

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490551 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.08(22) Дата подачи заявки  
2022.08.22

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)  
A61K 9/127 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 45/00 (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) ПРОЛЕКАРСТВО ИНГИБИТОРА CDK9 САМОРАЗЛАГАЮЩЕГОСЯ ТИПА И КАПСУЛИРУЮЩИЕ ЕГО ЛИПОСОМЫ

(31) 2021-135603

(32) 2021.08.23

(33) JP

(86) PCT/JP2022/031584

(87) WO 2023/027032 2023.03.02

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

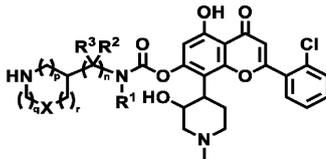
(72) Изобретатель:

Камиока Сейдзи, Симада Наоаки,  
Мацуока Макото, Бан Хитоси (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложено пролекарство ингибитора CDK9 саморазлагающегося типа и капсулирующие его липосомы. Настоящее изобретение относится к соединению, описываемому формулой (1), или его фармацевтически приемлемой соли



где R<sup>1</sup> означает необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу, X означает CH<sub>2</sub> или атом кислорода, n равно 1 или 2, p равно 0, 1 или 2, q равно 1 или 2 и r равно 0, 1 или 2, где, если X означает атом кислорода, q равно 2.

A1

202490551

202490551

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580602EA/23

### ПРОЛЕКАРСТВО ИНГИБИТОРА CDK9 САМОРАЗЛАГАЮЩЕГОСЯ ТИПА И КАПСУЛИРУЮЩИЕ ЕГО ЛИПОСОМЫ

[Область техники, к которой относится изобретение]

[0001]

Настоящее изобретение относится к пролекарствам ингибитора CDK9 алвоцидиба, их фармацевтически приемлемым солям или гидратам или их сольватам. Настоящее изобретение также относится к содержащим их фармацевтическим композициям и т. п.

[Уровень техники]

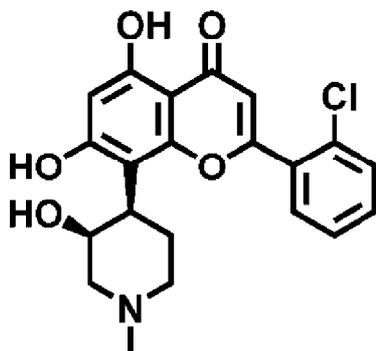
[0002]

Циклинзависимые киназы (CDKs) являются важными регулируемыми факторами, которые регулируют прогрессирование клеточного цикла и т.п., и селективные ингибиторы CDK являются полезными химиотерапевтическими средствами.

[0003]

Алвоцидиб (флавопиридол) является синтетическим флавоном, обладающим следующей структурой:

[Химическая формула 5]



[0004]

Алвоцидиб является активным и селективным ингибитором CDK, обладает противоопухолевой активностью по отношению к разным линиям опухолевых клеток, включая клетки рака легких и рака молочной железы человека, и подавляет рост опухолей в моделях опухолей на мышах. Алвоцидиб ингибирует транскрипцию, приводимую в действие полимеразой II, путем ингибирования CDK9. Лечение алвоцидибом ингибирует позитивные факторы элонгации транскрипции, или CDK9, которые образуют часть комплекса, известного, как P-TEFb, и снижает экспрессию важных онкогенов, таких как MYC, и важных пртивоапоптических белков, таких как MCL1. Поэтому алвоцидиб является привлекательным противораковым терапевтическим средством и в настоящее время находится в клинической разработке для применения в случае раковых заболеваний крови.

[0005]

С другой стороны, хотя алвоцидиб обладает превосходной фармакологической активностью, сообщали, что при клинических исследованиях он вызывает многочисленные побочные эффекты, такие как диарея и нейтропения, что может ограничить его клиническое применение. В проводимых в настоящее время клинических исследованиях длительное внутривенное введение алвоцидиба (например, непрерывное введение в течение 24 ч или 72 ч) изучено с целью уменьшения побочных эффектов, но не обеспечено уменьшение побочных эффектов (Непатентный документ 1).

[Список литературы]

[Патентные документы]

[0006]

[Патентный документ 1]: WO 2016/187316

[Патентный документ 2]: WO 2018/094275

[Патентный документ 3]: WO 2019/059344

[Непатентные документы]

[0007]

[Непатентный документ 1]: Suoping Zhai et al. The Annals of Pharmacotherapy 36: 905-911. (2002)

[Непатентный документ 2]: Atiar M. Rahman et al. International Journal of Nanomedicine 2(4): 567-583. (2007)

[Непатентный документ 3]: Yechezkel (Chezy) Barenholz. Journal of Controlled Release 160: 117-134. (2012)

[Непатентный документ 4]: Xiaojuan Yang et al. International Journal of Pharmaceutics 365; 170-174. (2009)

[Сущность изобретения]

[Средства решения задач]

[0008]

Настоящее изобретение относится к производным алвоцидиба, обладающим превосходной фармакологической активностью. Производные алвоцидиба, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают противоопухолевой активностью. Производные алвоцидиба, предлагаемые в настоящем изобретении, не обладают побочными эффектами, ограничивающими их клиническое применение. Производные алвоцидиба, предлагаемые в настоящем изобретении, могут высвобождаться из липосом пролонгированным образом. Настоящее изобретение относится к пролекарствам алвоцидиба, которые высокоэффективно капсулированы в липосомы по методике дистанционной загрузки и высвобождаются из липосом пролонгированным образом и после высвобождения эффективно превращаются в алвоцидиб *in vivo*.

[0009]

В последние годы клинически используют липосомные препараты, в которых соединения капсулированы в липосомы. Сообщали, что эти липосомные препараты

изменяют биораспределение соединений и улучшают их удерживание *in vivo* по сравнению с обычным прямым введением низкомолекулярных соединений (Непатентный документ 2).

[0010]

Для капсулирования соединений в липосомы часто используют методики удаленной загрузки, в которых для капсулирования часто применяется принцип градиента растворимости. Методика удаленной загрузки обычно обладает тем преимуществом, что позволяет капсулировать соединения с высокой эффективностью (Непатентный документ 3), но для использования методики удаленной загрузки соединение должно обладать хорошей растворимостью в воде и обладать зависимым от pH или концентрации ионов градиентом растворимости. Поэтому ограничено количество соединений, для которых применима методика удаленной загрузки.

[0011]

Чрезвычайно важно, чтобы соединения можно было капсулировать в липосомы с высокой эффективностью, чтобы можно было уменьшить потерю соединений на стадии приготовления липосомного препарата.

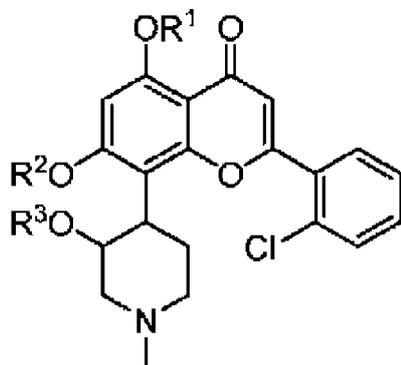
[0012]

В Непатентном документе 4 раскрыто, что алвоцидиб капсулируется в липосомы по методике удаленной загрузки. Однако не раскрыта или не указана концентрация приготовленного раствора липосом. Кроме того период полувыведения ( $T_{1/2\beta}$ ) липосомного алвоцидиба у мышей равен 340 мин, что больше, чем для самого алвоцидиба, но его эффективность недостаточна. Аналогичным образом, AUC липосомного алвоцидиба равна лишь 10,8 мин.мкмоль/л, что больше, чем у самого алвоцидиба (3,4 мин.мкмоль/л) (в обоих случаях при введении 2,5 мг/кг), что не приводит к идеальной фармакокинетике.

[0013]

В патентном документе 1 описано следующее соединение, как пролекарство фосфатного типа алвоцидиба.

[Химическая формула 6]

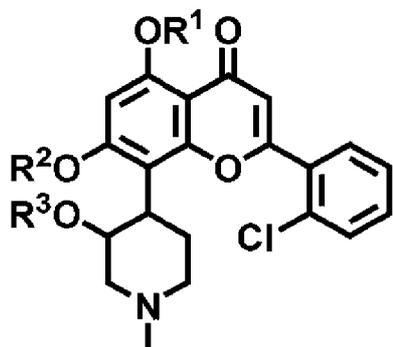


где один из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означает  $-P(=O)(OH)_2$  и два другие оба означают атом водорода.

[0014]

В патентном документе 2 описано следующее соединение, как пролекарство алвоцидиба.

[Химическая формула 7]

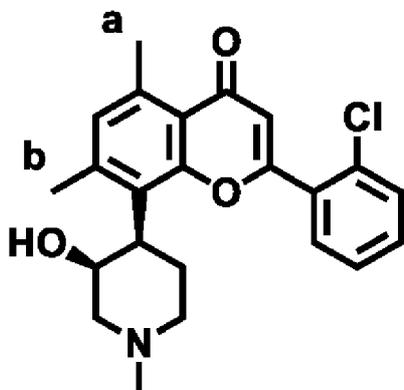


где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо означают атом водорода или  $-C(=O)R^a$  и т. п. и  $R^a$  означает необязательно замещенный линейный  $C_{1-12}$  алкил и т. п.

[0015]

В Патентном документе 3 описано следующее соединение, как пролекарство алвоцидиба.

[Химическая формула 8]



где

$X^1$  и  $X^2$  являются одинаковыми или разными, каждый независимо означает гидроксигруппу или  $-O-C(=O)-Y-(C(R^{1A})(R^{1B}))_n-NH-R^2$ , где  $X^1$  и  $X^2$  одновременно не означают гидроксигруппу,  $n$  равно 2, 3 или 4,  $Y$  означает атом кислорода или  $-NR^4$ ,  $R^{1A}$  и  $R^{1B}$  являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода и т. п. и  $R^2$  означает атом водорода и т. п.

[0016]

Пролекарства, описанные в Патентных документах 1, 2 и 3, значительно отличаются от пролекарства, предлагаемого в настоящем изобретении, по структуре фрагмента

пролекарства. Кроме того, не раскрыто или не указано, что они капсулированы в липосомы и обладают превосходной фармакокинетикой.

[0017]

При попытке капсулировать алвоцидиб в липосомы по методике дистанционной загрузки на основании данных Непатентного документа 4 авторы настоящего изобретения смогли получить капсулированный в липосомы алвоцидиб с высокой эффективностью и при высоком содержании, но столкнулись с новым затруднением, состоящим в том, что алвоцидиб неожиданно немедленно высвобождался из липосом и не обладал эффектом пролонгированного высвобождения, предусмотренным в настоящем изобретении.

[0018]

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования в попытке преодоления указанного выше затруднения и установили, что пролекарства алвоцидиба карбаматного типа, соединения формулы (1), формулы (1'), формулы (1A) и формулы (1A'), в которых заместителями атома азота в карбамате являются "(1) алкильная группа" и "(2) метильная группа или этильная группа, которые все замещены 4-9-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группой, содержащей вторичную аминогруппу в кольце", быстро превращаются в алвоцидиб вследствие химического разложения без какого-либо различия между соединениями. Кроме того, авторы настоящего изобретения также установили, что пролекарство алвоцидиба, предлагаемое в настоящем изобретении, эффективно капсулируется в липосомы, обладает превосходной стабильностью при хранении и обладает превосходной фармакокинетикой. Кроме того, авторы настоящего изобретения также установили, что, когда липосомный препарат капсулированного пролекарства алвоцидиба, предлагаемый в настоящем изобретении, вводят обладающим опухолями моделям на мышах, он оказывает исключительные и разнородные воздействия, т. е. он обладает превосходной противоопухолевой активностью и не вызывает потерю массы в качестве побочного эффекта. Эти данные привели к завершению настоящего изобретения.

[0019]

Непрерывное введение в течение длительного периода времени затруднительно для пациентов. Однако в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в течение относительно небольшого периода времени и изменить фармакокинетику алвоцидиба *in vivo*, тем самым уменьшая затруднения для пациента и уменьшая побочные эффекты. В настоящем изобретении предлагаются препараты алвоцидиба, которые обладают такой идеальной фармакокинетикой и методики введения.

[0020]

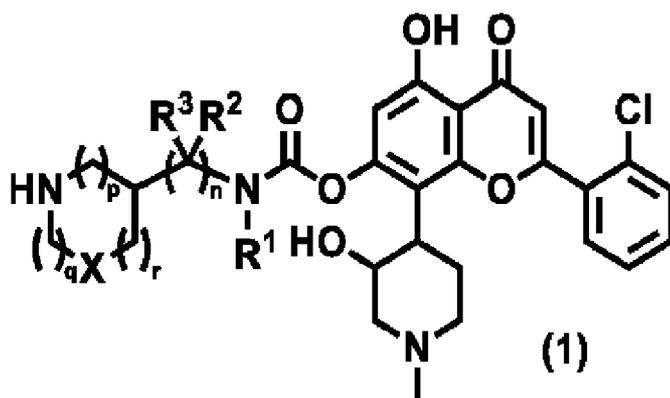
Соответственно, настоящее изобретение включает следующее.

[0021]

[Параграф 1]

Соединение, описываемое формулой (1):

[Химическая формула 9]



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$R^1$  означает необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу,

$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу,

$X$  означает  $CH_2$  или атом кислорода,

$p$  равно 1 или 2,

$r$  равно 0, 1 или 2,

$q$  равно 1 или 2 и

$g$  равно 0, 1 или 2,

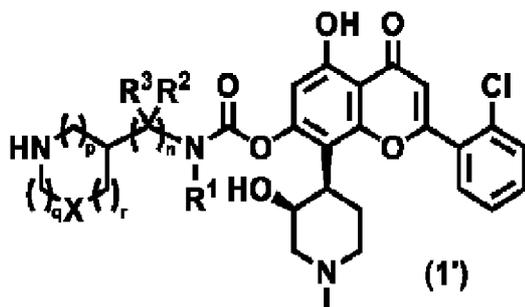
где, если  $X$  означает атом кислорода,  $q$  равно 2.

[0022]

[Параграф 2]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по параграфу 1, где формула (1) означает следующую структуру, описывающуюся формулой (1'):

[Химическая формула 10]



[0023]

[Параграф 3]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по параграфу 1 или 2, где заместитель необязательно замещенных  $C_{1-6}$  алкильных групп в  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  все независимо представляют собой группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (1) атом галогена,
- (2) гидроксигруппа,
- (3) карбоксигруппа,
- (4) группа сульфоновой кислоты,
- (5) группа сульфоновой кислоты,
- (6) группа фосфорной кислоты,
- (7) необязательно замещенная  $C_{3-8}$  циклоалкильная группа,
- (8) необязательно замещенная  $C_{6-10}$  арильная группа,
- (9) необязательно замещенная 5-10-членная гетероарильная группа,
- (10) необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,
- (11) необязательно замещенная  $C_{3-10}$  циклоалкоксигруппа,
- (12) необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильная группа,
- (13) необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкилкарбонильная группа,
- (14) необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа,
- (15)  $-NR^4R^5$ ,
- (16)  $-CO_2R^4$ ,
- (17) гуанидиновая группа,
- (18)  $-CONR^4R^5$ ,
- (19)  $-SO_2R^4$ ,
- (20)  $-SO_2NR^4R^5$  и
- (21) цианогруппа,

где заместителями в (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13) и (14) являются группы, которые необязательно замещены с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (a) атом галогена,
- (b) гидроксигруппа,
- (c)  $C_{1-6}$  алкильная группа,
- (d)  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,
- (e) цианогруппа,
- (f) карбоксигруппа,
- (g) группа сульфоновой кислоты,
- (h) группа сульфоновой кислоты,
- (i) группа фосфорной кислоты,
- (j)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильная группа,
- (k)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильная группа,
- (l)  $-NR^4R^5$ ,
- (m)  $-CO_2R^4$ ,
- (n) гуанидиновая группа,
- (o)  $-CONR^4R^5$ ,

(p)  $-\text{SO}_2\text{R}^4$ , и

(q)  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$  и

$\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  являются одинаковыми или разными и означают атомы водорода или  $\text{C}_{1-10}$  алкильные группы, которые необязательно замещены с помощью от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом галогена и карбоксигруппа, где  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$ , если оба означают  $\text{C}_{1-10}$  алкильные группы, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать 3-10-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

[0024]

[Параграф 4]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-3, где заместитель необязательно замещенных  $\text{C}_{1-6}$  алкильных групп в  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  все независимо представляют собой группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (1) атом галогена,
- (2) гидроксигруппа,
- (3) карбоксигруппа,
- (4) группа сульфиновой кислоты,
- (5) группа сульфоновой кислоты,
- (6) группа фосфорной кислоты
- (7)  $\text{C}_{6-10}$  арильная группа,
- (8)  $\text{C}_{1-6}$  алкоксигруппу,
- (9)  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,
- (10)  $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ,
- (11)  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,
- (12)  $-\text{SO}_2\text{R}^4$ , и
- (13)  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,

где  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  являются одинаковыми или разными и означают атомы водорода или  $\text{C}_{1-10}$  алкильные группы, которые необязательно замещены с помощью от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом галогена и карбоксигруппа, где  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$ , если оба означают  $\text{C}_{1-10}$  алкильные группы, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать 3-10-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

[0025]

[Параграф 5]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-4, где  $p$  равно 0 или 1.

[0026]

[Параграф 6]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-5, где  $p$  равно 0.

[0027]

[Параграф 7]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-6, где  $q$  равно 1.

[0028]

[Параграф 8]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-7, где  $r$  равно 2.

[0029]

[Параграф 9]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-8, где  $n$  равно 1.

[0030]

[Параграф 10]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-9, где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, каждый независимо означает

(1) атом водорода или

(2)  $C_{1-6}$  алкильную группу, которая необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа.

[0031]

[Параграф 11]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-10, где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, каждый независимо означает

(1) атом водорода или

(2)  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

[0032]

[Параграф 12]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-11, где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или  $C_{1-3}$  алкильную группу.

[0033]

[Параграф 13]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-12, где  $R^2$  и  $R^3$  означают атомы водорода.

[0034]

[Параграф 14]

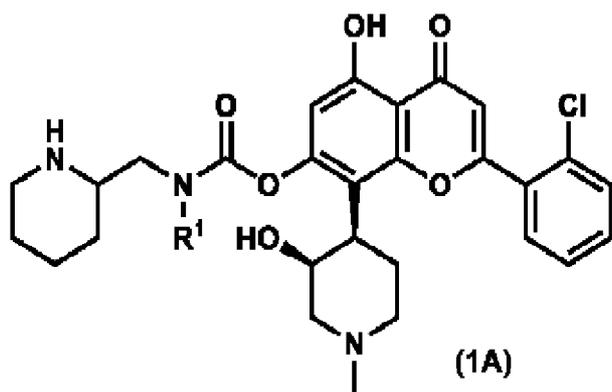
Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-13, где X означает  $\text{CH}_2$ .

[0035]

[Параграф 15]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по параграфам 1-14, где формула (1) означает следующую структуру, описываемую формулой (1A):

[Химическая формула 11]

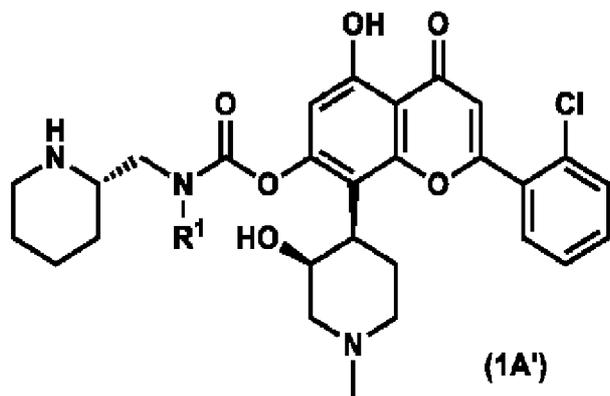


[0036]

[Параграф 16]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по параграфу 15, где формула (1A) означает следующую структуру, описываемую формулой (1A'):

[Химическая формула 12]



[0037]

[Параграф 17]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-16, где  $\text{R}^1$  означает  $\text{C}_{1-6}$  алкильную группу, которая необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом галогена,  $\text{C}_{6-10}$  арильная группа, гидроксигруппа, карбоксигруппа, группа сульфоновой кислоты, группа фосфорной кислоты,  $\text{C}_{1-6}$  алкоксигруппа,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^4$ , и  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ .

[0038]

[Параграф 18]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-17, где  $R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или разными и означают атомы водорода или  $C_{1-6}$  алкильные группы, которые необязательно замещены с помощью от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и карбоксигруппа, где  $R^4$  и  $R^5$ , если оба означают  $C_{1-6}$  алкильные группы, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать 3-8-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

[0039]

[Параграф 19]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-18, где  $R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или разными и означают атомы водорода или  $C_{1-6}$  алкильные группы.

[0040]

[Параграф 20]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-19, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу, которая необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом галогена, фенильная группа,  $C_{1-6}$  алкоксигруппа, и  $-CO_2R^4$ .

[0041]

[Параграф 21]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-20, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу, которая необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа.

[0042]

[Параграф 22]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-21, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

[0043]

[Параграф 23]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-22, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу.

[0044]

[Параграф 24]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-23, где  $R^1$  означает метильную группу, этильную группу или пропильную группу.

[0045]

[Параграф 25]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-24, где R<sup>1</sup> означает этильную группу.

[0046]

[Параграф 26]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по параграфу 1, которое выбрано из числа следующих соединений:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 1),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 2),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 3),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 4),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил {[[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат (пример 5),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил {[[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат (пример 6),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 7),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 8),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил]пропилкарбамат (пример 9),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил]пропан-2-илкарбамат (пример 10),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил (2-фторэтил)[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 11),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил (2-метоксиэтил)[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 12),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил](3,3,3-трифторпропил)карбамат (пример 13),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил](4,4,4-трифторбутил)карбамат (пример 14),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илбензил [(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 15),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил[2-(пиперидин-2-ил)этил]карбамат (пример 16),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(3R)-морфолин-3-ил]метил}карбамат (пример 17),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил[(пирролидин-2-ил)метил]карбамат (пример 18),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{1-[(2R)-пиперидин-2-ил]этил}карбамат (пример 19),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{1-[(2S)-пиперидин-2-ил]этил}карбамат (пример 20),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил[(пиперидин-3-ил)метил]карбамат (пример 21), и

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил[(пирролидин-3-ил)метил]карбамат (пример 22).

[0047]

[Параграф 27]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1, 2, 15 и 16, выбранное из числа следующих соединений:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 1),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 2),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 3),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 4),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат (пример 5),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат (пример 6),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 7),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 8),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил[(пиперидин-2-ил)метил]пропилкарбамат (пример 9),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил[(пиперидин-2-ил)метил]пропан-2-илкарбамат (пример 10),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил(2-фторэтил)[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 11),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил (2-метоксиэтил)[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 12),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил](3,3,3-трифторпропил)карбамат (пример 13),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил](4,4,4-трифторбутил)карбамат (пример 14), и

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илбензил [(пиперидин-2-ил)метил]карбамат (пример 15).

[0048]

[Параграф 28]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1, 2, 15 и 16, выбранное из числа следующих соединений:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 1),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 2),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 3),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 4),

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил {[[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат (пример 5), и

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил {[[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат (пример 6).

[0049]

[Параграф 29]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1, 2, 15 и 16, выбранное из числа следующих соединений:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 1), и

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 2).

[0050]

[Параграф 30]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1, 2, 15 и 16, выбранное из следующего соединения:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат (пример 1).

[0051]

[Параграф 31]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из параграфов 1-30.

[0052]

[Параграф 32]

Липосома, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из параграфов 1-30.

[0053]

[Параграф 33]

Фармацевтическая композиция, содержащая капсулированное в липосомы соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из параграфов 1-30.

[0054]

[Параграф 34]

Фармацевтическая композиция по параграфу 33, где липосома содержит

(1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из параграфов 1-30, и

(2) фосфолипид.

[0055]

[Параграф 35]

Фармацевтическая композиция по параграфу 33, где фосфолипидом является один фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из следующих: фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидная кислота, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, сфингомиелин, лецитин сои, лецитин яичного желтка, гидрированный лецитин яичного желтка и гидрированный лецитин сои, или комбинация двух или большего количества из них.

[0056]

[Параграф 36]

Фармацевтическая композиция по любому из параграфов 33-35, где липосома дополнительно содержит стерин.

[0057]

[Параграф 37]

Фармацевтическая композиция по параграфу 36, где стерин является холестерин.

[0058]

[Параграф 38]

Фармацевтическая композиция по любому из параграфов 33-37, где липосома дополнительно содержит модифицированный полимером липид.

[0059]

[Параграф 39]

Фармацевтическая композиция по параграфу 38, где полимерным фрагментом модифицированного полимером липида является полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон.

[0060]

[Параграф 40]

Фармацевтическая композиция по параграфу 38 или 39, где липидным фрагментом модифицированного полимером липида является фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин.

[0061]

[Параграф 41]

Фармацевтическая композиция по любому из параграфов 33-40, где липосома дополнительно содержит добавку, выбранную из группы, состоящей из следующих: неорганическая кислота, соль неорганической кислоты, органическая кислота, соль органической кислоты, сахарид, буфер, антиоксидант и полимер.

[0062]

[Параграф 42]

Терапевтическое средство и/или профилактическое средство для рака, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из параграфов 1-30 в качестве активного ингредиента.

[0063]

[Параграф 43]

Терапевтическое средство и/или профилактическое средство по параграфу 42, где раком является по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из следующих: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмоцитома, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, тимома/карцинома тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

[0064]

[Параграф 44]

Способ лечения и/или предупреждения рака у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту терапевтически и/или профилактически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из параграфов 1-30, или фармацевтической композиции по любому из параграфов 31 и 33-41, или липосомы по параграфу 32, или терапевтического средства и/или профилактического средства по любому из параграфов 42-43.

[0065]

[Параграф 45]

Способ по параграфу 44, где раком является по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из следующих: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмцитомы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, тимомы/карциномы тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

[0066]

[Параграф 46]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из параграфов 1-30, или фармацевтической композиции по любому из параграфов 31 и 33-41, или липосомы по параграфу 32, или терапевтического средства и/или профилактического средства по любому из параграфов 42-43, для приготовления терапевтического средства и/или профилактического средства для рака.

[0067]

[Параграф 47]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, или липосомы, или терапевтического средства и/или профилактического средства по параграфу 46, где раком является по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из следующих: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмцитомы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы,

мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, тимома/карцинома тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

[0068]

[Параграф 48]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-30, или фармацевтическая композиция по любому из параграфов 31 и 33-41, или липосомы по параграфу 32, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из параграфов 42-43 для применения для лечения и/или профилактики рака.

[0069]

[Параграф 49]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, или липосома, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по параграфу 48, где раком является по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из следующих: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмцитомы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, тимома/карцинома тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

[0070]

[Параграф 50]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-30, или липосомы по параграфу 32, или фармацевтическая композиция по любому из параграфов 31 и 33-41, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из параграфов 42-43, для лечения рака при одновременном приеме с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью,

где сопутствующим лекарственным средством является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, которое ингибирует фактор роста клеток или действие его рецептора.

[0071]

[Параграф 51]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-30, или фармацевтическая композиция, содержащая липосому по параграфу 31, или фармацевтическая композиция по любому из параграфов 31 и 33-41, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из параграфов 42-43, представляющее собой комбинацию с сопутствующим лекарственным средством, где сопутствующим лекарственным средством является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, которое ингибирует фактор роста клеток и действие его рецептора.

[0072]

[Параграф 52]

Комбинация соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из параграфов 1-30, или липосомы по параграфу 32, или фармацевтической композиции по любому из параграфов 31 и 33-41, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из параграфов 42-43 с сопутствующим лекарственным средством, где сопутствующим лекарственным средством является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, которое ингибирует фактор роста клеток и действие его рецептора.

[0073]

[Параграф 53]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-30, или липосомы по параграфу 32, или фармацевтическая композиция по любому из параграфов 31 и 33-41, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из параграфов 42-43, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, или липосому, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство вводят в комбинации с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, и где сопутствующим лекарственным средством является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, которое ингибирует фактор роста клеток и действие его рецептора.

[0074]

Настоящее изобретение в дополнение к приведенному выше также относится к терапевтическим способам, предупредительным способам, применениям и т. п. с использованием соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемой соли, липосомному капсулянту, фармацевтической композиции, терапевтическому средству или профилактическому средству, и другие особенности и варианты осуществления таких способов и применений могут понять специалисты в данной области техники из описания, приведенного в настоящем изобретении.

[0075]

Следует понимать, что особенности, описанные выше, можно использовать в комбинации с одним или большим их количеством. Эти дополнительные варианты осуществления и преимущества настоящего изобретения понятны специалистам в данной области техники на основании ознакомления и изучения следующего подробного описания.

