

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491648 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.16(22) Дата подачи заявки
2022.12.23

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/28 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ 1Н-ПИРАЗОЛ-3-АМИНА, ИМЕЮЩЕЕ БИЦИКЛИЧЕСКУЮ ОСНОВНУЮ ЦЕПЬ

(31) 2021-210843; 2022-087175

(32) 2021.12.24; 2022.05.27

(33) JP

(86) PCT/JP2022/047583

(87) WO 2023/120696 2023.06.29

(71) Заявитель:

СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

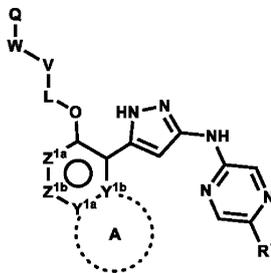
(72) Изобретатель:

Камиока Сейдзи, Хаяси Кенто, Бан
Хитоси, Симادا Наоаки, Мацуока
Мамото, Хиросе Вагару (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложено соединение, которое проявляет противораковое действие на основе ингибирования киназы контрольной точки 1 (СНК1). Было обнаружено, что соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль обладает мощным ингибирующим действием против СНК1 и тем самым демонстрирует превосходное противоопухолевое действие, что завершило настоящее изобретение:



где R¹, L, V, W, Q, кольцо A, Y^{1a}, Y^{1b}, Z^{1a} и Z^{1b} такие, как определены в описании.

A1

202491648

202491648

A1

ИЗМЕНЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581514EA/55

ПРОИЗВОДНОЕ 1Н-ПИРАЗОЛ-3-АМИНА, ИМЕЮЩЕЕ БИЦИКЛИЧЕСКУЮ ОСНОВНУЮ ЦЕПЬ

[Область техники]

[0001]

Настоящее изобретение относится к производному 1Н-пиразол-3-амина, имеющему бициклическую основную цепь, которое можно использовать в качестве лекарственного средства для ингибирования киназы 1 контрольной точки (CHK1) для лечения или профилактики рака, характеризующегося нарушением репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), сегрегации хромосом или деления клеток, и его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции, содержащей его, липосоме включающей его и терапевтическому агенту или профилактическому агенту для патологических состояний, ассоциированных с CHK1, содержащему композицию или липосому.

[Уровень техники]

[0002]

CHK1 представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, расположенную ниже ATR в сигнальном пути контрольной точки повреждения ДНК во время клеточного цикла. У млекопитающих, CHK1 ATR-зависимо фосфорилируется в ответ на повреждение ДНК, вызванное ионизирующим излучением или подобным, или стресс репликации ДНК из-за чрезмерного роста клеток или нестабильности генома в раковых клетках или подобные (не патентная литература 1-5). Благодаря такому фосфорилированию, которое активирует CHK1, CHK1 фосфорилирует CDC25A, и ингибируется дефосфорилирование циклина E/CDK2 с помощью CDC25A, и прекращается переход из S-фазы. CHK1 также фосфорилирует CDC25C, и ингибируется дефосфорилирование циклина B/CDK1 с помощью CDC25C, и прекращается переход из фазы G2M. В любом случае, регуляция активности CDK вызывает прекращение клеточного цикла и затруднение деления клеток при наличии повреждения ДНК, что способствует репарации повреждения ДНК. В раковой клетке, ингибирование CHK1 подавляет функцию контрольной точки повреждения ДНК в клеточном цикле, индуцируя дефицит репарации ДНК, неконтролируемый синтез ДНК и т. д. при наличии повреждения ДНК, что приводит к индукции фрагментации ДНК, неудаче репликации и гибели клеток (патентная литература 1-2).

[0003]

Были описаны различные ингибиторы CHK1 (патентная литература 1-4).

[Список цитированной литературы]

[Патентная литература]

[0004]

[PTL 1]

WO 2010/077758

[PTL 2]

WO 2012/064548

[PTL 3]

WO 2017/132928

[PTL 4]

WO 2021/043208

[Не патентная литература]

[0005]

[NPL 1]

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

[NPL 2]

Benada J and Macurek L, Biomolecules, 5:1912-1937 (2015)

[NPL 3]

King C, Mol Cancer Ther, 14(9):2004-2013 (2015)

[NPL 4]

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

[NPL 5]

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

[NPL 6]

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

[Сущность изобретения]

[Решение проблемы]

[0006]

Настоящее изобретение предлагает соединение, которое оказывает противораковое действие, основанное на ингибировании СНК1. Предпочтительно, настоящее изобретение предлагает соединение, имеющее определенное отличие между концентрацией соединения, которое подавляет рост раковых клеток, экспрессирующих СНК1, и концентрацией соединения, которое подавляет ток hERG, причем соединение имеет определенную разницу между концентрацией соединения, которое подавляет ингибирующую активность СНК1, и концентрацией соединения, которое вызывает токсичность для гемоцитов, и/или соединения, которое инкапсулировано в липосому и высвобождается пролонгированным образом из липосомы. В частности, предложен противоопухолевый агент с высоким терапевтическим эффектом при уменьшенных побочных эффектах.

