020	1267	219

[0399]

Таблица 16

Лекарственная форма в	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)
-----------------------	--

виде соединения примера 6, инкапсулированного в липосому, 1,0 мг/кг (внутривенно)	1	2	3	среднее	S.D.
0,08 часа	24700	23500	28800	25667	2779
0,25 часа	25800	28100	25400	26433	1457
0,5 часа	20700	21400	24700	22267	2136
1,0 час	23300	20100	21900	21767	1604
6,0 часов	11100	10100	12700	11300	1311
24,0 часа	1050	1050	926	1009	71,6
24,0 часов	50,1	31,4	24,8	35,4	13,1
72,0 часа	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.A.

[0400]

В таблице 17 приведены данные по площади под фармакокинетической кривой (AUC), рассчитанной методом трапеций, от 0 часов после введения до момента времени (t), при котором еще удавалось количественно определять концентрацию соединения в плазме, для AUC, относящейся к лекарственным липосомным формам соединений примеров 1, 3, 6 и прексасертиба.

Таблица 17

Пример	AUC <sub>0-t</sub> (нг· час/мл)
Прексасертиб	236309
1	447473
3	583953
6	186225

[0401]

Приведенные выше результаты подтверждают высокое удерживание лекарственного средства в крови при внутривенном введении липосомных лекарственных форм, приготовленных путем инкапсулирования в липосомы соединений примера 1 и примера 3. Этот результат показывает, что достигалось длительное устойчивое воздействие липосомных лекарственных форм в течение 72 часов, что является важным для максимизации эффективности прексасертиба, о действии которого сообщалось при проведении доклинического исследования. Поэтому, соединения примера 1 и примера 3 характеризуются очень хорошим фармакокинетическим профилем, и они могут применяться в качестве противоракового средства. Было показано, что атом азота на

пиридиновом кольце, который является отличительной чертой соединения, представленного в формуле (3), присутствует в специфическом положении.

[0402]

Пример испытания 8. Испытание по оценке эффективности лекарственного средства на несущих опухоль мышцах, которым трансплантировали клетки линии ES-2

Противоопухолевое действие оценивали при применении прексасертиба, лекарственной формы прексасертиба, инкапсулированного в липосому, и лекарственной формы соединения примера 1, инкапсулированного в липосому.

[0403]

При проведении испытания использовали лекарственную форму в виде раствора прексасертиба, который приготавливали путем растворения прексасертиба в растворе 10 мМ глицин/5% маннит (рН 2), содержащем 20% сульфобутиловый эфир- $\beta$ -циклодекстрин, и затем фильтрования смеси через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

[0404]

Липосомную лекарственную форму приготавливали с помощью метода, аналогичного методу, используемому в примере испытания 6. Взвешивали испытуемое соединение. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, для растворения или диспергирования соединения, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахара (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и величину рН корректировали в диапазоне от 6 до 7. Смесь нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C и затем охлаждали льдом. Смесь отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0405]

Клетки линии ES-2 (ATCC) подкожно трансплантировали при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мышь в боковую область мышам линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживания трансплантата клеток ES-2 через период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, внутривенно вводили лекарственную форму в виде раствора в дозе 30 мг/кг или внутривенно вводили липосомную лекарственную форму в дозе 3 мг/кг, 7,5 мг/кг или 20 мг/кг один раз в неделю, или то же самое вводили подкожно два раза в сутки в течение 3 последующих дней (суммарно 6 введений через неделю). Измеряли объем опухоли в течение времени от начала введения для оценки уменьшения объема опухоли в результате введения соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующему

уравнению, используя короткую ось и длинную ось опухоли, измеренные с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo).

[0406]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5 × (короткая ось [мм])<sup>2</sup> × длинная ось [мм]

[0407]

Контрольной группе вводили только растворитель и сравнивали с группой, в которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки противоопухолевого действия рассчитывали показатель эффективности противоопухолевого лекарственного средства Т/С по следующему уравнению. Также регистрировали показатель полного регресса (cr) опухоли у индивидуума на момент завершения введения, обусловленного введением лекарственной формы в виде раствора или липосомной лекарственной формы. В случае контрольной группы, для введения использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный методом, аналогичным методу, используемому в примере испытания б.

[0408]

Т/С (%)=(объем опухоли на момент завершения введения соединения по настоящему изобретению в группе - объем опухоли на момент начала введения соединения по настоящему изобретению в группе)/(объем опухоли на момент завершения введения в контрольной группе - объем опухоли на момент начала введения в контрольной группе) × 100

[0409]

В таблице 18 приведены данные по Т/С (%) и показателю CR индивидуума для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2, для каждой дозы и периода дозирования для испытуемого соединения.

Таблица 18

Испытание	Способ введения	Доза (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Режим дозирования (раз/неделя)	Т/С (%)	CR (%)
Лекарственная форма в виде раствора прексасертиба	Внутривенно	30 (максимально переносимая доза)	14	1	73	0

Лекарственная форма в виде раствора прексасертиба	Подкожно	10 (максимально переносимая доза)	14	6	-5	0
Липосомная лекарственная форма прексасертиба	Внутривенно	3	10	1	64	0
Липосомная лекарственная форма прексасертиба	Внутривенно	7,5	10	1	-4	0
Липосомная лекарственная форма прексасертиба	Внутривенно	20	14	1	-17	33
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	Внутривенно	3	10	1	61	0
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	Внутривенно	7,5	10	1	6	0

Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	Внутри-венно	20	14	1	-18	33
---	--------------	----	----	---	-----	----

[0410]

Испытание по оценке эффективности лекарственного средства на несущих опухоль мышцах показало, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, при любых дозах, проявляло сильное противоопухолевое действие, так же, как и прексасертиб, приготовленный в липосомной лекарственной форме. Эти липосомные лекарственные формы позволяли достигать регрессии опухоли, которая не может быть достигнута путем применения прексасертиба, приготовленного в лекарственной форме в виде раствора, при испытании с использованием дозы 20 мг/кг. На основе полученных результатов испытаний, может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, обладающим очень сильным противоопухолевым действием, которое является статистически значимым.

[0411]

Пример испытания 9. Измерение числа нейтрофилов у несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2

Клетки линии ES-2 (ATCC) подкожно трансплантировали при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мышь в боковую область мышей линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживления клеток ES-2 через период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, внутривенно вводили один раз при каждой дозе липосомную лекарственную форму прексасертиба и липосомную лекарственную форму соединения примера 1. Собирали кровь через 72 часа после введения для измерения числа нейтрофилов. Раствор "пустой" липосомы, приготовленный таким же методом, как в примере испытания 6, использовали в этом испытании для сравнения.

[0412]

Контрольной группе вводили раствор "пустой" липосомы и сравнивали с группой, в которой вводили соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, или прексасертиб, приготовленный в липосомной лекарственной форме. Для оценки безопасности каждой лекарственной формы рассчитывали долю остаточных нейтрофилов по следующему уравнению.

[0413]

Доля остаточных нейтрофилов (%) =  $(\text{число нейтрофилов через 72 часа после введения в группе}) / (\text{число нейтрофилов через 72 часа после введения в контрольной группе}) \times 100$

[0414]

В таблице 19 приведена доля остаточных нейтрофилов для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2.

[0415]

Таблица 19

Испытание	Доза (мг/кг)	Доля остаточных нейтрофилов (%)
"Пустая" липосома	-	-
Липосомная лекарственная форма прексасертиба	3	15
Липосомная лекарственная форма прексасертиба	7,5	4
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	3	61
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	7,5	20
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	20	11

[0416]

Соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, проявляет такой же противоопухолевый эффект при одной и той же дозе, что и прексасертиб, приготовленный в липосомной лекарственной форме. Доля остаточных нейтрофилов составляла 15% при минимальной эффективной дозе 3 мг/кг для прексасертиба, приготовленного в липосомной лекарственной форме, при этом одновременно наблюдается как противоопухолевый эффект, так и гемотоксичность. В то время как доля остаточных нейтрофилов составляла 61% при минимальной эффективной дозе 3 мг/кг для соединения примера 1, приготовленного в липосомной лекарственной форме, с меньшими гемотоксическими побочными эффектами. Кроме того, как показано в примере испытания 8, соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, характеризовалась более высокой долей остаточных нейтрофилов при дозе 20 мг/кг, при которой наблюдается регрессия опухоли, чем в случае введения прексасертиба, приготовленного в липосомной лекарственной форме, при дозе 7,5 мг/кг. На основании вышеизложенного, может быть сделан вывод, что соединение примера 1



является очень перспективным соединением, обладающим статистически значимым эффектом, имея как более высокую безопасность, так и более высокую эффективность, чем прекасасертиб. Аналогично, липосомная лекарственная форма соединения примера 1 является очень перспективной лекарственной формой соединения, обладающей статистически значимым эффектом, имея как более высокую безопасность, так и более высокую эффективность.

[0417]

Пример испытания 10. Испытание на индукцию миелоидного роста дифференцировки клеток костного мозга человека (испытание для оценки гемотоксичности)

CD34 положительные гематопозитические стволовые клетки костного мозга человека приобретали у фирмы Lonza К.К. Замороженные клетки оттаивали в среде IMDM, содержащей 1% фетальной бычьей сыворотки, и суспендировали в полной среде hemaTox® Myeloid Medium. Высевали 1000 клеток на лунку в 96-луночном планшете. Добавляли испытываемое соединение, при этом конечная концентрация DMSO составляла 0,1%, а соединения 3 нМ, и клетки культивировали в течение 7 дней при 37°C в присутствии 5% CO<sub>2</sub>. После завершения культивирования, из каждой лунки извлекали половину количества суспензии клеток. Измеряли люминесценцию, используя реагент CellTiter-Glo® 3D Reagent (Promega, G968B), для расчета процента выживания клеток по следующему уравнению.

[0418]

Процент выживания клеток (%)=(измеренная величина люминесценции в группе введения оцениваемого соединения через 7 дней)/(измеренная величина люминесценции в контрольной группе через 7 дней) × 100

[0419]

Испытание, представленное в примере испытания 10, проводили на типичных соединениях, полученных в примерах, и на прекасасертибе.

Таблица 20

	Концентрация соединения (нМ)	Доля жизнеспособных клеток (%)	
		среднее	S.D.
DMSO	-	100	2
Прекасасертиб	3	26	3
Соединение примера 1	3	82	1

[0420]

Как показано в таблице выше, было выявлено, что прекасасертиб в концентрации 3 нМ проявляет эффект подавления миелоидных клеток, индуцированных для

дифференцировки от клеток костного мозга человека, но соединение примера 1 в концентрации 3 нМ не проявляет эффекта подавления миелоидных клеток, индуцированных для дифференцировки от клеток костного мозга человека. На основании полученных результатов, может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является соединением с статистически значимым и отличающимся эффектом, обладая при этом высокой безопасностью с точки зрения гемотоксичности по сравнению с прексасертибом.

[0421]

Пример испытания 11. Испытание на фармакодинамический ответ (PD) опухоли при использовании несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2

Фармакодинамические (PD) ответы опухоли оценивали при применении прексасертиба, липосомной лекарственной формы прексасертиба и липосомной лекарственной формы соединения примера 1.

[0422]

При проведении испытания использовали лекарственную форму в виде раствора прексасертиба, которую приготавливали путем растворения прексасертиба в растворе 10 мМ глицин/5% маннит (рН2), содержащем 20% сульфобутиловый эфир- $\beta$ -циклодекстрин, и затем фильтрования смеси через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

[0423]

Липосомную лекарственную форму приготавливали методом, аналогичным методу, использованному в примере испытания 6. Взвешивали испытываемое соединение. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытываемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахара (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0424]

Клетки ES-2 рак яичников (ATCC) подкожно трансплантировали при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мышь в боковую область мышам линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживаемости клеток ES-2 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, вводили лекарственную форму при следующих условиях для каждого

испытания.

Испытание А: лекарственную форму в виде раствора внутривенно вводили в разовой дозе 30 мг/кг или липосомную лекарственную форму внутривенно вводили в разовой дозе 7,5 мг/кг, 3 мг/кг, 1 мг/кг, или 0,3 мг/кг. Испытание В: лекарственную форму в виде раствора внутривенно вводили в разовой дозе 30 мг/кг или липосомную лекарственную форму внутривенно вводили в разовой дозе 7,5 мг/кг, 3 мг/кг, 1 мг/кг или 0,3 мг/кг. Испытание С: липосомную лекарственную форму внутривенно вводили в разовой дозе 20 мг/кг, 7,5 мг/кг, 3 мг/кг, 1 мг/кг или 0,3 мг/кг. После введения через 1, 3 или 6 дней опухоль брали на анализ для оценки PD ответов опухоли, обусловленных введением соединения.

[0425]

PD ответы опухоли оценивали методом вестерн-блоттинга. Каждую интенсивность полосы, обнаруживаемой с помощью антитела против  $\gamma$ H2AX (05-636, Merck) и антитела против тубулина (3873, Cell Signaling Technology), рассчитывали с использованием программного обеспечения ImageJ.

[0426]

Контрольной группе вводили только растворитель и проводили сравнение с группой, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки PD ответа опухоли, рассчитывали относительную величину интенсивности каждой полосы по следующему уравнению. Для контрольной группы использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленной методом, аналогичным методу в примере испытания 6.