[Эффект изобретения]

[0076]

Алвоцидиб является активным и селективным ингибитором CDK, обладает противоопухолевой активностью по отношению к разным линиям опухолевых клеток, включая клетки рака легких и рака молочной железы человека, и поэтому может являться привлекательным терапевтическим средством против рака, но обусловленные фармакокинетикой побочные эффекты могут ограничить его клиническое применение. Настоящее изобретение может преодолеть такие ограничения. Кроме того, настоящее изобретение может преодолеть затруднение, обнаруженное авторами настоящего изобретения, заключающееся в том, что применение алвоцидиба в липосомных препаратах ограничено его физическими характеристиками.

[Описание вариантов осуществления]

[0077]

Ниже настоящее изобретение описано подробнее. Во всем описании выражения в единственном числе включают выражения во множественном числе, если специально не указано иное. Кроме того, термины, используемые в настоящем изобретении, следует понимать, как обладающие значениями, обычно используемыми в данной области техники, если специально не указано иное. Таким образом, если не приведены другие определения, вся терминология и научные и технические термины, которые используются в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, как обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В случае противоречия используется настоящее описание (включая определения).

[0078]

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут существовать в форме гидратов и/или сольватов и поэтому гидраты и/или сольваты соединений, описываемых формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), или их фармацевтически

приемлемые соли также входят в число соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

[0079]

Соединения, описываемые формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), могут содержать один или иногда большее количество асимметрических атомов углерода и могут обладать геометрической изомерией или осевой хиральностью и поэтому могут существовать в виде разных стереоизомеров. В настоящем изобретении такие стереоизомеры, их смеси и рацематы также входят в число соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

[0080]

Дейтерийзамещенные соединения, в которых любой один или большее количество  $^1\text{H}$  в соединениях, описываемых формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), заменены на  $^2\text{H(D)}$ , также входят в число соединений, описываемых формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A').

[0081]

Соединения, описываемые формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), и их фармацевтически приемлемые соли, полученные в виде кристаллов, могут обладать кристаллическими полиморфами и все кристаллические формы также входят в число соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

[0082]

Термины, используемые в настоящем изобретении, объяснены ниже.

[0083]

В настоящем описании если не указано иное, на количество заместителей группы, определенной, как "необязательно замещенная", не налагаются особые ограничения, если они могут быть заместителями, и их имеется один или большее количество. Кроме того, если не указано иное, описание каждой группы также применимо, когда группа является частью или заместителем другой группы.

[0084]

Примеры заместителя в настоящем изобретении включают атом водорода, гидроксигруппу, карбоксигруппу, группу сульфоновой кислоты, группу сульфоновой кислоты, группу фосфорной кислоты, гуанидиновую группу, цианогруппу, атом галогена (атом фтора, атом хлора и т. п.), алкильную группу, алкилтиогруппу, циклоалкилтиогруппу, алкенильную группу, алкинильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкилкарбонильную группу, алкилкарбонилксигруппу, алкилсульфинильную группу, циклоалкилсульфинильную группу, алкоксигруппу, циклоалкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, циклоалкилоксикарбонильную группу, алкилкарбонильную группу, арильную группу, арилкарбонильную группу, арилтиогруппу, арилоксикарбонильную группу, гетероарильную группу, гетероциклическую группу, аминогруппу, циклическую аминогруппу, аминикарбонильную группу, аминосульфинильную группу, аминосульфонильную группу,

гетероциклоксикарбонильную группу, гетероциклизсульфинильную группу, гетероциклизсульфонильную группу, гетероциклизкарбонильную группу, алкилсульфонильную группу, циклоалкилсульфонильную группу, арилсульфонильную группу, арилсульфинильную группу, гетероарилсульфонильную группу, гетероарилсульфинильную группу и трифенилфосфониевую катионную группу. Указанный выше заместитель может быть дополнительно замещен указанным выше заместителем.

[0085]

В настоящем описании "атом галогена" включает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода. Предпочтительным является атом фтора или атом хлора.

[0086]

"Алкильная группа" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу. Например, "C<sub>1-4</sub> алкильная группа" или "C<sub>6</sub> алкильная группа" означает алкильную группу, содержащую от 1 до 4 или 6 атомов углерода. Это относится и к другим числам.

[0087]

"C<sub>1-10</sub> алкильная группа" предпочтительно означает "C<sub>1-6</sub> алкильную группу", более предпочтительно "C<sub>1-3</sub> алкильную группу".

[0088]

Конкретные примеры "C<sub>1-10</sub> алкильной группы" включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, 1-метилэтильную группу, бутильную группу, 2-метилпропильную группу, 1-метилпропильную группу, 1,1-диметилэтильную группу, пентильную группу, 3-метилбутильную группу, 2-метилбутильную группу, 2,2-диметилпропильную группу, 1-этилпропильную группу, 1,1-диметилпропильную группу, гексильную группу, 4-метилпентильную группу, 3-метилпентильную группу, 2-метилпентильную группу, 1-метилпентильную группу, гептильную группу, октильную группу, нонильную группу или децильную группу и т. п. Пропильная группа включает 1-пропильную группу (н-пропильную группу) и 1-метилэтильную группу (изопропильную группу).

[0089]

Конкретные примеры "C<sub>1-6</sub> алкильной группы" включают содержащие от 1 до 6 атомов углерода, приведенные в конкретных примерах "C<sub>1-10</sub> алкильной группы". Конкретные примеры "C<sub>1-6</sub> алкильной группы" включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, 1-метилэтильную группу, бутильную группу, 2-метилпропильную группу, 1-метилпропильную группу, 1,1-диметилэтильную группу, пентильную группу, 3-метилбутильную группу, 2-метилбутильную группу, 2,2-диметилпропильную группу, 1-этилпропильную группу, 1,1-диметилпропильную группу, гексильную группу, 4-метилпентильную группу, 3-метилпентильную группу, 2-метилпентильную группу, 1-метилпентильную группу и т. п.

[0090]

Конкретные примеры " $C_{1-3}$  алкильной группы" включают содержащие от 1 до 3 атомов углерода, приведенные в конкретных примерах " $C_{1-10}$  алкильной группы". Конкретные примеры " $C_{1-3}$  алкильной группы" включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, 1-метилэтильную группу и т. п.

[0091]

" $C_{3-8}$  циклоалкильная группа" означает циклический алкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, включая обладающие частично мостиковой структурой. " $C_{3-8}$  циклоалкильная группа" предпочтительно означает " $C_{3-6}$  циклоалкильную группу". Конкретные примеры " $C_{3-8}$  циклоалкильной группы" включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу или циклооктильную группу и т. п.

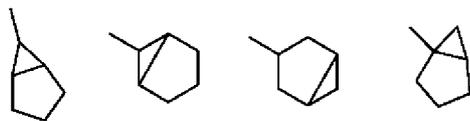
[0092]

Конкретные примеры " $C_{3-6}$  циклоалкильной группы" включают содержащие от от 3 до 6 атомов углерода, приведенные в конкретных примерах " $C_{3-8}$  циклоалкильной группы".

[0093]

" $C_{3-8}$  циклоалкильная группа" также включает насыщенную бициклическую группу. Их конкретные примеры включают группы, приведенные ниже и т. п.

[Химическая формула 13]



[0094]

" $C_{1-6}$  алкоксигруппа" означает " $C_{1-6}$  алкилоксигруппу" и " $C_{1-6}$  алкильный" фрагмент обладает таким же значением, как указанная выше " $C_{1-6}$  алкильная группа".

[0095]

Конкретные примеры " $C_{1-6}$  алкоксигруппы" включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, 1-метилэтоксигруппу, бутоксигруппу, 2-метилпропоксигруппу, 1-метилпропоксигруппу, 1,1-диметилэтоксигруппу, пентилоксигруппу, 3-метилбутоксигруппу, 2-метилбутоксигруппу, 2,2-диметилпропоксигруппу, 1-этилпропоксигруппу, 1,1-диметилпропоксигруппу, гексилалкоксигруппу, 4-метилпентилоксигруппу, 3-метилпентилоксигруппу, 2-метилпентилоксигруппу, 1-метилпентилоксигруппу, 3,3-диметилбутоксигруппу, 2,2-диметилбутоксигруппу, 1,1-диметилбутоксигруппу или 1,2-диметилбутоксигруппу и т. п.

[0096]

" $C_{3-8}$  циклоалкоксигруппа" означает " $C_{3-8}$  циклоалкилоксигруппу" и " $C_{3-8}$  циклоалкильный" фрагмент обладает таким же значением, как указанная выше " $C_{3-8}$  циклоалкильная группа". " $C_{3-8}$  циклоалкоксигруппа" предпочтительно означает " $C_{3-6}$  циклоалкоксигруппу". Конкретные примеры " $C_{3-8}$  циклоалкоксигруппы" включают

циклопропоксигруппу, циклобутоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексилоксигруппу, циклогептилоксигруппу, циклооктилоксигруппу и т. п.

[0097]

Конкретные примеры " $C_{3-6}$  циклоалкоксигруппы" включают содержащие от 3 до 6 атомов углерода, приведенные в конкретных примерах " $C_{3-10}$  циклоалкоксигруппы".

[0098]

" $C_{1-6}$  алкоксильный" фрагмент " $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы" обладает таким же значением, как указанная выше " $C_{1-6}$  алкоксигруппа". Конкретные примеры " $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы" включают метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, пропоксикарбонильную группу, 1-метилэтоксикарбонильную группу, бутоксикарбонильную группу, 2-метилпропоксикарбонильную группу, 1-метилпропоксикарбонильную группу или 1,1-диметилэтоксикарбонильную группу и т. п.

[0099]

" $C_{1-6}$  алкильный" фрагмент " $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы" обладает таким же значением, как указанная выше " $C_{1-6}$  алкильная группа". Конкретные примеры " $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы" включают метилкарбонильную группу, этилкарбонильную группу, пропилкарбонильную группу, 1-метилэтилкарбонильную группу, бутилкарбонильную группу, 2-метилпропилкарбонильную группу, 1-метилпропилкарбонильную группу или 1,1-диметилэтилкарбонильную группу и т. п.

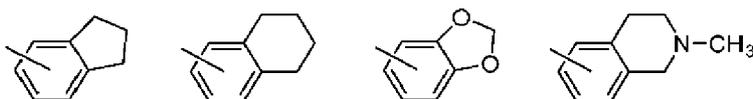
[0100]

" $C_{6-10}$  арильная группа" означает ароматическую углеводородную группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода. Конкретные примеры " $C_{6-10}$  арильной группы" включают фенильную группу, 1-нафтильную группу или 2-нафтильную группу и т. п. Из них предпочтительной является фенильная группа.

[0101]

" $C_{6-10}$  арильная группа" также включает 8-14-членную полициклическую группу, в которой ароматическая группа сконденсирована с  $C_{4-6}$  циклоалканом, и 9-14-членную полициклическую группу, в которой ароматическая группа сконденсирована, например, с 5-6-членным гетероциклом, содержащим от 1 до 3 одинаковых или разных атомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом азота, атом кислорода и атом серы. Их конкретные примеры включают группы, приведенные ниже и т. п.

[Химическая формула 14]



[0102]

"5-10-членная гетероарильная группа" включает 5-7-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (" $5-7$ -членную гетероарильную группу") и 8-10-

членную бициклическую ароматическую гетероциклическую группу ("8-10-членную гетероарильную группу"), каждая из которых содержит от 1 до 4 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: атом азота, атом кислорода и атом серы.

[0103]

"5-10-членная гетероарильная группа" предпочтительно означает 5-7-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу ("5-7-членную гетероарильную группу"), более предпочтительно 5-членную или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу ("5-6-членную гетероарильную группу"), наиболее предпочтительно 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу ("6-членную гетероарильную группу").

[0104]

Конкретные примеры "5-10-членной гетероарильной группы" включают пиридилную группу, пиридазинильную группу, изотиазолилную группу, пирролилную группу, фурилную группу, тиенильную группу, тиазолилную группу, имидазолилную группу, пиримидинильную группу, тиадиазолилную группу, пиразолилную группу, оксазолилную группу, изоксазолилную группу, пиразинильную группу, триазинильную группу, триазолилную группу, оксадиазолилную группу, тетразолилную группу, индолилную группу, индазолилную группу, хинолилную группу, изохинолилную группу, бензофуранильную группу, бензотиенильную группу, бензоксазолилную группу, бензотиазолилную группу, бензизоксазолилную группу, бензизотиазолилную группу, бензотриазолилную группу, бензимидазолилную группу, хиноксалильную группу, нафтиридинильную группу, пирроло[3, 2-с]пиридинильную группу, пирроло[3, 2-с]пиридинильную группу, пиридо[3, 2-d]пиридинильную группу, пиридо[3, 2-d]пиримидинильную группу, имидазо[4, 5-с]пиридилную группу или 2-оксо-1,2-дигидро-1,7-нафтиридинильную группу и т. п.

[0105]

"5-10-членная гетероарильная группа" предпочтительно означает пиридилную группу, пиримидинильную группу, имидазолилную группу или пиридазинильную группу, более предпочтительно пиридилную группу, пиримидинильную группу или имидазолилную группу.

[0106]

"3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа" включает моноциклическую или полициклическую насыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: атом азота, атом кислорода и атом серы и т. п.

[0107]

Атом азота, атом кислорода и атом серы все являются образующими цикл атомами.

[0108]

Насыщенная гетероциклическая группа также включает насыщенную гетероциклическую группу, замещенную оксогруппой, и насыщенную гетероциклическую

группу, обладающую мостиковой структурой. В насыщенной гетероциклической группе образующий цикл атом азота может обладать связью.

[0109]

"3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа" предпочтительно означает "3-6-членную насыщенную гетероциклическую группу", более предпочтительно "3-6-членную насыщенную гетероциклическую группу".

[0110]

Конкретные примеры "3-10-членной насыщенной гетероциклической группы" включают оксиранильную группу, оксетанильную группу, тетрагидрофуранильную группу, тетрагидрофуранонильную группу, дигидрофуранильную группу, диоксоланильную группу, диоксоланонильную группу, тетрагидропиранильную группу, диоксанильную группу, морфолинильную группу, морфолинонильную группу, оксепанильную группу, диоксепанильную группу, оксатиепанильную группу, оксатиепанонильную группу, оксазепанильную группу, оксазепанонильную группу, оксабициклооктанильную группу, оксабициклогептанильную группу, оксабициклооктанонильную группу, оксабициклогептанонильную группу, оксазабициклооктанильную группу, оксазабициклооктанонильную группу, диоксаспинонанильную группу, октагидропиранопиридилильную группу, азиридилильную группу, азетидилильную группу, пирролидинилильную группу, пирролидинолильную группу, имидазолидилильную группу, имидазолидинонильную группу, оксазолидилильную группу, оксазолидинонильную группу, изоксазолидинилильную группу, изоксазолидинонильную группу, тиазолидинилильную группу, тиазолидинонильную группу, изотиазолидинилильную группу, изотиазолидинонильную группу, пиперидинилильную группу, пиперидинонильную группу, тиоморфолинильную группу, тиоморфолинонильную группу, тиоморфолиндиоксилильную группу, тетрагидропиримидинонильную группу, пиперазинилильную группу, пиперазинонильную группу, дикетопиперазинилильную группу, азепанильную группу, тиазепанильную группу, тиазепанонильную группу, диазепанильную группу, диазепанонильную группу, азабициклооктанильную группу, азабициклооктанонильную группу, азабициклогептанильную группу, азабициклогептанонильную группу, диазабициклооктанильную группу, диазабициклогептанильную группу, диазабициклооктанонильную группу, диазабициклогептанонильную группу, азаспинонанильную группу, декагидронафтиридилильную группу, декагидрохинолилильную группу или декагидроизохинолилильную группу и т. п.

[0111]

"3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа" предпочтительно означает тетрагидропиранильную группу, тетрагидрофуранильную группу, оксетанильную группу, пиперидинилильную группу, пирролидинилильную группу или азетидилильную группу.

[0112]

"3-10-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа" включает моноциклическую или полициклическую насыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 образующих цикл атомов азота и т. п.

[0113]

Азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа также включает азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу, замещенную оксогруппой, и азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу, обладающую мостиковой структурой. В азотсодержащей насыщенной гетероциклической группе образующий цикл атом азота может обладать связью.

[0114]

"3-10-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа" предпочтительно означает "3-6-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу", более предпочтительно "4-6-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу".

[0115]

Конкретные примеры "3-10-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группы" включают морфолинильную группу, морфолинонильную группу, оксазепанильную группу, оксазепанонильную группу, оксазабициклооктанильную группу, оксазабициклооктанонильную группу, октагидропиранопиридилильную группу, азиридилильную группу, азетидилильную группу, пирролидилильную группу, пирролидинолильную группу, имидазолидилильную группу, имидазолидинонильную группу, оксазолидилильную группу, оксазолидинонильную группу, изоксазолидилильную группу, изоксазолидинонильную группу, тиазолидилильную группу, тиазолидинонильную группу, изотиазолидилильную группу, изотиазолидинонильную группу, пиперидилильную группу, пиперидинонильную группу, тиоморфолинильную группу, тиоморфолинонильную группу, тиоморфолиндиоксилильную группу, тетрагидропиримидинонильную группу, пиперазилильную группу, пиперазинонильную группу, дикетопиперазилильную группу, азепанильную группу, тиазепанильную группу, тиазепанонильную группу, диазепанильную группу, диазепанонильную группу, азабициклооктанильную группу, азабициклооктанонильную группу, азабициклогептанильную группу, азабициклогептанонильную группу, диазабициклооктанильную группу, диазабициклогептанильную группу, диазабициклогептанонильную группу, азаспиронанильную группу, декагидрофтаиридилильную группу, декагидрохинолилильную группу или декагидроизохинолилильную группу и т. п.

[0116]

"3-10-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа" предпочтительно означает пиперидилильную группу, пирролидилильную группу или азетидилильную группу.

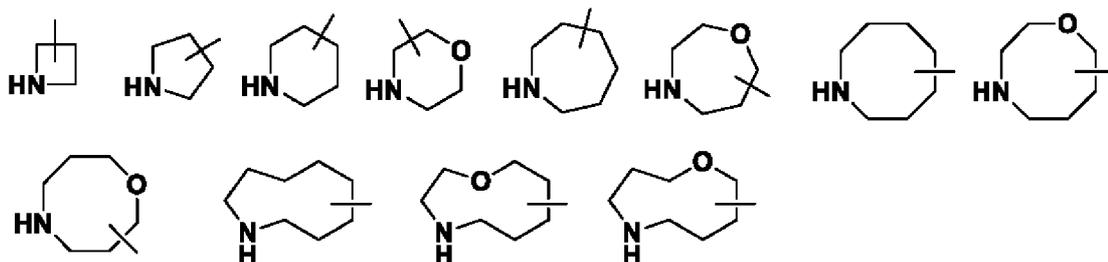
[0117]

"4-9-членная моноциклическая насыщенная гетероциклическая группа, содержащая одну вторичную аминогруппу в кольце" означает 4-9-членную моноциклическую гетероциклическую группу, содержащую один атома азота, замещенный водородом, в кольце. "4-9-членная моноциклическая насыщенная гетероциклическая группа, содержащая одну вторичную аминогруппу в кольце" предпочтительно означает "4-7-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу, содержащую одну вторичную аминогруппу в кольце", более предпочтительно "5-6-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу, содержащую одну вторичную аминогруппу в кольце", наиболее предпочтительно "6-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу, содержащую одну вторичную аминогруппу в кольце".

[0118]

Конкретные примеры "4-9-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группы, содержащей одну вторичную аминогруппу в кольце" включают группы, приведенные ниже и т. п.

[Химическая формула 15]



[0119]

В соединениях, описываемых формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), предлагаемых в настоящем изобретении, предпочтительные  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X, n, p, q и r являются такими, как ниже, но технический объем настоящего изобретения не ограничивается диапазоном соединений, указанных ниже.

[0120]

$R^1$  предпочтительно означает  $C_{1-6}$  алкильную группу (алкильная группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом галогена,  $C_{6-10}$  арильная группа, гидроксигруппа, карбоксигруппа, группа сульфоновой кислоты, группа сульфиновой кислоты, группа фосфорной кислоты,  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,  $-NR^4R^5$ ,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^4R^5$ ,  $-SO_2R^4$  и  $-SO_2NR^4R^5$ ).  $R^1$  более предпочтительно означает  $C_{1-6}$  алкильную группу (алкильная группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа).

$R^1$  еще более предпочтительно означает метильную группу, этильную группу или пропильную группу.

$R^1$  наиболее предпочтительно означает этильную группу.

[0121]

$R^2$  предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу (алкильная группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа).

$R^2$  более предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

$R^2$  еще более предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-3}$  алкильную группу.

$R^2$  наиболее предпочтительно означает атом водорода.

[0122]

$R^3$  предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу (алкильная группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа).

$R^3$  более предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

$R^3$  еще более предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-3}$  алкильную группу.

$R^3$  наиболее предпочтительно означает атом водорода.

[0123]

$R^4$  предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и карбоксигруппа.

$R^4$  более предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу.

$R^4$  еще более предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-3}$  алкил.

$R^4$  наиболее предпочтительно означает атом водорода или метильную группу.

[0124]

$R^5$  предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и карбоксигруппа.

$R^5$  более предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу.

$R^5$  еще более предпочтительно означает атом водорода или  $C_{1-3}$  алкил.

$R^5$  наиболее предпочтительно означает атом водорода или метильную группу.

[0125]

X предпочтительно означает  $CH_2$  или атом кислорода.

X более предпочтительно означает  $CH_2$ .

[0126]

n предпочтительно равно 1 или 2.

n более предпочтительно равно 1.

n более предпочтительно равно 2.

[0127]

p предпочтительно равно 0, 1 или 2.

p более предпочтительно равно 0 или 1.

p еще более предпочтительно равно 0.

[0128]

q предпочтительно равно 1 или 2.

q более предпочтительно равно 1.

[0129]

r предпочтительно равно 0, 1 или 2.

r более предпочтительно равно 1 или 2.

r еще более предпочтительно равно 2.

[0130]

Из соединений, описываемых формулой (1), предпочтительными соединениями являются следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

[0131]

Из соединений, описываемых формулой (1) или формулой (1'), предпочтительным вариантом осуществления является следующий (A).

(A) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> означает C<sub>1-6</sub> алкильную группу (алкильная группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом галогена, C<sub>6-10</sub> арильная группа, гидроксигруппа, карбоксигруппа, группа сульфоновой кислоты, группа сульфоновой кислоты, группа фосфорной кислоты, C<sub>1-6</sub> алкоксигруппа, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> и -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>),

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкильную группу (алкильная группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и C<sub>1-6</sub> алкоксигруппа),

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и карбоксигруппа, где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, если оба означают C<sub>1-10</sub> алкильные группы, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать 3-10-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу,

X означает CH<sub>2</sub> или атом кислорода,

n равно 1 или 2,

p равно 0, 1 или 2,

q равно 1 или 2 и

r равно 0, 1 или 2.

[0132]

Из соединений, описываемых формулой (1) или формулой (1'), более предпочтительным вариантом осуществления является следующий (B).

(B) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу (алкильная группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа),

$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора,

X означает  $CH_2$ ,

n равно 1 или 2,

p равно 0 или 1,

q равно 1, и

r равно 1 или 2.

[0133]

Из соединений, описываемых формулой (1) или формулой (1'), другим более предпочтительным вариантом осуществления является следующий (C).

(C) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу (алкильная группа необязательно замещена с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа),

$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора,

X означает атом кислорода,

n равно 1 или 2,

p равно 0,

q равно 2 и

r равно 1.

[0134]

Из соединений, описываемых формулой (1) или формулой (1'), еще более предпочтительным вариантом осуществления является следующий (D).

(D) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  означает метильную группу, этильную группу или пропильную группу,

$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или  $C_{1-3}$  алкильную группу,

X означает  $CH_2$ ,

n равно 1,

p равно 0,

q равно 1, и

r равно 2.

[0135]

Из соединений, описываемых формулой (1) или формулой (1'), другим еще более предпочтительным вариантом осуществления является следующий (E).

(E) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> означает метильную группу, этильную группу или пропильную группу,

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или C<sub>1-3</sub> алкильную группу,

X означает CH<sub>2</sub>,

n равно 2,

p равно 0,

q равно 1, и

r равно 2.

[0136]

Из соединений, описываемых формулой (1) или формулой (1'), наиболее предпочтительным вариантом осуществления является следующий (F).

(F) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> означает этильную группу,

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> означают атомы водорода,

X означает CH<sub>2</sub>,

n равно 1,

p равно 0,

q равно 1, и

r равно 2.

[0137]

"Фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения с кислотой и соли присоединения с основанием. Примеры соли присоединения с кислотой включают соли с неорганической кислотой, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидройодид, нитрат, фосфат и т. п.; и соли с органической кислотой, такие как цитрат, оксалат, фталат, фумарат, малеат, сукцинат, малат, ацетат, формиат, пропионат, бензоат, трифторацетат, метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, камфорсульфонат и т. п.; и примеры соли присоединения с основанием включают соли с неорганическим основанием такие как натриевая соль, калиевая соль, кальциевая соль, магниевая соль, бариевая соль, алюминиевая соль и т. п., соли с органическим основанием, таким как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин [трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, дихлоргексиламин, N,N-дибензилэтиламин и т. п., и также соли с основной или кислотной аминокислотой, такой как аргинин, лизин, орнитин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т. п.

[0138]

Подходящие соли и фармацевтически приемлемые соли исходных соединений и целевых соединений представляют собой обычные нетоксичные соли. Их примеры

включают соли присоединения с кислотой, такие как соли с органической кислотой (например, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат или п-толуолсульфонат и т. п.) и соли с неорганической кислотой (например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат или фосфат и т. п.), соли с аминокислотой (например, аргинином, аспарагиновой кислотой или глутаминовой кислотой и т. п.), соли металла, такие как соли щелочного металла (например, натриевая соль или калиевая соль и т. п.) и соли щелочноземельного металла (например, кальциевая соль или магниевая соль и т. п.), соли аммония, соли с органическим основанием (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дихлоргексиламина или соль N,N'-добензилэтилендиамин и т. п.) и т. п., и специалисты в данной области техники могут соответствующим образом выбрать из их числа.

[0139]

Если желательно получить соль соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, получают в форме соли, его можно очистить в полученном виде или, если оно получено в свободной форме, его можно растворить или суспендировать в подходящем органическом растворителе и к нему добавить кислоту или основание с получением соли по обычной методике.

[0140]

Кроме того, соединение и его фармацевтически приемлемая соль, предлагаемое в настоящем изобретении, может существовать в форме аддукта с водой или любым типом растворителя и эти аддукты также входят в объем настоящего изобретения.

[0141]

Кроме того, настоящее изобретение включает соединения, описываемые формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), или их фармацевтически приемлемые соли. Оно также включает их гидраты или сольваты, такие как их сольваты с этанолом. Кроме того, настоящее изобретение включает все таутомеры, все существующие стереоизомеры и все кристаллические формы соединений, описываемых формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), предлагаемых в настоящем изобретении.

[0142]

Некоторые из соединений, описываемых формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), предлагаемых в настоящем изобретении, включают оптические изомеры, основанные на оптически активном центре, атропоизомеры, основанные на осевой или плоскостной хиральности, обусловленной ограничением внутримолекулярного вращения, другие стереоизомеры, таутомеры, геометрические изомеры и т. п. Все возможные изомеры и их смеси, включая эти, входят в объем настоящего изобретения.

[0143]

В частности, оптические изомеры и атропоизомеры можно получить в виде рацематов или оптически активных форм, если используют оптически активные исходные вещества или промежуточные продукты. При необходимости на соответствующей стадии

способа получения, описанного ниже, рацематы соответствующих исходных веществ, промежуточных продуктов или конечного продукта можно физически или химически разделить на их оптические энантиомеры по известной методике разделения, такой как методика с использованием оптически активной колонки, методика фракционной кристаллизации и т. п. В частности, например, в методике получения диастереоизомера два типа диастереоизомеров образуются из рацемата по реакции с использованием оптически разделяющего реагента. Поскольку эти разные диастереоизомеры обычно обладают разными физическими характеристиками, их можно разделить по известной методике, такой как фракционная кристаллизация и т. п.

[0144]

Способ получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, описан ниже. Соединения, описываемые формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), или их фармацевтически приемлемые соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить из известного соединения, например, следующими способами получения А - F или аналогичными им способами, или путем соответствующего комбинирования способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники.

[0145]

Соединение в реакции также могут находиться в форме соли и примеры таких соли включают аналогичные солям соединений, описываемых формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A') и т. п.

[0146]

Кроме того, соединение полученное на каждой стадии, можно использовать в следующей реакции в виде реакционного раствора или в виде композиции. Его можно выделить из реакционной смеси по обычной методике и легко очистить с помощью таких средств разделения, как перекристаллизация, дистилляция, хроматография и т. п.