[0007]

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования в попытке решить вышеупомянутую проблему и обнаружили, что следующее соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль (далее также называемое «соединением настоящего изобретения») обладает сильным ингибирующим действием против СНК1 и, таким образом, демонстрирует превосходное противоопухолевое действие, что привело к завершению настоящего изобретения.

[0008]

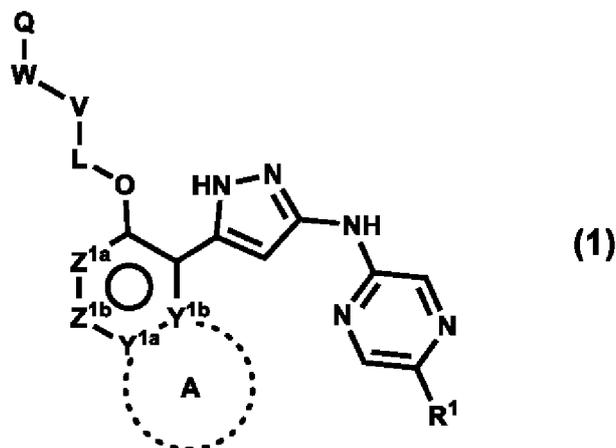
Соответственно, настоящее изобретение заключается в следующем.

[0009]

[Пункт 1]

Соединение, представленное

[Химическая формула 9]



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

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

R^2 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил,

R^4 , R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, где когда R^4 и R^5 присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен,

Y^{1a} и Y^{1b} каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

Z^{1a} представляет собой атом азота или CR^{7a} ,

Z^{1b} представляет собой атом азота или CR^{7b} ,

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, нитро, карбоксил, сульфоновую кислоту, фосфорную кислоту, $-OR^8$, $-SR^8$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-SO_2R^9$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-OCOR^9$, $-OCO_2R^9$, $-OCONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}COR^9$, $-NR^{12}CO_2R^9$, $-NR^{12}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^9$, $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$, необязательно

замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

R^8 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

R^9 представляет собой C_{1-6} алкил,

R^{10} , R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, где когда R^{11} и R^{12} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен,

Кольцо А представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкан, необязательно замещенный 6-10-членный арен, необязательно замещенный 4-10-членный ароматический гетероцикл или необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл,

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

V представляет собой одинарную связь, карбонил, тиокарбонил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенилен, необязательно замещенную 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу или $-C(=NR^{13})-$,

R^{13} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

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

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

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

[Пункт 2]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа, необязательно замещенный 6-10-членный арен, необязательно замещенный 4-10-членный ароматический гетероцикл, необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкан, необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенилен или необязательно замещенная 3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа в R^1 , R^{7a} , R^{7b} , R^{14} , Кольце А, L, V, и W каждый независимо необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из

группы, состоящей из

- (1) атома галогена,
- (2) гидроксильной группы,
- (3) C₆₋₁₀ арила,
- (4) 5-12-членного гетероарила,
- (5) C₁₋₆ алкила,
- (6) C₂₋₆ алкенила,
- (7) C₂₋₆ алкинила,
- (8) C₁₋₆ алкокси,
- (9) C₁₋₆ алкилтио
- (10) C₃₋₁₀ циклоалкила,
- (11) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (12) карбоксила,
- (13) -COR¹⁵,
- (14) -CO₂R¹⁵,
- (15) -CONR¹⁶R¹⁷,
- (16) -NR¹⁶R¹⁷,
- (17) -NR¹⁸COR¹⁵,
- (18) -NR¹⁸CO₂R¹⁵,
- (19) -NR¹⁸SO₂R¹⁵,
- (20) -NR¹⁸CONR¹⁶R¹⁷,
- (21) -NR¹⁸SO₂NR¹⁶R¹⁷,
- (22) -SO₂R¹⁵,
- (23) -SO₂NR¹⁶R¹⁷,
- (24) -OCOR¹⁵,
- (25) -OCO₂R¹⁵,
- (26) -OCONR¹⁶R¹⁷,
- (27) сульфоновой кислоты,
- (28) фосфорной кислоты,
- (29) циано, и
- (30) нитро,