[0427]

Интенсивность  $\gamma$ H2AX =  $\left\{ \frac{\text{интенсивность полосы } \gamma\text{H2AX в опухоли в группе введения соединения по настоящему изобретению}}{\text{интенсивность полосы тубулина в опухоли в группе введения соединения по настоящему изобретению}} \right\} / \left\{ \frac{\text{интенсивность полосы } \gamma\text{H2AX в опухоли в контрольной группе}}{\text{интенсивность полосы тубулина в опухоли в контрольной группе}} \right\} \times 100$

[0428]

На фигурах 7-9 представлена интенсивность  $\gamma$ H2AX для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2, при каждой дозе и при каждом периоде дозирования для испытываемого соединения.

[0429]

На основании приведенных выше результатов, был обнаружен PD ответ при дозе 7,5 мг/кг через 3 дня после введения, и PD ответ, который не достигался в случае прексасертиба, приготовленного в лекарственной форме в виде раствора, достигался при введении прексасертиба, приготовленного в липосомной лекарственной форме, как это показано в испытании А в примере испытания 11. Мощный PD ответ обнаруживали при дозе 7,5 мг/кг через 1 день после введения, и PD ответ, который не достигался в случае прексасертиба, приготовленного в лекарственной форме в виде раствора, достигался при введении соединения примера 1, приготовленного в липосомной лекарственной форме,

как это показано в испытании В в примере испытания 11. Мощный PD ответ наблюдали при дозах 7,5 мг/кг и 20 мг/кг через 3 дня и через 6 дней после введения соединения примера 1, приготовленного в липосомной лекарственной форме, как это показано в испытании С в примере испытания 11. Было продемонстрировано, что эти липосомные лекарственные формы позволяют достигать в течение 72 часов продолжительного устойчивого воздействия, что является важным для максимизации эффективности прекасертоба, о действии которого сообщалось при проведении доклинического исследования, представленного в примере испытания 7. Поэтому может быть сделан вывод, что, соединение примера 1 характеризуется очень хорошими фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями и оно может с успехом применяться в качестве противоракового средства.

[0430]

Пример испытания 12. Испытание по оценке эффективности лекарственного средства при обсеменении брюшины у несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении прекасертоба, липосомной формы прекасертоба и липосомной формы соединения примера 1.

[0431]

При проведении испытания применяли лекарственную форму в виде раствора прекасертоба, которую приготавливали путем растворения прекасертоба в растворе 10 мМ глицин/5% маннит (рН2), содержащем 20% сульфобутиловый эфир- $\beta$ -циклодекстрин, и затем фильтрования смеси через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

[0432]

Липосомную лекарственную форму приготавливали методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахараза (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0433]

Линию ES-2 рака яичников(ATCC), экспрессирующих люциферазу, внутрибрюшинно трансплантировали при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мышь мышам линии

BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте 5 недель. После подтверждения приживаемости клеток ES-2 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, используя систему визуализации IVIS Imaging System (PerkinElmer), лекарственную форму в виде раствора внутривенно вводили один раз в неделю в дозе 30 мг/кг или липосомную лекарственную форму внутривенно вводили один раз в неделю в дозе 4,5 мг/кг или 20 мг/кг. Измеряли обусловленную люцифразой люминесценцию в течение времени от начала введения для оценки регресса опухоли, вызванного в результате введения соединения. Проводили обследование мышей на изменение массы тела, на системные симптомы, и на размер опухоли, оцениваемый по люминесценции, обусловленной люцифразой. Измеряли период выживаемости для мышей, характеризующихся нормальным состоянием здоровья без диагностированных тяжелых заболеваний.

[0434]

Для оценки противоопухолевого эффекта, рассчитывали медиану периода выживаемости для контрольной группы, которой вводили только растворитель, и для группы, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для контрольной группы, использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный таким же методом, как в примере испытания 6.

[0435]

В таблице 21 представлены данные по медиане периода выживаемости в случае обсеменения брюшины у несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2, при каждой дозе и каждом периоде дозирования испытуемого соединения.

Таблица 21

Испытания	Доза (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Режим дозирования (раз/неделя)	Медиана периода выживаемости (дни)
"Пустая" липосома	—	35	1	18,5
Лекарственн ая форма в виде раствора прексасертиб а	30 (максимально переносимая доза)	35	1	27
Липосомная лекарственна я форма	20	35	1	33,5

прексасертиба				
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	4,5	35	1	24
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	20	35	1	32

[0436] В результате проведения испытания по оценке эффективности лекарственного средства в отношении обсеменения брюшины у несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2, было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, характеризуется очень высоким противоопухолевым эффектом, аналогичным прексасертибу, приготовленным в липосомной лекарственной форме, при дозе 20 мг/кг. Эти липосомные лекарственные формы позволяли достигать пролонгирования периода выживания, которое не может быть достигнуто при применении прексасертиба, приготовленного в лекарственной форме в виде раствора, при проведении испытания по оценке эффективности при дозе 20 мг/кг. На основании полученных результатов может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, проявляющим высокий противоопухолевый эффект, который является статистически значимым эффектом.

[0437]

Пример испытания 13. Испытание по оценке эффективности лекарственного средства на несущих ортотопическую овариальную опухоль мышцах, которым трансплантировали клетки линии ES-2

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении прексасертиба, липосомной формы прексасертиба и липосомной формы соединения примера 1.

[0438]

При проведении испытания применяли лекарственную форму в виде раствора прексасертиба, которую приготавливали путем растворения прексасертиба в растворе 10 мМ глицин/5% маннит (рН2), содержащем 20% сульфобутиловый эфир-β-циклодекстрин, и затем фильтрования смеси через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

[0439]

Липосомную лекарственную форму приготавливали методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой"

липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытываемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахара (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0440]

Клетки рака яичников ES-2 (ATCC), экспрессирующие люциферазу, трансплантировали в правый яичник при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мышь мышам линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте 5 недель. После подтверждения приживаемости клеток ES-2 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации с помощью системы визуализации IVIS Imaging System (PerkinElmer), вводили лекарственную форму в виде раствора внутривенно один раз в неделю в дозе 30 мг/кг или вводили липосомную лекарственную форму внутривенно один раз в неделю в дозе 4,5 мг/кг или 20 мг/кг. Измеряли обусловленную люциферазой люминесценцию в течение времени от начала введения для оценки регресса опухоли, вызванного в результате введения соединения. Проводили обследование мышей на изменение массы тела, на системные симптомы, и на размер опухоли, оцениваемый по люминесценции, обусловленной люциферазой. Измеряли период выживаемости для мышей, характеризующихся нормальным состоянием здоровья без диагностированных тяжелых заболеваний.

[0441]

Для оценки противоопухолевого эффекта, рассчитывали медиану периода выживаемости для контрольной группы, которой вводили только растворитель, и для группы, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для контрольной группы, использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный таким же методом, как в примере испытания 6.

[0442]

В таблице 22 представлены данные по медиане периода выживаемости для несущих ортотопическую овариальную опухоль мышам, которым трансплантировали клетки линии ES-2, при каждой дозе и каждом периоде дозирования испытываемого соединения.

Таблица 22

Испытания	Доза	Период	Режим	Медиана периода
-----------	------	--------	-------	-----------------

	(мг/кг)	дозирования (дни)	дозирования (раз/неделя)	выживаемости (дни)
"Пустая" липосома	—	56	1	31,5
Лекарственная форма в виде раствора прексасертиба	30 (максимально переносимая доза)	56	1	36
Липосомная лекарственная форма прексасертиба	20	56	1	48,5
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	4,5	56	1	39,5
Липосомная лекарственная форма соединения примера 1	20	56	1	46

[0443]

В результате проведения испытания по оценке эффективности лекарственного средства на несущих ортотопическую овариальную опухоль мышах было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, характеризуется очень высоким противоопухолевым эффектом, аналогичным прексасертибу, приготовленным в липосомной лекарственной форме, при дозе 20 мг/кг. Эти липосомные лекарственные формы позволяли достигать пролонгирования периода выживания, которое не может быть достигнуто при применении прексасертиба, приготовленного в лекарственной форме в виде раствора, при проведении испытания по оценке эффективности при дозе 20 мг/кг. На основании полученных результатов может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, проявляющим высокий противоопухолевый эффект, который является статистически значимым эффектом.

[0444]



Пример испытания 14. Испытание по оценке эффективности лекарственного средства на несущих опухоль мышах, которым трансплантировали клетки различных типов рака

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении липосомной лекарственной формы соединения примера 1.

[0445]

Липосомную лекарственную форму pripravляли методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахара (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0446]

Клетки SKOV-3 рака яичников (ATCC) или клетки SJCRH30 саркомы (ATCC), или клетки HT-1080 саркомы (ATCC) или клетки AsPC-1 (ATCC) рака поджелудочной железы, или клетки VxPC-3 (ATCC) рака поджелудочной железы или клетки Calu-6 (ATCC) рака легкого, или клетки OV5304 рака яичников (Crown Bioscience) подкожно трансплантировали при плотности  $5 \times 10^5$  клеток/мышь или  $1 \times 10^6$  клеток/мышь, или  $3 \times 10^6$  клеток/мышь или  $5 \times 10^6$  клеток/мышь, или массу опухоли объемом от 8 мм<sup>3</sup> до 27 мм<sup>3</sup>/мышь в боковую область мышам линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) или мышам линии NOD SCID (NOD.CB17-Prkdc<sup>scid</sup>/J, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживаемости клеток различных типов рака в течение от 5 до 27 дней после трансплантации, вводили внутривенно один раз в неделю липосомную лекарственную форму в дозе 4,5 мг/кг или 10 мг/кг, или 20 мг/кг. Измеряли объем опухоли в течение времени от начала введения для оценки уменьшения объема опухоли в результате введения соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующему уравнению, используя короткую ось и длинную ось опухоли, измеренные с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo). Известно, что клетки VxPC-3 проявляют резистентность к гемцитабину, а клетки OV5304 проявляют резистентность к ингибитору PARP.

[0447]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5 × (короткая ось [мм])<sup>2</sup> × длинная ось [мм]

[0448]

Контрольной группе вводили только растворитель и сравнивали с группой, в которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки противоопухолевого действия рассчитывали показатель эффективности противоопухолевого лекарственного средства Т/С по следующему уравнению. В случае контрольной группы, для введения использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный методом, аналогичным методу, используемому в примере испытания 6.

[0449]

Т/С (%)=(объем опухоли на момент завершения введения соединения по настоящему изобретению в группе - объем опухоли на момент начала введения соединения по настоящему изобретению в группе/(объем опухоли на момент завершения введения в контрольной группе - объем опухоли на момент начала введения в контрольной группе) × 100

[0450]

В таблице 23 представлены показатели Т/С(%) для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки различных типов рака, при каждой дозе и при каждом периоде дозирования для испытываемого соединения.

Таблица 23

Линия раковых клеток	Тип рака	Испытание	Доза (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Режим дозирования (раз/неделя)	Т/С (%)
SKOV-3	Рак яичников	Липосомная форма соединения примера 1	20	21	1	10
SJCRH3 0	Саркома	Липосомная форма соединения примера 1	10	14	1	3
HT-1080	Саркома	Липосомная форма соединения примера 1	20	14	1	5
AsPC-1	Рак поджелудоч	Липосомная форма	4,5	21	1	73

	ной железы	соединения примера 1				
AsPC-1	Рак поджелудоч ной железы	Липосомная форма соединения примера 1	20	21	1	27
VxPC-3	Рак поджелудоч ной железы	Липосомная форма соединения примера 1	4,5	21	1	45
VxPC-3	Рак поджелудоч ной железы	Липосомная форма соединения примера 1	20	21	1	21
Calu-6	Рак легкого	Липосомная форма соединения примера 1	10	14	1	2
OV5304	Рак яичников	Липосомная форма соединения примера 1	20	25	1	83

[0451]

В результате проведения испытания по оценке эффективности лекарственного средства на несущих опухоль мышцах было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, характеризуется очень высоким противоопухолевым эффектом в отношении клеточных линий различных типов рака. На основании полученных результатов может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, проявляющим высокий противоопухолевый эффект, который является статистически значимым эффектом.

[0452]

Пример испытания 15. Испытание по оценке эффективности совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышцах, которым трансплантировали клетки РА-1

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении липосомной лекарственной формы соединения примера 1 и цисплатина.

[0453]

Использовали цисплатин (торговая марка Randa для инъекций 50 мг/100 мл, Nippon Kayaku).

[0454]

Липосомную лекарственную форму pripravляли методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахара (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0455]

Клетки РА-1 (АТСС) рака яичников подкожно трансплантировали при плотности  $5 \times 10^6$  клеток/мышь в боковую область мышам линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживаемости клеток РА-1 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, вводили липосомную лекарственную форму при 20 мг/кг, вводили цисплатин при 2,5 мг/кг, или их вводили в комбинированной дозе, внутривенно один раз в неделю, перитонеально два раза в неделю, или комбинированно. Измеряли объем опухоли в течение времени от начала введения для оценки уменьшения объема опухоли в результате введения соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующему уравнению, используя короткую ось и длинную ось опухоли, измеренные с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo).

[0456]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5 × (короткая ось [мм])<sup>2</sup> × длинная ось [мм]. [0457]

Контрольной группе вводили только растворитель и проводили сравнение с группой, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки противоопухолевого действия рассчитывали показатель эффективности противоопухолевого лекарственного средства Т/С по следующему уравнению. Также регистрировали показатель полного регресса (CR) опухоли у индивидуума на момент завершения введения, обусловленного введением липосомной лекарственной формы, цисплатина, или одновременного их введения. В случае контрольной группы, для введения использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный методом,

аналогичным методу, используемому в примере испытания б.