[0147]

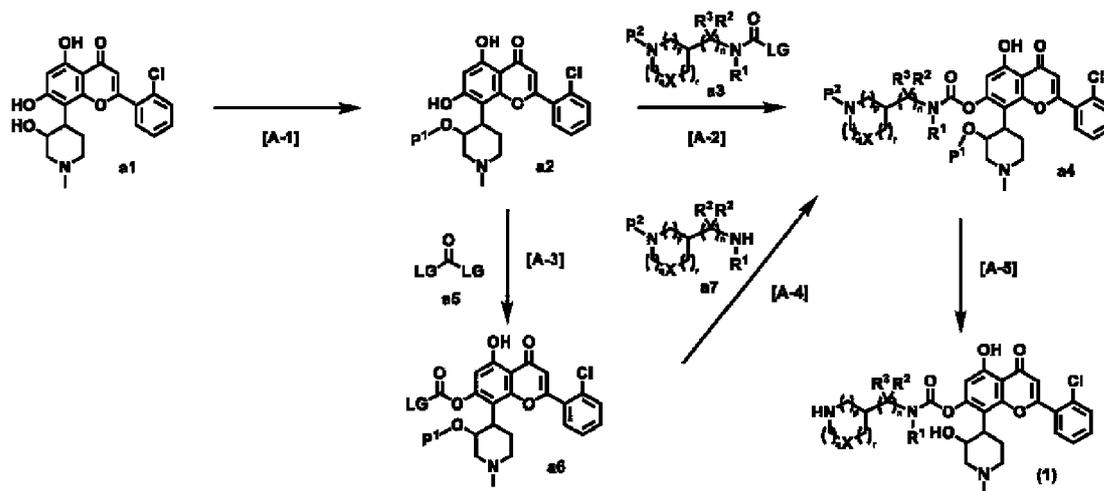
Все обозначения соединений в следующих реакциях являются такими, как определено выше, если специально не указано иное.

[0148]

Способ получения А

Соединение, описываемое формулой (1), можно получить, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 16]



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$  и  $г$  являются такими, как определено в параграфе 1,  $P^1$  означает защитную группу гидроксигруппы,  $P^2$  означает защитную группу аминогруппы и  $LG$  означает отщепляющуюся группу.

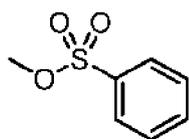
[0149]

Примеры защитной группы  $P^1$  или  $P^2$  включают описанные в качестве защитной группы гидроксигруппы или защитной группы аминогруппы в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014).

[0150]

$LG$  означает отщепляющуюся группу и их примеры включают галоген, алкоксигруппу, сульфонилоксигруппу или имидазольную группу и т. п. Примеры сульфонилоксигруппы включают фенилсульфонилоксигруппу,

[Химическая формула 17]



и т. п.

[0151]

[Стадия А-1]

Эта стадия является стадией получения соединения a2 из соединения a1. Эту стадию можно провести по методике, описанной в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014) и т. п.

[0152]

[Стадия А-2]

Эта стадия является стадией получения соединения a4 по реакции соединения a2 с соединением a3, полученным способом получения, описанным ниже, в присутствии

основания в подходящем растворителе. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран (THF), толуол, N,N-диметилформамид (DMF), N-метил-2-пирролидон и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 80°C.

[0153]

[Стадия А-3]

Эта стадия является стадией получения соединения а6 по реакции соединения а2 с соединением а5 в присутствии основания в подходящем растворителе. Соединение а5 может иметься в продаже или его можно получить из известного соединения с помощью подходящей комбинации методик синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, и предпочтительные примеры включают трифосген. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран (THF), толуол, N,N-диметилформамид (DMF), N-метил-2-пирролидон и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 80°C.

[0154]

[Стадия А-4]

Эта стадия является стадией получения соединения а4 по реакции соединения а6 с соединением а7, полученным способом получения, описанным ниже, в присутствии основания в подходящем растворителе. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран (THF), толуол, N,N-диметилформамид (DMF), N-метил-2-пирролидон и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 80°C.

[0155]

[Стадия А-5]

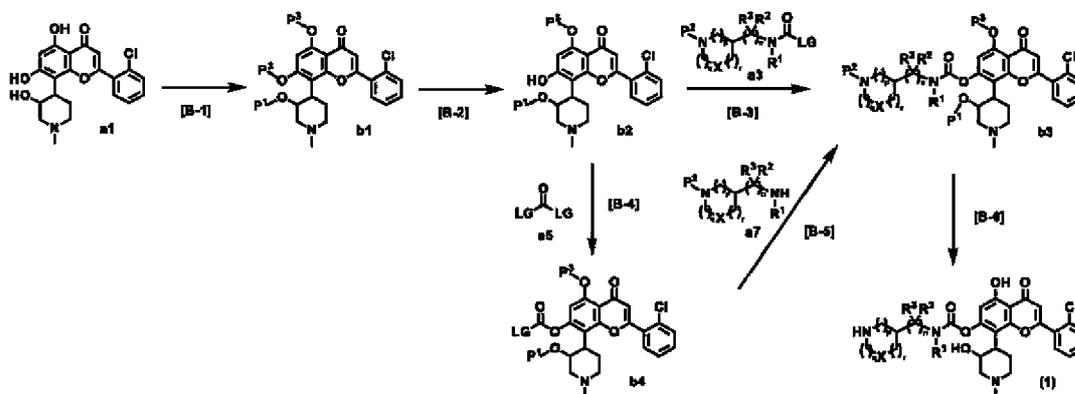
Эта стадия является стадией получения соединения, описываемое формулой (1) из соединения a4. Эту стадию можно провести по методике, описанной в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014) и т. п.

[0156]

Способ получения В

Соединение, описываемое формулой (1), можно получить, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 18]



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$  и  $г$  являются такими, как определено в параграфе 1,  $P^1$  означает защитную группу гидроксигруппы,  $P^2$  означает защитную группу аминогруппы,  $P^3$  означает защитную группу фенола и  $LG$  означает отщепляющуюся группу.

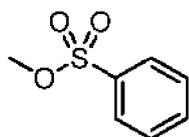
[0157]

Примеры защитной группы  $P^1$ ,  $P^2$ , или  $P^3$  включают описанные в качестве защитной группы гидроксигруппы, защитной группы аминогруппы или защитной группы фенола в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014).

[0158]

$LG$  означает отщепляющуюся группу и их примеры включают галоген, алкоксигруппу, сульфонилоксигруппу или имидазольную группу и т. п. Примеры сульфонилоксигруппы включают фенилсульфонилоксигруппу,

[Химическая формула 19]



и т. п.

[0159]

## [Стадия В-1]

Эта стадия является стадией получения соединения b1 из соединения a1. Эту стадию можно провести по методике, описанной в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014) и т. п.

[0160]

## [Стадия В-2]

Эта стадия является стадией получения соединения b2 путем удаления защитной группы P<sup>3</sup> соединения b1 в присутствии основания в спиртовом растворителе. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Спиртовой растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метанол и этанол. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно комнатная температура до примерно 100°C. Комнатная температура предпочтительно равна от 1 до 30°C.

[0161]

## [Стадия В-3]

Эта стадия является стадией получения соединения b3 по реакции соединения b2 с соединением a3, полученным способом получения, описанным ниже, в присутствии основания в подходящем растворителе. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метилхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран (THF), толуол, N,N-диметилформамид (DMF), N-метил-2-пирролидон и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 80°C.

[0162]

## [Стадия В-4]

Эта стадия является стадией получения соединения b4 по реакции соединения b2 с соединением a5 в присутствии основания в подходящем растворителе. Соединение a5 может иметься в продаже или его можно получить из известного соединения с помощью подходящей комбинации методик синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, и предпочтительные примеры включают трифосген. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и

предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран (THF), толуол, N,N-диметилформамид (DMF), N-метил-2-пирролидон и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 80°C.

[0163]

[Стадия В-5]

Эта стадия является стадией получения соединения b3 по реакции соединения b4 с соединением a7, полученным способом получения, описанным ниже, в присутствии основания в подходящем растворителе. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран (THF), толуол, N,N-диметилформамид (DMF), N-метил-2-пирролидон и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 80°C.

[0164]

[Стадия В-6]

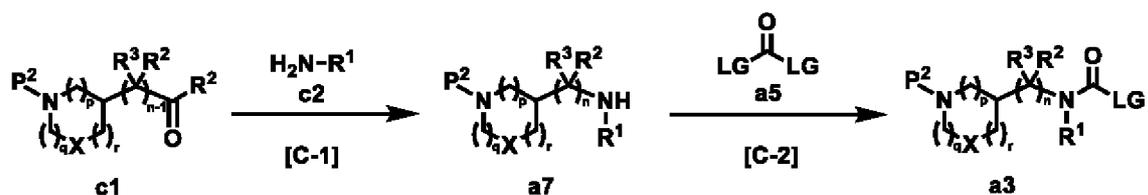
Эта стадия является стадией получения соединения формулы (1) из соединения b3. Эту стадию можно провести по методике, описанной в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014) и т. п.

[0165]

Способ получения С (способ получения промежуточного продукта)

Указанное выше соединение, описанное посредством a3, можно получить, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 20]



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, n, p, q и r являются такими, как определено в параграфе 1,  $P^2$  означает защитную группу аминогруппы и LG означает отщепляющуюся группу.

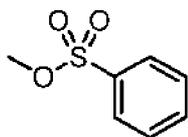
[0166]

Примеры защитной группы  $P^2$  включают описанные в качестве защитной группы аминогруппы в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014).

[0167]

LG означает отщепляющуюся группу и их примеры включают галоген, алкоксигруппу, сульфонилксигруппу или имидазольную группу и т. п. Примеры сульфонилксигруппы включают фенилсульфонилксигруппу,

[Химическая формула 21]



и т. п.

[0168]

[Стадия С-1]

Эта стадия является стадией получения соединения а7 по реакции соединения с1 с соединением с2 в присутствии восстановительного реагента в подходящей кислоте и растворителе. Соединения с1 и с2 может иметься в продаже или его можно получить из известного соединения с помощью подходящей комбинации методик синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники. Примеры восстановительного реагента, использованного на этой стадии, включают триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия и борогидрид натрия. Альтернативно, реакцию также можно провести в присутствии катализатора, такого как палладий на угле и гидроксид палладия на угле в атмосфере водорода. Примеры кислоты, использованной на этой стадии, включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и хлористоводородную кислоту. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метанол, этанол, метилхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран (ТНФ), этилацетат и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно  $-20^{\circ}\text{C}$  до примерно  $180^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от примерно  $0^{\circ}\text{C}$  до примерно  $80^{\circ}\text{C}$ .

[0169]

[Стадия С-2]

Эта стадия является стадией получения соединения а3 по реакции соединения а7 с соединением а5 в присутствии основания в подходящем растворителе. Соединение а5 может иметься в продаже или его можно получить из известного соединения с помощью

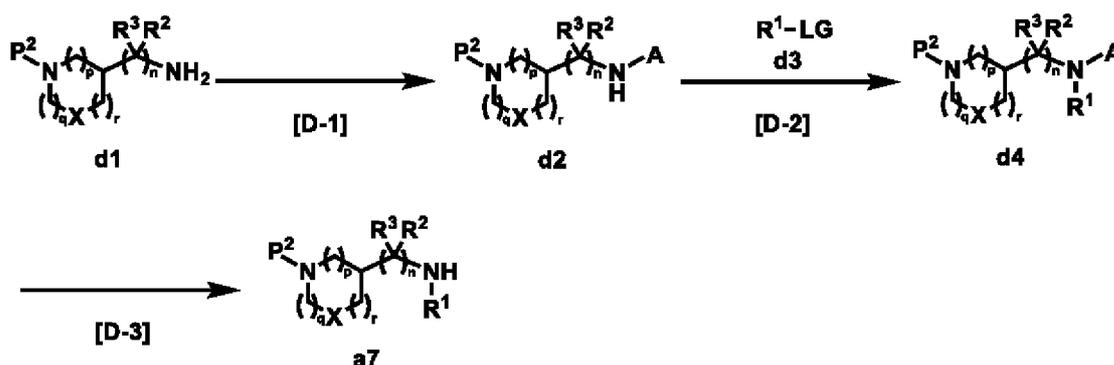
подходящей комбинации методик синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, и предпочтительные примеры включают трифосген. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран (THF), толуол, N,N-диметилформамид (DMF), N-метил-2-пирролидон и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 80°C.

[0170]

Способ получения D (способ получения промежуточного продукта)

Указанное выше соединение, описанное посредством a7, можно получить, например, следующим способом получения.

[Химическая формула 22]



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, n, p, q и r являются такими, как определено в параграфе 1, P<sup>2</sup> означает защитную группу аминогруппы, A означает группу, активирующую аминогруппу и LG означает отщепляющуюся группу.

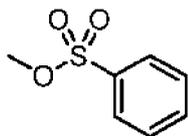
[0171]

Примеры защитной группы P<sup>2</sup> включают описанные в качестве защитной группы аминогруппы в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014).

[0172]

LG означает отщепляющуюся группу и их примеры включают галоген, алкоксигруппу, сульфонилксигруппу или имидазольную группу и т. п. Примеры сульфонилксигруппы включают фенилсульфонилксигруппу,

[Химическая формула 23]



и т. п.

[0173]

А означает активирующую группу и их примеры включают трифторацетильную группу, ацетильную группу, метансульфонильную группу, трифторметансульфонильную группу, *p*-толуолсульфонильную группу, 2-нитробензолсульфонильную группу, 4-нитробензолсульфонильную группу или 2,4-динитробензолсульфонильную группу и т. п.

[0174]

[Стадия D-1]

Эта стадия является стадией получения соединения d2 из соединения d1. Эту стадию можно провести по методике, описанной в *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition* (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014) и т. п.

[0175]

[Стадия D-2]

Эта стадия является стадией получения соединения d4 по реакции соединения d2 с соединением d3 в присутствии основания в подходящем растворителе. Соединение d3 может иметься в продаже или его можно получить из известного соединения с помощью подходящей комбинации методик синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники. Основание, используемое на этой стадии, выбрано из числа оснований, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают карбонат калия, карбонат цезия и гидрид натрия. Растворитель, используемый на этой стадии, выбран из числа растворителей, описанных ниже и т. п., и предпочтительные примеры включают тетрагидрофуран (THF), диоксан, толуол, *N,N*-диметилформамид (DMF), *N*-метил-2-пирролидон и ацетонитрил. Время реакции обычно равно от примерно 0,5 ч до примерно 48 ч, предпочтительно от примерно 0,5 ч до примерно 10 ч. Температура реакции обычно равна от примерно -20°C до примерно 180°C, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 80°C.

[0176]

[Стадия D-3]

Эта стадия является стадией получения соединения a7 из соединения d4. Эту стадию можно провести по методике, описанной в *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition* (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 2014) и т. п.

[0177]

В каждой реакции способов получения, описанных выше, в случаях кроме случая, когда специально явно указано использование защитной группы, если любая функциональная группа кроме реакционного центра изменяется при описанных условиях проведения реакции, или нежелательно проведение описанной методики, целевое соединение можно получить с помощью введения защитной группы в любое необходимое положение кроме реакционного центра и удаления защитной группы после завершения реакции или последовательности реакций.

[0178]

В качестве защитной группы можно использовать обычную защитную группу, такую как описанные в литературе (например, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed., T.W.Greene, JohnWiley & Sons, Inc. (2014) и т. п.). Кроме того конкретные примеры защитной группы аминогруппы включают бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил или бензил и т. п., и примеры защитной группы гидроксигруппы и защитной группы фенола включают триалкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил или бензил и т.п. соответственно.

[0179]

Введение и удаление защитной группы можно провести по методикам, обычно используемым в синтетической органической химии (например, см. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed., описанную выше) или аналогичным им методикам.

[0180]

Основание, использующееся на каждой из указанных выше стадий, следует выбрать соответствующим образом в зависимости от типа реакции и исходного соединения и т. п., и их примеры включают основные соли, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, ацетат натрия, гидрид натрия и гидрид кальция, ароматические амины, такие как пиридин, лутидин, 4-диметиламинопиридин и N,N-диметиланилин, третичные амины, такие как триэтиламин, трипропиламин, трибутиламин, циклогексилдиметиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилпиперидин, N-метилпирролидин и N-метилморфолин и т. п.

[0181]

Растворители, использующиеся на каждой из указанных выше стадий, следует выбрать соответствующим образом в зависимости от типа реакции и исходного соединения и т. п., и их примеры включают спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол, кетоны, такие как ацетон и этилметилкетон, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид и хлороформ, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран (THF) и диоксан, ароматические углеводороды, такие как толуол и бензол, алифатические углеводороды, такие как гексан и гептан, сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат, амиды, такие как N,N-диметилформамид (DMF) и N-метил-2-пирролидон, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO), и нитрилы, такие как ацетонитрил. Эти растворители можно использовать по отдельности или в комбинации двух или большего количества. Кроме того,

в зависимости от типа реакции в качестве растворителя можно использовать органические основания

[0182]

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предлагаются, например, как противораковые средства, и показаны для любого типа рака. Их конкретные примеры включают следующие: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмцитомы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, непиллярный мелкоклеточный рак легких, тимомы/карциномы тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

[0183]

В настоящем описании "рак" и "карцинома" используются взаимозаменяемым образом и обладают одинаковым значением, и понятие включает карциномы, образованные из эпителиальных клеток, саркомы, образованные из неэпителиальных клеток, и раковые заболевания крови, образованные из гематопоетических органов. Рак крови является понятием, включающим лимфому и лейкоз. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают способностью уменьшать или устранять карциному или подавлять рост карциномы в целях предупреждения и/или лечения рака. Следует отметить, что в настоящем изобретении "предупреждение" означает действие по введению активного ингредиента, предлагаемого в настоящем изобретении, здоровому человеку, у которого не развилось заболевание, и его задачей является, например, предупреждение начала заболевания. "Лечение" означает действие по введению активного ингредиента, предлагаемого в настоящем изобретении, лицу (пациенту или субъекту), у которого врач диагностировал развитие заболевания, и его задачей является, например, облегчение заболевания и симптомов для подавления роста карциномы или его для возвращения в состояние до начала заболевания. Кроме того, даже если задачей введения является предупреждение ухудшения заболевания или симптомов или роста карциномы, его введение пациенту или субъекту является проведением лечения.

[0184]

Если вводят соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и т. п., количество используемого соединения меняется в зависимости от симптомов, возраста, методики введения и т. п. Например, в случае внутривенной инъекции эффект ожидается при

введении взрослому 0,01 мг в качестве нижнего предельного значения (предпочтительно 0,1 мг) и 1000 мг в качестве верхнего предельного значения (предпочтительно 100 мг) один или несколько раз в сутки в зависимости от симптомов. Примеры режима введения включают введение одной дозы, введение один раз в сутки в течение трех дней, два раза в сутки в течение одной недели последовательно и т. п. Кроме того, каждое описанное выше введение можно повторять с интервалами, равными от примерно 1 дня до примерно 60 дней.

[0185]

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить парентерально или перорально, предпочтительно вводить парентерально, более предпочтительно вводить путем внутривенной инъекции. Кроме того, поскольку соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, способно после введения высвободиться из препарата пролонгированным образом и превращаться в алвоцидид *in vivo*, его предпочтительно готовят и вводят в виде фармацевтически приемлемого носителя, такого как липосома.

[0186]

Настоящее изобретение относится к липосоме, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0187]

Липосома, капсулирующая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит по меньшей мере один "фосфолипид".

[0188]

Примеры "фосфолипидов" включают фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидная кислота, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, сфингомиелин и т. п.

[0189]

Предпочтительными "фосфолипидами" являются фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин и сфингомиелин.

[0190]

Более предпочтительными "фосфолипидами" являются фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин и фосфатидилэтаноламин.

[0191]

Еще более предпочтительными "фосфолипидами" являются фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин.

[0192]

Наиболее предпочтительным "фосфолипидом" является фосфатидилхолин.

[0193]

На остаток жирной кислоты в "фосфолипид" не налагаются особые ограничения, и его примеры включают насыщенные или ненасыщенные остатки жирной кислоты, содержащие от 14 до 18 атомов углерода, предпочтительно ацильные группы образованные из таких жирных кислот, как миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота и линолевая кислота. Также можно использовать

фосфолипиды, образованные из натуральных продуктов, таких как лецитин яичного желтка и лецитин сои, а также гидрированный лецитин яичного желтка и гидрированный лецитин сои (также называемые, как гидрированный фосфолипид сои или гидрированный фосфатидилхолин сои), в которых ненасыщенные остатки жирных кислот гидрированы.

[0194]

На количество (мольную долю) фосфолипидов во всех компонентах липосомной мембраны не налагаются особые ограничения и предпочтительно оно равно 30-80%, более предпочтительно 40-70%.

[0195]

Липосома, капсулирующая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может содержать стерин. Примеры стеринов включают холестерин,  $\beta$ -ситостерин, стигмастерин, кампестерин, брассикастерин, эргостерин и фукостерин и т. п.

[0196]

Предпочтительным стеринном является холестерин.

[0197]

На количество (мольную долю) стеринов во всех компонентах липосомной мембраны не налагаются особые ограничения и предпочтительно оно равно от 0 до 60%, более предпочтительно от 10 до 50%, еще более предпочтительно от 30 до 50%.

[0198]

Капсулированное липосомой соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может содержать для улучшения удерживания *in vivo*.

[0199]

Модифицированный полимером липид означает липид, модифицированный полимером. Модифицированные полимером липиды представляются, как "'липид"- "полимер"'. Модифицированный полимером липид может быть компонентом липидной мембраны липосомы.

[0200]

На количество (мольную долю) модифицированного полимером липида во всех компонентах липосомной мембраны не налагаются особые ограничения и предпочтительно оно равно от 0 до 20%, более предпочтительно от 1 до 10%, еще более предпочтительно от 2 до 6%.

[0201]

Полимерным фрагментом модифицированного полимером липида предпочтительно является гидрофильный полимер, более предпочтительно гидрофильный полимер, в котором конец полимера, который не связан с липидами, алкоксилирован. Полимерный фрагмент модифицированного полимером липида еще более предпочтительно представляет собой гидрофильный полимер, в котором конец полимера, который не связан с липидами, метоксилирован, этоксилирован или пропоксилирован. Полимерный фрагмент модифицированного полимером липида наиболее предпочтительно представляет собой

гидрофильный полимер, в котором конец полимера, который не связан с липидами, метоксилирован.

[0202]

На полимерный фрагмент модифицированного полимером липида не налагаются особые ограничения и он, в частности, включает полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт, и пропоксиполивинилпирролидон. Полимерный фрагмент модифицированного полимером липида предпочтительно включает полиэтиленгликоль, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, пропоксиполиэтиленгликоль, и пропоксиполипропиленгликоль. Полимерный фрагмент модифицированного полимером липида более предпочтительно включает полиэтиленгликоль, метоксиполиэтиленгликоль, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, и пропоксиполиэтиленгликоль. Полимерный фрагмент модифицированного полимером липида еще более предпочтительно включает полиэтиленгликоль, и метоксиполиэтиленгликоль. Полимерный фрагмент модифицированного полимером липида наиболее предпочтительно включает метоксиполиэтиленгликоль. На молекулярную массу полимерного фрагмента модифицированного полимером липида не налагаются особые ограничения и, например, она равна от 100 до 10000 Да, предпочтительно от 500 до 8000 Да, более предпочтительно от 1000 до 7000 Да, еще более предпочтительно от 1500 до 5000 Да, наиболее предпочтительно от 1500 до 3000 Да.

[0203]

На липидный фрагмент модифицированного полимером липида не налагаются особые ограничения и, в частности, он включает фосфатидилэтаноламины и диацилглицерины. Липидный фрагмент модифицированного полимером липида предпочтительно включает фосфатидилэтаноламины, содержащие остаток насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, включающей от 14 до 18 атомов углерода, и диацилглицерины, содержащие остаток насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, включающей от 14 до 18 атомов углерода, более предпочтительно включает фосфатидилэтаноламины, содержащие остаток насыщенной жирной кислоты, включающей от 14 до 18 атомов углерода, и диацилглицерины, содержащие остаток насыщенной жирной кислоты, включающей от 14 до 18 атомов углерода, еще более предпочтительно включает фосфатидилэтаноламины, содержащие пальмитоильную группу или стеароильную группу, и диацилглицерины, содержащие пальмитоильную группу или стеароильную группу. Липидный фрагмент модифицированного полимером липида наиболее предпочтительно включает дистеароилфосфатидилэтаноламин.

[0204]

Липосома, капсулирующая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может содержать фармацевтически приемлемую добавку. Добавки включают неорганические кислоты, соли с неорганической кислотой, органические кислоты, соли с органической кислотой, сахариды, буферы, антиоксиданты и полимеры.

[0205]

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

[0206]

Примеры соли с неорганической кислотой включают гидрофосфат натрия, хлорид натрия, сульфат аммония и сульфат магния.

[0207]

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

[0208]

Примеры соли с органической кислотой включают цитрат натрия, ацетат натрия, динатрийсукцинат и тартрат натрия.

[0209]

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

[0210]

Примеры буферов включают L-аргинин, L-гистидин, триметамол (трисгидроксиметиламинометан, Tris) и их соли.

[0211]

Примеры антиоксидантов включают сульфит натрия, L-цистеин, тиогликолят натрия, тиосульфат натрия, аскорбиновую кислоту и токоферол.

[0212]

Примеры полимеров включают поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксивиниловый полимер и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы. Полимеры являются одним примером добавок, используемых при обычных инъекциях. Полимер отделен от полимера в модифицированных полимером липидах.

[0213]

Способ получения липосомы

Липосому, капсулирующую соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно получить, например, следующим образом.

[0214]

Стадия 1: Компоненты мембраны, такие как фосфолипиды и холестерин, растворяют в органическом растворителе, таком как хлороформ, и органический растворитель выпаривают из колбы с образованием тонкой пленки смеси липидов на внутренней стенке колбы. В качестве альтернативы указанному выше компоненты мембраны растворяют в

трет-бутиловом спирте и раствор лиофилизуют и получают смесь липидов в виде лиофилизированного продукта.

[0215]

Стадия 2: Раствор внутренней водной фазы, такой как водный раствор сульфата аммония и т. п., добавляют к смеси липидов, полученной на стадии 1 и смесь диспергируют и получают неочищенную дисперсию липосом.

[0216]

Стадия 3: Неочищенную дисперсию липосом, полученную на стадии 2, пропускают через фильтр с помощью экструдера и получают липосомы с желательным размером частиц. Альтернативно, неочищенную дисперсию липосом, полученную на стадии 2 выводят через сопло при высоком давлении с использованием гомогенизатора высокого давления и получают липосомы с желательным размером частиц.

[0217]

На размер частиц липосомы не налагаются особые ограничения и он равен, 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 до 120 нм, наиболее предпочтительно от 60 до 100 нм. Размер частиц липосомы является средним значением, измеренным по методике динамического светорассеяния и его можно измерить, например, с помощью Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments).

[0218]

Стадия 4: Наружную водную фазу раствора липосом, полученную на стадии 3, заменяют с помощью гель-фильтрации, диализа, проточной фильтрации вдоль потока, ультрацентрифугирования и т. п.

[0219]

Стадия 5: Раствор липосом с замененной наружной водной фазой, полученный на стадии 4, инкубируют с капсулируемым соединением для капсулирования соединения в липосомы.

[0220]

Стадия 6: Капсулированное в липосомы соединение, полученное на стадии 5, подвергают гель-фильтрации, диализу, проточной фильтрации вдоль потока или ультрацентрифугированию и т. п. для удаления некапсулированного соединения.

[0221]

Состояние соединения в липосомном препарате считается "зависимым от добавки во внутренней водной фазе липосомы" независимо от формы используемого соединения (свободная форма, соль, гидрат и т. п.). Например, если добавкой во внутренней водной фазе липосом является "сульфат аммония", соединение считается находящимся в липосомном препарате в форме сульфата. Если добавкой во внутренней водной фазе липосом является "лимонная кислота", соединение считается находящимся в липосомном препарате в форме цитрата. Кроме того, соединение может находиться в форме гидрата вследствие наличия воды в липосомах.

[0222]

Путем объединения (1) введения эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с (2) одним или большим количеством выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) введение эффективного количества другого противоракового лекарственного средства, (ii) введение эффективного количества средства гормональной терапии и (iii) нелекарственной терапии, рак можно более эффективно предупредить и/или лечить. Примеры нелекарственной терапии включают хирургию, лучевую терапию, генную терапию, термотерапию, криотерапию, лазерную абляционную терапию и т. п. и две или большее количество из них также можно объединить.

[0223]

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами для усиления его воздействия. В частности, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с лекарственным средством, таким как средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство или средство, которое ингибирует фактор роста клеток и действие его рецептора и т. п. Ниже в настоящем изобретении, лекарственное средство, которое можно использовать в комбинации с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, кратко обозначается, как сопутствующее лекарственное средство.

[0224]

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, даже при использовании в виде единственного средства, оказывает превосходное противораковое воздействие и дополнительное применение вместе с одним или несколькими из описанных выше сопутствующих лекарственных средств (полифармация) может дополнительно усилить его воздействие или улучшить качество жизни пациента.