где группы, представленные (3) C₆₋₁₀ арилом, (4) 5-12-членным гетероарилом, (5) C₁₋₆ алкилом, (6) C₂₋₆ алкенилом, (7) C₂₋₆ алкинилом, (8) C₁₋₆ алкокси, (9) C₁₋₆ алкилтио, (10) C₃₋₁₀ циклоалкилом и (11) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группой необязательно замещены 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из

- (a) атома галогена,
- (b) гидроксильной группы,
- (c) C₆₋₁₀ арила,
- (d) 5-12-членного гетероарила,

- (e) C₁₋₆ алкила,
- (f) C₂₋₆ алкенила,
- (g) C₂₋₆ алкинила,
- (h) C₁₋₆ алкокси,
- (i) C₃₋₁₀ циклоалкила,
- (j) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (k) карбоксила,
- (l) -COR¹⁵,
- (m) -CO₂R¹⁵,
- (n) -CONR¹⁶R¹⁷,
- (o) -NR¹⁶R¹⁷,
- (p) -NR¹⁸COR¹⁵,
- (q) -NR¹⁸SO₂R¹⁵,
- (r) -SO₂R¹⁵,
- (s) -SO₂NR¹⁶R¹⁷,
- (t) сульфоновой кислоты,
- (u) фосфорной кислоты,
- (v) циано, и
- (w) нитро,

R¹⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил, и если их несколько каждый является независимым,

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил, и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, и

R¹⁸ представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

[Пункт 3]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-2, где необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенилен, необязательно замещенный C₃₋₁₀ циклоалкил, необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа, необязательно замещенный 6-10-членный арен, необязательно замещенный 4-10-членный ароматический гетероцикл, необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкан, необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный C₃₋₁₀ циклоалкилен, необязательно замещенный C₃₋₁₀ циклоалкенилен или необязательно замещенная 3-10-членная двухвалентная насыщенная

гетероциклическая группа в R^1 , R^{7a} , R^{7b} , R^{14} , Кольце A, L, V, и W каждый независимо необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из

- (1) атома галогена,
- (2) гидроксильной группы,
- (3) C_{6-10} арила,
- (4) 5-12-членного гетероарила,
- (5) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена,
- (6) C_{2-6} алкенила,
- (7) C_{2-6} алкинила,
- (8) C_{1-6} алкокси,
- (9) C_{3-10} циклоалкила,
- (10) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (11) карбоксила,
- (12) $-COR^{15}$,
- (13) $-CO_2R^{15}$,
- (14) $-CONR^{16}R^{17}$,
- (15) $-NR^{16}R^{17}$,
- (16) $-SO_2R^{15}$,
- (17) $-SO_2NR^{16}R^{17}$,
- (18) сульфоновой кислоты,
- (19) фосфорной кислоты,
- (20) циано, и
- (21) нитро,

R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, и если их несколько, каждый является независимым, и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 4]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-3, где необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа, необязательно замещенный 6-10-членный арен, необязательно замещенный 4-10-членный ароматический гетероцикл, необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкан, необязательно замещенный 4-10-членный

неароматический гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенилен или необязательно замещенная 3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа в R^1 , R^{7a} , R^{7b} , R^{14} , Кольце A, L, V, и W каждый независимо необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из

- (1) атома галогена,
- (2) гидроксильной группы,
- (3) фенила,
- (4) 5-6-членного гетероарила,
- (5) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена,
- (6) C_{1-6} алкокси,
- (7) C_{3-7} циклоалкила,
- (8) 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (9) $-COR^{15}$,
- (10) $-CO_2R^{15}$,
- (11) $-CONR^{16}R^{17}$,
- (12) $-NR^{16}R^{17}$,
- (13) $-SO_2R^{15}$,
- (14) $-SO_2NR^{16}R^{17}$, и
- (15) циано,

R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, и если их несколько каждый является независимым, и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 5]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-OR^2$, $-CO_2R^3$, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу.

[Пункт 6]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-CO_2R^3$ или C_{1-6} алкил.

[Пункт 6A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или $-CO_2R^3$.