[0458]

$T/C (\%) = (\text{объем опухоли на момент завершения введения соединения по настоящему изобретению в группе} - \text{объем опухоли на момент начала введения соединения по настоящему изобретению в группе}) / (\text{объем опухоли на момент завершения введения в контрольной группе} - \text{объем опухоли на момент начала введения в контрольной группе}) \times 100$

[0459]

В таблице 24 представлены показатели T/C(%) и CR для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки РА-1, при каждой дозе и каждом периоде дозирования для испытуемого соединения.

Таблица 24

Испытание	Способ введения	Доза (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Режим дозирования (раз/неделя)	T/C (%)	CR (%)
Липосомная форма соединения примера 1	Внутривенно	20	21	1	-5	0
Цисплатин	Перитонеально	2,5	21	2	52	0
Липосомная форма соединения примера 1 и цисплатин	Внутривенно и перитонеально	20 и 2,5	21	1 и 2	-11	50

[0460]

В результате проведения испытания по оценке эффективности применения совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышцах было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форму, характеризуется очень высоким противоопухолевым эффектом при совместном применении с цисплатином. На основании полученных результатов может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, проявляющим высокий противоопухолевый эффект, который является статистически значимым эффектом.

[0461]

Пример испытания 16. Испытание по оценке эффективности совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышцах, которым

трансплантировали клетки ES-2

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении липосомной лекарственной формы соединения примера 1 и гемцитабина.

[0462]

Применяли гемцитабин (инъекционный препарат под торговым названием Gemzar 200 мг, Eli Lilly Japan), растворенный в физиологическом растворе (Otsuka Normal Saline, Otsuka Pharmaceutical Factory).

[0463]

Липосомную лекарственную форму pripravляли методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахара (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0464]

Клетки линии ES-2 (ATCC) рака яичников подкожно трансплантировали при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мышь в боковую область мышам линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживаемости клеток ES-2 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, вводили липосомную лекарственную форму в дозе 4,5 мг/кг, вводили гемцитабин в дозе 30 мг/кг или вводили их в комбинированной дозе внутривенно один раз в неделю, перитонеально два раза в неделю, или в комбинации. Измеряли объем опухоли в течение времени от начала введения для оценки уменьшения объема опухоли, обусловленного введением соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующему уравнению, используя короткую ось и длинную ось опухоли, измеренные с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo).

[0465]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5 × (короткая ось [мм])<sup>2</sup> × длинная ось [мм].

[0466]

Контрольной группе вводили только растворитель, и проводили сравнение с группой, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки противоопухолевого действия рассчитывали показатель эффективности

противоопухолевого лекарственного средства Т/С по следующему уравнению. Также регистрировали показатель полного регресса (CR) опухоли у индивидуума на момент завершения введения, обусловленного введением липосомной лекарственной формы, гемцитабина, или одновременного их введения. В случае контрольной группы, для введения использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный методом, аналогичным методу, используемому в примере испытания б.

[0467]

$T/C (\%) = \frac{\text{объем опухоли на момент завершения введения соединения по настоящему изобретению в группе} - \text{объем опухоли на момент начала введения соединения по настоящему изобретению в группе}}{\text{объем опухоли на момент завершения введения в контрольной группе} - \text{объем опухоли на момент начала введения в контрольной группе}} \times 100$

[0468]

В таблице 25 представлены показатели Т/С(%) и CR для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки ES-2, при каждой дозе и каждом периоде дозирования для испытуемого соединения.

Таблица 25

Испытание	Способ введения	Доза (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Режим дозирования (раз/неделя)	T/C (%)	CR (%)
Липосомная форма соединения примера 1	Внутривенно	4,5	14	1	58	0
Гемцитабин	Перитонеально	30	14	2	9	0
Липосомная форма соединения примера 1 и гемцитабин	Внутривенно и перитонеально	4,5 и 30	14	1 и 2	-15	100

[0469]

В результате проведения испытания по оценке эффективности применения совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышях было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форму, характеризуется очень высоким противоопухолевым эффектом при совместном применении с гемцитабином. На основании полученных результатов может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, проявляющим

высокий противоопухолевый эффект, который является статистически значимым эффектом.

[0470]

Пример испытания 17. Измерение числа нейтрофилов у несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2

Клетки линии ES-2 (ATCC) рака яичников подкожно трансплантировали при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мышь в боковую область мышам линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживаемости клеток ES-2 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, вводили липосомную лекарственную форму в дозе 4,5 мг/кг, вводили гемцитабин в дозе 30 мг/кг, или вводили их в комбинированной дозе, внутривенно один раз в неделю, перитонеально два раза в неделю, или в комбинации. Для измерения числа нейтрофилов, собирали кровь через 96 часов после последнего введения. Для сравнения, в этом испытании использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный таким же методом, как в примере испытания 6.

[0471]

Контрольную группу, в которой вводили раствор "пустой" липосомы, сравнивали с каждой из групп, в которых вводили соединение примера 1, приготовленного в липосомной лекарственной форме, гемцитабин и их комбинацию. Для оценки безопасности каждой лекарственной формы рассчитывали долю остаточных нейтрофилов по следующему уравнению.

[0472]

Доля остаточных нейтрофилов (%) =  $(\text{число нейтрофилов в группе через 96 часов после введения}) / (\text{число нейтрофилов в контрольной группе через 96 часов после введения}) \times 100$

[0473]

В таблице 26 представлена доля остаточных нейтрофилов для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки линии ES-2.

[0474]

Таблица 26

Испытание	Доза (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Режим дозирования (раз/неделя)	Доля остаточных нейтрофилов (%)
"Пустая" липосома	-	14	1	-
Липосомная форма соединения	4,5	14	1	87



примера 1				
Гемцитабин	30	14	2	39
Липосомная форма соединения примера 1 и гемцитабин	4,5 и 30	14	1 и 2	38

[0475]

Доля остаточных нейтрофилов в случае соединения примера 1, приготовленного в липосомной лекарственной форме, составляет 87% при дозе 4,5 мг/кг. Как показано в примере испытания 17, соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме проявляет противоопухолевый эффект, но не вызывает гемотоксических побочных эффектов. Кроме того, соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, при совместном введении с гемцитабином характеризуется высокой долей остаточных нейтрофилов, при котором наблюдается регресс опухоли, как это показано в примере испытания 17, без усугубления гемотоксического побочного эффекта, обусловленного гемцитабином. На основании вышеизложенного, может быть сделан вывод, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, является очень перспективным соединением, обладающим статистически значимым эффектом, характеризуясь при этом высокой безопасностью и эффективностью.

[0476]

Пример испытания 18. Испытание по оценке эффективности лекарственного средства в зависимости от последовательности введения лекарственных средств при совместном введении несущим опухоль мышам, которым трансплантировали клетки линии ES-2

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении липосомной лекарственной формы соединения примера 1 и гемцитабина.

[0477]

Применяли гемцитабин (инъекционный препарат под торговым названием Gemzar 200 мг, Eli Lilly Japan), растворенный в физиологическом растворе (Otsuka Normal Saline, Otsuka Pharmaceutical Factory).

[0478]

Липосомную лекарственную форму приготавливали методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной

кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахара (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0479]

Клетки линии ES-2 (ATCC) рак яичников подкожно трансплантировали при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мышь в боковую область мышам линии BALB/c-nu/nu (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживаемости клеток ES-2 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, вводили липосомную лекарственную форму в дозе 4,5 мг/кг и вводили гемцитабин в дозе 30 мг/кг, один раз внутривенно или один раз перитонеально. Измеряли объем опухоли в течение времени с момента начала введения для оценки уменьшения объема опухоли, обусловленного введением соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующему уравнению, используя короткую ось и длинную ось опухоли, измеренные с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo).

[0480]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5 × (короткая ось [мм])<sup>2</sup> × длинная ось [мм].

[0481]

Контрольной группе вводили только растворитель и проводили сравнение с группой, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки противоопухолевого действия рассчитывали показатель эффективности противоопухолевого лекарственного средства Т/С по следующему уравнению. Также регистрировали показатель полного регресса (CR) опухоли у индивидуума на момент завершения введения, обусловленного введением липосомной лекарственной формы, гемцитабина, или одновременного их введения. В случае контрольной группы, для введения использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный методом, аналогичным методу, используемому в примере испытания 6.

[0482]

Т/С (%)=(объем опухоли на момент завершения введения соединения по настоящему изобретению в группе - объем опухоли на момент начала введения соединения по настоящему изобретению в группе)/(объем опухоли на момент завершения введения в контрольной группе - объем опухоли на момент начала введения в контрольной группе) × 100

[0483]

В таблице 27 представлены показатели T/C(%) и CR для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки ES-2, при каждой дозе и каждом периоде дозирования для испытуемого соединения.

Таблица 27

Испытание	T/C (%)
Липосомная форма соединения примера 1 (день 1) и гемцитабин (день 1)	22
Липосомная форма соединения примера 1 (день 2) и гемцитабин (день 1)	7
Липосомная форма соединения примера 1 (день 5) и гемцитабин (день 1)	66
Липосомная форма соединения примера 1 (день 1) и гемцитабин (день 2)	21
Липосомная форма соединения примера 1 (день 1) и гемцитабин (день 5)	34

[0484]

В результате проведения испытания по оценке эффективности совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышцах было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, проявляет очень высокий противоопухолевый эффект при совместном применении с гемцитабином. Как показано в примере испытания 18, противоопухолевый эффект при совместном применении соединения примера 1, приготовленного в липосомной лекарственной форме, и гемцитабина проявляется наиболее мощно при последовательности введения липосомной лекарственной формы соединения примера 1 в день после введения гемцитабина, и затем наиболее мощный эффект наблюдался при одновременном введении или при введении гемцитабина в день после введения липосомной лекарственной формы соединения примера 1. На основании полученных результатов испытания, может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, проявляющим очень высокий противоопухолевый эффект, который является статистически значимым эффектом.

[0485]

Пример испытания 19. Испытание по оценке эффективности применения совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышцах, которым трансплантировали клетки линии MC38

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении липосомной лекарственной формы соединения примера 1 и антитела против PD-1.

[0486]

Применяли антитело против PD-1 (114116, Biolegend), разбавленное с помощью PBS (Invitrogen).

[0487]

Липосомную лекарственную форму приготавливали методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахараза (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0488]

Клетки линии MC38 (Kerafast) рака толстой кишки у мышей подкожно трансплантировали при плотности  $5 \times 10^5$  клеток/мышь в боковую область мышам линии c57BL/6J (C57BL/6J, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживания клеток линии MC38 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, вводили липосомную лекарственную форму в дозе 10 мг/кг, вводили антитело против PD-1 в дозе 200 мкг/кг, или их вводили в комбинированной дозе, внутривенно один раз в неделю, перитонеально два раза в неделю, или одновременно. Объем опухоли измеряли в течение времени с момента времени от начала введения для оценки уменьшения объема опухоли, обусловленного введением соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующему уравнению, используя короткую ось и длинную ось опухоли, измеренные с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo).

[0489]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5 × (короткая ось [мм])<sup>2</sup> × длинная ось [мм].

[0490]

Контрольной группе вводили только растворитель и проводили сравнение с группой, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки противоопухолевого действия рассчитывали показатель эффективности противоопухолевого лекарственного средства Т/С по следующему уравнению. Также регистрировали показатель полного регресса (CR) опухоли у индивидуума на момент завершения введения, обусловленный введением липосомной лекарственной формы или антитела против PD-1, или одновременного их введения. В случае контрольной группы, для введения использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный методом,

аналогичным методу, используемому в примере испытания 6.

[0491]

$T/C (\%) = (\text{объем опухоли на момент завершения введения соединения по настоящему изобретению в группе} - \text{объем опухоли на момент начала введения соединения по настоящему изобретению в группе}) / (\text{объем опухоли на момент завершения введения в контрольной группе} - \text{объем опухоли на момент начала введения в контрольной группе}) \times 100$

[0492]

В таблице 28 представлены показатели T/C(%) и CR для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки MC38, при каждой дозе и каждом периоде дозирования для испытуемого соединения

Таблица 28

Испытание	Способ введения	Доза (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Режим дозирования (раз/неделя)	T/C (%)	CR (%)
Липосомная форма соединения примера 1	Внутривенно	10 мг/кг	14	1	43	0
Антитело против PD-1	Перитонеально	200 мкг/мышь	14	2	23	0
Липосомная форма соединения примера 1 и антитело против PD-1	Внутривенно и перитонеально	10 мг/кг и 200 мкг/мышь	14	1 и 2	5	60

[0493]

В результате проведения испытания по оценке эффективности совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышах было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, проявляет очень сильный противоопухолевый эффект при совместном применении с антителом против PD-1. Как показано в примере испытания 19, несущие опухоль мыши, которым трансплантировали клетки MC38, являются моделями, в которых антитело против PD-1 проявляет противоопухолевый эффект. На основании полученных результатов испытания, может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, проявляющим очень сильный противоопухолевый эффект на модели, в которой антитело против PD-1 проявляет противоопухолевый эффект, который является

статистически значимым.