[0225]

Примеры "средств гормональной терапии" включают фосфэстрол, диэтилстильбэстрол, хлортрианизен, медроксипрогестеронацетат, мегэстролацетат, хлормадинонацетат, ципротеронацетат, даназол, диеногест, азоприснил, аллилэстренол, гестринон, номегэстрол, таденан, мепартрицин, ралоксифен, ормелоксифен, левормелоксифен, антиэстрогены (например, тамоксифенцитрат, торемифенцитрат и т. п.), противозачаточную пиллюлю, мепитиостан, тестололактон, аминоклутетимид, производные LH-RH (агонист LH-RH (например, гозерелинацетат, бусерелин, лейпрорелин и т. п.), антагонист LH-RH), дролоксифен, эпитиостанол, этинилэстрадиолсульфонат, ингибиторы ароматазы (например, фазрозолгидрохлорид, анастрозол, летрозол, эксеместан, ворозол, форместан и т. п.), анти-андрогены (например, флутамид, энзалутамид, апалутамид, бикалутамид, нилутамид и т. п.), адренкортикальные гормональные лекарственные средства (например, дексаметазон, преднизолон, бетаметазон, триамцинолон и т. п.),

ингибиторы синтеза андрогена (например, абиратерон и т. п.), ретиноид и лекарственные средства для задержки метаболизма ретиноида (например, лиарозол и т. п.) и т. п.

[0226]

В качестве "химиотерапевтических средств" используют, например, алкилирующие средства, антиметаболиты, противораковые антибиотики, противораковые средства растительного происхождения, молекулярно направленные терапевтические средства, иммуномодуляторы, другие химиотерапевтические средства и т. п. Типичные примеры описаны ниже.

[0227]

Примеры "алкилирующие средства" включают азотистый иприт, N-оксидгидрохлорид азотистого иприта, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепа, карбоквон, импросульфат тозилат, бусульфат, нимустингидрохлорид, митобронитол, мелфалан, дакарбазин, ранимустин, эстрамустинфосфат-натрий, триэтиленмеламин, кармустин, ломустин, стрептозоцин, пипоброман, этоглуцид, карбоплатин, цисплатин, мириплатин, надаплатин, оксалиплатин, алтретамин, амбамустин, диброспидийхлорид, фотемустин, преднимустин, пумитепа, рибомустин, темозоломид, тресульфат, трофосфамид, зиностатин стималамер, адозелезин, цистемустин, бизелезин и их DDS препараты и т. п.

[0228]

Примеры "антиметаболитов" включают меркаптопурин, 6-меркаптопуринрибозид, тиоинозин, метотрексат, пеметрексед, эноцитабин, цитарабин, цитарабиноксифосфат, анцитабингидрохлорид, лекарственные средства типа 5-FU (например, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, галоцитабин, эмитефур, капецитабин и т. п.), аминоптерин, неларабин, лейковорин-кальций, таблоид, бутоцин, фолинат кальция, левофолинат кальция, кладрибин, эмитефур, флударабин, гемцитабин, гидроксикарбамид, пентостатин, пиритрексим, идоксуридин, митогуазон, тиазофуридин, амбамустин, бендамустин и их DDS препараты и т. п.

[0229]

Примеры "противораковых антибиотиков" включают актиномицин D, актиномицин C, митомицин C, хромомидин АЗ, блеомицингидрохлорид, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, даунорубицингидрохлорид, доксорубицингидрохлорид, акларубицингидрохлорид, пирарубицингидрохлорид, эпирубицингидрохлорид, неокарциностантин, митрамицин, саркомицин, карзинофилин, митотан, зорубицингидрохлорид, митоксантронгидрохлорид, идарубицингидрохлорид, эрибулин и их DDS препараты и т. п.

[0230]

Примеры "противораковых средств растительного происхождения" включают этопозид, этопозидфосфат, винбластинсульфат, винкристинсульфат, виндезинсульфат, тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, DJ-927, винорелбин, иринотекан, топотекан и их DDS препараты и т. п.

[0231]

Примеры "молекулярно направленных терапевтических средств" включают иматиниб, гефитиниб, эрлотиниб, сорафениб, дасатиниб, сунитиниб, нилотиниб, лапатиниб, пазопаниб, руксолитиниб, кризотиниб, вемурафениб, вандетаниб, понатиниб, кабозантиниб, тофацитиниб, регорафениб, босутиниб, акситиниб, дабрафениб, траметиниб, нинтеданиб, иделалисиб, церитиниб, ленватиниб, палбоциклиб, алектиниб, афатиниб, осимертиниб, рибоциклиб, абемациклиб, бригагиниб, нератиниб, копанлизиб, кобиметиниб, ибрутиниб, акалабрутиниб, енкорафениб, биниметиниб, барицитиниб, фостаматиниб, лорлатиниб, эрдафитиниб, энтректиниб, дакомитиниб, сиролimus, эверолимус, темсиролimus, олапариб, рукапариб, нирапариб, венетоклак, азациитидин, децитабин, вориностат, панобиностат, ромидепсин, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб и т. п.

[0232]

Примеры "иммуномодуляторов" включают леналидомид и помалидомид и т. п.

[0233]

Примеры "других химиотерапевтических средств" включают собузоксан и т. п.

[0234]

Примеры "иммунотерапевтических средств (Biological Response Modifier; BRM)" включают пицибанил, крестин, сизофиран, лентинан, убенимекс, интерферон, интерлейкин, макрофагиальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, лимфотоксин, вакцина BCG, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полисахарид К, прокодазол, антитела к CTLA4, антитела к PD-1, антитела к PD-L1, агонисты Toll-подобных рецепторов (например, агонист TLR7, агонист TLR8, агонист TLR9 и т. п.).

[0235]

Фактор роста клеток в средстве, которое ингибирует фактор роста клеток и действие его рецептора, может быть любое вещество, если оно стимулирует рост клеток, и обычно включает фактор, который является пептидом, обладающий молекулярной массой, равной 20000 или менее, и оказывающий воздействие при низкой концентрации путем связывания с рецептором. Их конкретные примеры включают EGF (эпидермальный фактор роста) или вещества, обладающие в основном такой же активностью, как он (например, TGF $\alpha$  и т. п.), инсулин или вещества, обладающие в основном такой же активностью, как он (например, инсулин, IGF (инсулиноподобный фактор роста)-1, IGF-2 и т. п.), FGF (фактор роста фибробластов) или вещества, обладающие в основном такой же активностью, как он (например, кислый FGF, основной FGF, KGF (кератиноцитарный фактор роста), FGF-10 и т. п.), и другие факторы роста клеток (например, CSF (колониестимулирующий фактор), EPO (эритропоэтин), IL-2 (интерлейкин-2), NGF (фактор роста нервов), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета), HGF (гепатоцитарный фактор роста), VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), герегулин, ангиопоэтин и т. п.).

[0236]

Период введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства не ограничен, и их можно вводить одновременно или с интервалами субъекту, которому проводят введение. Кроме того, можно приготовить смесь соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства. Дозу сопутствующего лекарственного средства можно надлежащим образом выбрать с использованием клинически используемой дозы в качестве критерия. Кроме того, отношение смешивания соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства можно надлежащим образом выбрать в зависимости от субъекта, которому проводят введение, пути введения, целевого заболевания, симптомов, комбинаций и т. п. Например, если субъектом, которому проводят введение, является человек, то можно использовать от 0,01 до 100 мас.част. сопутствующего лекарственного средства в пересчете на одну мас.част. соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Кроме того, для подавления вызываемого ими побочного эффекта, их можно использовать в комбинации с лекарственным средством (сопутствующим лекарственным средством), таким как противорвотное средство, снотворное средство, противосудорожное средство и т. п.

[0237]

Соединения, описываемые формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A') или их фармацевтически приемлемые соли (иногда называемые, как соединение, предлагаемое в настоящем изобретении), являются пролекарствами алвоцидиба карбаматного типа и содержат "(1) алкильную группу" и "(2) метильную группу или этильную группу, которые все замещены 4-9-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группой, содержащей одну вторичную аминогруппу в кольце (пиперидин)" у атома азота в карбамате. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, характеризуется тем, что атом азота в карбамате не прямо замещен заместителем, обладающим циклической структурой, таким как циклоалкильная группа или насыщенная гетероциклическая группа.

[0238]

В одном варианте осуществления карбаматный фрагмент пролекарства алвоцидиба карбаматного типа соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, содержит "(1) необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу" и "(2) метильную группу или этильную группу, которые все замещены 4-9-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группой, содержащей одну вторичную аминогруппу в кольце" у атома азота в карбамате.

[0239]

В одном варианте осуществления карбаматный фрагмент пролекарства алвоцидиба карбаматного типа соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, содержит "(1) необязательно замещенную C<sub>1-3</sub> алкильную группу" и "(2) метильную группу или этильную группу, которые все замещены 4-9-членной моноциклической насыщенной

гетероциклической группой, содержащей одну вторичную аминогруппу в кольце" у атома азота в карбамате.

[0240]

В одном варианте осуществления карбаматный фрагмент пролекарства алвоцидиба карбаматного типа соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, содержит "(1) необязательно замещенную метильную группу, этильную группу или пропильную группу" и "(2) метильную группу или этильную группу, которые все замещены пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или морфолинийной группой" у атома азота в карбамате.

[0241]

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает превосходной стабильностью в кислой среде и быстро превращается в алвоцидиб вследствие химического разложения в нейтральной среде без какого-либо различия между соединениями. Кроме того, пролекарство алвоцидиба, предлагаемое в настоящем изобретении, эффективно капсулируется в липосомы, обладает превосходной стабильностью при хранении и обладает превосходной фармакокинетикой. Когда липосомный препарат капсулированного пролекарства алвоцидиба, предлагаемый в настоящем изобретении, вводят обладающим опухолями моделям на мышах, он обладает превосходной противоопухолевой активностью и не вызывает потерю массы в качестве побочного эффекта и поэтому применим в качестве лекарственного средства для успешного предупреждения и/или лечения рака.

[0242]

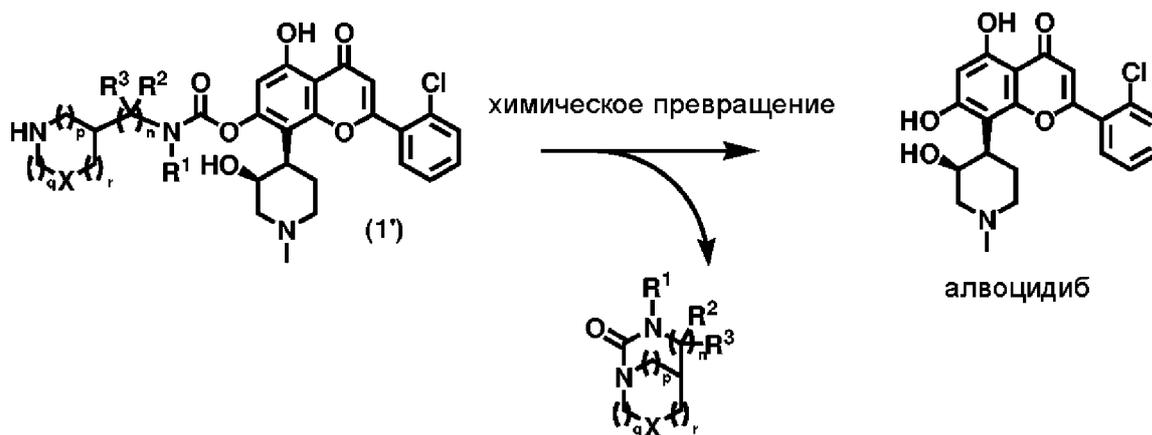
Таким образом, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает превосходной стабильностью при хранении и может эффективно капсулироваться в липосомы, и капсулированные липосомы превосходно удерживаются в крови. Поскольку пролекарство алвоцидиба высвобождается из капсулированных липосом пролонгированным образом и высвободившееся пролекарство быстро превращается в алвоцидиб вследствие химического разложения, оно применимо в качестве эффективного лекарственного средства для предупреждения и/или лечения рака при уменьшенных побочных эффектах. Липосомные препараты соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, стабильны. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, оказывают выраженное подавляющее воздействие на рост опухоли *in vivo*.

[0243]

Соединения, описываемые формулой (1), формулой (1'), формулой (1A) или формулой (1A'), предлагаемые в настоящем изобретении, можно превратить в активированную форму путем химического превращения благодаря их структурным характеристиками. В настоящем изобретении химическое превращение означает превращение в активированную форму *in vivo* путем, не являющимся ферментативным. Например, как представлено следующей формулой:

[0244]

[Химическая формула 24]



соединение, описываемое формулой (1'), на конце обладает циклической вторичной аминной структурой и атом азота циклической вторичной аминогруппы в боковой цепи воздействует на карбонильный атом углерода в основании карбаматной группы *in vivo*, тем самым химически превращая его в активную форму, алвоцидиб.

[0245]

Настоящее изобретение подробнее разъяснено ниже с помощью эталонных примеров, примеров и экспериментальных примеров, но не ограничивается только ими. Соединения идентифицировали с помощью элементного анализа, масс-спектра, высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии; LC-MS, спектра NMR, высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) и т. п.

[Примеры]

[0246]

Настоящее изобретение подробнее разъяснено ниже с помощью эталонных примеров, примеров и экспериментальных примеров, но не ограничивается только ими. Названия соединений в последующих эталонных примерах и примерах не всегда основаны на номенклатуре IUPAC. Аббревиатуры могут использоваться для упрощения описания, но эти аббревиатуры являются такими, как определено выше.

Следующие аббревиатуры также можно использовать в настоящем изобретении.

Следующие аббревиатуры используются в данных NMR и MS эталонных примерах и примерах.

[0247]

Me: метильная группа

трет: третичный

t-Bu: трет-бутильная группа

CPME: циклопентилметилэфир

s: синглет

brs: широкий синглет

d: дублет

dd: дублет дублетов

t: триплет

td: триплет дублетов

m: мультиплет

J: константа связи

Hz: герц

CDCl<sub>3</sub>: дейтерохлороформ

DMSO-D<sub>6</sub>: дейтеродиметилсульфоксид

ч: час

мин: минуты

[0248]

Высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; условия измерений для LC-MS указаны ниже. Наблюдающиеся характеристики масс-спектров [MS (m/z)] обозначены с помощью [M+H]<sup>+</sup> или [M+2H]<sup>2+</sup> и время удерживания обозначено с помощью Rt (мин).

[0249]

Условия измерений А

устройство детектирования: Waters ACQUITY

колонка: ACQUITY UPLC BEH 1,7 мкм C18 2,1 мм×30 мм

растворитель: Раствор А: 0,06% муравьиная кислота/H<sub>2</sub>O, Раствор В: 0,06% муравьиная кислота/MeCN

градиентный режим: 0-1,3 мин: линейный градиентный режим от В2% до 96%

скорость потока: 0,8 мл/мин

UV: 220 нм и 254 нм

[0250]

Условия измерений В

устройство детектирования: Shimadzu LCMS-2020

колонка: Phenomenex Kinetex 1,7 мкм C18 2,1 мм×50 мм

растворитель: Раствор А: MeCN, Раствор В: 0,05% TFA/H<sub>2</sub>O

градиентный режим:

0 мин: А/В= 10:90

0-1,70 мин: А/В= 10:90-99:1 (линейный градиентный режим)

1,71-1,90 мин: А/В=99:1

1,91-3,00 мин: А/В=10:90

скорость потока: 0,5 мл/мин

UV: 220 нм

температура колонки: 40°C

[0251]

NMR (ядерный магнитный резонанс) данные, используемые для идентификации соединения, получали с помощью системы ядерного магнитного резонанса JNM-ECS400 (400 MHz) производства фирмы JEOL.

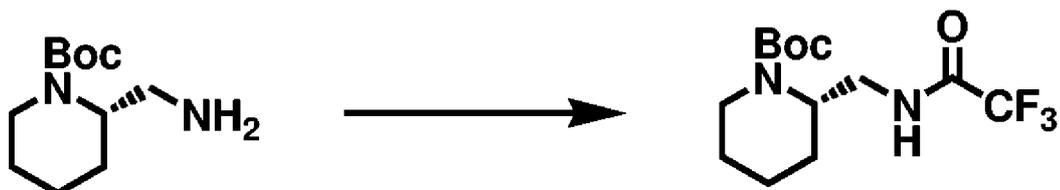
Обозначения, использованные для результатов NMR, следующие; s означает синглет, d означает дублет, dd означает дублет дублетов, t означает триплет, td означает триплет дублетов, m означает мультиплет, brs означает широкий синглет, и J означает константу связи

[0252]

Эталонный пример 1

трет-бутил-(S)-2-[(2,2,2-трифторацетиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 25]



Эталонный пример 1

[0253]

К раствору в дихлорметане трет-бутил-(S)-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата и триэтиламина добавляли трифторуксусный ангидрид и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К раствору реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали соединение эталонного примера 1.

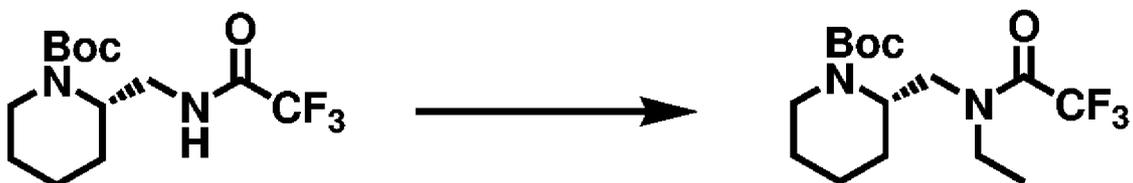
(LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>/Rt(мин))=311/0,951 (условия измерений А)

[0254]

Эталонный пример 2

трет-бутил-(S)-2-[(N-этил-2,2,2-трифторацетиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 26]



Эталонный пример 1

Эталонный пример 2

[0255]

Раствор соединения эталонного примера 1 (3,0 г) в N,N-диметилформамиде (30 мл) охлаждали льдом, к нему добавляли гидрид натрия (0,548 г, >55%, дисперсия в жидком парафине) и смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 30 мин. К раствору

реакционной смеси добавляли йодэтан (1,56 мл) и смесь нагревали при 70°C, и перемешивали в течение 3 ч. К раствору реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали соединение эталонного примера 2 (1,93 г).

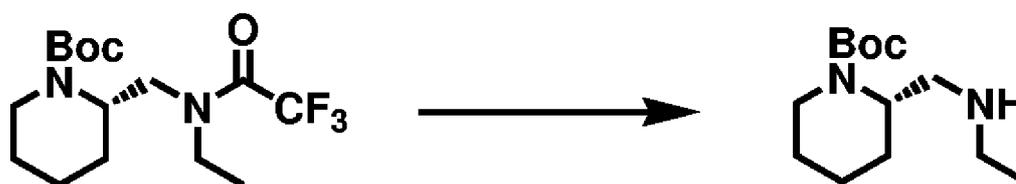
(LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>/Rt(мин))=339/1,101 (условия измерений А)

[0256]

Эталонный пример 3

трет-бутил-(S)-2-[(этиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 27]



Эталонный пример 2

Эталонный пример 3

[0257]

К раствору соединения эталонного примера 2 (1,93 г) в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид натрия (0,228 г) и воду (2 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали соединение эталонного примера 3 (1,27 г).

(LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>/Rt(мин))=243/0,525 (условия измерений А)

[0258]

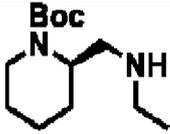
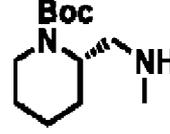
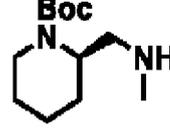
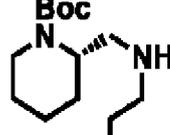
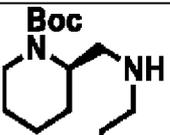
Эталонные примеры 4-8 (соединения, аналогичные соединению эталонного примера 3)

Соединения, приведенные в таблице 1, получали путем проведения реакции и обработки, описанной в эталонном примере 1, в эталонном примере 2 или в эталонном примере 3, с использованием соответствующих исходных соединений.

[0259]

[Таблица 1]

Эталонный пример	Химическая структурная формула	LC-MS [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин)	Условия измерений

4		243/ 0,566	A
5		229/ 0,591	A
6		229/ 0,596	A
7		257/ 0,749	A
8		257/ 0,751	A

[0260]

Эталонный пример 9

трет-бутил-2-[(этиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 28]



Эталонный пример 9

[0261]

К раствору трет-бутил-2-формилпиперидин-1-карбоксилата (10 г) в смеси тетрагидрофуран (100 мл)-метанол (100 мл) добавляли этиламин (117 мл, 2 моль/л раствора в тетрагидрофуране), цианоборогидрид натрия (5,3 г) и уксусную кислоту (26,8 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К раствору реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол) и получали соединение эталонного примера 9 (8,0 г).

(LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>/Rt(мин))=243/0,582 (условия измерений A)

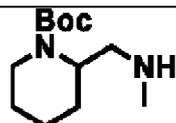
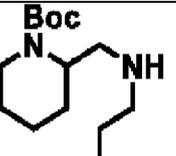
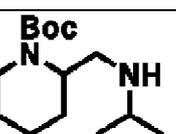
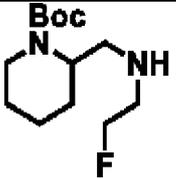
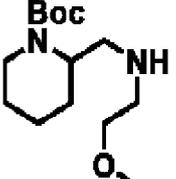
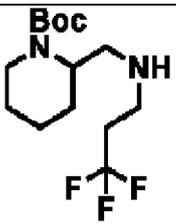
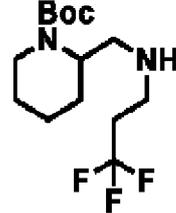
[0262]

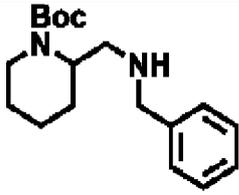
Эталонные примеры 10-17 (соединения, аналогичные соединению эталонного примера 9)

Соединения, приведенные в таблице 2, получали путем проведения реакции и обработки, описанной в эталонном примере 9, с использованием соответствующих исходных соединений.

[0263]

[Таблица 2]

Эталонный пример	Химическая структурная формула	LC-MS [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин)	Условия измерений
10		229/ 0,561	A
11		257/ 0,677	A
12		257/ 0,561	A
13		261/ 0,553	A
14		273/ 0,525	A
15		311/ 0,584	A
16		325/ 0,610	A

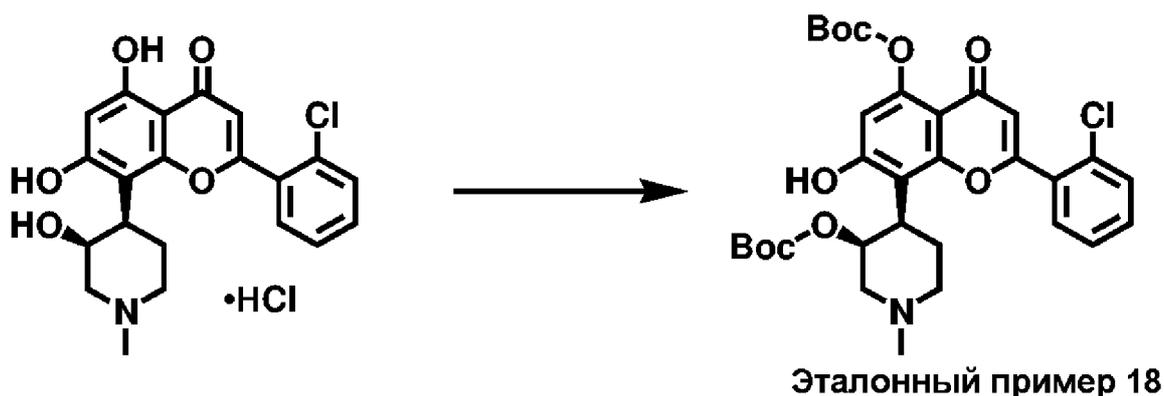
17		305/ 0,698	A
----	---	---------------	---

[0264]

Эталонный пример 18

(3S,4R)-4-{5-[(трет-бутоксикарбонил)окси]-2-(2-хлорфенил)-7-гидрокси-4-оксо-4Н-1-бензопиран-8-ил}-1-метилпиперидин-3-ил-трет-бутилкарбонат

[Химическая формула 29]



[0265]

Раствор в ацетонитриле (150 мл) 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4Н-хромен-4-онгидрохлорида (10,0 г), ди-трет-бутилдикарбоната (19,92 г), N,N-диизопропилэтиламина (17,93 мл) и N,N-диметиламинопиридина (279 мг) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К раствору реакционной смеси добавляли метанол (150 мл) и карбонат калия (9,46 г) и смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К раствору реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол) и получали соединение эталонного примера 18 (15,0 г).

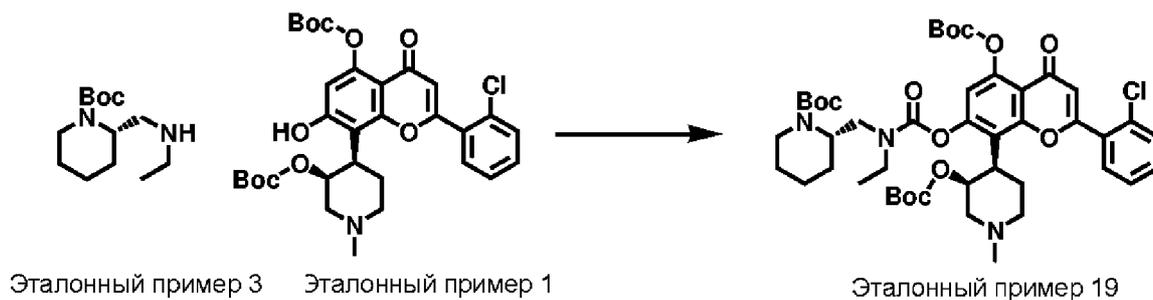
(LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>/Rt(мин))=602/0,851 (условия измерений А)

[0266]

Эталонный пример 19

трет-бутил (2S)-2-({[5-[(трет-бутоксикарбонил)окси]-8-[(3S,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)окси]-1-метилпиперидин-4-ил]-2-(2-хлорфенил)-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил]окси)карбонил}(этил)амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 30]



[0267]

К раствору соединения эталонного примера 3 (0,805 г) и N,N-диизопропилэтиламина (1,16 мл) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифосген (0,394 г) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), к нему добавляли соединение эталонного примера 18 (1,0 г), N,N-диизопропилэтиламин (1,16 мл) и N,N-диметиламинопиридин (0,020 г) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол) и получали соединение эталонного примера 19 (1,52 г).

(LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>/Rt(мин))=870/1,056 (условия измерений А)

[0268]

Эталонные примеры 20-24 (соединения, аналогичные соединению эталонного примера 19)

Соединения, приведенные в таблице 3, получали путем проведения реакции и обработки, описанной в эталонном примере 19, с использованием соответствующих исходных соединений.

[0269]

[Таблица 3]

Эталонный пример	Химическая структурная формула	LC-MS [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин)	Условия измерений
20		870/ 1,064	А

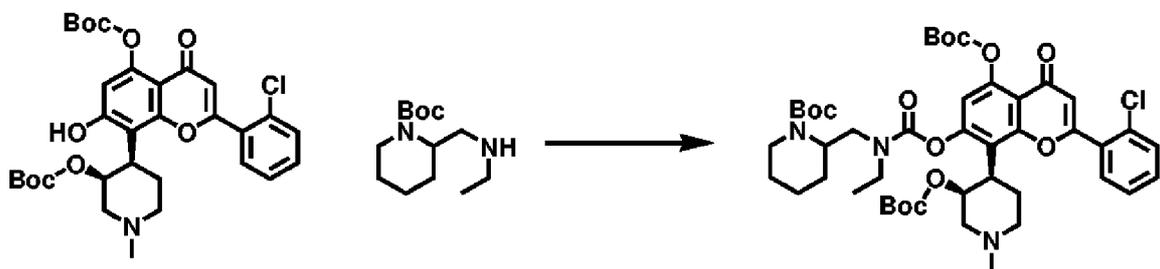
21		856/ 1,053	A
22		856/ 1,025	A
23		884/ 1,301	A
24		884/ 1,236	A

[0270]

Эталонный пример 25

трет-бутил-2-({((5-[(трет-бутоксикарбонил)окси]-8-{{(3S,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)окси]-1-метилпиперидин-4-ил}-2-(2-хлорфенил)-4-оксо-4H-1-бензопиран-7-ил}окси)карбонил)(этил)амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 31]



Эталонный пример 18

Эталонный пример 9

Эталонный пример 25

[0271]

К раствору соединения эталонного примера 18 (1,8 г) и триэтиламина (2,084 мл) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифосген (0,293 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к ней добавляли соединение эталонного примера 9 (1,449 г) и N,N-диметиламинопиридин (0,037 г) и смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 4 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол) и получали соединение эталонного примера 25 (0,908 г).

(LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>/Rt(мин))=870/1,352 (условия измерений А)

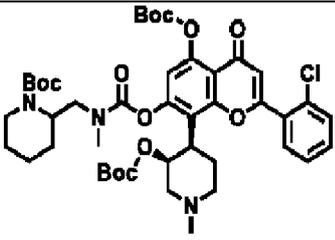
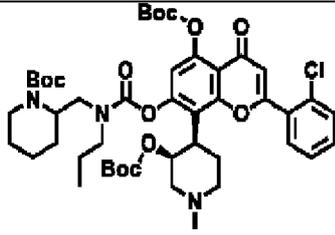
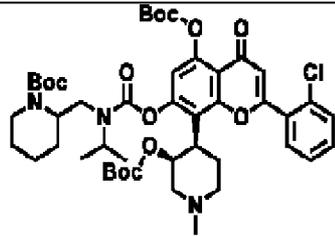
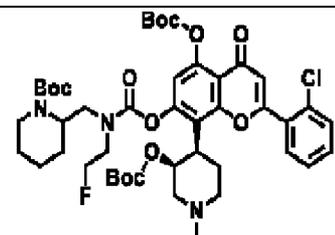
[0272]

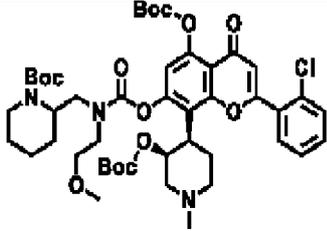
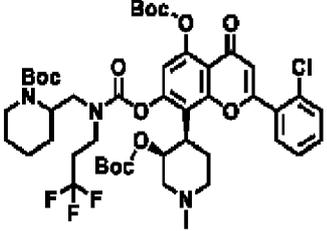
Эталонные примеры 26-33 (соединения, аналогичные соединению эталонного примера 25)

Соединения, приведенные в таблице 4, получали путем проведения реакции и обработки, описанной в эталонном примере 25, с использованием соответствующих исходных соединений.

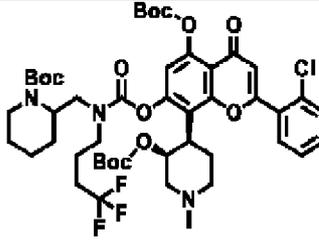
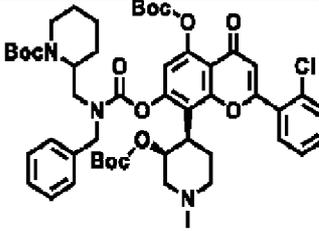
[0273]

[Таблица 4-1]

Эталонный пример	Химическая структурная формула	LC-MS [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин)	Условия измерений
26		856/ 1,319	А
27		884/ 2,150	В
28		884/ 1,492	А
29		888/ 1,492	А

30		900/ 2,033	B
31		938/ 1,465	A

[Таблица 4-2]

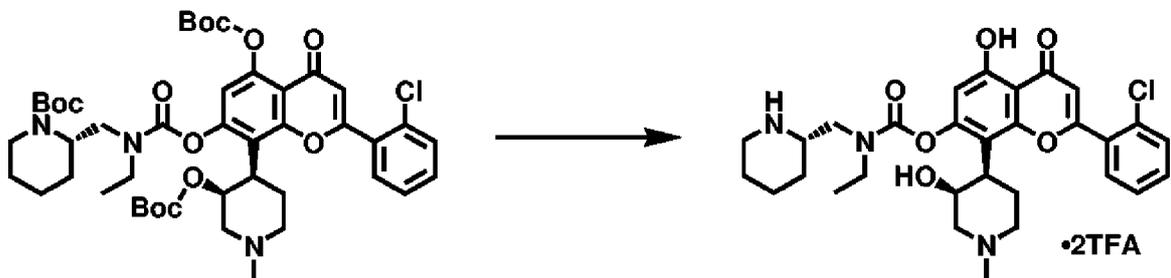
32		952/ 2,250	B
33		932/ 1,436	A

[0274]

Пример 1

дитрифторацетат 2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4H-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил} карбамата

[Химическая формула 32]



Эталонный пример 19

Пример 1

[0275]

К соединению эталонного примера 19 (1,52 г) добавляли 4 моль/л раствор хлороводородная кислота/CPME (21,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном

давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка ODS, вода/ацетонитрил/0,05% трифторуксусная кислота) и получали соединение примера 1 (0,775 г).

[0276]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$ : 12,96-12,83(1H, m), 9,37(1H, brs), 9,00-8,70(1H, m), 8,52(1H, brs), 7,89-7,82(1H, m), 7,72(1H, d,  $J=7,9\text{Hz}$ ), 7,65(1H, td,  $J=7,6,1,2\text{Hz}$ ), 7,59(1H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 7,04-6,88(1H, m), 6,80-6,74(1H, m), 5,63(1H, brs), 4,01(1H, s), 3,91-2,83(13H, m), 2,77-2,69(3H, m), 1,97-1,69(4H, m), 1,67-1,33(3H, m), 1,28-1,07(3H, m).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{мин})=286/0,599$  (условия измерений A)

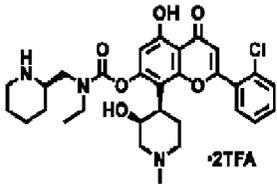
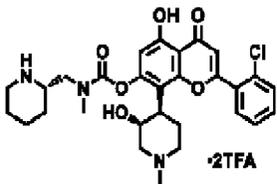
[0277]

Примеры 2-6 (соединения, аналогичные соединению примера 1)

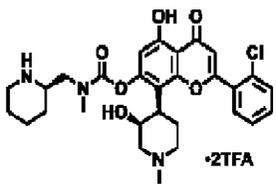
Соединения, приведенные в таблице 5, получали путем проведения реакции и обработки, описанной в примере 1, с использованием соответствующих исходных соединений.

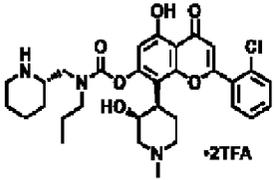
[0278]

[Таблица 5-1]

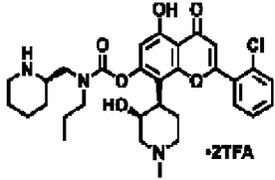
Пример	Химическая структурная формула	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$	LC-MS[M+2H] <sup>2+</sup> /Rt (мин)	Условия измерений
2		12,93-12,84(1H, m),9,34(1H, brs),8,88-8,66(1H, m),8,62-8,43(1H, m),7,85(1H, d,J=7,3Hz),7,72(1H, d,J=7,9Hz),7,66(1H, t,J=7,9Hz),7,59(1H, t,J=7,6Hz),6,98-6,74(2H, m),5,73-5,47(1H, m),4,04-3,94(1H, m),3,86-2,80(13H, m),2,78-2,69(3H, m),1,93-1,69(4H, m),1,64-1,30(3H, m),1,27-1,07(3H, m).	286/ 0,781	A
3		12,88(1H, s),9,34(1H, brs),8,95-8,65(1H, m),8,58-8,40(1H, m),7,89-7,81(1H, m),7,72(1H, d,J=7,9Hz),7,66(1H, td,J=7,6,1,8Hz),7,61-7,56(1H, m),7,00-6,74(2H, m),5,60(1H, s),4,01(1H, s),3,90-3,63(1H, m),3,53-2,85(13H, m),2,78-2,68(3H, m),1,96-1,69(4H, m),1,68-1,31(3H, m).	279/ 0,542	A

[Таблица 5-2]

4		12,89-12,83(1H, m),9,33(1H, brs),8,91-8,65(1H, m),8,62-8,39(1H, m),7,89-7,80(1H, m),7,74-7,69(1H, m),7,66(1H, td,J=7,6,1,8Hz),7,61-7,56(1H, m),6,97-6,75(2H, m),5,66-5,52(1H, m),4,08-3,94(1H, m),3,72-2,87(14H, m),2,78-2,68(3H, m),1,92-1,70(4H, m),1,66-1,32(3H, m).	279/ 0,504	A
---	---	---	---------------	---

5		12,95-12,85(1H, m),9,34(1H, brs),8,93-8,61(1H, m),8,55-8,39(1H, m),7,88-7,82(1H, m),7,74-7,69(1H, m),7,66(1H, td,J=7,6,1,8Hz),7,58(1H, t,J=7,3Hz),7,01-6,74(2H, m),5,75-5,49(1H, m),3,99(1H, s),3,93-3,57(1H, m),3,47-2,83(12H, m),2,78-2,67(3H, m),1,98-1,67(4H, m),1,66-1,32(5H, m),0,96-0,77(3H, m).	293/ 0,773	A
---	---	---	---------------	---

[Таблица 5-3]

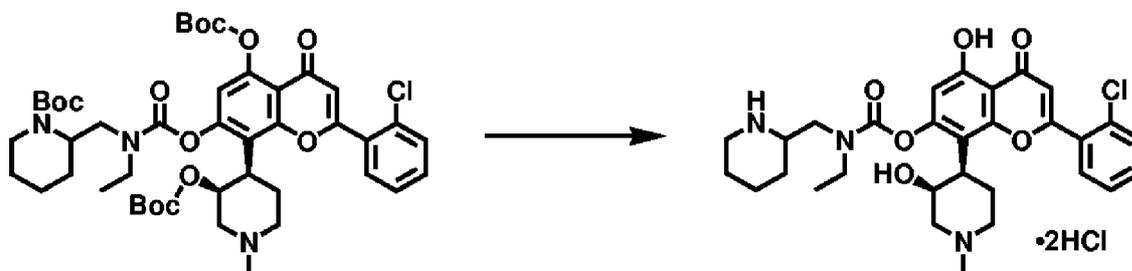
6		12,93-12,84(1H, m),9,34(1H, brs),8,84-8,68(1H, m),8,64-8,43(1H, m),7,85(1H, dd,J=7,9,1,8Hz),7,72(1H, dd,J=7,9,1,2Hz),7,68-7,63(1H, m),7,61-7,56(1H, m),6,92-6,76(2H, m),5,74-5,49(1H, m),4,03-3,96(1H, m),3,89-2,82(13H, m),2,78-2,68(3H, m),1,92-1,72(4H, m),1,70-1,29(5H, m),0,95-0,82(3H, m).	293/ 0,760	A
---	---	--	---------------	---

[0279]

Пример 7

дигидрохлорид 2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4H-1-бензопиран-7-илэтил[(пиперидин-2-ил)метил]карбамата

[Химическая формула 33]



Эталонный пример 25

Пример 7

[0280]

К соединению эталонного примера 25 (0,908 г) добавляли 4 моль/л раствор хлористоводородная кислота/СРМЕ (26,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и остаток промывали диизопропиловым эфиром и получали соединение примера 7 (0,705 г).

[0281]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$ : 12,99-12,78(1H, m), 9,74-8,72(3H, m), 7,93-7,86(1H, m), 7,74-7,69(1H, m), 7,67-7,57(2H, m), 6,91-6,74(2H, m), 5,68-5,55(1H, m), 4,02-3,95(1H, m), 3,64-2,78(13H, m), 2,76-2,68(3H, m), 1,93-1,36(7H, m), 1,28-1,08(3H, m).

(LC-MS:  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{мин})=286/0,652$  (условия измерений А)

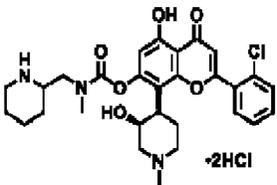
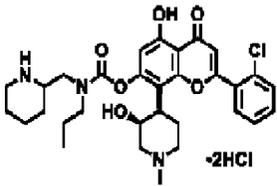
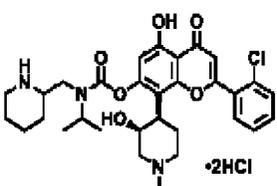
[0282]

Примеры 8-15 (соединения, аналогичные соединению примера 7)

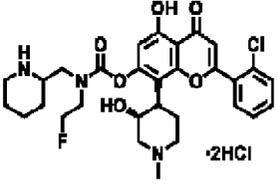
Соединения, приведенные в таблице 6, получали путем проведения реакции и обработки, описанной в примере 7, с использованием соответствующих исходных соединений.

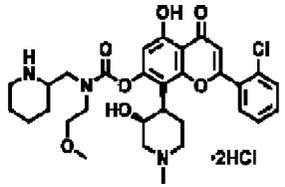
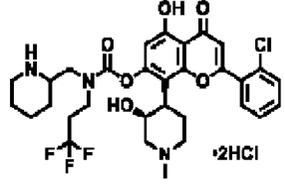
[0283]

[Таблица 6-1]

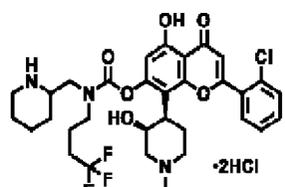
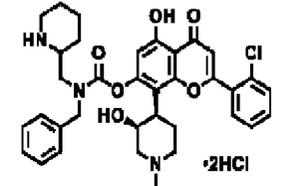
Пример	Химическая структурная формула	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$	LC-MS[M+2H] $^{2+}$ /Rt (мин)	Условия измерений
8		12,90-12,82(1H, m), 9,74-8,67(3H, m), 7,93-7,85(1H, m), 7,74-7,68(1H, m), 7,67-7,58(2H, m), 6,94-6,74(2H, m), 5,67-5,50(1H, m), 4,08-3,95(1H, m), 3,72-2,78(14H, m), 2,75-2,67(3H, m), 1,92-1,56(5H, m), 1,53-1,31(2H, m).	279/ 0,533	A
9		12,94-12,83(1H, m), 9,66-8,65(3H, m), 7,93-7,84(1H, m), 7,71(1H, d, J=7,9Hz), 7,69-7,56(2H, m), 6,91-6,75(2H, m), 5,70-5,55(1H, m), 4,04-3,94(1H, m), 3,65-2,78(13H, m), 2,76-2,67(3H, m), 1,92-1,32(9H, m), 0,96-0,83(3H, m).	293/ 0,739	A
10		12,94-12,81(1H, m), 9,67-8,42(3H, m), 7,88(1H, d, J=6,7Hz), 7,71(1H, d, J=7,3Hz), 7,69-7,56(1H, m), 6,99-6,75(2H, m), 5,72-5,54(1H, m), 4,32-3,76(2H, m), 3,58-2,78(11H, m), 2,78-2,68(3H, m), 1,99-1,55(5H, m), 1,55-1,38(2H, m), 1,38-1,13(6H, m).	293/ 0,733	A

[Таблица 6-2]

11		12,94-12,84(1H, m), 9,65-8,66(3H, m), 7,93-7,85(1H, m), 7,71(1H, d, J=7,9Hz), 7,69-7,56(2H, m), 6,96-6,75(2H, m), 5,69-5,55(1H, m), 4,85-4,52(2H, m), 4,10-2,78(14H, m), 2,77-2,68(3H, m), 1,92-1,09(7H, m).	295/ 0,785	A
----	---	--	---------------	---

12		12,93-12,85(1H, m),9,74-8,42(3H, m),7,95-7,84(1H, m),7,75-7,69(1H, m),7,68-7,57(2H, m),6,93-6,74(2H, m),5,70-5,54(1H, m),4,09-2,78(19H, m),2,77-2,68(3H, m),1,91-1,09(7H, m).	301/ 0,874	A
13		12,95-12,82(1H, m),9,99-8,58(3H, m),7,97-7,83(1H, m),7,71(1H, d,J=7,9Hz),7,69-7,56(2H, m),6,96-6,74(2H, m),5,66-5,52(1H, m),4,07-2,63(19H, m),1,94-1,32(6H, m),1,28-1,10(1H, m).	320/ 0,760	A

[Таблица 6-3]

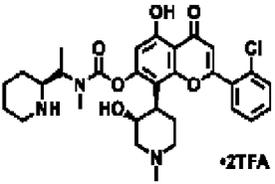
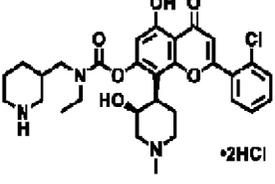
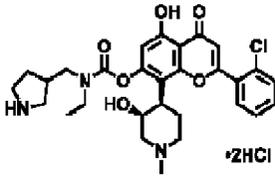
14		12,99-12,83(1H, m),9,69-8,41(3H, m),7,94-7,86(1H, m),7,75-7,66(1H, m),7,66-7,48(2H, m),6,95-6,75(2H, m),5,69-5,53(1H, m),4,10-3,77(2H, m),3,70-2,80(14H, m),2,76-2,67(3H, m),2,40-1,06(9H, m).	327/ 0,832	A
15		12,98-12,87(1H, m),9,57-8,66(3H, m),7,86(1H, d,J=7,3Hz),7,76-7,54(3H, m),7,50-7,28(5H, m),6,92-6,72(2H, m),5,70-5,47(1H, m),4,92-4,37(2H, m),4,04-3,90(1H, m),3,79-3,06(8H, m),3,02-2,80(3H, m),2,76-2,59(3H, m),1,89-1,56(5H, m),1,54-1,34(2H, m).	317/ 1,074	A

[0284]

Примеры 16-22

Соединения, приведенные в таблице 7, получали путем проведения реакции и обработки, описанной в эталонном примере 1, в эталонном примере 2, в эталонном примере 3, в эталонном примере 9, в эталонном примере 19, в эталонном примере 25, примере 1 и примере 7, с использованием соответствующих исходных соединений.



20	 <p style="text-align: center;">•2TFA</p>	12,93-12,82(1H, m),9,38-9,23(1H, m),8,63-8,32(2H, m),7,88-7,79(1H, m),7,74-7,51(3H, m),6,96-6,84(2H, m),5,67-5,47(1H, m),4,41-3,99(2H, m),3,63-2,86(11H, m),2,79-2,68(3H, m),2,02-1,03(13H, m).	286/ 0,688	A
21	 <p style="text-align: center;">•2HCl</p>	12,90-12,86(1H, m),9,59(1H, brs),9,28-8,88(2H, m),7,87(1H, d,J=7,3Hz),7,71(1H, dd,J=7,9,1,2Hz),7,68-7,58(2H, m),6,79-6,64(2H, m),5,65-5,56(1H, m),4,00(1H, s),3,61-2,91(13H, m),2,82-2,55(4H, m),2,30-2,13(1H, m),1,91-1,62(3H, m),1,32-1,10(5H, m).	286/ 0,796	A
[Таблица 7-3]				
22	 <p style="text-align: center;">•2HCl</p>	12,87(1H, s),9,67-8,91(3H, m),7,87(1H, dd,J=7,6,1,5Hz),7,71(1H, dd,J=7,9,1,8Hz),7,69-7,58(2H, m),6,84-6,53(2H, m),5,61(1H, s),3,99(1H, s),3,81-2,57(17H, m),2,15-1,50(4H, m),1,29-1,08(3H, m).	279/ 0,871	A

[0286]

Экспериментальные примеры

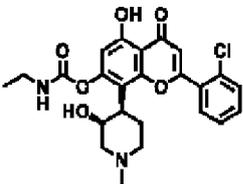
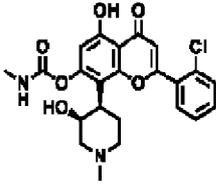
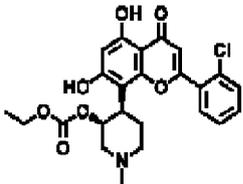
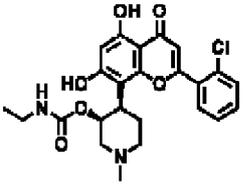
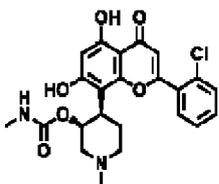
Результаты исследований для типичных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены ниже и объяснены химические характеристики, фармакокинетика и лекарственная эффективность соединений, но настоящее изобретение не ограничивается этими экспериментальными примерами.

[0287]

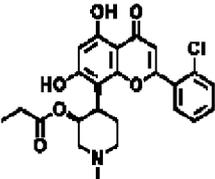
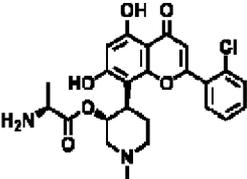
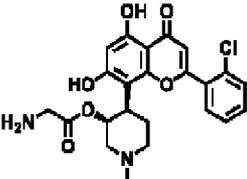
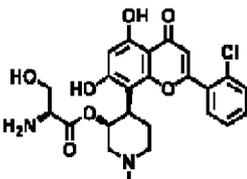
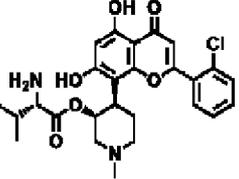
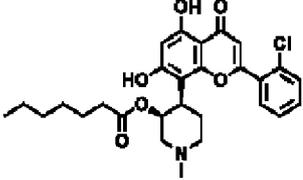
Описание соединений сравнительных примеров

В последующих экспериментальных примерах проведены сравнительные исследования с соединениями, описанными в Патентных документах 1-3. Соединения, использованные в качестве сравнительных примеров, являются такими, как ниже.

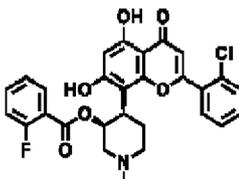
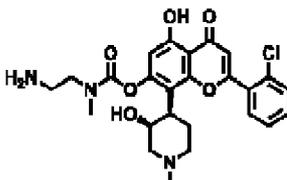
[Таблица 8-1]

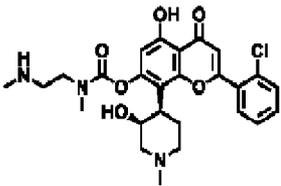
Сравнительный пример	Химическая структурная формула	Патентный документ
Сравнительный пример 1		Патентный документ 2 Соединение 8
Сравнительный пример 2		Патентный документ 2 Соединение 9
Сравнительный пример 3		Патентный документ 2 Соединение 10
Сравнительный пример 4		Патентный документ 2 Соединение 12
Сравнительный пример 5		Патентный документ 2 Соединение 13

[Таблица 8-2]

Сравнительный пример 6		Патентный документ 2 Соединение 16
Сравнительный пример 7		Патентный документ 2 Соединение 27
Сравнительный пример 8		Патентный документ 2 Соединение 28
Сравнительный пример 9		Патентный документ 2 Соединение 29
Сравнительный пример 10		Патентный документ 2 Соединение 30
Сравнительный пример 11		Патентный документ 2 Соединение 31

[Таблица 8-3]

Сравнительный пример 12		Патентный документ 2 Соединение 34
Сравнительный пример 13		Патентный документ 3 Пример 8

Сравнительный пример 14		Патентный документ 3 Пример 10
----------------------------	---	-----------------------------------

[0288]

Экспериментальный пример 1. Исследование степени превращения в активную форму в буферном растворе

Для примеров 1-16 и сравнительных примеров 1-14, степень разрушения исследуемого соединения и степень превращения исследуемого соединения в алвоцидиб в буферном растворе рассчитывали по следующей методике.

[0289]

Соединения примеров 1-16 и сравнительных примеров 1-14 оставляли в буферных растворах и значение pH устанавливали равным 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 и 7,4 соответственно при концентрации, равной 25 мкмоль/л, при 37°C. Через 0, 0,5, 1, 2 и 3 ч остаточные содержания соединений примеров 1-22 и сравнительных примеров 3-14 и количество образовавшегося алвоцидиба определяли с помощью HPLC.

Буферные растворы, использованные при каждом pH, были такими, как указано ниже.

pH 5,0: 50 мМ цитратный буферный раствор (pH 5,0)

pH 5,5: 50 мМ цитратный буферный раствор (pH 5,5)

pH 6,0: 50 мМ фосфатный буферный раствор (pH 6,0)

pH 6,5: 50 мМ фосфатный буферный раствор (pH 6,5)

pH 7,0: 50 мМ фосфатный буферный раствор (pH 7,0)

pH 7,4: 50 мМ фосфатный буферный раствор (pH 7,4)

[0290]

Условия измерений HPLC являются такими, как ниже.

<Условия проведения HPLC>

колонка: Acquity UPLC ВЕН С18, 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), или

А/В (мин): 80/20(0)→70/30(3)→0/100(3,5)→0/100(4)→80/20(4,01)→80/20(5), или

А/В (мин): 80/20(0)→75/25(3)→0/100(3,5)→0/100(4)→80/20(4,01)→80/20(5), или

А/В (мин): 95/5(0)→50/50(3)→0/100(3,5)→0/100(4)→95/5(4,01)→95/5(5)

скорость потока: 0,8 мл/мин

детектирование: детектор в ультрафиолетовой - видимой области, длина волны при измерении 254 нм

инжектирование: 2-5 мкл

[0291]

Результаты исследования для экспериментального примера 1 приведены в таблице 9 - таблице 68. Подтверждено, что соединения примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5, примера 6, примера 7, примера 8, примера 9, примера 10, примера 11, примера 12, примера 13, примера 14, примера 15 и примера 16 стабильны при рН 5 и обладали большим остаточным содержанием даже через 2 или 3 ч, тогда как они быстро превращались в алвоцидиб при рН 7,4. В частности, подтверждено, что соединения примеров 1, 5, 9 и 10 превращались в алвоцидиб с высокой эффективностью.

[0292]

С другой стороны, подтверждено, что соединения сравнительного примера 1, сравнительного примера 2, сравнительного примера 7, сравнительного примера 8, сравнительного примера 9, сравнительного примера 13 и сравнительного примера 14 были нестабильны даже при рН 5, и количество образовавшегося алвоцидиба увеличивалось во времени в течение 3 ч. В частности, подтверждено, что соединения сравнительного примера 1, сравнительного примера 2 и сравнительного примера 14 были нестабильны при рН 5 и в основном превращались в алвоцидиб в течение 3 ч. Также подтверждено, что соединения сравнительного примера 3, сравнительного примера 4, сравнительного примера 5, сравнительного примера 6, сравнительного примера 10, сравнительного примера 11 и сравнительного примера 12 медленно превращались в алвоцидиб даже при рН 7,4 и почти не превращались в алвоцидиб даже через 3 ч.

[0293]

Из приведенного выше следует, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, стабильно в кислой среде, но быстро разлагается в нейтральной среде, и поэтому оказывается весьма эффективным, как фармацевтический препарат, т.е. стабильно при хранении и может быстро разлагаться и превращаться в алвоцидиб в крови.