[Пункт 7]

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

[Пункт 8]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-OR^8$, $-CO_2R^9$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}COR^9$, C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), C_{3-10} циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), фенил (фенил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или 5-6-членный гетероарил (гетероарил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 9]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом галогена

-OR⁹,

C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

C₃₋₇ циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

3-7-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

фенил (фенил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

5-6-членный гетероарил (гетероарил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 10]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома,

C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

5-6-членный гетероарил (гетероарил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и

когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 11]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где

Кольцо А представляет собой

3-10-членный циклоалкан (циклоалкан необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

6-10-членный арен (арен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

4-10-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

4-10-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-CONR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 12]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где

Кольцо А представляет собой

3-10-членный циклоалкан (циклоалкан необязательно замещен 1-3 одинаковыми

или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

6-10-членный арен (арен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

4-10-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

4-10-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 13]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где

Кольцо А представляет собой

4-10-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

4-10-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 14]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-13, где

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 15]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-14, где

V представляет собой

одинарную связь,

карбонил,

тиокарбонил,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

$-C(=NR^{13})-$ и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 16]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-15, где

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 17]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-16, где

R¹⁴ представляет собой

атом водорода,

C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

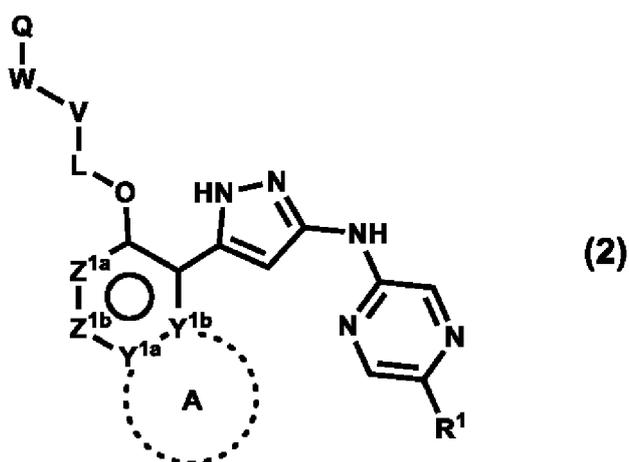
3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 18]

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

[Химическая формула 10]



где

R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или $-CO_2R^3$,

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил,

Y^{1a} и Y^{1b} каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

Z^{1a} представляет собой атом азота или CR^{7a} ,

Z^{1b} представляет собой атом азота или CR^{7b} ,

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атома фтора,

атома хлора,

атома брома,

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

5-6-членный гетероарил (гетероарил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

Кольцо A представляет собой

5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

5-8-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,

C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR^{14} ,

R^{14} представляет собой

атом водорода,

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба

представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 18A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-18, где R^1 представляет собой циано.

[Пункт 19]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-18 и 18A, где Z^{1a} представляет собой CR^{7a} .

[Пункт 20]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-19, где Z^{1b} представляет собой CR^{7b} .

[Пункт 21]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-19, где Z^{1b} представляет собой атом азота.

[Пункт 22]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-21, где R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома или

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкокси).

[Пункт 23]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-21, где R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C_{1-3} алкил.

[Пункт 24]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-21, где R^{7a} и R^{7b} представляют собой атомы водорода.

[Пункт 25]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-24, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано).

[Пункт 26]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-25, где V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора и циано).

[Пункт 27]

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

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 28]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-27, где R¹⁴ представляет собой

атом водорода или

C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 29]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-28, где Q представляет собой

атом водорода,

NH₂ или

NMeH.

[Пункт 30]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-29, где Кольцо А представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями,

выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и циано).

[Пункт 31]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-29, где Кольцо А представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и циано).

[Пункт 32]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31, где

-L-V-W- представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

Q представляет собой NHR¹⁴, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 33]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31, где

L представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

V представляет собой 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

W представляет собой одинарную связь,

Q представляет собой атом водорода, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 34]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31, где

L представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

V представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

W представляет собой одинарную связь или C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

Q представляет собой NHR¹⁴, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

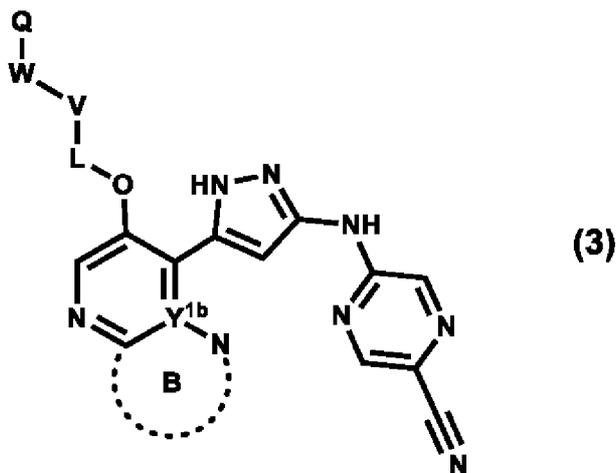
[Пункт 34A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-34, где Y^{1b} представляет собой атом углерода.

[Пункт 35]

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

[Химическая формула 11]



где

Y^{1b} представляет собой атом углерода или

атом азота,

Кольцо В представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR¹⁴, и

R¹⁴ представляет собой

атом водорода или

C₁₋₃ алкил (алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 36]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 35, где Кольцо В представляет собой незамещенный 5-6-членный ароматический гетероцикл.