[0494]

Пример испытания 20. Испытание по оценке эффективности применения совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышцах, которым трансплантировали клетки линии EMT6

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении липосомной лекарственной формы соединения примера 1 и антитела против PD-1.

[0495]

Применяли антитело против PD-1 (114116, Biolegend), разбавленное с помощью PBS (Invitrogen).

[0496]

Липосомную лекарственную форму приготавливали методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахараза (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0497]

Клетки линии EMT6 (ATCC) рака молочной железы мышей подкожно трансплантировали при плотности  $5 \times 10^5$  клеток/мышь в боковую область мышам линии BALB/c (BALB/cAnNCrCrIj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте от 4 до 7 недель. После подтверждения приживания клеток EMT6 в период времени от 5 до 14 дней после трансплантации, вводили липосомную лекарственную форму в дозе 10 мг/кг, вводили антитело против PD-1 в дозе 200 мкг/кг, или их вводили в комбинированной дозе, внутривенно один раз в неделю, перитонеально два раза в неделю, или одновременно. Объем опухоли измеряли в течение времени с момента времени от начала введения для оценки уменьшения объема опухоли, обусловленного введением соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующему уравнению, используя короткую ось и длинную ось опухоли, измеренные с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo).

[0498]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5 × (короткая ось [мм])<sup>2</sup> × длинная ось [мм].

[0499]

Контрольной группе вводили только растворитель и проводили сравнение с группой, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки противоопухолевого действия рассчитывали показатель эффективности противоопухолевого лекарственного средства Т/С по следующему уравнению. Также регистрировали показатель полного регресса (CR) опухоли у индивидуума на момент завершения введения, обусловленный введением липосомной лекарственной формы или антитела против PD-1, или одновременного их введения. В случае контрольной группы, для введения использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный методом, аналогичным методу, используемому в примере испытания б.

[0500]

$T/C (\%) = (\text{объем опухоли на момент завершения введения соединения по настоящему изобретению в группе} - \text{объем опухоли на момент начала введения соединения по настоящему изобретению в группе}) / (\text{объем опухоли на момент завершения введения в контрольной группе} - \text{объем опухоли на момент начала введения в контрольной группе}) \times 100$

[0501]

В таблице 29 представлены показатели Т/С(%) и CR для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки ЕМТ6, при каждой дозе и каждом периоде дозирования для испытуемого соединения

Таблица 29

Испытание	Способ введения	Доза (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Режим дозирования (раз/неделя)	T/C (%)	CR (%)
Липосомная форма соединения примера 1	Внутривенно	10 мг/кг	14	1	36	20
Антитело против PD-1	Перитонеально	200 мкг/мышь	14	2	102	20
Липосомная форма соединения примера 1 и антитело против PD-1	Внутривенно и перитонеально	10 мг/кг и 200 мкг/мышь	14	1 и 2	-6	100

[0502]

В результате проведения испытания по оценке эффективности совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышях было выявлено, что

соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, проявляет очень сильный противоопухолевый эффект при совместном применении с антителом против PD-1. Как показано в примере испытания 20, несущие опухоль мыши, которым трансплантировали клетки ЕМТ6, являются моделями, в которых антитело против PD-1 проявляет противоопухолевый эффект. В результате проведения испытания по оценке эффективности совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышцах было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, проявляет очень сильный противоопухолевый эффект при совместном применении с антителом против PD-1 в модели, в которой антитело против PD-1 не проявляет противоопухолевого эффекта, который является статистически значимым эффектом.

[0503]

Пример испытания 21. Испытание по оценке эффективности лекарственного средства в зависимости от последовательности введения лекарственных средств при совместном введении несущим опухоль мышцам, которым трансплантировали клетки линии ЕМТ6

Противоопухолевые эффекты оценивали при применении липосомной лекарственной формы соединения примера 1 и антитела против PD-1.

[0504]

Применяли антитело против PD-1 (114116, Biolegend), разбавленное с помощью PBS (Invitrogen).

[0505]

Липосомную лекарственную форму pripravляли методом, таким же как метод в примере испытания 6. Испытуемое соединение взвешивали. Добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 50 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для корректировки величины рН в диапазоне от 6 до 7. В качестве варианта, к испытуемому соединению добавляли раствор 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% сахара (рН 6,5) и хлористоводородную кислоту для растворения или диспергирования соединения, и добавляли раствор "пустой" липосомы с суммарной концентрацией липида 75 мМ, в результате чего концентрация соединения должна была составлять 2 мг/мл, и корректировали величину рН в диапазоне от 6 до 7. Раствор нагревали в течение от 10 до 30 минут на водяной бане с температурой 65°C, и затем охлаждали льдом. Раствор отстаивали в течение ночи или более в холодильнике при 5°C и затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Степень инкапсулирования в липосому, рассчитанная методом, описанным в примере испытания 6, составляла 99% или выше.

[0506]

Клетки линии ЕМТ6 (АТСС) рак молочной железы у мышей подкожно трансплантировали при плотности  $5 \times 10^5$  клеток/мышь в боковую область мышам линии BALB/c (BALB/cAnNCrCrj, самки, Charles River Laboratories Japan) в возрасте 5 недель.



После подтверждения приживления клеток ЕМТ6 в период времени 5 после трансплантации, вводили липосомную лекарственную форму в дозе 6 мг/кг и вводили антитело против PD-1 в дозе 200 мкг/кг внутривенно один раз в неделю и перитонеально один раз в неделю. Объем опухоли измеряли в течение времени с момента времени от начала введения для оценки уменьшения объема опухоли, обусловленного введением соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующему уравнению, используя короткую ось и длинную ось опухоли, измеренные с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo).

[0507]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5 × (короткая ось [мм])<sup>2</sup> × длинная ось [мм].

[0508]

Контрольной группе вводили только растворитель и проводили сравнение с группой, которой вводили соединение по настоящему изобретению. Для оценки противоопухолевого действия рассчитывали показатель эффективности противоопухолевого лекарственного средства Т/С по следующему уравнению. Также регистрировали показатель полного регресса (CR) опухоли у индивидуума на момент завершения введения, обусловленный введением липосомной лекарственной формы или антитела против PD-1. В случае контрольной группы, для введения использовали раствор "пустой" липосомы, приготовленный методом, аналогичным методу, используемому в примере испытания 6.

[0509]

Т/С (%)=(объем опухоли на момент завершения введения соединения по настоящему изобретению в группе - объем опухоли на момент начала введения соединения по настоящему изобретению в группе)/(объем опухоли на момент завершения введения в контрольной группе - объем опухоли на момент начала введения в контрольной группе) × 100

[0510]

В таблице 30 представлены показатели Т/С(%) и CR для несущих опухоль мышей, которым трансплантировали клетки ЕМТ6, при каждой дозе и каждом периоде дозирования для испытываемого соединения

Таблица 30

Испытание	Т/С (%)	CR (%)
Липосомная форма соединения примера 1 (дни 1 и 8 и 15) и антитело против PD-1 (дни 1 и 8 и 15)	19	40
Липосомная форма соединения примера 1 (дни 1 и 8 и 15) и антитело против PD-1 (дни 4 и 11 и 18)	33	0

Липосомная форма соединения примера 1 (дни 4 и 11 и 18) и антитело против PD-1 (дни 1 и 8 и 15)	46	0
---	----	---

[0511]

В результате проведения испытания по оценке эффективности совместно используемого лекарственного средства на несущих опухоль мышах было выявлено, что соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, проявляет очень сильный противоопухолевый эффект при совместном применении с антителом против PD-1. Как показано в примере испытания 21, противоопухолевый эффект при совместном применении соединения примера 1, приготовленного в липосомной лекарственной форме, и антитела против PD-1 проявляет наиболее сильный эффект при одновременном введении и затем проявляет наиболее сильный эффект при последовательности совместного введения антитела против PD-1 после введения липосомной лекарственной формы соединения примера 1. На основании результатов испытания, может быть сделан вывод, что соединение примера 1 является перспективным соединением, проявляющим очень сильный противоопухолевый эффект, который является статически значимым эффектом.

[0512]

Пример испытания 22. Испытание на селективность в отношении киназы

Селективность прекасаertiба, соединения примера 1 и соединения примера 3 в отношении 370 немутантных киназ оценивали с помощью доступа к полной панели киназного профиля (HotSpot Full Panel Kinase profiling (Reaction Biology)).

[0513]

Буфер: 20 мМ HEPES, pH 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2 мМ MnCl<sub>2</sub> (в случае необходимости), 1 мМ EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/ мл BSA, 0,1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 мМ DTT, 1% DMSO

Концентрация АТФ: 10 мкМ

Время реакции: 2 часов

Степень превращения АТФ через 2 часа: от 5 до 20%

Концентрация соединения: 100 нМ

[0514]

Названия киназы и остаточная активность (%) при 100 нМ приведены в таблицах 31-33 для 370 немутантных киназ с остаточной активностью при 100 нМ менее чем 25% для прекасаertiба, соединения примера 1 и соединения примера 3.

Таблица 31

Киназа	Остаточная активность (%) после добавления прекасаertiба (100 нМ)
RSK2	0,98
RSK3	1,69
CHK1	1,97

RSK1	2,23
CAMK2A	2,52
SIK2	2,62
RSK4	4,78
CAMK2D	6,07
LOK/STK10	6,15
CHK2	6,41
RET	7,12
TNIK	7,76
MARK4	10,22
MEK5	10,72
MELK	11,40
SIK1	11,93
MARK3	12,64
TRKC	12,67
MARK1	14,10
MARK2/PAR-1BA	14,26
BRSK2	14,44
ARK5/NUAK1	17,86
CDK8/CYCLIN C	18,06
CDK19/CYCLIN C	19,87
GLK/MAP4K3	20,81
BRSK1	21,69
LRRK2	23,54

Таблица 32

Киназа	Остаточная активность (%) после добавления соединения примера 1 (100 нМ)
CHK1	2,87
RSK3	3,91
RSK2	4,32
RSK1	8,51
RSK4	9,05
CAMK2A	13,90
SIK2	14,12

MELK	17,18
TRKC	17,43
TNIK	17,81
RET	19,04
MARK4	24,10

Таблица 33

Киназа	Остаточная активность (%) после добавления соединения примера 3 (100 нМ)
RSK2	2,22
CHK1	2,24
RSK3	3,13
RSK1	4,74
SIK2	4,85
RSK4	6,11
CAMK2A	7,18
MELK	11,28
MARK4	11,52
MARK2/PAR-1BA	13,37
MARK1	13,99
MARK3	14,18
TNIK	15,11
CAMK2D	15,60
BRSK2	17,03
TRKC	19,27
CHK2	19,41
RET	20,57
LOK/STK10	22,15
ARK5/NUAK1	22,68
CDK8/CYCLIN C	23,71
BRSK1	24,80

[0515]

Как показано в приведенной выше таблице, соединения примеров 1 и 3 проявляли более высокую селективность в отношении CHK1, чем прексасертиб. В частности, соединение примера 1 характеризуется значительно селективностью при ингибировании активности CHK1, в силу чего проявлялся очень сильный противоопухолевый эффект,

обусловленный ингибированием СНК1, и при этом исключалось проявление токсичности, обусловленное неселективным ингибированием киназы.

[0516]

Пример испытания 23. Испытание на селективность в отношении СНК1/СНК2

Испытуемое соединение растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) и затем разбавляли с помощью DMSO для приготовления раствора с концентрацией, которая было в 100 раз больше концентрации испытуемого соединения. Раствор дополнительно растворяли в 25 раз с помощью буфера для анализа с получением раствора для испытания соединения. Положительный контроль подвергали аналогичной обработке для получения раствора положительного контроля. Приготавливали раствор с 4-кратной концентрацией испытуемого соединения с помощью буфера для анализа (20 мМ HEPES, 0,01% Triton X-100, 1 мМ DTT, pH 7,5). Приготавливали раствор с 4-кратной концентрацией субстрат/АТФ/метал с помощью прилагаемого в наборе буфера (20 мМ HEPES, 0,01% Triton X-100, 5 мМ DTT, pH 7,5). Раствор с 2-кратной концентрацией киназы приготавливали с помощью буфера для анализа. Смешивали в лунке 384-луночного полипропиленового планшета 5 мкл раствора 4-кратной концентрации испытуемого соединения, 5 мкл раствора 4-кратной концентрации субстрат/АТФ/метал и 10 мкл раствора 2-кратной концентрации киназы, и проводили реакцию в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 70 мкл буфера прерывания (QuickScout Screening Assist MSA; Carna Biosciences) для прерывания реакции. Субстратные пептиды и фосфорилированные пептиды в реакционном растворе разделяли и количественно определяли с использованием системы LabChip<sup>TM</sup> (Perkin Elmer). Киназную реакцию оценивали по доли образовавшегося продукта (P/(P+S)), рассчитанной по высоте пика субстратного пептида (S) и высоте пика фосфорилированного пептида (P). Степень ингибирования рассчитывали по средней величине сигнала каждого испытуемого соединения в лунке, принимая среднюю величину сигнала контрольной лунки, включающей все реакционные компоненты, за 0% ингибирования, и среднюю величину сигнала фоновой лунки (без добавления фермента) за 100% ингибирования. Определяли величину IC<sub>50</sub> путем аппроксимации кривой зависимости степени ингибирования от концентрации испытуемого соединения с помощью четырехпараметрической логистической кривой нелинейным методом наименьших квадратов.