[0294]

[Таблица 9]

(Остаточное содержание (%) для примера 1)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
рН5,0	98,7	98,4	98,1	97,4	96,9
рН5,5	98,8	97,3	97,1	95,3	93,8
рН6,0	99,2	95,5	92,5	86,8	81,8
рН6,5	98,4	90,2	82,0	68,4	57,7
рН7,0	98,9	75,0	57,8	33,5	21,0
рН7,4	98,5	53,8	29,3	11,3	6,9

[0295]

[Таблица 10]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 1)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,0	0,4	0,7	1,3	1,8
pH5,5	0,0	1,0	1,8	3,5	5,1
pH6,0	0,0	3,3	6,3	12,0	17,0
pH6,5	0,0	8,7	16,4	30,1	40,7
pH7,0	0,0	23,2	41,1	65,3	77,1
pH7,4	0,4	44,9	69,3	87,6	91,4

[0296]

[Таблица 11]

(Остаточное содержание (%) для примера 2)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	95,5	95,4	95,1	94,7	94,1
pH5,5	95,8	95,1	94,3	92,5	90,4
pH6,0	95,5	93,0	89,6	81,0	74,5
pH6,5	95,9	87,4	75,4	57,4	45,1
pH7,0	95,4	66,7	44,8	19,9	9,8
pH7,4	95,4	41,7	17,1	3,5	1,5

[0297]

[Таблица 12]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 2)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,0	0,3	0,5	1,1	1,6
pH5,5	0,0	0,8	1,7	3,2	5,3
pH6,0	0,0	2,9	5,7	11,1	15,7
pH6,5	0,0	7,9	15,1	27,2	36,1
pH7,0	0,0	21,0	38,0	53,4	60,8
pH7,4	0,2	38,7	56,4	66,0	67,6

[0298]

[Таблица 13]

(Остаточное содержание (%) для примера 3)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	99,8	99,1	98,7	97,8	96,9
pH5,5	99,7	98,2	97,3	95,3	93,5

pH6,0	99,7	95,5	92,2	85,3	79,4
pH6,5	99,7	88,9	80,9	65,3	53,9
pH7,0	99,4	72,2	55,3	20,2	8,0
pH7,4	99,1	49,4	17,0	0,0	0,0

[0299]

[Таблица 14]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 3)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,2	0,9	1,3	2,2	3,1
pH5,5	0,3	1,8	2,7	4,7	6,5
pH6,0	0,3	4,5	7,6	14,1	19,8
pH6,5	0,3	10,6	18,3	33,5	44,6
pH7,0	0,6	26,8	43,2	65,2	74,5
pH7,4	0,9	49,0	67,8	80,4	82,5

[0300]

[Таблица 15]

(Остаточное содержание (%) для примера 4)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	99,3	98,5	98,0	96,8	95,6
pH5,5	99,2	97,1	95,5	91,4	87,9
pH6,0	99,3	91,9	85,6	72,4	61,7
pH6,5	99,3	79,5	65,1	39,7	24,9
pH7,0	98,8	51,3	27,7	0,0	0,0
pH7,4	98,4	21,5	0,0	0,0	0,0

[0301]

[Таблица 16]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 4)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,5	0,8	1,1	1,7	2,3
pH5,5	0,4	1,5	2,2	4,0	5,5
pH6,0	0,4	3,7	6,4	12,0	16,6
pH6,5	0,5	9,0	15,1	26,1	32,7
pH7,0	0,6	21,3	31,6	41,1	43,3
pH7,4	0,8	34,8	42,0	44,6	44,6

[0302]

[Таблица 17]

(Остаточное содержание (%)) для примера 5)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	98,7	98,3	97,8	96,7	95,8
pH5,5	98,3	97,2	96,4	94,5	92,7
pH6,0	98,7	95,2	92,2	85,7	79,8
pH6,5	98,4	88,9	80,9	65,5	52,6
pH7,0	98,4	72,7	55,0	28,7	15,0
pH7,4	98,7	49,4	25,9	5,9	1,5

[0303]

[Таблица 18]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 5)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,0	0,6	1,1	2,3	3,4
pH5,5	0,0	1,2	2,1	3,9	5,7
pH6,0	0,0	3,6	6,6	12,8	18,6
pH6,5	0,0	9,5	17,1	32,1	44,2
pH7,0	0,0	25,0	41,9	66,7	79,9
pH7,4	0,0	47,5	69,8	88,9	93,2

[0304]

[Таблица 19]

(Остаточное содержание (%)) для примера 6)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	99,3	99,1	98,7	97,8	96,8
pH5,5	99,5	98,1	97,0	94,2	91,9
pH6,0	99,4	94,8	90,7	82,5	75,2
pH6,5	99,4	86,6	75,3	56,9	42,3
pH7,0	99,3	63,7	40,4	16,1	6,8
pH7,4	99,1	36,3	12,7	2,7	0,7

[0305]

[Таблица 20]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 6)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,5	0,9	1,3	2,0	2,6
pH5,5	0,5	1,6	2,5	4,3	6,2

pH6,0	0,6	4,0	7,1	13,2	18,6
pH6,5	0,6	10,1	18,6	31,9	42,8
pH7,0	0,7	27,0	44,4	62,8	69,8
pH7,4	0,9	47,8	65,7	73,6	75,3

[0306]

[Таблица 21]

(Остаточное содержание (%)) для примера 7)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	100,0	100,0	100,0	98,5	97,7
pH5,5	100,0	98,8	98,0	96,2	94,9
pH6,0	98,9	96,0	94,6	87,5	83,4
pH6,5	96,7	87,6	84,0	73,2	64,8
pH7,0	89,1	72,7	62,0	47,1	29,5
pH7,4	81,0	49,8	39,2	31,0	19,0

[0307]

[Таблица 22]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 7)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,0	0,0	0,0	1,5	2,3
pH5,5	0,0	1,2	2,0	3,8	5,1
pH6,0	1,1	4,0	5,4	12,5	16,6
pH6,5	3,3	12,4	16,0	26,8	35,2
pH7,0	10,9	27,3	38,0	52,9	70,5
pH7,4	19,0	50,2	60,8	69,0	81,0

[0308]

[Таблица 23]

(Остаточное содержание (%)) для примера 8)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	95,4	95,1	95,0	94,7	-
pH5,5	95,9	95,0	94,3	93,4	-
pH6,0	95,7	92,1	89,4	86,5	-
pH6,5	95,0	85,3	77,7	71,2	-
pH7,0	92,5	69,3	56,7	49,0	-
pH7,4	86,7	51,4	41,7	38,4	-

[0309]

[Таблица 24]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 8)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,7	1,2	1,6	2,0	-
pH5,5	0,5	1,6	2,5	3,5	-
pH6,0	0,8	4,4	7,3	10,3	-
pH6,5	1,5	11,2	18,9	25,6	-
pH7,0	4,0	27,3	40,0	48,2	-
pH7,4	9,7	45,1	55,2	58,2	-

[0310]

[Таблица 25]

(Остаточное содержание (%) для примера 9)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	96,2	95,9	95,6	94,9	94,0
pH5,5	96,2	95,2	94,4	92,5	90,5
pH6,0	96,2	92,9	89,5	83,0	76,6
pH6,5	95,9	86,4	77,3	61,9	48,4
pH7,0	95,4	73,1	55,1	31,0	16,7
pH7,4	94,3	48,7	23,7	5,6	1,1

[0311]

[Таблица 26]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 9)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	1,4	1,7	2,1	2,8	3,6
pH5,5	1,4	2,4	3,4	5,2	7,2
pH6,0	1,5	4,9	8,2	14,4	20,8
pH6,5	1,7	11,2	20,2	35,4	49,0
pH7,0	2,2	24,1	42,0	66,1	81,0
pH7,4	3,4	48,7	73,6	92,4	96,7

[0312]

[Таблица 27]

(Остаточное содержание (%) для примера 10)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	90,6	90,4	90,8	90,1	89,5
pH5,5	90,7	90,4	89,5	87,9	86,3

pH6,0	90,7	88,2	85,2	79,4	74,1
pH6,5	91,3	82,4	73,9	59,6	47,1
pH7,0	90,7	70,0	52,8	29,6	0,8
pH7,4	89,9	46,5	22,6	0,9	0,8

[0313]

[Таблица 28]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 10)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	1,6	2,1	2,5	3,1	3,9
pH5,5	1,6	2,7	3,6	5,4	7,2
pH6,0	1,7	4,9	8,1	14,1	19,8
pH6,5	1,9	10,8	19,4	34,6	46,2
pH7,0	2,2	22,8	40,0	63,6	76,4
pH7,4	3,1	46,1	71,5	87,2	91,6

[0314]

[Таблица 29]

(Остаточное содержание (%) для примера 11)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	83,2	82,7	81,3	80,5	79,1
pH5,5	83,6	81,8	79,2	75,0	70,2
pH6,0	83,7	76,0	66,6	49,8	44,8
pH6,5	81,4	60,4	35,6	23,7	21,4
pH7,0	80,0	30,1	22,0	17,1	12,4
pH7,4	79,7	16,2	16,7	16,2	15,9

[0315]

[Таблица 30]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 11)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,2	0,9	1,8	3,3	4,8
pH5,5	0,2	2,5	4,8	9,4	14,0
pH6,0	0,3	8,5	16,9	32,6	39,4
pH6,5	0,8	23,6	46,5	60,2	62,7
pH7,0	2,1	53,4	62,1	67,0	71,6
pH7,4	4,6	68,3	67,0	67,9	67,3

[0316]

[Таблица 31]

(Остаточное содержание (%)) для примера 12)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	80,7	80,3	79,6	79,6	77,3
pH5,5	80,6	79,9	77,5	73,8	71,2
pH6,0	80,8	75,4	70,3	56,2	54,0
pH6,5	80,4	63,8	39,4	26,2	13,4
pH7,0	80,2	35,8	15,4	0,0	0,0
pH7,4	77,3	10,8	0,0	0,0	0,0

[0317]

[Таблица 32]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 12)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,5	1,1	1,5	2,3	3,9
pH5,5	0,5	1,9	3,8	6,9	9,8
pH6,0	0,6	6,2	11,0	22,5	26,9
pH6,5	1,0	16,6	31,8	40,5	52,2
pH7,0	1,7	33,8	51,2	60,2	62,7
pH7,4	3,9	51,0	65,9	67,3	63,6

[0318]

[Таблица 33]

(Остаточное содержание (%)) для примера 13)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	82,1	81,7	80,3	78,0	76,1
pH5,5	82,7	79,2	74,6	67,1	61,8
pH6,0	81,3	69,8	56,6	40,2	28,3
pH6,5	81,4	47,7	22,2	9,9	2,8
pH7,0	78,3	18,7	2,7	0,4	0,0
pH7,4	68,5	2,2	0,2	0,0	0,0

[0319]

[Таблица 34]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 13)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	2,1	3,9	4,9	6,3	8,0
pH5,5	2,5	5,5	8,6	13,9	17,7

pH6,0	3,3	11,6	21,6	33,3	42,5
pH6,5	3,7	27,5	47,7	56,7	65,5
pH7,0	5,4	49,3	65,9	65,1	69,9
pH7,4	9,2	65,8	65,5	68,6	66,1

[0320]

[Таблица 35]

(Остаточное содержание (%)) для примера 14)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	56,6	54,6	53,0	51,0	52,7
pH5,5	57,5	55,8	54,3	48,6	47,7
pH6,0	55,8	49,7	44,8	31,8	24,5
pH6,5	52,2	35,2	22,9	14,0	5,1
pH7,0	53,4	16,3	8,4	1,1	0,4
pH7,4	45,8	4,6	0,7	0,2	0,3

[0321]

[Таблица 36-1]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 14)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	29,2	29,9	31,7	33,1	33,4
pH5,5	29,0	30,9	32,7	35,4	37,9
pH6,0	29,1	34,4	39,1	50,2	55,9
pH6,5	31,6	45,8	57,1	63,0	72,6
pH7,0	30,7	62,0	68,0	75,5	75,2
pH7,4	35,9	71,6	76,6	75,6	75,7

[0322]

Соединение примера 14, исследованное в экспериментальном примере 1, получали в виде смеси с 28,2% алвоцидиба. Для пояснения количество образовавшегося алвоцидиба в зависимости от pH в таблице 36-1, таблице 36-2 получали вычитанием указанных 28,2% из полного количества.

[Таблица 36-2]

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	1,0	1,7	3,5	4,9	5,2
pH5,5	0,8	2,7	4,5	7,2	9,7
pH6,0	0,9	6,2	10,9	22,0	27,7
pH6,5	3,4	17,6	28,9	34,8	44,4
pH7,0	2,5	33,8	39,8	47,3	47,0

pH7,4	7,7	43,4	48,4	47,4	47,5
-------	-----	------	------	------	------

[0323]

[Таблица 37]

(Остаточное содержание (%)) для примера 15)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	95,6	95,2	94,7	93,5	92,5
pH5,5	95,6	94,2	92,7	89,5	87,8
pH6,0	95,5	91,0	84,7	62,8	56,7
pH6,5	94,8	82,2	56,3	32,9	24,3
pH7,0	94,1	38,5	7,1	3,8	3,9
pH7,4	92,2	21,1	8,0	3,1	2,9

[0324]

[Таблица 38]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 15)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	1,4	1,9	2,6	3,8	4,6
pH5,5	1,4	2,8	4,5	7,8	9,5
pH6,0	1,5	6,2	12,4	22,3	25,7
pH6,5	1,9	15,1	26,1	44,6	52,4
pH7,0	2,8	40,7	56,9	69,8	69,9
pH7,4	4,8	54,7	67,3	75,2	77,2

[0325]

[Таблица 39]

(Остаточное содержание (%)) для примера 16)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	84,3	84,9	86,4	86,1	86,1
pH5,5	84,9	85,8	86,3	85,7	86,6
pH6,0	85,3	84,3	71,7	63,0	55,6
pH6,5	86,0	67,6	61,4	37,4	34,9
pH7,0	86,2	54,8	35,7	16,9	7,7
pH7,4	85,3	23,2	5,9	2,2	0,0

[0326]

[Таблица 40]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 16)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

pH5,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH6,0	0,0	0,0	12,8	21,6	29,3
pH6,5	0,0	16,4	25,3	47,1	51,5
pH7,0	0,0	30,5	50,2	68,6	78,2
pH7,4	0,9	59,0	77,8	82,1	85,8

[0327]

[Таблица 41]

(Остаточное содержание (%)) для сравнительного примера 1)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	91,6	62,1	41,5	17,9	8,2
pH5,5	91,2	25,3	7,3	1,1	0,7
pH6,0	89,9	3,7	1,5	1,3	1,0
pH6,5	87,1	1,3	1,0	1,1	0,8
pH7,0	77,8	1,0	0,9	1,0	0,9
pH7,4	59,8	0,9	1,1	1,0	0,7

[0328]

[Таблица 42]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 1)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	8,4	37,9	58,5	82,1	91,8
pH5,5	8,8	74,7	92,7	98,9	99,3
pH6,0	10,1	96,3	98,3	98,5	99,0
pH6,5	12,9	98,7	99,0	98,9	99,2
pH7,0	22,2	99,0	99,1	98,8	99,1
pH7,4	40,2	99,1	98,9	99,1	99,3

[0329]

[Таблица 43]

(Остаточное содержание (%)) для сравнительного примера 2)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	96,6	66,9	45,1	19,3	8,5
pH5,5	96,4	28,0	7,5	0,6	0,0
pH6,0	95,1	2,5	0,0	0,0	0,0
pH6,5	91,5	0,0	0,0	0,0	0,0
pH7,0	81,8	0,0	0,0	0,0	0,0

pH7,4	63,9	0,0	0,0	0,0	0,0
-------	------	-----	-----	-----	-----

[0330]

[Таблица 44]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 2)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	2,0	31,8	53,2	79,0	90,0
pH5,5	2,4	70,5	90,8	97,6	98,6
pH6,0	3,3	95,7	98,2	98,3	98,6
pH6,5	7,1	98,3	98,3	98,5	98,2
pH7,0	17,0	98,6	98,3	98,3	98,3
pH7,4	34,5	98,4	98,2	98,5	98,5

[0331]

[Таблица 45]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 3)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	90,6	90,6	90,7	90,2	90,6
pH5,5	90,9	90,9	90,6	89,9	90,7
pH6,0	91,0	90,8	90,9	90,0	90,9
pH6,5	90,8	90,9	90,8	89,9	90,8
pH7,0	91,0	91,0	90,9	89,8	90,8
pH7,4	91,0	91,0	91,0	90,1	90,8

[0332]

[Таблица 46]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 3)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2
pH5,5	1,1	1,1	1,2	1,2	1,1
pH6,0	1,1	1,2	1,1	1,2	1,2
pH6,5	1,1	1,1	1,2	1,3	1,2
pH7,0	1,1	1,2	1,2	1,4	1,3
pH7,4	1,1	1,2	1,2	1,4	1,3

[0333]

[Таблица 47]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 4)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	97,7	97,8	97,8	97,7	97,7
pH5,5	97,8	97,6	97,7	97,8	97,6
pH6,0	97,8	97,7	97,7	97,7	97,7
pH6,5	97,7	97,6	97,7	97,8	97,7
pH7,0	97,7	97,7	97,6	97,6	97,7
pH7,4	97,7	97,6	97,7	97,7	97,8

[0334]

[Таблица 48]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 4)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	1,7	1,8	1,7	1,8	1,8
pH5,5	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
pH6,0	1,8	1,8	1,7	1,8	1,8
pH6,5	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
pH7,0	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
pH7,4	1,8	1,8	1,7	1,8	1,8

[0335]

[Таблица 49]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 5)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	93,9	93,5	93,4	93,9	93,9
pH5,5	93,9	93,8	93,8	94,0	93,6
pH6,0	93,5	94,0	93,5	93,9	94,0
pH6,5	93,5	93,9	93,6	93,5	93,5
pH7,0	93,9	93,4	93,8	93,9	93,3
pH7,4	93,3	93,9	93,9	93,4	93,4

[0336]

[Таблица 50]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 5)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH5,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

pH6,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH6,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH7,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH7,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

[0337]

[Таблица 51]

(Остаточное содержание (%)) для сравнительного примера б)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	-	-	-	-	-
pH5,5	-	-	-	-	-
pH6,0	-	-	-	-	-
pH6,5	-	-	-	-	-
pH7,0	-	-	-	-	-
pH7,4	93,7	93,6	95,1	94,9	-

[0338]

[Таблица 52]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения сравнительного примера б)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	-	-	-	-	-
pH5,5	-	-	-	-	-
pH6,0	-	-	-	-	-
pH6,5	-	-	-	-	-
pH7,0	-	-	-	-	-
pH7,4	4,3	4,4	4,5	4,7	-

[0339]

[Таблица 53]

(Остаточное содержание (%)) для сравнительного примера 7)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	96,8	93,9	90,1	83,8	77,6
pH5,5	97,0	91,9	85,4	75,9	66,6
pH6,0	96,4	73,9	51,7	28,9	15,2
pH6,5	96,0	65,3	38,8	16,8	6,6
pH7,0	95,9	62,6	35,5	14,2	5,1
pH7,4	95,3	63,0	36,3	15,3	5,6

[0340]

[Таблица 54]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 7)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	2,8	5,7	9,7	15,7	21,9
pH5,5	2,7	7,9	14,3	23,8	33,1
pH6,0	3,4	26,1	48,3	70,9	84,8
pH6,5	3,9	34,7	61,2	83,2	93,4
pH7,0	4,1	37,3	64,3	85,8	94,9
pH7,4	4,2	36,7	63,5	84,7	94,4

[0341]

[Таблица 55]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 8)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	83,4	81,9	80,4	78,1	73,9
pH5,5	83,4	80,7	78,3	73,5	67,6
pH6,0	83,5	72,6	63,5	36,7	34,5
pH6,5	83,3	66,7	53,9	45,2	20,4
pH7,0	83,1	64,4	50,5	32,1	16,4
pH7,4	83,1	65,6	52,4	32,7	18,5

[0342]

[Таблица 56]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 8)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	16,1	17,7	19,2	21,6	25,7
pH5,5	16,1	18,8	21,4	26,2	32,0
pH6,0	16,3	27,2	36,3	62,9	65,4
pH6,5	16,5	33,1	45,9	54,4	79,4
pH7,0	16,6	35,4	49,3	67,6	83,5
pH7,4	16,7	34,2	47,4	67,0	81,4

[0343]

[Таблица 57]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 9)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
-----------	---	-----	---	---	---

pH5,0	85,7	84,0	82,6	79,4	77,0
pH5,5	86,0	83,3	81,1	78,4	74,2
pH6,0	86,0	76,5	69,2	53,9	44,3
pH6,5	86,0	74,7	66,2	49,4	39,1
pH7,0	85,9	75,8	68,1	52,8	42,9
pH7,4	85,3	76,2	70,3	56,0	46,7

[0344]

[Таблица 58]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 9)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	5,0	7,1	8,7	12,8	15,6
pH5,5	4,9	8,5	11,3	17,7	22,4
pH6,0	5,0	17,1	26,0	43,4	54,0
pH6,5	5,1	20,9	31,1	49,6	60,2
pH7,0	5,3	21,7	30,7	47,2	57,1
pH7,4	5,6	22,1	29,7	44,0	53,3

[0345]

[Таблица 59]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 10)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	93,4	93,2	92,7	91,4	91,2
pH5,5	93,2	92,7	91,7	89,9	88,7
pH6,0	93,1	90,7	88,6	83,1	79,7
pH6,5	93,2	90,9	87,4	81,1	76,6
pH7,0	93,2	92,3	88,2	81,5	75,7
pH7,4	93,2	92,2	89,3	82,9	78,4

[0346]

[Таблица 60]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 10)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	2,0	2,3	2,7	3,7	4,2
pH5,5	2,0	2,7	3,7	5,5	6,8
pH6,0	2,1	4,4	7,2	12,8	16,3

pH6,5	2,3	5,1	8,8	15,6	20,2
pH7,0	2,1	5,2	8,5	15,5	19,5
pH7,4	2,1	4,6	7,5	13,3	17,1

[0347]

[Таблица 61]

(Остаточное содержание (%)) для сравнительного примера 11)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	-	-	-	-	-
pH5,5	-	-	-	-	-
pH6,0	-	-	-	-	-
pH6,5	-	-	-	-	-
pH7,0	-	-	-	-	-
pH7,4	92,9	92,3	91,8	91,3	-

[0348]

[Таблица 62]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 11)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	-	-	-	-	-
pH5,5	-	-	-	-	-
pH6,0	-	-	-	-	-
pH6,5	-	-	-	-	-
pH7,0	-	-	-	-	-
pH7,4	1,0	1,2	1,3	1,5	-

[0349]

[Таблица 63]

(Остаточное содержание (%)) для сравнительного примера 12)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	-	-	-	-	-
pH5,5	-	-	-	-	-
pH6,0	-	-	-	-	-
pH6,5	-	-	-	-	-
pH7,0	-	-	-	-	-
pH7,4	98,0	97,5	97,6	97,6	-

[0350]

[Таблица 64]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 12)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	-	-	-	-	-
pH5,5	-	-	-	-	-
pH6,0	-	-	-	-	-
pH6,5	-	-	-	-	-
pH7,0	-	-	-	-	-
pH7,4	1,4	1,5	1,6	1,8	-

[0351]

[Таблица 65]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 13)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	99,8	96,0	94,0	90,8	86,5
pH5,5	98,3	91,3	85,5	73,9	64,7
pH6,0	98,7	72,9	56,3	30,4	16,8
pH6,5	99,5	42,2	20,0	3,8	0,9
pH7,0	97,8	9,3	1,3	0,0	0,0
pH7,4	97,2	0,8	0,0	0,0	0,0

[0352]

[Таблица 66]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 13)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	0,0	2,2	4,1	8,3	12,3
pH5,5	0,0	6,5	11,9	22,6	32,2
pH6,0	0,0	23,8	40,3	63,0	75,5
pH6,5	0,2	51,7	73,5	87,1	90,0
pH7,0	0,5	82,2	89,7	91,0	91,0
pH7,4	1,3	90,5	91,2	91,4	92,1

[0353]

[Таблица 67]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 14)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	97,3	80,3	66,8	45,6	30,7
pH5,5	97,2	53,8	30,3	8,7	2,9

pH6,0	96,7	9,0	1,2	0,0	0,0
pH6,5	95,4	0,0	0,0	0,0	0,0
pH7,0	91,7	0,0	0,0	0,0	0,0
pH7,4	84,4	0,0	0,0	0,0	0,0

[0354]

[Таблица 68]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 14)

Время (ч)	0	0,5	1	2	3
pH5,0	1,2	17,9	31,1	53,7	68,5
pH5,5	1,4	44,2	67,2	88,5	93,9
pH6,0	1,9	88,1	95,7	97,0	97,1
pH6,5	3,2	97,0	96,7	98,2	97,6
pH7,0	6,9	96,8	96,8	96,7	96,7
pH7,4	14,2	97,3	97,2	97,2	97,2

[0355]

Экспериментальный пример 2. Исследование стабильности раствора препарата

Для примера 1, примера 2, примера 5, примера 6, сравнительного примера 13 и сравнительного примера 14 степень разрушения исследуемого соединения и степень превращения исследуемого соединения в алвоцидиб в растворе препарата рассчитывали по следующей методике.

[0356]

Соединения примера 1, примера 2, примера 5, примера 6, сравнительного примера 13 и сравнительного примера 14 добавляли к буферным растворам со значением pH, установленным равным 3,0, 4,0 и 5,0 соответственно, при концентрации, равной 0,1 мг/мл, и выдерживали при 5°C. Через 0, 1, 2 и 4 недели остаточные содержания соединений примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, сравнительного примера 13 и сравнительного примера 14 и количество образовавшегося алвоцидиба определяли с помощью HPLC.

Буферные растворы, использованные при каждом pH, были такими, как указано ниже.

pH 3,0: 5 мМ тартратный буферный раствор/10% раствор сахарозы (pH 3,0)

pH 4,0: 5 мМ тартратный буферный раствор/10% раствор сахарозы (pH 4,0)

pH 5,0: 5 мМ тартратный буферный раствор/10% раствор сахарозы (pH 5,0)

[0357]

Условия измерений HPLC являются такими, как ниже.

<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): 80/20(0)→75/25(3)→0/100(3,5)→0/100(4)→80/20(4,01)→80/20(5)

скорость потока: 0,8 мл/мин

детектирование: детектор в ультрафиолетовой - видимой области, длина волны при измерении 254 нм

инжектирование: 3 мкл

[0358]

Результаты исследования для экспериментального примера 2 приведены в таблице 69 - таблице 80. Соединения примера 1, примера 2, примера 5 и примера 6 стабильны при рН 3 и рН 4, и превращение в алвоцидиб почти не происходило даже через 4 недели. Хотя соединения постепенно превращались в алвоцидиб при рН 5, количество образовавшегося алвоцидиба равнялось 5% или менее.

[0359]

С другой стороны, соединение сравнительного примера 13 было стабильно при рН 3, но постепенно превращалось в алвоцидиб при рН 4, и примерно 40% превращалось в алвоцидиб при рН5 через 4 недели. Подтверждено, что соединение сравнительного примера 14 постепенно превращалось в алвоцидиб при рН 3, и почти полностью превращалось в алвоцидиб через 4 недели при рН 5.

[0360]

Из приведенного выше следует, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, стабильно при хранении при 5°C и рН 3 - рН 5, и поэтому оказываются весьма эффективными, как раствор препарата, т.е. могут быть стабильны при хранении.

[0361]

[Таблица 69]

(Остаточное содержание (%)) для примера 1)

Время (недели)	0	1	2	4
рН3,0	99,2	99,2	99,0	99,0
рН4,0	99,5	99,3	99,1	99,1
рН5,0	99,4	98,5	97,6	96,5

[0362]

[Таблица 70]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 1)

Время (недели)	0	1	2	4
рН3,0	0,0	0,0	0,1	0,1
рН4,0	0,0	0,1	0,2	0,4
рН5,0	0,1	1,2	1,9	3,2

[0363]

[Таблица 71]

(Остаточное содержание (%)) для примера 2)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	96,5	96,5	96,4	96,5
pH4,0	96,4	96,5	96,4	96,4
pH5,0	96,4	95,5	94,5	93,0

[0364]

[Таблица 72]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 2)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	0,0	0,0	0,0	0,1
pH4,0	0,0	0,1	0,2	0,3
pH5,0	0,1	1,1	1,9	3,1

[0365]

[Таблица 73]

(Остаточное содержание (%)) для примера 5)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	98,2	98,2	98,1	98,1
pH4,0	98,2	98,2	98,1	98,1
pH5,0	98,1	97,2	96,6	95,0

[0366]

[Таблица 74]

(Количество образовавшегося (%)) алвоцидиба из соединения примера 5)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	0,2	0,2	0,3	0,3
pH4,0	0,2	0,3	0,4	0,5
pH5,0	0,4	1,2	2,1	3,7

[0367]

[Таблица 75]

(Остаточное содержание (%)) для примера 6)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	98,8	98,8	98,8	98,8
pH4,0	98,8	98,7	98,5	98,2
pH5,0	98,7	97,0	95,3	91,8

[0368]

[Таблица 76]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения примера 6)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	0,5	0,5	0,6	0,6
pH4,0	0,5	0,7	0,8	0,9
pH5,0	0,7	1,6	2,6	4,6

[0369]

[Таблица 77]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 13)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	99,6	99,3	99,5	99,1
pH4,0	99,4	98,1	97,4	94,4
pH5,0	98,1	84,3	71,7	55,9

[0370]

[Таблица 78]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 13)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	0,1	0,2	0,3	0,6
pH4,0	0,2	1,2	2,2	4,8
pH5,0	1,4	13,7	25,3	39,4

[0371]

[Таблица 79]

(Остаточное содержание (%) для сравнительного примера 14)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	98,5	97,1	95,8	93,6
pH4,0	97,5	86,7	78,3	63,0
pH5,0	86,4	25,7	8,1	1,1

[0372]

[Таблица 80]

(Количество образовавшегося (%) алвоцидиба из соединения сравнительного примера 14)

Время (недели)	0	1	2	4
pH3,0	1,3	2,7	3,9	6,1
pH4,0	2,2	12,8	21,1	36,2
pH5,0	13,2	72,5	90,1	97,1

[0373]

Экспериментальный пример 3. Исследование степени превращения в активную форму в плазме человека и плазме мышей BALB/c

Для примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5, примера 6, сравнительного примера 3, сравнительного примера 4, сравнительного примера 6, сравнительного примера 7, сравнительного примера 8, сравнительного примера 9, сравнительного примера 10 и сравнительного примера 12, степень разрушения исследуемого соединения и степень превращения исследуемого соединения в алвоцидиб в плазме человека и плазме мышей BALB/c рассчитывали по следующей методике.

[0374]

Исследуемое соединение добавляли к плазме человека или плазме мышей BALB/c при концентрации, равной 0,2 мкмоль/л, и инкубировали при 37°C. Площади пиков исследуемого соединения и алвоцидиба в образце определяли с помощью LC-MS/MS через 0, 30 и 60 мин. Для примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5 и примера 6, и через 0, 60 и 120 мин для сравнительного примера 3, сравнительного примера 4, сравнительного примера 6, сравнительного примера 7, сравнительного примера 8, сравнительного примера 9, сравнительного примера 10 и сравнительного примера 12 и степень разрушения исследуемого соединения и степень превращения исследуемого соединения в алвоцидиб рассчитывали по следующей формуле.

[0375]

Степень разрушения исследуемого соединения (%): (площадь пика исследуемого соединения в образце/площадь пика исследуемого соединения в образце через 0 мин)×100

Степень превращения в алвоцидиб (%):(площадь пика алвоцидиба в образце/площадь пика алвоцидиба в реакционном растворе, содержащем 0,2 мкмоль/л алвоцидиба)×100

[0376]

Условия измерений LC-MS/MS являются такими, как ниже.

HPLC: Prominence system (Shimadzu Corporation)

MS/MS:

Пример 1, пример 2, пример 3, пример 4, пример 5, пример 6, сравнительный пример 8 (мыши), сравнительный пример 10 (мыши) и сравнительный пример 12 (мыши)

QTRAP5500 (SCIEX)

Сравнительный пример 6, сравнительный пример 7, сравнительный пример 8 (человек), сравнительный пример 9, сравнительный пример 10 (человек) и сравнительный пример 12 (человек)

4000 QTRAP (SCIEX)

колонка:

кроме примера 3 и примера 4

Cadenza CD-C18, 3 мкм, 50×2 мм (Imtakt Corporation)

Пример 3 и пример 4

Kinetex C8, 2,6 мкм, 50 мм<sup>2</sup>, 1 мм (Phenomenex)

температура колонки: 40°C

подвижная фаза:

А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты

В: ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты

А/В (мин):

Пример 1, пример 2, пример 3, пример 4, пример 5, пример 6, сравнительный пример 8 (мыши), сравнительный пример 10 (мыши) и сравнительный пример 12 (мыши)

90/10(0)→40/60(5,0)→10/90(5,1)→10/90(6,5)→90/10(6,6)→90/10(8,0)

Пример 3 и пример 4

86/14(0)→86/14(3,5)→10/90(5,5)→10/90(6,5)→86/14(6,6)→86/14(9,5)

Сравнительный пример 6, сравнительный пример 7, сравнительный пример 8 (человек), сравнительный пример 9, сравнительный пример 10 (человек) и м 12 (человек)

90/10(0)→10/90(2,5)→10/90(3,5)→90/10(3,6)→90/10(5,0)

скорость потока: 0,4 мл/мин

детектирование: ESI (режим положительных ионов)

инжектирование: 1-5 мкл

[0377]

Результаты исследования для экспериментального примера 3 приведены в таблице 81. Подтверждено, что превращение соединений примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5 и примера 6 в алвоцидиб протекало быстро в плазме человека и плазме мышей BALB/c с небольшими различиями между соединениями.

[0378]

С другой стороны, соединения сравнительного примера 3, сравнительного примера 4, сравнительного примера 6, сравнительного примера 7, сравнительного примера 8, сравнительного примера 9, сравнительного примера 10 и сравнительного примера 12 почти не превращались в алвоцидиб в плазме человека даже через 120 мин и оставались неизменными. Подтверждено, что соединения сравнительного примера 6 и сравнительного примера 7 эффективно превращались в алвоцидиб в плазме мышей BALB/c, но обладали низкой степенью превращения в плазме человека с большими различиями между соединениями.

[0379]

Из приведенного выше следует, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, весьма эффективно, как пролекарство, т.е. быстро разлагалось и превращались в алвоцидиб в плазме человека и плазме мышей BALB/c без различий между соединениями.

[0380]

[Таблица 81-1]

	Плазма человека	Плазма мышей

Название соединения	Время (мин)	Остаточное содержание (%) исследуемого соединения	Количество образовавшегося (%) алвоцидиба	Остаточное содержание (%) исследуемого соединения	Количество образовавшегося (%) алвоцидиба
Пример 1	0	100	0	100	0
	30	6	83	24	58
	60	0	85	3	79
Пример 2	0	100	1	100	0
	30	4	85	25	74
	60	2	87	4	87
Пример 3	0	100	0	100	0
	30	3	105	8	90
	60	0	104	0	108
Пример 4	0	100	1	100	0
	30	4	78	5	75
	60	4	83	3	86
Пример 5	0	100	2	100	2
	30	1	90	36	61
	60	0	92	8	90

[Таблица 81-2]

Пример 6	0	100	1	100	0
	30	3	88	26	70
	60	2	92	2	89
Сравнительный пример 3	0	100	1	100	1
	60	78	1	90	7
	120	101	2	78	13
Сравнительный пример 4	0	100	2	100	2
	60	101	3	94	3
	120	134	3	92	3
Сравнительный пример 6	0	100	5	100	6
	60	89	12	48	48
	120	89	15	33	66
Сравнительный	0	100	6	100	1

пример 7	60	77	26	25	64
	120	65	32	10	79
Сравнительный пример 8	0	100	4	100	19
	60	87	12	14	94
	120	94	16	4	107

[Таблица 81-3]

Сравнительный пример 9	0	100	3	100	3
	60	85	18	70	33
	120	80	25	54	43
Сравнительный пример 10	0	100	0	100	1
	60	104	2	84	5
	120	105	3	89	6
Сравнительный пример 12	0	100	0	100	2
	60	74	23	85	19
	120	58	32	76	27

[0381]

Экспериментальный пример 4. Исследование капсулирования в липосомах

Для примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5, примера 6, примера 7, примера 8, примера 9, примера 10, примера 11, примера 12, м 13, примера 14, примера 15, примера 16, примера 17 и алвоцидиба в липосомах проводили по методике удаленной загрузки.

[0382]

< Исследование капсулирования в липосомах для примера 1, примера 2, примера 5, примера 6, примера 9, примера 10, примера 11, примера 12, примера 13, примера 14, примера 15 и примера 16 >

Гидрированный соевый фосфатидилхолин (COATSOME NC-21E, производства фирмы NOF CORPORATION, 7,77 г), холестерин (выпускает фирма Sigma, 2,78 г) и дистеароилфосфатидилэтанолламин-метоксиполиэтиленгликоль 2000 (SUNBRIGHT DSPE-020CN, производства фирмы NOF CORPORATION, 2,47 г) растворяли в трет-бутиловом спирте (720 мл) нагревали при 65°C. Раствор помещали в круглодонную колбу и замораживали в бане из твердого диоксида углерода и ацетона, и затем трет-бутиловый спирт удаляли путем выпаривания при пониженном давлении и получали смесь липидов.

[0383]

К полученной смеси липидов добавляли 250 мМ раствор сульфата аммония (240 мл) и смесь нагревали при 65°C, и диспергировали гомогенизатором (ULTRA-TURRAX, производства фирмы ИКА) и получали неочищенную дисперсию липосом. Затем неочищенную дисперсию липосом диспергировали в гомогенизаторе высокого давления

(Nano-Mizer NM2, производства фирмы YOSHIDA KIKAI CO.,LTD.) при давлении, равном 100 МПа, и получали липосомы со средним размером частиц (Z-средним), равным примерно 80 нм. Наружный раствор липосом заменяли на 10 мМ L-гистидин/10% раствор сахарозы (рН 6,5) с использованием контейнера для диализа (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, производства фирмы Thermo Scientific) и получали раствор "пустых" липосом. Раствор фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм и к нему добавляли 10 мМ L-гистидин/10% раствор сахарозы (рН 6,5) для установления полной концентрации липидов, равной 50 мМ (50 мкмоль/мл). Концентрацию липидов определяли путем количественного определения содержания холестерина с помощью HPLC и полную концентрацию липидов рассчитывали по отношению смешивания липидов. Степень указанного регулирования меняли в соответствии с необходимостью, увеличивая или уменьшая добавку.

[0384]

Соединение (10 мг) отвешивали и к нему добавляли раствор "пустых" липосом (1 мл) при полной концентрации липидов, равной 50 мМ. Значение рН раствора устанавливали равным от 5 до 6 с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты или 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия в соответствии с необходимостью, нагревали на водяной бане при 65°C в течение от 2 до 3 мин и охлаждали льдом. Смесь центрифугировали при 15000×g в течение 5 мин для осаждения и удаления нерастворимых веществ.

[0385]

Раствор липосом (100 мкл) после удаления нерастворимых веществ пропускали через фильтр для ультрафильтрации (Amicon Ultra, 100K, 0,5 мл, производства фирмы Merck) и центрифугировали при 4°C, 15000×g в течение 10 мин. Концентрации соединения в растворе липосом после удаления нерастворимых веществ и в фильтрате после ультрафильтрации определяли с помощью HPLC, и степень капсулирования, эффективность капсулирования и содержание капсулированного соединения на 50 мкмоль липидов рассчитывали по следующей формуле.

[0386]

Степень капсулирования (%)=(концентрация соединения в растворе липосом-концентрация соединения в фильтрате)×100/концентрация соединения в растворе липосом

Эффективность капсулирования (%)=(концентрация соединения в растворе липосом - концентрация соединения в фильтрате)×100/концентрация соединения после введения

Содержание капсулированного соединения (мг) на 50 мкмоль липидов=концентрация соединения в растворе липосом×степень капсулирования (%) /100

[0387]

Условия измерений HPLC являются такими, как ниже.

Условия проведения HPLC

колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм

температура колонки: 40°C

подвижная фаза:

A: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты

B: ацетонитрил

A/B (мин): 95/5(0)→0/100(3,5)→0/100(4)→95/5(4,01)→95/5(5), или

A/B (мин): 80/20(0)→70/30(3)→0/100(3,5)→0/100(4)→80/20(4,01)→80/20(5), или

A/B (мин): 80/20(0)→75/25(3)→0/100(3,5)→0/100(4)→80/20(4,01)→80/20(5), или

A/B (мин): 95/5(0)→70/30(7)→0/100(8)→0/100(8,5)→95/5(8,51)→95/5(10)

скорость потока: 0,8 мл/мин

детектирование: детектор в ультрафиолетовой - видимой области, длина волны при измерении 254 нм

инжектирование: 2-5 мкл

[0388]

<Исследование капсулирования в липосомах для примера 3 и примера 4>

Раствор "пустых" липосом при полной концентрации липидов, равной 75 мМ, получали по такой же методике, как для указанной выше группы соединений примеров. Каждое соединение отвешивали и к нему добавляли раствор "пустых" липосом при полной концентрации липидов, равной 75 мМ, так что концентрация соединения становилась равной 15 мг/мл. Значение рН раствора устанавливали равным от 5 до 6 с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты или 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия, нагревали на водяной бане при 65°C в течение 3 мин и охлаждали льдом. Затем степень капсулирования и эффективность капсулирования рассчитывали по такой же методике как для указанной выше группы соединений примеров. Содержание капсулированного соединения на 50 мкмоль липидов рассчитывали по следующей формуле.

Содержание капсулированного соединения (мг) на 50 мкмоль липидов=концентрация соединения в растворе липосом×степень капсулирования (%)×50/75/100

[0389]

<Исследование капсулирования в липосомах для примера 7, примера 8 и примера 17>

Гидрированный соевый фосфатидилхолин (COATSOME NC-21E, производства фирмы NOF CORPORATION, 1,727 г), холестерин (выпускает фирма Sigma, 0,619 г) и дистеароилфосфатидилэтаноламин-метоксиполиэтиленгликоль 2000 (SUNBRIGHT DSPE-020CN, производства фирмы NOF CORPORATION, 0,550 г) растворяли в трет-бутиловом спирте (130 мл) нагревали при 60°C. Раствор помещали в круглодонную колбу и замораживали в бане из твердого диоксида углерода и ацетона, и затем трет-бутиловый спирт удаляли путем выпаривания при пониженном давлении и получали смесь липидов.

[0390]

К полученной смеси липидов добавляли 250 мМ раствор сульфата аммония (80 мл) и смесь нагревали при 65°C и диспергировали путем обработки ультразвуком и получали неочищенную дисперсию липосом. Затем неочищенную дисперсию липосом

диспергировали в гомогенизаторе высокого давления (Nano-Mizer NM2, производства фирмы YOSHIDA KIKAI CO.,LTD.) при давлении, равном 100 МПа, и получали липосомы со средним размером частиц (Z-средним), равным примерно 80 нм. Наружный раствор липосом заменяли на 10 мМ фосфатный буферный раствор/10% раствор сахарозы (рН 6,5) с использованием контейнера для диализа (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, производства фирмы Thermo Scientific) и получали раствор "пустых" липосом. Раствор фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм и к нему добавляли 10 мМ фосфатный буферный раствор/10% раствор сахарозы (рН 6,5) для установления полной концентрации липидов, равной 50 мМ (50 мкмоль/мл). Степень указанного регулирования меняли в соответствии с необходимостью, увеличивая или уменьшая добавку.

[0391]

Концентрацию липидов определяли путем добавления 10% Triton X-100 к раствору липосом и нагревания раствора при 65°C в течение 10 мин для разрушения липосом, затем количественно определяли содержание гидрированного соевого фосфатидилхолина с помощью набора для анализа фосфолипидов (набор для лабораторного анализа фосфолипидов производства фирмы FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) и полную концентрацию липидов рассчитывали по отношению смешивания липидов.

[0392]

Соединение (10 мг) отвешивали и к нему добавляли раствор "пустых" липосом (1 мл) при полной концентрации липидов, равной 50 мМ. Значение рН раствора устанавливали равным от 3 до 6 с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты или 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия в соответствии с необходимостью, нагревали на водяной бане при 65°C в течение от 10 до 30 мин и охлаждали льдом. Затем степень капсулирования, эффективность капсулирования и содержание капсулированного соединения на 50 мкмоль липидов рассчитывали по такой же методике, как для указанной выше группы соединений примеров.

[0393]

<Исследование капсулирования алвоцидибагидрохлорида в липосомах>

Раствор "пустых" липосом при полной концентрации липидов, равной 50 мМ, получали по такой же методике, как для соединений примера 7, примера 8 и примера 17. Отвешивали алвоцидибгидрохлорид (2,5 мг и 5 мг) к нему добавляли раствор "пустых" липосом (0,5 мл) при полной концентрации липидов, равной 50 мМ и раствор нагревали на водяной бане при 65°C в течение 60 мин и охлаждали льдом. Затем степень капсулирования, эффективность капсулирования и содержание капсулированного соединения на 50 мкмоль липидов рассчитывали по такой же методике, как для соединения примера 2.

[0394]

Результаты исследования для экспериментального примера 4 приведены в таблице

В частности, подтверждено, что каждое соединение примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5, примера 6, примера 7, примера 8 и примера 9 могло обеспечить высокую степень капсулирования, эффективность капсулирования и содержание капсулированного соединения на 50 мкмоль липидов. Алвоцидигидрохлорид невозможно было капсулировать в липосомы при концентрации, равной 10 мг/мл, вследствие гелеобразования раствора, но можно было капсулировать в липосомы путем снижения концентрации до 5 мг/мл.

[0395]

Из приведенного выше следует, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает превосходными характеристиками, т.е. оно эффективно капсулируется в липосомы.

[0396]

[Таблица 82-1]

Соединение	Концентрация соединения при капсулировании (мг/мл)	Степень капсулирования (%)	Эффективность капсулирования (%)	Содержание капсулированного соединения на 50 мкмоль липидов (мг)
Пример 1	10	82,9	73,2	7,3
Пример 2	10	81,1	71,1	7,1
Пример 3	15	61,0	60,2	6,0
Пример 4	15	72,2	71,2	7,1
Пример 5	10	75,7	71,6	7,2
Пример 6	10	73,8	65,9	6,6
Пример 7	10	81,1	72,8	7,3
Пример 8	10	60,6	61,1	6,1
Пример 9	10	78,5	72,1	7,2
Пример 10	10	22,8	23,0	2,3
Пример 11	10	45,5	46,1	4,6
Пример 12	10	35,8	36,2	3,6
Пример 13	10	35,2	34,6	3,5
Пример 14	10	26,6	28,4	2,8
Пример 15	10	23,6	22,2	2,2
Пример 16	10	20,7	21,7	2,2

[Таблица 82-2]

Пример 17	10	26,5	23,8	2,4
-----------	----	------	------	-----

Алвоцидигидрохлорид	10	не капсулируется вследствие гелеобразования		
Алвоцидигидрохлорид	5	99,5	96,2	4,8

[0397]

Экспериментальный пример 5. Исследование стабильности липосомного препарата при условиях хранения

Для примера 1, примера 2, примера 5, примера 6, примера 7, примера 8, сравнительного примера 7 и сравнительного примера 9, стабильность при хранении липосомного препарата исследовали по следующей методике.

[0398]

В липосомных препаратах примера 1, примера 2, примера 5, примера 6, примера 7, примера 8, сравнительного примера 7 и сравнительного примера 9 наружный раствор липосом заменяли на 10% раствор сахарозы или 10 мМ тартратный буферный раствор/10% раствор сахарозы (рН 4) с использованием колонки Sephadex G-25 (PD-10, производства фирмы GE Healthcare) или контейнера для диализа (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, производства фирмы Thermo Scientific) для удаления некапсулированного соединения. Липосомный препарат фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм и хранили при 5°C. Через от 0 до 18 месяцев содержание алвоцидиба в липосомных препаратах примера 1, примера 2, примера 5, примера 6, примера 7, примера 8, сравнительного примера 7 и сравнительного примера 9 определяли с помощью HPLC.

[0399]

Условия измерений HPLC являются такими, как ниже.

<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), или

А/В (мин): 80/20(0)→70/30(3)→0/100(3,5)→0/100(4)→80/20(4,01)→80/20(5), или

А/В (мин): 80/20(0)→75/25(3)→0/100(3,5)→0/100(4)→80/20(4,01)→80/20(5)

скорость потока: 0,8 мл/мин

детектирование: детектор в ультрафиолетовой - видимой области, длина волны при измерении 254 нм

инжектирование: от 3 до 5 мкл

[0400]

Результаты исследования для экспериментального примера 5 приведены в таблице 83 и таблице 84. Подтверждено, что липосомные препараты соединений примера 1, примера 2, примера 5, примера 6, примера 7 и примера 8 были стабильны в течение 3 месяцев или более при 5°C. В частности, содержание алвоцидиба почти не увеличивалось через 15 месяцев в примере 7 и через 18 месяцев в примере 8.

С другой стороны, подтверждено, что в липосомных препаратах соединений сравнительного примера 7 и сравнительного примера 9 содержание алвоцидиба увеличивалось в течение от 6 до 7 месяцев при 5°C.

Из приведенного выше следует, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает превосходными характеристиками, т.е. оно доступно в виде липосомного препарата с превосходной стабильностью при хранении.

[0401]

[Таблица 83]

(Содержание алвоцидиба % в липосомном препарате)

Время (месяцы)	Пример 1	Пример 2	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8
0	0,88	0,88	2,64	1,63	0,89	1,86
1	0,88	0,87	2,59	1,60	-	1,93
2	0,89	0,89	2,66	1,64	-	-
3	0,90	0,91	2,69	1,66	-	-
15	-	-	-	-	1,17	-
18	-	-	-	-	-	2,03

[0402]

[Таблица 84]

(Содержание алвоцидиба % в липосомном препарате)

Время (месяцы)	Сравнительный пример 7	Сравнительный пример 9
0	0,56	1,17
6	-	27,2
7	23,2	-

[0403]

Экспериментальный пример 6. Исследование фармакокинетики

Раствор препаратов и липосомных препаратов примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5, примера 6, примера 11 и сравнительного примера 6 вводили мышам внутривенно и определяли содержания соединения и алвоцидиба в крови.

[0404]

Для получения растворов препаратов примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5, примера 6, примера 11 и сравнительного примера 6 исследуемое соединение растворяли в 10 ммоль/л водном растворе глицина (рН 2), содержащем 5% маннита, и фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм. Его использовали в качестве раствора препарата.

[0405]

Для липосомных препаратов примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5, примера 6, примера 11 и сравнительного примера 6 липосомы, содержащие исследуемое

соединение, получали таким же образом. как в экспериментальном примере 4, наружный раствор липосом заменяли на 10% раствор сахарозы, 10 мМ фосфатный буферный раствор/10% раствор сахарозы (рН 6,5) или 10 мМ тартратный буферный раствор/10% раствор сахарозы (рН 4) с использованием колонки Sephadex G-25 (PD-10, производства фирмы GE Healthcare), затем фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм для регулирования концентрации. Его использовали в качестве липосомного препарата.

[0406]

Для липосомного препарата примера 1 в дополнение к липосомному препарату, полученному указанным выше способом, также использовали липосомный препарат, полученный следующим способом (липосомный препарат В).

[0407]

Гидрированный соевый фосфатидилхолин (COATSOME NC-21E, производства фирмы NOF CORPORATION, 3,238 г), холестерин (выпускает фирма Sigma, 1,160 г) и 1,2-дистероил-рац-глицеро-3-метоксиполиоксиэтилен 2000 (SUNBRIGHT GS-020, производства фирмы NOF CORPORATION, 0,983 г) растворяли в трет-бутиловом спирте (300 мл) нагревали при 65°C. Раствор помещали в круглодонную колбу и замораживали в бане из твердого диоксида углерода и ацетона, и затем трет-бутиловый спирт удаляли путем выпаривания при пониженном давлении и получали смесь липидов.

[0408]

К полученной смеси липидов добавляли 250 мМ раствор сульфата аммония (100 мл) и смесь нагревали при 65°C и диспергировали в гомогенизаторе (ULTRA-TURRAX, производства фирмы IKA) и получали неочищенную дисперсию липосом. Затем неочищенную дисперсию липосом диспергировали в гомогенизаторе высокого давления (Nano-Mizer NM2, производства фирмы YOSHIDA KIKAI CO.,LTD.) при давлении, равном 100 МПа, и получали липосомы со средним размером частиц (Z-средним), равным примерно 80 нм. Наружный раствор липосом заменяли на 10 мМ L-гистидин/9,4% раствор сахарозы (рН 6,5) с использованием контейнера для диализа (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, производства фирмы Thermo Scientific) и получали раствор "пустых" липосом. Раствор фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм для установления полной концентрации липидов, равной 75 мМ (75 мкмоль/мл). Отвешивали соединение (150 мг) примера 1 и к нему добавляли раствор "пустых" липосом при полной концентрации липидов, равной 75 мМ (10 мл). Значение рН раствора устанавливали равным от 5 до 6 с помощью 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия, нагревали на водяной бане при 65°C в течение 3 мин и охлаждали льдом. Наружный раствор липосом заменяли на 10 мМ тартратный буферный раствор/10% раствор сахарозы (рН 4) с использованием контейнера для диализа (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, производства фирмы Thermo Scientific), затем фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм для установления концентрации.

[0409]

Раствор препарата или липосомного препарата сразу вводили внутривенно самкам мышей BALB/c в возрасте 7 недель и кровь брали из яремной вены без анестезии в течение до 24 ч после введения для группы с введением раствора препарата и до 72 ч после введения для группы с введением липосомного препарата. К полученной крови добавляли 1% по объему 46% лимонной кислоты и центрифугировали и получали плазму. К собранной плазме добавляли ацетонитрил, содержащий 0,1 моль/л HCl, в 20-кратном объеме (в 33-кратном объеме только для растворов препаратов примера 1 и примера 5) и получали образец плазмы. Образец плазмы центрифугировали и концентрации исследуемого соединения и алвоцидиба в полученной надосадочной жидкости определяли с помощью LC-MS/MS.

[0410]

Условия измерений LC-MS/MS являются такими, как ниже.

HPLC: Prominence system (Shimadzu Corporation)

MS/MS:

Пример 1, пример 2, пример 3, пример 4, пример 5 и пример 6

QTRAP5500 (SCIEX)

Пример 11

4000 QTRAP (SCIEX)

колонка: Cadenza CD-C18,3 мкм,50×2 мм (Imtakt Corporation)

температура колонки: 40°C

подвижная фаза:

A: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты

B: ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты

A/B (мин):

Пример 1, пример 2, пример 5 и пример 6

90/10(0)→40/60(5,0)→10/90(5,1)→10/90(6,5)→90/10(6,6)→90/10(8,0)

Пример 3 и пример 4

90/10(0)→50/50(4,0)→10/90(4,2)→10/90(5,2)→90/10(5,3)→90/10(7,0)

Пример 11 и сравнительный пример 6

90/10(0)→10/90(2,5)→10/90(3,5)→90/10(3,6)→90/10(5,0)

скорость потока: 0,4 мл/мин

детектирование: ESI (режим положительных ионов)

инжектирование: 0,1-5 мкл

[0411]

Результаты исследования для экспериментального примера 6 приведены в таблицах 85-102. В таблицах "S.D". означает стандартное отклонение. Когда липосомный препарат с капсулированным соединением примера 1, примера 2, примера 3, примера 4, примера 5, примера 6 или примера 11 вводили внутривенно, он удерживался в крови лучше, чем соответствующий раствор препарата. С другой стороны, когда вводили липосомный

препарат с капсулированным соединением сравнительного примера 6, он удерживался в крови не лучше, чем раствор препарата сравнительного примера 6.

[0412]

Рассмотрение этих результатов исследования, а также результатов исследования для экспериментального примера 1 и экспериментального примера 3 показывает, что можно ожидать, что группа соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образует активную форму у людей, а также у мышей и таким образом предполагается, что это расширит применение алвоцидиба, которое ограничивает его применение в качестве липосомного препарата, и это является весьма полезным.