[0517]

В таблице 34 приведены величины IC<sub>50</sub> относительно СНК1 и СНК2 для прексасертиба и соединения примера 1.

Таблица 34

Киназа	Прексасертиб	Соединение примера 1
СНК1	$< 3,0 \times 10^{-10} \text{ M}$	$< 3,0 \times 10^{-10} \text{ M}$
СНК2	$1,03 \times 10^{-8} \text{ M}$	$5,66 \times 10^{-8} \text{ M}$

[0518]

Как показано в приведенной выше таблице, соединение примера 1 характеризовалось более высокой селективностью по отношению к СНК1, чем прексасертиб. Поэтому, соединение примера 1 проявляло очень сильный противоопухолевый эффект, обусловленный ингибированием СНК1, исключая при этом проявление токсичности, обусловленное ингибированием СНК2.

[0519]

На основании полученных в примерах испытаний 1-13 результатов, может быть сделан вывод, что соединения по изобретению проявляют высокую ингибирующую активность в отношении СНК1 (пример испытания 1) и оказывают сильное подавляющее действие на рост раковых клеток (пример испытания 2). Кроме того, соединения по изобретению характеризуются низкой степенью риска кардиотоксичности (пример испытания 3) и эффективным инкапсулированием в липосому (примеры испытаний 6, 6А и 6В).

[0520]

Авторы настоящего изобретения недавно обнаружили проблему, связанную с риском проявления гепатотоксичности при применении прексасертиба, которую необходимо решить, и, в частности, соединение, представленное формулой (3) (производное пиридина с атомом азота в определенном положении), позволяет решить эту проблему с высокой степенью безопасностью (пример испытания 4). Кроме того, в частности, соединение, представленное формулой (3), характеризуется очень хорошим фармакокинетическим профилем (пример испытания 7).

[0521]

Соединение примера 1, которое является типичным соединением, описываемым формулой (3), обладает по сравнению с прексасертибом в 5 раз или более высокой ингибирующей активностью в отношении СНК1 (пример испытания 1) и оказывает мощное действие по подавлению роста клеток (пример испытания 2). Кроме того, было обнаружено, что соединение примера 1 характеризуется значительно более низкой кардиотоксичностью, чем прексасертиб (пример испытания 3), и отсутствием риска проявления гепатотоксичности, которая является новой проблемой при применении прексасертиба (пример испытания 4), и также характеризуется значительно более низким риском проявления гематотоксичности по сравнению с прексасертибом (пример испытания 5 и пример испытания 10). Кроме того, соединение примера 1 характеризуется очень хорошим фармакокинетическим профилем (пример испытания 7), эффективно инкапсулируется в липосому и характеризуется достаточно простой технологией получения его липосомной лекарственной формы (примеры испытания 6, 6А и 6В).

[0522]

Кроме того, соединение примера 1, приготовленное в липосомной лекарственной форме, обладает статистически значимым отличным противоопухолевым эффектом *in vitro* и *in vivo*, характеризуясь при этом высокой безопасностью его применения (пример испытания 8, пример испытания 9 и примеры испытаний 11-14). Совместное применение

существующего известного противоракового средства с соединением примера 1 позволяет достигать как очень высокого противоопухолевого эффекта, так и обеспечивать высокую безопасность (примеры испытаний 15-21). Так как соединение примера 1 обладает более высокой селективностью ингибирования СНК1 по сравнению с прексасертибом, то соединение проявляет высокий противоопухолевой эффект по ингибированию СНК1, при этом не оказывая токсического действия, обусловленного неселективным ингибированием киназы (примеры испытаний 22-23).

[0523]

На основании вышеизложенного, может быть сделан вывод, что соединение примера 1 обладает неожиданным эффектом, заключающимся в более высокой эффективности, а также в более высокой безопасности по сравнению с прексасертибом. Липосомная лекарственная форма соединения примера 1 представляет собой очень перспективный препарат, обладающий неожиданным эффектом, заключающимся в высокой степени удерживания в крови, в высоком противоопухолевом эффекте и в высокой безопасности.

[0524]

Настоящее изобретение относится к ингибитору СНК1, который представляет собой противоопухолевое средство с высоким терапевтическим эффектом при пониженном проявлении побочных эффектов. В результате проведения тщательных исследований, авторы изобретения обнаружили, что соединение, представленное формулой (1), обладает сильным ингибирующим действием в отношении СНК1 и высоким противоопухолевым действием. В частности, было подтверждено, что ряд соединений, содержащих пиридиновое кольцо с атомом азота в определенном положении, представленных формулой (3), проявляют статистически значимый и отличающийся эффект, что и позволило создать настоящее изобретение.

[0525]

В частности, авторы изобретения создали ряд соединений примеров 1-38, которые проявляют очень высокую ингибирующую активность в отношении СНК1 (пример испытаний 1), высокую токсичность в отношении раковых клеток (пример испытаний 2), а также характеризуются высокой степенью безопасности, обусловленной слабым ингибированием ингибирования hERG (пример испытания 3). Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что требуется решения проблема риска гепатотоксичности при применении прексасертиба, и обнаружили, что соединение по настоящему изобретению обладает также и другим эффектом, связанным с решением этой проблемы (пример испытания 4). В частности, "соединение, представленное формулой (3), имеющее пиридиновое кольцо с атомом азота в определенном положении замещения", представленное в примере 1, и другие подобные соединения, характеризуются статистически значимым и отличным от других лекарственных средств эффектом.

[0526]

Соединение примера 1 и другие подобные соединения, представленные формулой

(3), в отличие от прексасертиба, проявляют высокую безопасность с точки зрения гемотоксичности без подавления образования колоний клеток костного мозга человека (пример испытания 5) и характеризуются при этом очень высокой эффективностью инкапсулирования в липосому и достаточно простой технологией получения их липосомной лекарственной формы (примеры испытаний 6, 6А и 6В), а также высокой степенью удерживания в крови, обусловленной приготовлением соединений в липосомной лекарственной форме (пример испытания 7). Такая липосомная лекарственная форма, помимо того, что она позволяет достигать показателя регресса опухоли, который не может быть достигнут при применении прексасертиба, в модели на несущих опухоль мышцах (пример испытания 8), также характеризуется очень высокой степенью безопасности (примеры испытаний 9 и 10). Само по себе соединение примера 1 имеет отличные фармакокинетические и фармакодинамические профили (пример испытания 11), а его липосомная лекарственная форма продемонстрировала эффект пролонгирования периода выживания, который не может быть достигнут в случае применения прексасертиба (примеры испытания 12 и 13), и эффективность в отношении самых различных типов рака (пример испытаний 14). Совместное применение соединения примера 1, приготовленного в липосомной лекарственной форме, и различных противораковых средств (цисплатина, гемцитабина или антитела против PD-1) показало возможность достижения значительного эффекта (примеры испытаний 15-21). Соединение примера 1, помимо того, что оно обладает более высокой селективностью при подавлении активности СНК1 по сравнению с прексасертибом, оно также обладает сильным противоопухолевым эффектом, обусловленным ингибированием СНК1, позволяющим избегать проявления токсичности, обусловленной неселективным ингибированием киназы (примеры испытаний 22-23).

[0527]

Описанное выше настоящее изобретение проиллюстрировано на примерах его вариантов осуществления. Следует иметь в виду, что объем настоящего изобретения определяется только формулой изобретения. В настоящей заявке испрашивается приоритет по заявке на патент Японии № 2020-198648 (зарегистрированной 30 ноября 2020 г.). Следует иметь в виду, что полное содержание этой заявки включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее. Также следует иметь в виду, что полное содержание любого патента, любой патентной заявки и любых литературных источников, цитируемых в настоящем изобретении, включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

#### **ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ**

[0528]

Соединения по настоящему изобретению являются эффективными ингибиторами киназы контрольной точки 1 (СНК1). Липосомные лекарственные формы этих соединений проявляют мощный противоопухолевый эффект, основанный на ингибирующем действии СНК1, путем обеспечения устойчивого воздействия лекарственного средства в результате его контролируемого высвобождения. Поэтому,

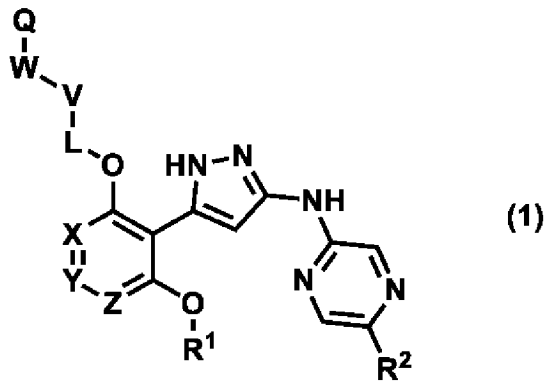


соединение по настоящему изобретению и его фармацевтическая приемлемая соль, фармацевтическая композиция, содержащая это соединение, и липосомная лекарственная форма, содержащая это соединение, могут применяться в качестве терапевтического или профилактического средства при патологическом состоянии, связанном с СНК1.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (1)

[Химическая формула 1]



или его фармацевтически приемлемая

соль, где

$R^1$  представляет атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

$R^2$  представляет атом водорода, атом галогена, циано, нитро, карбоксил, сульфоновую кислоту, фосфорную кислоту,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-COR^4$ ,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-OCOR^4$ ,  $-OCO_2R^4$ ,  $-OCONR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^7COR^4$ ,  $-NR^7CO_2R^4$ ,  $-NR^7CONR^5R^6$ ,  $-NR^7SO_2R^4$ ,  $-NR^7SO_2NR^5R^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

$R^3$  представляет атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил,

$R^4$  представляет  $C_{1-6}$  алкил,

$R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  каждый независимо представляет атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил, где  $R^5$  и  $R^6$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл,

$X$ ,  $Y$  и  $Z$  каждый независимо представляет  $CR^8$  или атом азота, где  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  не представляют собой одновременно  $CR^8$ ,

$R^8$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет атом водорода, атом галогена, циано, нитро, карбоксил, сульфоновую кислоту, фосфорную кислоту,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $-COR^{10}$ ,  $-CO_2R^{10}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $-OCOR^{10}$ ,  $-OCO_2R^{10}$ ,  $-OCONR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{13}COR^{10}$ ,  $-NR^{13}CO_2R^{10}$ ,  $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{10}$ ,  $-NR^{13}SO_2NR^{11}R^{12}$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную

гетероциклическую группу, необязательно замещенный C<sub>6-10</sub> арил или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

R<sup>9</sup> представляет атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкил,

R<sup>10</sup> представляет C<sub>1-6</sub> алкил,

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> каждый независимо представляет атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкил, где R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup>, которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл,

L представляет одинарную связь или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкилен,

V представляет одинарную связь, необязательно замещенный C<sub>3-10</sub> циклоалкилен или необязательно замещенную 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу,

W представляет одинарную связь или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкилен,

Q представляет атом водорода или NHR<sup>14</sup>, и

R<sup>14</sup> представляет атом водорода, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>3-10</sub> циклоалкил или необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>3-10</sub> циклоалкил, необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа, необязательно замещенный C<sub>6-10</sub> арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкилен, необязательно замещенный C<sub>3-10</sub> циклоалкилен или необязательно замещенный 3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа в R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup>, L, V и W каждые независимо необязательно замещены с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из

(1) атома галогена,

(2) гидроксильной группы,

(3) C<sub>6-10</sub> арила,

(4) 5-12-членного гетероарила,

(5) C<sub>1-6</sub> алкила,

(6) C<sub>2-6</sub> алкенила,

(7) C<sub>2-6</sub> алкинила,

(8) C<sub>1-6</sub> алкокси,

(9) C<sub>1-6</sub> алкилтио

(10) C<sub>3-10</sub> циклоалкила,

(11) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,

(12) карбоксила,

(13) -COR<sup>15</sup>,

- (14)  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,
- (15)  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,
- (16)  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,
- (17)  $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{15}$ ,
- (18)  $-\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,
- (19)  $-\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,
- (20)  $-\text{NR}^{18}\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,
- (21)  $-\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,
- (22)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,
- (23)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,
- (24)  $-\text{OCOR}^{15}$ ,
- (25)  $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$ ,
- (26)  $-\text{OCONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,
- (27) сульфоновой кислоты,
- (28) фосфорной кислоты,
- (29) циано и
- (30) нитро,

где группы, представленные (3)  $\text{C}_{6-10}$  арилом, (4) 5-12-членным гетероарилом, (5)  $\text{C}_{1-6}$  алкилом, (6)  $\text{C}_{2-6}$  алкенилом, (7)  $\text{C}_{2-6}$  алкинилом, (8)  $\text{C}_{1-6}$  алкокси, (9)  $\text{C}_{1-6}$  алкилтио, (9)  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкилом и (10) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группой, необязательно замещены с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из

- (a) атома галогена,
- (b) гидроксильной группы,
- (c)  $\text{C}_{6-10}$  арила,
- (d) 5-12-членного гетероарила,
- (e)  $\text{C}_{1-6}$  алкила,
- (f)  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,
- (g)  $\text{C}_{2-6}$  алкинила,
- (h)  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,
- (i)  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,
- (j) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (k) карбоксил,
- (l)  $-\text{COR}^{15}$ ,
- (m)  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,
- (n)  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,
- (o)  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,
- (p)  $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{15}$ ,
- (q)  $-\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,
- (r)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,

(s)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,

(t) сульфоновой кислоты,

(u) фосфорной кислоты,

(v) циано и

(w) нитро,

$\text{R}^{15}$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил,

$\text{R}^{16}$  и  $\text{R}^{17}$  каждый независимо представляет собой атом водорода или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, и если  $\text{R}^{16}$  или  $\text{R}^{17}$  представлен в нескольких случаях, каждый из  $\text{R}^{16}$  или  $\text{R}^{17}$  может быть одинаковым или разным, где  $\text{R}^{16}$  и  $\text{R}^{17}$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл, и

$\text{R}^{18}$  представляет собой атом водорода или  $\text{C}_{1-6}$  алкил.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-2, где  $\text{R}^1$  представляет собой атом водорода или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-3, где  $\text{R}^1$  представляет собой метильную группу.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-4, где  $\text{R}^2$  представляет собой атом водорода, атом галогена, циано,  $-\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-5, где  $\text{R}^2$  представляет собой циано.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где  $\text{R}^8$ , если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{10}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы,  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано),  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил (где циклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы,  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано), 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членной насыщенной

гетероциклической группы,  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано), фенил (где фенил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы,  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано), или 5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкил, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы,  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано).