[0413]

[Таблица 85]

Раствор препарата, содержащего соединение примера 1

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 1 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время				
0,083 ч	839	235	108	25,3
0,25 ч	384	56,3	157	34,9
0,50 ч	147	35,6	161	7,64
1 ч	77,6	26,9	126	13,8
2 ч	19,4	1,78	54,3	13,3
6 ч	11,9	2,38	48,4	4,56
24 ч	<6,02	-	<8,54	-

[0414]

[Таблица 86]

Липосомы с капсулированным соединением примера 1

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 1 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время				
0,083 ч	99600	3070	67,1	2,96
0,25 ч	105100	8670	62,7	6,87
0,50 ч	85100	2630	48,3	5
1 ч	91600	14400	42,5	6,29

6 ч	45900	3040	25,7	1,21
24 ч	16700	3950	19,5	2,89
48 ч	4670	782	<15,7	-
72 ч	1130	231	<15,7	-

[0415]

[Таблица 87]

Липосомы с капсулированным соединением примера 1 (липосомный препарат В)

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 1 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время				
0,083 ч	111500	20200	124	13,5
0,25 ч	123600	13400	120	21,7
0,50 ч	84200	12100	75,4	4,97
1 ч	72100	59600	76,6	7,75
6 ч	56100	15300	55,1	14,4
24 ч	23000	1270	30,4	8,44
48 ч	6170	1680	<15,7	-
72 ч	2570	864	<15,7	-

[0416]

[Таблица 88]

Раствор препарата, содержащий соединение примера 2

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 2 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время				
0,083 ч	1490	25,2	4,78	0,902
0,25 ч	510	51,2	6,25	1,45
0,50 ч	147	16,1	5,73	0,376
1 ч	94,4	3,43	4,67	1,13
2 ч	46,7	25	2,59	0,287
6 ч	17,9	2,63	2,05	0,339
24 ч	5,29	0,556	<1,57	-

[0417]

[Таблица 89]

Липосомы с капсулированным соединением примера 2

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 2 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
0,083 ч	110800	3880	62,7	3,42
0,25 ч	101800	7120	49,9	4,12
0,50 ч	80400	4160	39,5	8,37
1 ч	95000	4050	41,2	4,67
6 ч	45200	7480	24,9	3,1
24 ч	16300	2020	17	0,651
48 ч	2280	221	<15,7	-
72 ч	830	216	<15,7	-

[0418]

[Таблица 90]

Раствор препарата, содержащий соединение примера 3

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 3 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
0,083 ч	649	180	93,3	20,9
0,25 ч	<113	-	96	6,44
0,50 ч	<113	-	96,1	13,8
1 ч	<113	-	82,8	6,45
2 ч	<113	-	51,1	11,1
6 ч	<113	-	37,3	7,18
24 ч	<113	-	<15,7	-

[0419]

[Таблица 91]

Липосомы с капсулированным соединением примера 3

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 3 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
0,083 ч	66600	10100	48,3	8,6
0,25 ч	76200	11200	43,8	15,3
0,50 ч	63900	3500	33	4,26
1 ч	73600	3740	35	6,24
6 ч	28900	3940	<15,7	-
24 ч	13600	3650	<15,7	-
48 ч	3030	350	<15,7	-
72 ч	636	500	<15,7	-

[0420]

[Таблица 92]

Раствор препарата, содержащий соединение примера 4

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 4 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
0,083 ч	661	284	59,2	14,8
0,25 ч	<113	-	83,2	9,76
0,50 ч	<113	-	67,8	4,14
1 ч	<113	-	79,5	5,75
2 ч	<113	-	43,9	7,52
6 ч	<113	-	29,1	8,75
24 ч	<113	-	<15,7	-

[0421]

[Таблица 93]

Липосомы с капсулированным соединением примера 4

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 4 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
--	--	--	---	--

Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
0,083 ч	68700	7090	29	6,92
0,25 ч	83000	7210	32,7	7,86
0,50 ч	69300	3030	32,9	1,89
1 ч	62800	5090	20,1	4,47
6 ч	29600	3460	<15,7	-
24 ч	11300	200	<15,7	-
48 ч	2700	921	<15,7	-
72 ч	606	232	<15,7	-

[0422]

[Таблица 94]

Раствор препарата, содержащий соединение примера 5

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 5 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
0,083 ч	1400	180	118	36,7
0,25 ч	476	98,2	204	17,2
0,50 ч	241	36	224	15,1
1 ч	72,1	17,2	152	40,1
2 ч	36,2	1,45	99,6	15,2
6 ч	16,5	1,67	59,4	11,8
24 ч	<5,87	-	<8,54	-

[0423]

[Таблица 95]

Липосомы с капсулированным соединением примера 5

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 5 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
0,083 ч	102000	18600	220	52
0,25 ч	94800	36400	195	68,9

0,50 ч	89100	14600	157	11,9
1 ч	80600	4780	142	14,8
6 ч	41400	7740	77	10,2
24 ч	10300	1420	44,6	4,31
48 ч	2740	1750	<15,7	-
72 ч	<1080	-	<15,7	-

[0424]

[Таблица 96]

Раствор препарата, содержащий соединение примера 6

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 6 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение
0,083 ч	729	364	109	44,4
0,25 ч	224	35,5	144	9,61
0,50 ч	98,7	14,9	125	58,3
1 ч	38,3	8,55	66,9	6,25
2 ч	19,9	1,75	67	9,31
6 ч	8,28	1,24	39,4	13,3
24 ч	<3,6	-	<15,7	-

[0425]

[Таблица 97]

Липосомы с капсулированным соединением примера 6

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 6 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	Прошедшее время	среднее значение	S.D.	среднее значение
0,083 ч	110100	11700	161	34,7
0,25 ч	100200	8350	163	31,2
0,50 ч	95800	14200	143	27,2
1 ч	82300	8370	112	5,29
6 ч	43600	3270	77	3,2
24 ч	6450	1640	30,3	8,43

48 ч	375	50,1	<15,7	-
72 ч	<108	-	<15,7	-

[0426]

[Таблица 98]

Раствор препарата, содержащий соединение примера 11

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 11 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время				
0,083 ч	497	99,3	175	50,3
0,25 ч	<107	-	278	33,7
0,50 ч	<107	-	214	18
1 ч	<107	-	142	15,7
2 ч	<107	-	104	14,8
6 ч	<107	-	45,5	3,72
24 ч	<107	-	<15,7	-

[0427]

[Таблица 99]

Липосомы с капсулированным соединением примера 11

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Пример 11 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время				
0,083 ч	65700	19900	124	36,5
0,25 ч	92400	7430	146	20,6
0,50 ч	36100	14600	83	32,5
1 ч	69300	7190	58	21,8
6 ч	28600	2570	26,4	4,33
24 ч	11700	1580	<15,7	-
48 ч	2110	258	<15,7	-
72 ч	541	321	<15,7	-

[0428]

[Таблица 100]

## Раствор препарата, содержащий соединение сравнительного примера 6

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Сравнительный пример 6 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время				
0,083 ч	2200	276	206	32
0,25 ч	1100	261	255	44,7
0,50 ч	493	44,5	236	28,8
1 ч	178	52,6	144	17,2
2 ч	17,4	3,63	86,1	14,2
6 ч	<4,59	-	43,8	16,2
24 ч	<4,59	-	<15,7	-

[0429]

[Таблица 101]

## Липосомы с капсулированным соединением сравнительного примера 6

1,0 мг/кг (превращение алвоцидиба) i.v. введение	Сравнительный пример 6 концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)		Алвоцидиб концентрация соединения (10 <sup>-9</sup> моль/л)	
	среднее значение	S.D.	среднее значение	S.D.
Прошедшее время				
0,083 ч	2700	11,5	111	4,73
0,25 ч	1160	245	168	3,06
0,50 ч	688	193	159	27,3
1 ч	105	64,9	79,6	13,6
6 ч	<4,59	-	45,3	14
24 ч	<4,59	-	<15,7	-
48 ч	<4,59	-	<15,7	-
72 ч	<4,59	-	<15,7	-

[0430]

[Таблица 102]

## Фармакокинетические параметры

Соединение	Период полувыведения (ч)	AUC <sub>0-t</sub> (нмоль.ч/л)
Раствор препарата примера 1	2,3	412

Липосомы с капсулированным соединением примера 1	12,4	1230000
Раствор препарата примера 2	7,8	823
Липосомы с капсулированным соединением примера 2	10,2	1140000
Раствор препарата примера 3	NA	54,1
Липосомы с капсулированным соединением примера 3	10,8	879000
Раствор препарата примера 4	NA	55,1
Липосомы с капсулированным соединением примера 4	11,4	811000
Раствор препарата примера 5	2,6	606
Липосомы с капсулированным соединением примера 5	10,8	924000
Раствор препарата примера 6	2,5	305
Липосомы с капсулированным соединением примера 6	6,1	802000
Раствор препарата примера 11	NA	NA
Липосомы с капсулированным соединением примера 11	11,3	792000
Раствор препарата сравнительного примера 6	0,3	896
Липосомы с капсулированным соединением сравнительного примера 6	0,2	965

[0431]

Экспериментальный пример 7. Исследование эффективности лекарственного средства с использованием обладающих опухолью мышей, которым трансплантированы клетки ЕМТ6

Липосомный препарат, содержащий капсулированное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, использовали для лечения и исследовали его противоопухолевое воздействие.

[0432]

Липосомные препараты получали следующим образом. Липосомы, капсулирующие соединения примера 3 и примера 4, получали таким же образом, как в экспериментальном примере 4 соответственно. Наружный раствор липосом заменяли на 10 мМ тартратный

буферный раствор/10% раствор сахарозы (рН 4) с использованием колонки Sephadex G-25 (PD-10, производства фирмы GE Healthcare), затем концентрировали с помощью фильтра для ультрафильтрации (AmiconUltra, 100K, 15 мл, производства фирмы Merck) и фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм.

[0433]

Клетки EMT6 (ATCC) внутрикожно трансплантировали мышам BALB/c в возрасте 5 недель (BALB/cAnNCrlCrIj, самки, Charles River, Japan) в брюшную область по  $5 \times 10^5$  клеток/мышь. После подтверждения приживания клеток EMT6 через 5 дней после трансплантации мышей делили на группы на основании диаметра опухоли и массы тела и капсулированные липосомные препараты примера 3 и примера 4 вводили через хвостовую вену в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг два раза в неделю соответственно. Объем опухоли периодически измеряли от начала введения и рассчитывали уменьшение объема опухоли вследствие введения соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующей формуле с использованием короткого и длинного диаметров опухоли, измеренных электронным штангенциркулем (Mitutoyo). Для сравнения в этом исследовании использовали раствор "пустых" липосом, полученный таким же образом, как в экспериментальном примере 1.

[0434]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]= $0,5 \times (\text{короткий диаметр [мм]}^2 \times \text{длинный диаметр [мм]})$

[0435]

Противоопухолевое воздействие определяли путем сопоставления данных для контрольной группы, которой вводили раствор "пустых" липосом, и группы, которой вводили соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и Т/С рассчитывали по следующей формуле.

[0436]

Т/С (%)=(Объем опухоли в конце введения для группы, которой вводили соединение, предлагаемое в настоящем изобретении - объем опухоли в начале введения для группы, которой вводили соединение, предлагаемое в настоящем изобретении)/(объем опухоли в конце введения для контрольной группы - объем опухоли в начале введения для контрольной группы)×100

[0437]

В таблице 103 приведены значения Т/С (%) для обладающих опухолью мышей, которым трансплантировали клетки EMT6, для каждой дозы и периода введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Липосомные препараты, содержащие капсулированное соединение примера 3 и примера 4, значительно подавляли увеличение объема опухоли.

[0438]

[Таблица 103]

	Доза (мг/кг) (превращение алвоцидиба)	Период введения (дни)	Режим (время/недели)	T/C (%)
Липосомы с капсулированным соединением примера 3	25	10	2	26
Липосомы с капсулированным соединением примера 3	50	10	2	28
Липосомы с капсулированным соединением примера 4	25	10	2	28
Липосомы с капсулированным соединением примера 4	50	10	2	47

[0439]

Экспериментальный пример 8. Исследование эффективности лекарственного средства с использованием обладающих опухолью мышей, которым трансплантированы клетки A673

Липосомный препарат, содержащий капсулированное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, использовали для лечения и исследовали его противоопухолевое воздействие и потерю массы.

[0440]

Липосомные препараты получали следующим образом. Липосомы, капсулирующие соединения примера 1, примера 2, примера 5 и примера 6 получали таким же образом, как в экспериментальном примере 4 соответственно. Наружный раствор липосом заменяли на 10 мМ тарtratный буферный раствор/10% раствор сахарозы (pH4,0) с использованием контейнера для диализа (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, производства фирмы Thermo Scientific), затем фильтровали через мембранный фильтр с отверстиями размером 0,22 мкм.

[0441]

Клетки A673 (ATCC) внутрикожно трансплантировали мышам BALB/c в возрасте 5 недель (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River, Japan) в брюшную область по  $3 \times 10^6$

клеток/мышь. После подтверждения приживления клеток А673 через 6 дней после трансплантации мышей делили на группы на основании диаметра опухоли и массы тела и капсулированные липосомные препараты примера 1, примера 2, примера 5 и примера 6 вводили через хвостовую вену в дозе 50 мг/кг два раза в неделю соответственно. Если потеря массы, равная 10% или более, наблюдалась для группы, которой вводили соединение, по сравнению с началом введения, введение прекращали или проводили в дозе, равной 37,5 мг/кг. Объем опухоли периодически измеряли от начала введения и рассчитывали уменьшение объема опухоли вследствие введения соединения. Объем опухоли рассчитывали по следующей формуле с использованием короткого и длинного диаметров опухоли, измеренных электронным штангенциркулем (Mitutoyo). Для сравнения в этом исследовании использовали раствор "пустых" липосом, полученный таким же образом, как в экспериментальном примере 1 использовали.

[0442]

Объем опухоли [мм<sup>3</sup>]=0,5×(короткий диаметр [мм])<sup>2</sup>×длинный диаметр [мм]

[0443]

Противоопухолевое воздействие определяли путем сопоставления данных для контрольной группы, которой вводили раствор "пустых" липосом, и группы, которой вводили соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и Т/С рассчитывали по следующей формуле.

[0444]

Т/С (%)=(Объем опухоли в конце введения для группы, которой вводили соединение, предлагаемое в настоящем изобретении - объем опухоли в начале введения для группы, которой вводили соединение, предлагаемое в настоящем изобретении)/(объем опухоли в конце введения для контрольной группы - объем опухоли в начале введения для контрольной группы)×100

[0445]

В таблице 104 приведены значения Т/С (%) и наличие или отсутствие потери массы, равной 10% или более, сопоставляли с данными для начала введения обладающим опухолью мышам, которым трансплантированы клетки А673, для каждого периода введения, дозы и режима введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Липосомные препараты, содержащие капсулированное соединение примера 1, примера 2, примера 5 и примера 6, подавляли увеличение объема опухоли. Из них липосомные препараты, содержащие капсулированное соединение примера 1 и примера 2, подавляли увеличение объема опухоли без потери массы. В частности, липосомный препарат, содержащий капсулированное соединение примера 1, значительно подавлял увеличение объема опухоли без потери массы.

[0446]

[Таблица 104]

	Период введения (дни)	Доза (превращение алвоцидиба), режим введения	T/C (%)	Потеря массы
Липосомы с капсулированным соединением примера 1	13	50 мг/кг×4 (два раза в неделю)	33	не наблюдалась
Липосомы с капсулированным соединением примера 2	13	50 мг/кг×4 (два раза в неделю)	51	не наблюдалась
Липосомы с капсулированным соединением примера 5	13	50 мг/кг, одна доза (выдерживание после одного введения)	67	наблюдалась
Липосомы с капсулированным соединением примера 6	13	50 мг/кг×1, 37,5 мг/кг×2	58	наблюдалась

[0447]

Настоящее изобретение относится к пролекарствам алвоцидиба. При попытке капсулировать алвоцидиб в липосомы авторы настоящего изобретения столкнулись с затруднением, состоящим в том, что алвоцидиб неожиданно немедленно высвобождался из липосом. Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования в попытке преодоления указанного выше затруднения и установили, что соединения формулы (1), формулы (1'), формулы (1A) и формулы (1A') могут решить преодолеть указанное выше затруднение, и, в частности, соединения, описываемые формулой (1A) или формулой (1A'), оказывают исключительные и разнородные воздействия, т. е. они обладают превосходной противоопухолевой активностью и не вызывают потерю массы в качестве побочного эффекта. Эти данные привели к завершению настоящего изобретения.

[0448]

В частности, авторы настоящего изобретения установили, что, в частности, группы соединений, описываемых формулой (1A) или формулой (1A'), стабильны в кислой среде, но быстро разлагаются в нейтральной среде, и поэтому они оказываются весьма эффективными, как фармацевтический препарат, т.е. стабильны при хранении и могут быстро разлагаться и превращаться в алвоцидиб в крови. Соединения, описанные в Патентных документах 2 или 3, были нестабильны в буферном растворе при pH 5 и не

превращались в активированную форму при pH 7,4, и указанные выше исключительные воздействия не наблюдались для этих соединений (экспериментальный пример 1). Соединение, описанное в Патентном документе 3, нестабильно в растворах. С другой стороны, в частности, группы соединений, описываемых формулой (1A) или формулой (1A'), были стабильны в растворе (экспериментальный пример 2).

[0449]

В частности, группы соединений, описываемых формулой (1A) или формулой (1A'), быстро превращались в алвоцидиб в плазме человека и мышей без различий между соединениями (экспериментальный пример 3). С другой стороны, соединение, описанное в Патентном документе 2, эффективно не превращалось в активированную форму в плазме человека.

[0450]

В частности, группы соединений, описываемых формулой (1A) или формулой (1A'), эффективно капсулировались в липосомы (экспериментальный пример 4), липосомные препараты были стабильны (экспериментальный пример 5) и хорошо удерживались в крови (экспериментальный пример 6). С другой стороны, соединение, описанное в Патентном документе 2, было нестабильно в липосомном препарате.

[0451]

В частности, липосомные препараты групп соединений, описываемых формулой (1A) или формулой (1A'), обладали исключительно эффективным воздействием, т.е. они значительно подавляли увеличение объема опухоли в модели на мышах *in vivo* (экспериментальные примеры 7 и 8). Из соединений, описываемых формулой (1A) или формулой (1A'), соединения примеров 1 и 2 обладали исключительно эффективными и разнородными воздействиями, т.е. они значительно подавляли увеличение объема опухоли без потери массы в модели на мышах *in vivo* (экспериментальный пример 8), что привело к завершению настоящего изобретения.

[0452]

Настоящее изобретение обеспечивает введение в течение относительно небольшого периода времени, а не непрерывное в течение длительного периода времени, что весьма затруднительно для пациентов, и можно ожидать, что будет оказываться значительное противораковое воздействие при уменьшении побочных эффектов.

[0453]

Как показано выше, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают исключительными противоопухолевыми воздействиями.

[0454]

(Примечание)

Как отмечено выше, хотя настоящее изобретение проиллюстрировано с использованием предпочтительных вариантов осуществления, следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется только формулой изобретения. По настоящей заявке испрашивается приоритет по заявке Японии № 2021-135603 (поданной 23 августа

2021 г.) и ее содержание во всей своей полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Следует понимать, что патенты, заявки ан патенты, научная литература и другие документы, цитированные в настоящем изобретении, следует включить в настоящее изобретение в качестве ссылки в такой же степени, как если бы их содержание было специально включено в настоящее изобретение.

[Промышленное применение]

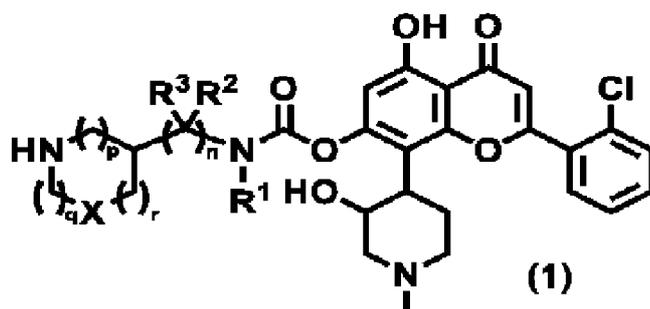
[0455]

Фармацевтическая композиция, содержащая пролекарство алвоцидиба, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат или сольват, весьма эффективно превращается в алвоцидиб, обладает стабильностью при хранении, эффективностью капсулирования в липосомы, и удерживанием в крови за счет включения в алвоцидиб боковой цепи, обладающей особой структурой. Кроме того, лекарственное средство, высвобождающееся из липосом, быстро превращается в алвоцидиб, тем самым проявляя свою медицинскую эффективность. Поэтому, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, весьма полезно, поскольку оно может расширить применение алвоцидиба, использование которого в качестве липосомного препарата ограничено, вследствие быстрого высвобождения из липосом.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, описываемое формулой (1):

[Химическая формула 1]



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$R^1$  означает необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу,

$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу,

$X$  означает  $CH_2$  или атом кислорода,

$n$  равно 1 или 2,

$p$  равно 0, 1 или 2,

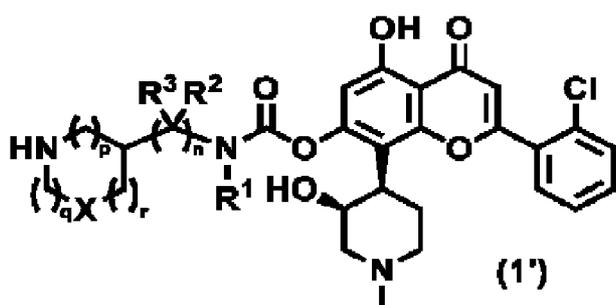
$q$  равно 1 или 2 и

$r$  равно 0, 1 или 2,

где, если  $X$  означает атом кислорода,  $q$  равно 2.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) означает следующую структуру, описываемую формулой (1'):

[Химическая формула 2]



3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где необязательно замещенные  $C_{1-6}$  алкильные группы в  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  все независимо означают  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих:

(1) атом галогена,

(2) гидроксигруппа,

(3) карбоксигруппа,

- (4) группа сульфиновой кислоты,
- (5) группа сульфоновой кислоты,
- (6) группа фосфорной кислоты,
- (7) необязательно замещенная  $C_{3-8}$  циклоалкильная группа,
- (8) необязательно замещенная  $C_{6-10}$  арильная группа,
- (9) необязательно замещенная 5-10-членная гетероарильная группа,
- (10) необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,
- (11) необязательно замещенная  $C_{3-10}$  циклоалкоксигруппа,
- (12) необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильная группа,
- (13) необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкилкарбонильная группа,
- (14) необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа,

- (15)  $-NR^4R^5$ ,
- (16)  $-CO_2R^4$ ,
- (17) гуанидиновая группа,
- (18)  $-CONR^4R^5$ ,
- (19)  $-SO_2R^4$ ,
- (20)  $-SO_2NR^4R^5$ , и
- (21) цианогруппа,

где заместителями в (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13) и (14) являются группы, которые необязательно замещены с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (a) атом галогена,
- (b) гидроксигруппа,
- (c)  $C_{1-6}$  алкильная группа,
- (d)  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,
- (e) цианогруппа,
- (f) карбоксигруппа,
- (g) группа сульфиновой кислоты,
- (h) группа сульфоновой кислоты,
- (i) группа фосфорной кислоты,
- (j)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильная группа,
- (k)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильная группа,
- (l)  $-NR^4R^5$ ,
- (m)  $-CO_2R^4$ ,
- (n) гуанидиновая группа,
- (o)  $-CONR^4R^5$ ,
- (p)  $-SO_2R^4$ , и
- (q)  $-SO_2NR^4R^5$ , и

$R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или разными и означают атомы водорода или  $C_{1-10}$  алкильные группы, которые необязательно замещены с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из следующих: атом галогена и карбоксигруппа, где  $R^4$  и  $R^5$ , если оба означают  $C_{1-10}$  алкильные группы, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать 3-10-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-3, где необязательно замещенные  $C_{1-6}$  алкильные группы в  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  все независимо означают  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 5 одинаковых или разных заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (1) атом галогена,
- (2) гидроксигруппа,
- (3) карбоксигруппа,
- (4) группа сульфиновой кислоты,
- (5) группа сульфоновой кислоты,
- (6) группа фосфорной кислоты
- (7)  $C_{6-10}$  арильная группа,
- (8)  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,
- (9)  $-NR^4R^5$ ,
- (10)  $-CO_2R^4$ ,
- (11)  $-CONR^4R^5$ ,
- (12)  $-SO_2R^4$ , и
- (13)  $-SO_2NR^4R^5$ ,

где  $R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или разными и означают атомы водорода или  $C_{1-10}$  алкильные группы, которые необязательно замещены с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из следующих: атом галогена и карбоксигруппа, где  $R^4$  и  $R^5$ , если оба означают  $C_{1-10}$  алкильные группы, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать 3-10-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-4, где  $r$  равно 0 или 1.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-5, где  $r$  равно 0.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-6, где  $q$  равно 1.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-7, где  $g$  равно 2.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-8, где  $n$  равно 1.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-9, где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, каждый независимо означает

(1) атом водорода или

(2)  $C_{1-6}$  алкильную группу, которая необязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-10, где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, каждый независимо означает

(1) атом водорода или

(2)  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

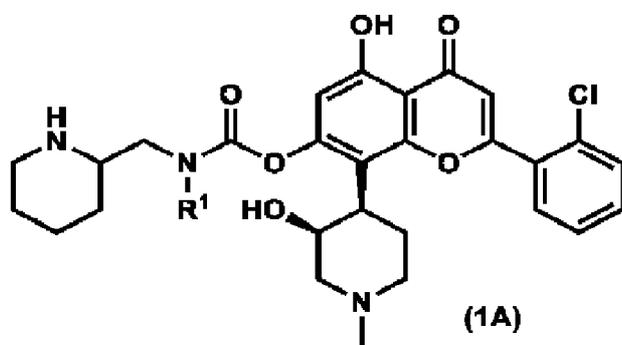
12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-11, где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или разными, все независимо означают атом водорода или  $C_{1-3}$  алкильную группу.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-12, где  $R^2$  и  $R^3$  означают атомы водорода.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-13, где X означает  $CH_2$ .

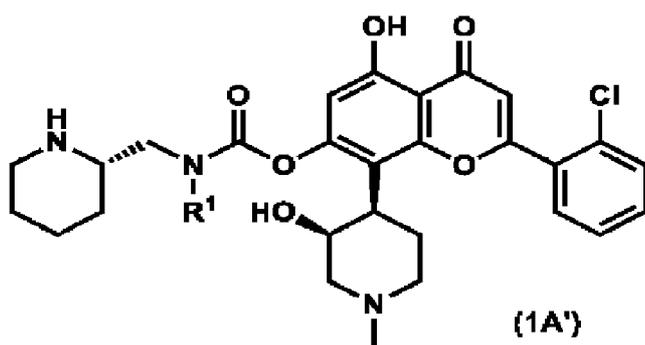
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, где формула (1) означает следующую структуру, описываемую формулой (1A):

[Химическая формула 3]



16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 15, где формула (1A) означает следующую структуру, описываемую формулой (1A'):

[Химическая формула 4]



17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-16, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу, которая обязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, заместитель независимо выбран из группы, состоящей из следующих: атом галогена,  $C_{6-10}$  арильная группа, гидроксигруппа, карбоксигруппа, группа сульфоновой кислоты, группа сульфиновой кислоты, группа фосфорной кислоты,  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,  $-NR^4R^5$ ,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^4R^5$ ,  $-SO_2R^4$ , и  $-SO_2NR^4R^5$ .

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-17, где  $R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или разными и означают атомы водорода или  $C_{1-6}$  алкильные группы, которые обязательно замещены с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из следующих: атом фтора и карбоксигруппа, где  $R^4$  и  $R^5$ , если оба означают  $C_{1-6}$  алкильные группы, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать 3-8-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-18, где  $R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или разными и означают атомы водорода или  $C_{1-6}$  алкильные группы.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-19, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу, которая обязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, заместитель независимо выбран из группы, состоящей из следующих: атом галогена, фенильная группа,  $C_{1-6}$  алкоксигруппа и  $-CO_2R^4$ .

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-20, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу, которая обязательно замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных заместителей, каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из следующих: атом фтора и  $C_{1-6}$  алкоксигруппа.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-21, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу, обязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов фтора.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-22, где  $R^1$  означает  $C_{1-6}$  алкильную группу.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-23, где  $R^1$  означает метильную группу, этильную группу или пропильную группу.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-24, где  $R^1$  означает этильную группу.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, которое выбрано из числа следующих соединений:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4H-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил} карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4H-1-бензопиран-7-илэтил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил} карбамат,



27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1, 2, 15 и 16, выбранное из числа следующих соединений:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил]пропилкарбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил]пропан-2-илкарбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил (2-фторэтил)[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил (2-метоксиэтил)[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил](3,3,3-трифторпропил)карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил [(пиперидин-2-ил)метил](4,4,4-трифторбутил)карбамат, и

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илбензил[(пиперидин-2-ил)метил]карбамат.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1, 2, 15 и 16, выбранное из числа следующих соединений:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илметил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат,

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил {[ (2S)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат, и

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-ил {[ (2R)-пиперидин-2-ил]метил}пропилкарбамат.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1, 2, 15 и 16, выбранное из числа следующих соединений:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат, и

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2R)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1, 2, 15 и 16, выбранное из следующего соединения:

2-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил]-4-оксо-4Н-1-бензопиран-7-илэтил{[(2S)-пиперидин-2-ил]метил}карбамат.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-30.

32. Липосома, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-30.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая капсулированное в липосомы соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-30 или липосомы по п. 32.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, где липосома содержит

(1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-30, и

(2) фосфолипид.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, где фосфолипидом является один фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из следующих: фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидная кислота, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, сфингомиелин, лецитин сои, лецитин яичного желтка, гидрированный лецитин яичного желтка и гидрированный лецитин сои, или комбинация двух или большего количества из них.

36. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 33-35, где липосома дополнительно содержит стерин.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, где стерин является холестерин.

38. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 33-37, где липосома дополнительно содержит модифицированный полимером липид.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, где полимерным фрагментом модифицированного полимером липида является полиэтиленгликоль,

полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон.

40. Фармацевтическая композиция по п. 38 или 39, где липидным фрагментом модифицированного полимером липида является фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин.

41. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 33-40, где липосома дополнительно содержит добавку, выбранную из группы, состоящей из следующих: неорганическая кислота, соль неорганической кислоты, органическая кислота, соль органической кислоты, сахарид, буфер, антиоксидант, и полимер.

42. Терапевтическое средство и/или профилактическое средство для рака, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-30 в качестве активного ингредиента.

43. Терапевтическое средство и/или профилактическое средство по п. 42, где раком является по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из следующих: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмоцитома, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, тимома/карцинома тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

44. Способ лечения и/или предупреждения рака у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту терапевтически и/или профилактически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-30, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 31 и 33-41, или липосомы по п. 32, или терапевтического средства и/или профилактического средства по любому из п.п. 42-43.

45. Способ по п. 44, где раком является по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из следующих: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмоцитома, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы,

мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, тимома/карцинома тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

46. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-30, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 31 и 33-41, или липосомы по п. 32, или терапевтического средства и/или профилактического средства по любому из п.п. 42-43 для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики рака.

47. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, или липосомы, или терапевтического средства и/или профилактического средства по п. 46, где раком является по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из следующих: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмцитомы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, тимома/карцинома тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

48. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-30, или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 31 и 33-41, или липосомы по п. 32, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из п.п. 42-43 для применения для лечения и/или профилактики рака.

49. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, или липосома, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по п. 48, где раком является по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из следующих: острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, злокачественная лимфома, плазмцитомы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, опухоль головного мозга, рак

головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, тимома/карцинома тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, печеночно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, желудочно-кишечная стромальная опухоль, хориокарцинома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, уротелиальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, тестикулярная опухоль, тестикулярная герминома, герминома яичников, опухоль Вильмса, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, саркома Юинга и саркома мягкой ткани.

50. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-30, или липосомы по п. 32, или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 31 и 33-41, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из п.п. 42-43, для лечения рака при одновременном приеме с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующим лекарственным средством является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, которое ингибирует фактор роста клеток или действие его рецептора.

51. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-30, или фармацевтическая композиция, содержащая липосомы по п. 32, или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 31 и 33-41, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из п.п. 42-43, представляющее собой комбинацию с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующим лекарственным средством является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, которое ингибирует фактор роста клеток и действие его рецептора.

52. Комбинация соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-30, или липосомы по п. 32, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 31 и 33-41, или терапевтического средства и/или профилактического средства по любому из п.п. 42-43 с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующим лекарственным средством является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, которое ингибирует фактор роста клеток и действие его рецептора.

53. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-30, или липосомы по п. 32, или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 31 и 33-41, или терапевтическое средство и/или профилактическое средство по любому из п.п. 42-43, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, или липосому, или терапевтическое средство и/или профилактическое

средство вводят в комбинации с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, и где сопутствующим лекарственным средством является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: средство гормональной терапии, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство и средство, которое ингибирует фактор роста клеток и действие его рецептора.

По доверенности