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-7, где L представляет собой

одинарную связь, или

$\text{C}_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано)

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-8, где V представляет собой

одинарную связь,

$\text{C}_{3-10}$  циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $\text{C}_{1-3}$  алкила,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано), или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $\text{C}_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано).

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-9, где W представляет собой

одинарную связь, или

$\text{C}_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано).

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-10, где  $\text{R}^{14}$  представляет собой

атом водорода,

$\text{C}_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси,  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и циано),

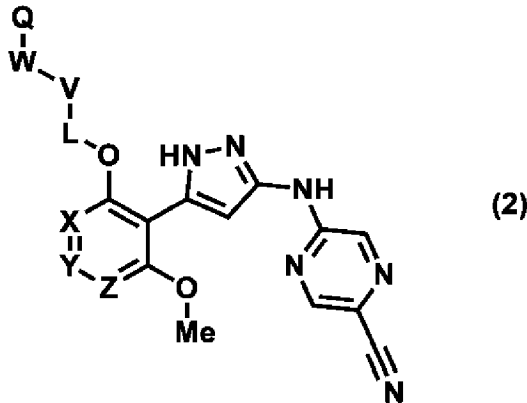
$\text{C}_{3-10}$  циклоалкил (где циклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3

одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), или

3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано).

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена формулой (2):

[Химическая формула 2]



где

X, Y и Z каждый независимо представляет CR<sup>8</sup> или атом азота, где X, Y и Z не представляют собой одновременно CR<sup>8</sup>,

R<sup>8</sup>, если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома,

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано), or

5-6-членный гетероарил (где гетероарил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

L представляет

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкокси, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и циано),

V представляет

одинарную связь,

C<sub>3-10</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3

одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано), или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенный с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

W представляет

одинарную связь, или

$C_{1-6}$  алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

Q представляет атом водорода или  $NHR^{14}$ ,

$R^{14}$  представляет

атом водорода,

$C_{1-6}$  алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано),

$C_{3-10}$  циклоалкил (где циклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано), или

3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $-NR^{16}R^{17}$  и циано), и

$R^{16}$  и  $R^{17}$  каждый независимо представляет атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил, и если  $R^{16}$  или  $R^{17}$  представлены в нескольких случаях, каждый из  $R^{16}$  или  $R^{17}$  может быть одинаковым или разным, где  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , которые присоединены к одному и тому же атому азота, когда оба представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-12, где один или два из X, Y и Z представляет атом азота.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-13, где

X представляет собой атом азота, и

Y и Z представляют собой  $CR^8$ .

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-13, где

Y представляет собой атом азота, и



X и Z представляют собой CR<sup>8</sup>.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-13, где

Z представляет собой атом азота, и

X и Y представляют собой CR<sup>8</sup>.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-16, где R<sup>8</sup>, если он представлен в нескольких случаях, каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома, или

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкокси).

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-17, где L представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-18, где V представляет собой

одинарную связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп и циано), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C<sub>1-3</sub> алкила, необязательно замещенного с помощью от 1 до 2 гидроксильных групп или атомов фтора и циано).

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-19, где W представляет собой

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из

пп. 1-20, где R<sup>14</sup> представляет собой

атом водорода, или

C<sub>1-6</sub> алкил (где алкил необязательно замещен с помощью от 1 до 2 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-21, где Q представляет собой

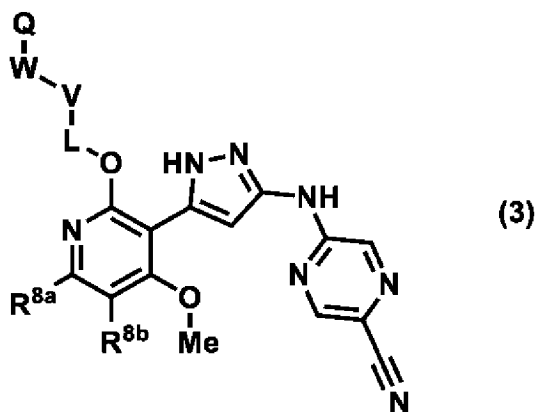
атом водорода,

NH<sub>2</sub>, или

NHMe.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена формулой (3):

[Химическая формула 3]



где,

R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> каждый независимо представляет атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил,

L представляет одинарную связь или

C<sub>1-6</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет

одинарная связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила),

W представляет

одинарную связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода или NH<sub>2</sub>.



3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила, обязательно замещенного с помощью от 1 до 3 гидроксильных групп и атомов фтора),

W представляет

одинарную связь, или

$C_{1-3}$  алкилен, обязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и

Q представляет собой атом водорода,  $NH_2$  или  $NHMe$ .

33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 32, где  $R^{8b}$  и  $R^{8c}$  представляют собой атомы водорода.

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 32 или 33, где L представляет собой

одинарную связь, или

$C_{1-6}$  алкилен, обязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы или 1 атома фтора.

35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 32-34, где V представляет собой

одинарную связь,

$C_{3-7}$  циклоалкилен, или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила).

36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 32-35, где W представляет собой

одинарную связь или

$C_{1-3}$  алкилен.

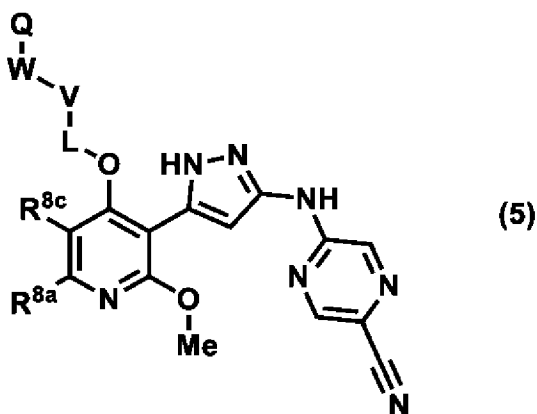
37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 32-36, где Q представляет собой атом водорода.

38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 32-36, где Q представляет собой  $NH_2$ .

39. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 32-36, где Q представляет собой  $NHMe$ .

40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена формулой (5):

[Химическая формула 5]



где

$R^{8a}$  и  $R^{8c}$  каждый независимо представляет атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или  $C_{1-3}$  алкил,

L представляет одинарную связь или

$C_{1-6}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы,

V представляет

одинарную связь,

$C_{3-7}$  циклоалкилен (где циклоалкилен необязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного с помощью 1 гидроксильной группы),

W представляет

одинарную связь, или

$C_{1-3}$  алкилен необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и Q представляет собой атом водорода или  $NH_2$ .

41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 40, где  $R^{8a}$  и  $R^{8c}$  представляют собой атомы водорода.

42. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 40 или 41, где L представляет собой  $C_{1-6}$  алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы.

43. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 40-42, где

V представляет собой

одинарная связь,

$C_{3-7}$  циклоалкилен или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и  $C_{1-3}$  алкила,

необязательно замещенного с помощью 1 гидроксильной группы).

44. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 40-43, где

W представляет собой

одинарная связь или

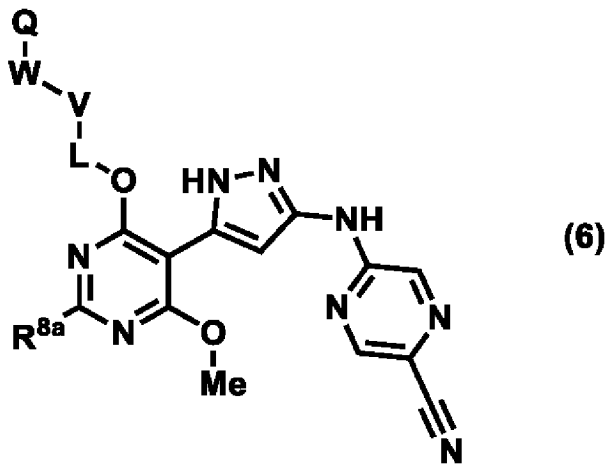
C<sub>1-3</sub> алкилен.

45. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 40-44, где Q представляет собой атом водорода.

46. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 40-44, где Q представляет собой NH<sub>2</sub>.

47. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена формулой (6):

[Химическая формула 6]



где

R<sup>8a</sup> представляет атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C<sub>1-3</sub> алкил,

L представляет

одинарную связь, или

C<sub>1-6</sub> алкилен (где алкилен обязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

V представляет

одинарная связь,

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен (где циклоалкилен обязательно замещен с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила), или

3-7-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (где насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена с помощью 1 заместителя, выбранного из группы, состоящей из атома фтора, циано, гидроксильной группы и C<sub>1-3</sub> алкила, обязательно замещенного с помощью от 1 до 3 атомов фтора),

W представляет

одинарная связь, или

C<sub>1-3</sub> алкилен, необязательно замещенный с помощью 1 гидроксильной группы, и Q представляет собой атом водорода, NH<sub>2</sub> или NHMe.

48. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 47, где R<sup>8a</sup> представляет собой атом водорода.

49. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 47 или 48, где L представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен.

50. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 47 или 49, где V представляет собой

одинарную связь или

C<sub>3-7</sub> циклоалкилен.

51. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 47-50, где W представляет собой

одинарную связь или

C<sub>1-3</sub> алкилен.

52. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 47-51, где Q представляет собой NH<sub>2</sub>.

53. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из следующих соединений:

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[3-(3-аминопропокси)-5-метоксипиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[4-(3-аминопропокси)-2-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-[(3-фторазетидин-3-ил)метокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{2-метокси-4-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]пиридин-3-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{4-[(3-гидроксиазетидин-3-ил)метокси]-2-метоксипиридин-3-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{4-[[3-(гидроксиметил)азетидин-3-ил]метокси]-2-метоксипиридин-3-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-[(3R)-3-аминобутоксидин-3-ил]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-[(3S)-3-аминобутоксидин-3-ил]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[[5-(3-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-5-метокси-пиридин-4-ил)-1H-

пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-метокси-5-[(морфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-метокси-5-[(морфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-[(2S)-3-амино-2-гидроксипропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

N-{5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}-5-хлорпиразин-2-амин,

N-{5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}-5-(трифторметил)пиразин-2-амин,

5-[(5-[4-(3-аминопропокси)-6-метоксипиримидин-5-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-[3-(азетидин-3-ил)метокси-5-метоксипиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-(3-{[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]окси}-5-метоксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино}пиразин-2-карбонитрил,

(S)-5-[(5-{3-[(3-фторпирролидин-3-ил)метокси]-5-метокси-пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

(S)-5-[(5-{3-метокси-[5-(пирролидин-3-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

(R)-5-[(5-{3-[(3-фторпирролидин-3-ил)метокси]-5-метокси-пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-(4-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-6-метокси-пиримидин--ил)-1H-пиразол-3-ил)амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-[3-(3-аминопропокси)-5-(фторметокси)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-метокси-5-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-(3-{[3-(дифторметил)азетидин-3-ил]метокси}-5-метокси-пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-[(2S)-3-амино-2-метоксипропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-[(2R)-3-амино-2-метоксипропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-[(2S)-3-амино-2-фторпропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-[(2R)-3-амино-2-фторпропокси]-5-метоксипиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{3-метокси-5-[3-(метиламино)пропокси]пиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-



ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-{{5-(3-{{[(1R,3R)-3-аминоциклопентил]окси}}-5-метоксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-{{5-(3-{{[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этокси]}-5-метоксипиридин-4-ил}}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-{{5-(3-{{[(1R)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этокси]}-5-метокси-пиридин-4-ил}}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-{{5-(3-метокси-5-{{[(1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил]-окси}}пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-{{5-(3-{{[(1R,2S,4S,5S)-4-аминобицикло[3,1,0]гексан-2-ил]-окси}}-5-метоксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-{{5-(2-{{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}}-4-метокси-пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил и

5-{{5-(4-{{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}}-2-метокси-пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил.

54. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из следующих соединений:

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[3-(3-аминопропокси)-5-метоксипиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил и

5-({5-[4-(3-аминопропокси)-2-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил.

55. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из следующих соединений:

5-({5-[4-(3-аминопропокси)-2-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил.

56. Следующее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1:

5-({5-[2-(3-аминопропокси)-4-метоксипиридин-3-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил.

57. Следующее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1:

5-({5-[3-(3-аминопропокси)-5-метоксипиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил.

58. Липосома, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-57.

59. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-57 в качестве активного ингредиента.

60. Фармацевтическая композиция, включающая липосому, в которую инкапсулируют соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому

одному из пп. 1-57.

61. Фармацевтическая композиция по п. 59 или 60, где липосома дополнительно включает фосфолипид.

62. Фармацевтическая композиция по п. 60 или 61, где липосома включает

(1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-61 и

(2) фосфолипид.

63. Фармацевтическая композиция по п. 61 или 62, где фосфолипид выбирают из группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина, соевого лецитина, лецитина яичного желтка, гидрированного лецитина яичного желтка и гидрированного соевого лецитина или комбинации двух или более из них.

64. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 60-63, где липосома дополнительно включает стерол.

65. Фармацевтическая композиция по п. 64, где стерол представляет собой холестерол.

66. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 60-65, где липосома дополнительно включает модифицированный полимером липид.

67. Фармацевтическая композиция по п. 66, где полимерный фрагмент модифицированного полимером липида представляет собой полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон.

68. Фармацевтическая композиция по п. 66 или 67, где липидный фрагмент модифицированного полимером липида представляет собой фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин.

69. Фармацевтическая композиция по п. 60 или 61, где липосома включает

(1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-57,

(2) 40-70 моль.% фосфолипида,

(3) 30-50 моль.% холестерина и

(4) 1-10 моль.% модифицированного полимером липида.

70. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 60-69, где липосома дополнительно включает добавку, выбранную из группы, состоящей из неорганических кислот, соли неорганических кислот, органических кислот, соли органических кислот, сахаридов, буфера, антиоксидантов и полимеров.

71. Терапевтическое средство и/или профилактическое средство для лечения рака,

включающее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-57 в качестве активного ингредиента.

72. Терапевтическое средство и/или профилактическое средство по п. 71, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, раковых образований головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы вилочковой железы, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчного протока, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, гастроинтестинальной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей и рака кожи.

73. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-57, липосома по п. 58, фармацевтическая композиция по пп. 59-70, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по п. 71 или 72 для применения при лечении и/или профилактике рака.

74. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-57, фармацевтическая композиция, липосома или терапевтическое средство и/или профилактическое средство, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, раковых образований головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы вилочковой железы, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчного протока, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, гастроинтестинальной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака уротелия, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей и рака кожи.

75. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-57 или липосома по п. 58 для лечения рака путем одновременного применения

совместно используемого лекарственного средства или его фармацевтически приемлемой соли, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из гормонального терапевтического средства, химиотерапевтического средства, иммунотерапевтического средства и средства, ингибирующего действие фактора роста клеток и его рецептора.

76. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-57 или липосома по п. 58 для лечения рака путем одновременного применения совместно используемого лекарственного средства или его фармацевтически приемлемой соли, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из 5-фторурацил, цитарабин, доксорубин гидрохлорид, гемцитабин, метотрексат, пеметрексед, этопозид, иринотекан, топотекан, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, паклитаксел, доцетаксел, ионизирующее излучение, бевацизумаб, липосомальной доксорубин, рукапариб, олапариб, нирапариб, трабектедин, пазопаниб, пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб, дурвалумаб, авелумаб, атезолизумаб, ларотректиниб, энтректиниб, наб-паклитаксел, эрлотиниб, липосомальный иринотекан, лейковорин, цетуксимаб, эрибулин, ифосфамид и дакарбазин.

77. (a) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-57 или липосома по п. 59 для лечения рака путем одновременного применения совместно используемого лекарственного средства или его фармацевтически приемлемой соли, где (b) совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из гормонального терапевтического средства, химиотерапевтического средства, иммунотерапевтического средства и средства, ингибирующего действие фактора роста клеток и его рецептора, где:

- (1) (a) и (b) вводят одновременно;
- (2) (a) вводят после введения (b); или
- (3) (b) вводят после введения (a).

78. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 77, где совместно используемое лекарственное средство (b) представляет собой химиотерапевтическое средство или иммунотерапевтическое средство.

79. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 77 или 78, где совместно используемое лекарственное средство (b) представляет собой гемцитабин.

80. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 79, где (a) соединение или его фармацевтически приемлемую соль или липосому вводят одновременно с (b) гемцитабином.

81. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 79, где (a) соединение или его фармацевтически приемлемую соль или липосому вводят в

течение приблизительно от 24 до 48 часов после введения (b) гемцитабина.

82. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 79, где (b) гемцитабин вводят в течение приблизительно от 24 до 48 часов после введения (a) соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или липосомы.

83. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 77 или 78, где совместно используемое лекарственное средство (b) представляет собой антитело против PD-1.

84. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 83, где (a) соединение или его фармацевтически приемлемую соль или липосому вводят одновременно с (b) антителом против PD-1.

85. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 83, где (b) антитело против PD-1 вводят в течение приблизительно от 72 до 96 часов после введения (a) соединения или его фармацевтически приемлемой соли или липосомы.

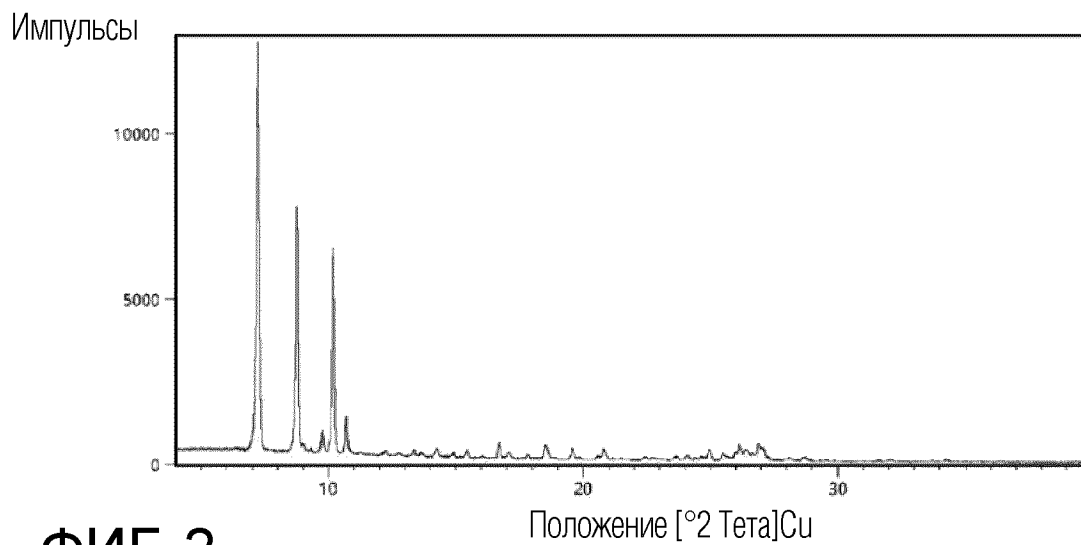
86. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или липосома по п. 83, где (a) соединение или его фармацевтически приемлемую соль или липосому вводят в течение приблизительно от 72 до 96 часов после введения (b) антитела против PD-1.

87. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-57, или фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 59-70, имеющая в своем составе комбинацию с совместно используемым лекарственным средством, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из гормонального терапевтического средства, химиотерапевтического средства, иммунотерапевтического средства и средства, ингибирующего действие фактора роста клеток и его рецептора.

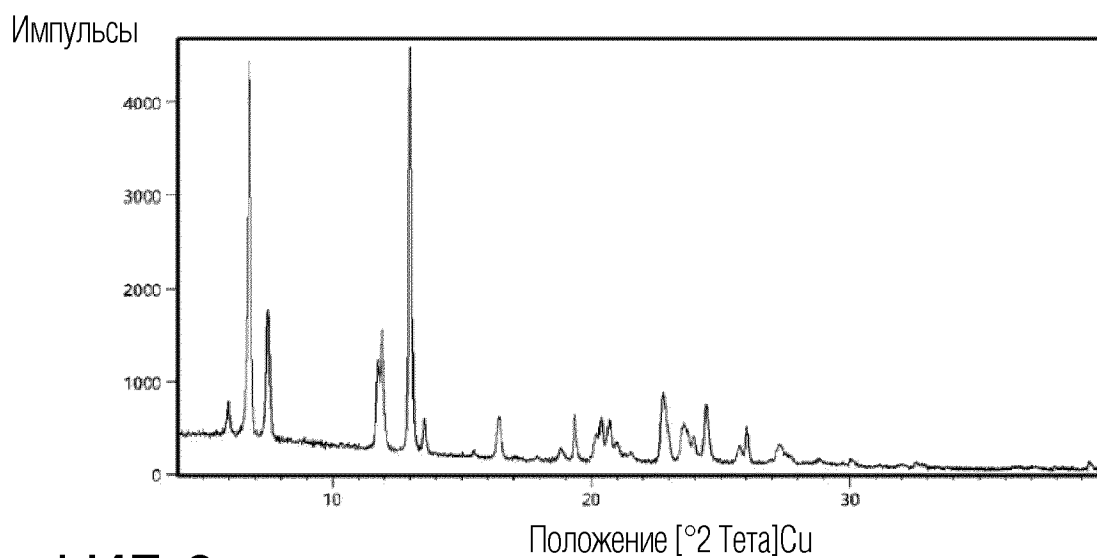
88. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-57, или фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 59-70, имеющая в своем составе комбинацию с совместно используемым лекарственным средством, где совместно используемое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из 5-фторурацила, цитарабина, доксорубицина гидрохлорида, гемцитабина, метотрексата, пеметрекседа, этопозида, иринотекана, топотекана, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, паклитаксела, доцетаксела, ионизирующего излучения, бевацизумаба, липосомального доксорубицина, рукапариба, олапариба, нирапариба, трабектедина, пазопаниба, пембролизумаба, ниволумаба, ипилимумаба, дурвалумаба, авелумаба, атезолизумаба, ларотректиниба, энтректиниба, наб-паклитаксела, эрлотиниба, липосомального иринотекана, лейковорина, цетуксимаба, эрибулина, ифосфамида и дакарбазина.

По доверенности

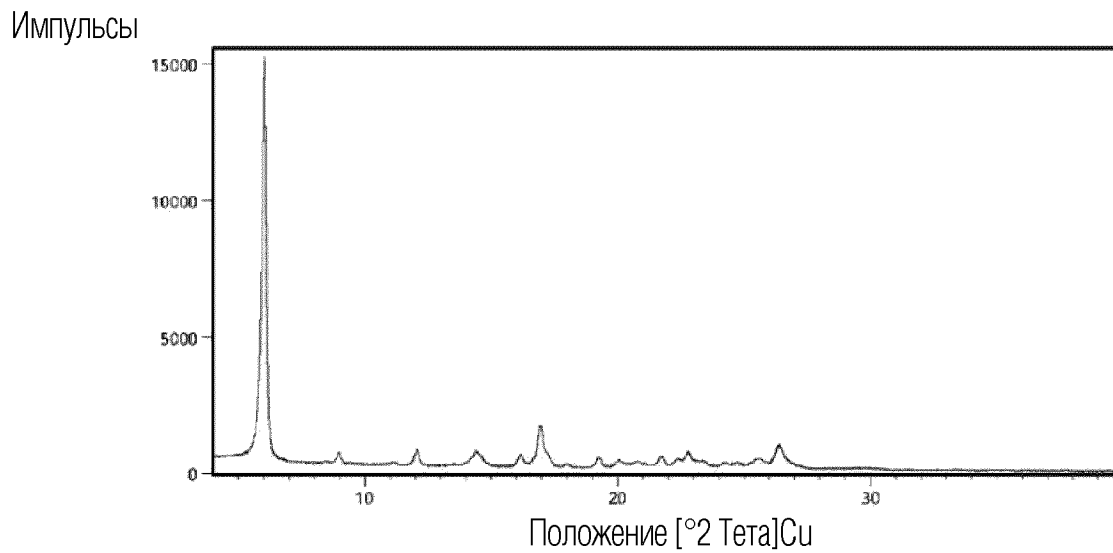
ФИГ. 1



ФИГ. 2

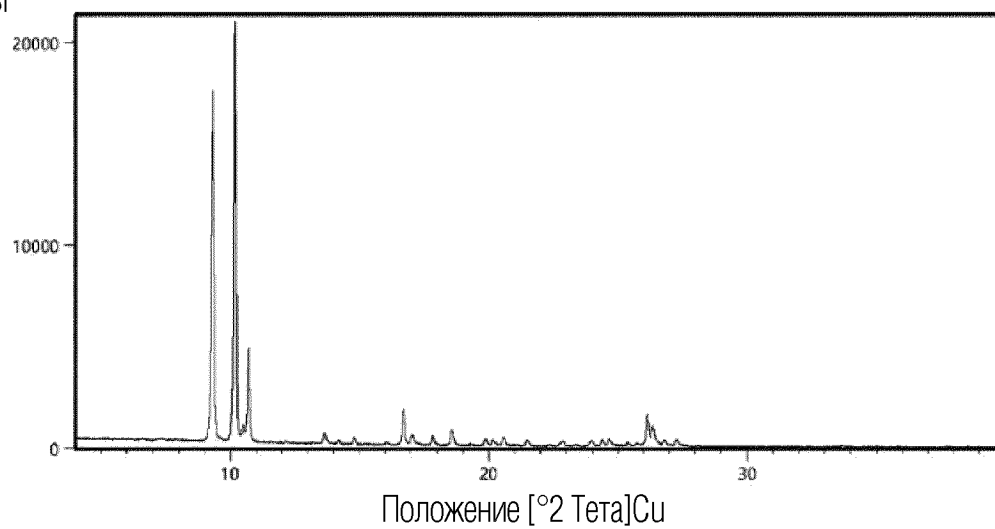


ФИГ. 3



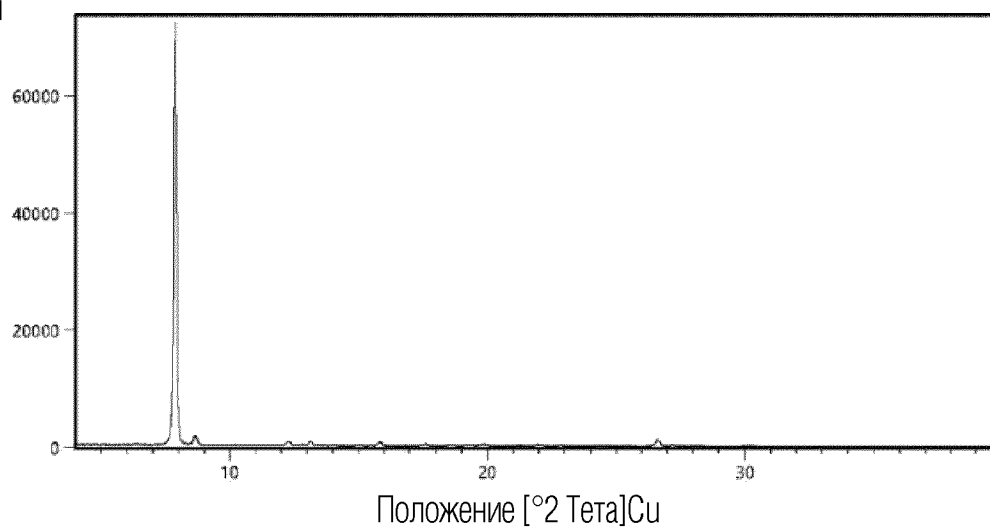
ФИГ. 4

Импульсы



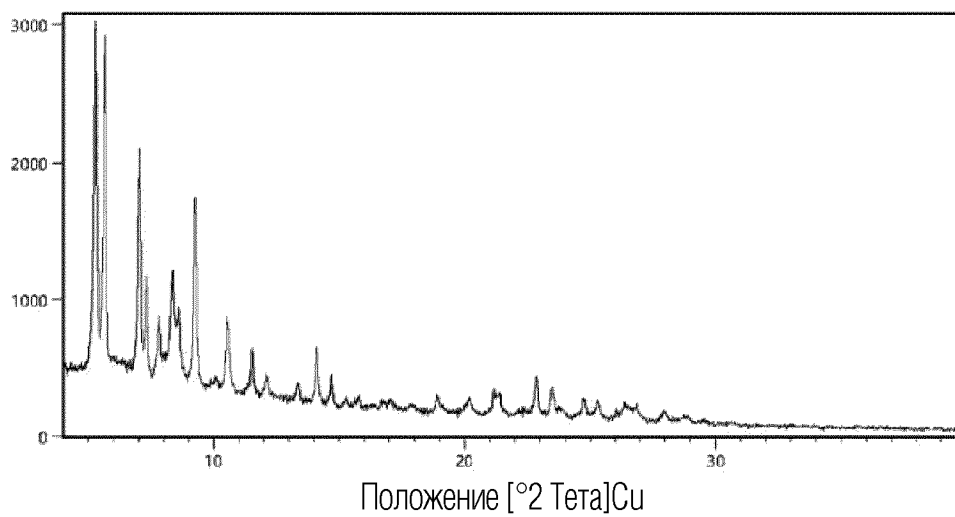
ФИГ. 5

Импульсы

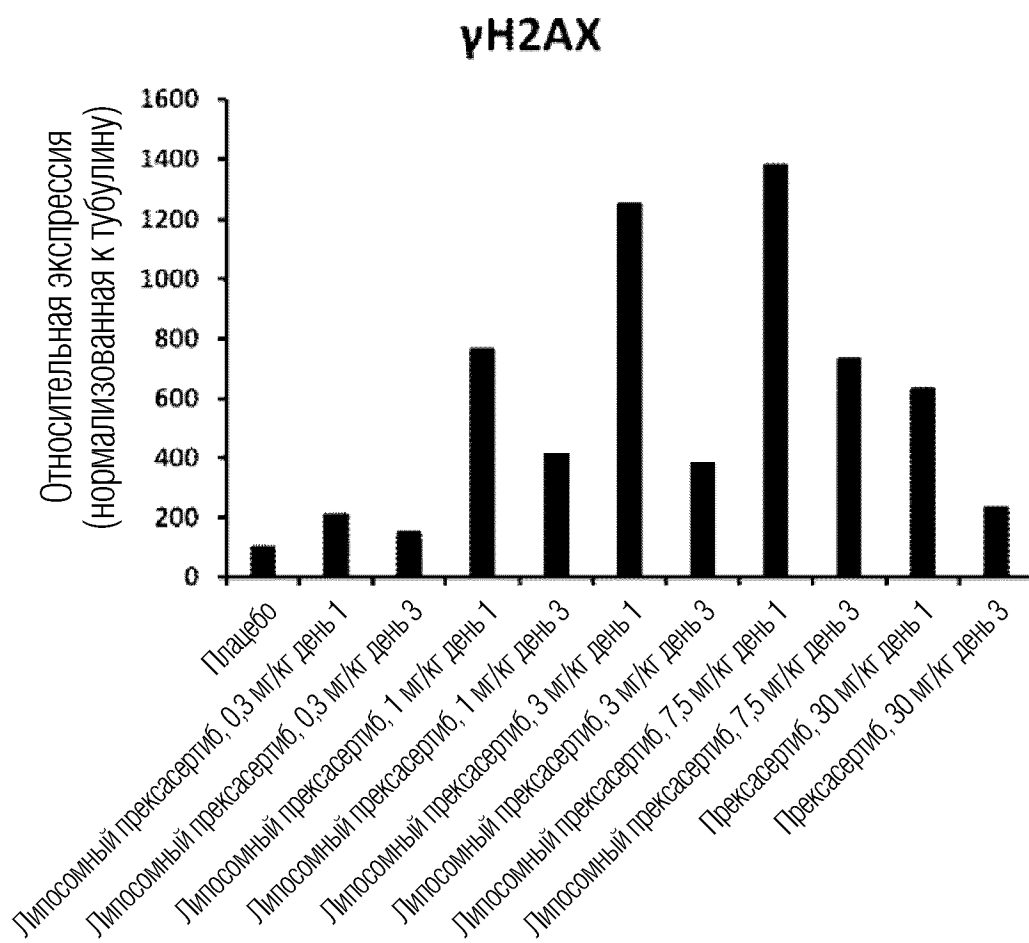
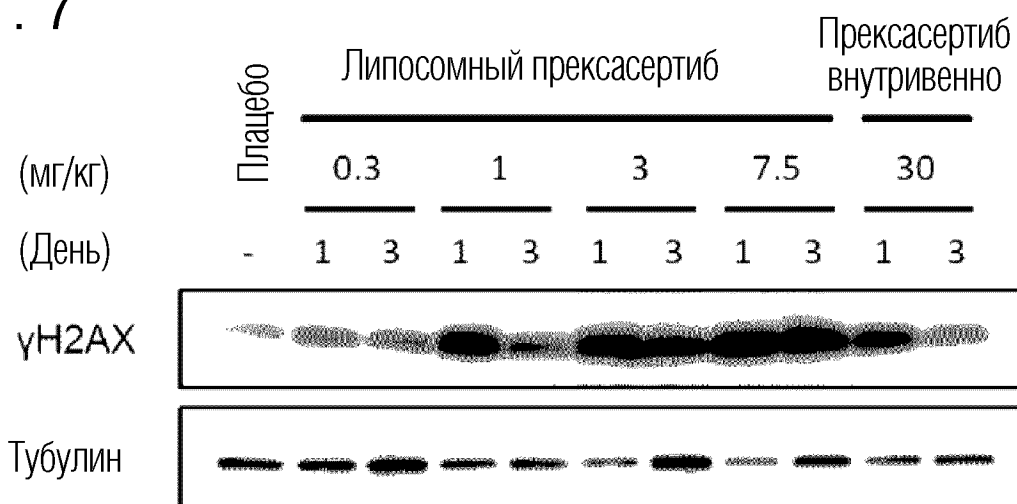


ФИГ. 6

Импульсы

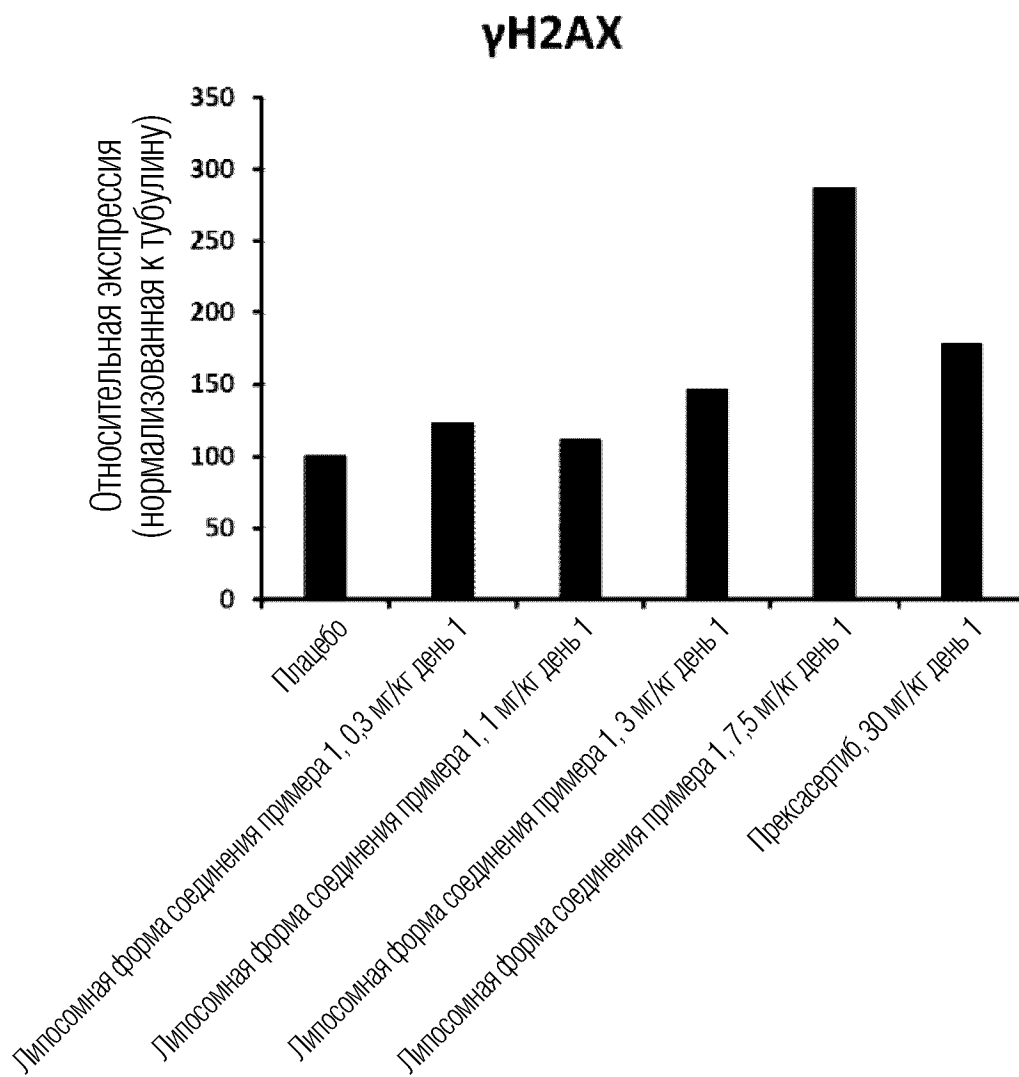
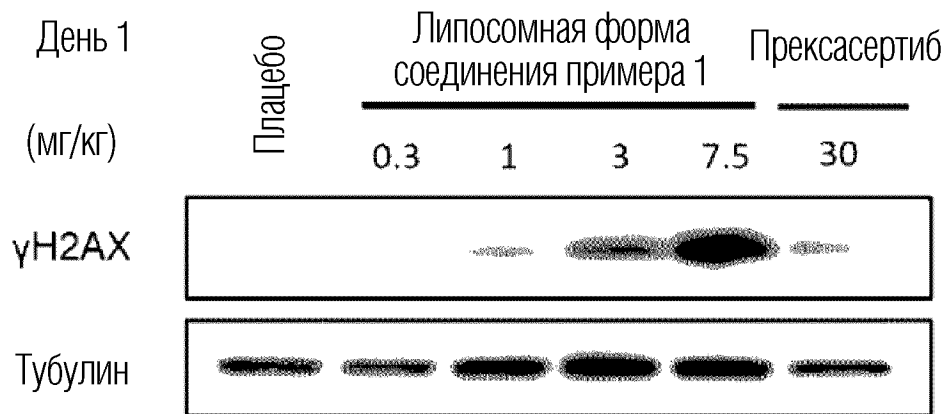


ФИГ. 7





ФИГ. 8



ФИГ. 9