[Пункт 37]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 35 или 36, где Y^{1b} представляет собой атом углерода.

[Пункт 38]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 35-37, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила).

[Пункт 39]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 35-38, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора).

[Пункт 40]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 35-39, где W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный 1-2 атомами фтора.

[Пункт 41]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 35-40, где R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-6} алкил.

[Пункт 42]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 35-41, где Q представляет собой

атом водорода или

NH_2 .

[Пункт 42A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 35-42, где

-L-V-W- представляет собой C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

Q представляет собой NHR^{14} , и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 42B]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 35-42, где

L представляет собой C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой одинарную связь,

Q представляет собой атом водорода, и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 42C]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 35-42, где

L представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей

из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

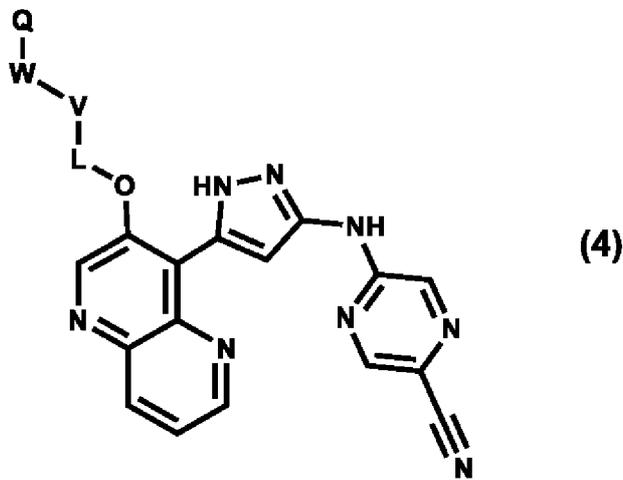
Q представляет собой NHR^{14} , и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 43]

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

[Химическая формула 12]



где

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен, необязательно замещенный 1-2 атомами фтора, и

Q представляет собой

атом водорода или

NH₂.

[Пункт 44]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 43, где V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен,

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 атомами фтора),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора).

[Пункт 45]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 43-44, где Q представляет собой атом водорода.

[Пункт 46]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 43-44, где Q представляет собой NH₂.

[Пункт 46A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 43-46, где

-L-V-W- представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

Q представляет собой NHR¹⁴, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 46B]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 43-46, где

L представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3

одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой одинарную связь,

Q представляет собой атом водорода, и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 46C]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 43-46, где

L представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

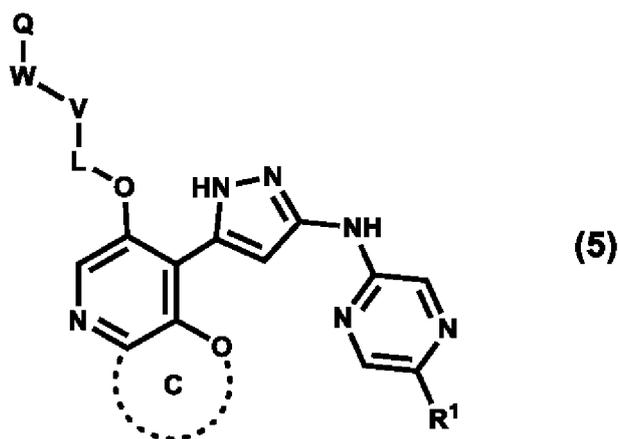
Q представляет собой NHR^{14} , и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 47]

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

[Химическая формула 13]



где

R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или $-CO_2R^3$,

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил,

Кольцо С представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из

группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR^{14} , и

R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-3} алкил (алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 48]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 47, где R^1 представляет собой циано.

[Пункт 48]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 47, где Кольцо С представляет собой незамещенный 5-8-членный неароматический гетероцикл.

[Пункт 49]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 48, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила).

[Пункт 50]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 48-49, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора).

[Пункт 51]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 48-50, где W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен.

[Пункт 52]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 46-51, где R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-6} алкил.

[Пункт 53]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 48-52, где Q представляет собой

атом водорода

NH_2 или

$NMeH$.

[Пункт 53A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 47-53, где

-L-V-W- представляет собой C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

Q представляет собой NHR^{14} , и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 53B]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 47-53, где

L представляет собой C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой одинарную связь,

Q представляет собой атом водорода, и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный

азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 53С]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 47-53, где

L представляет собой одинарную связь или C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

V представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

W представляет собой одинарную связь или C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

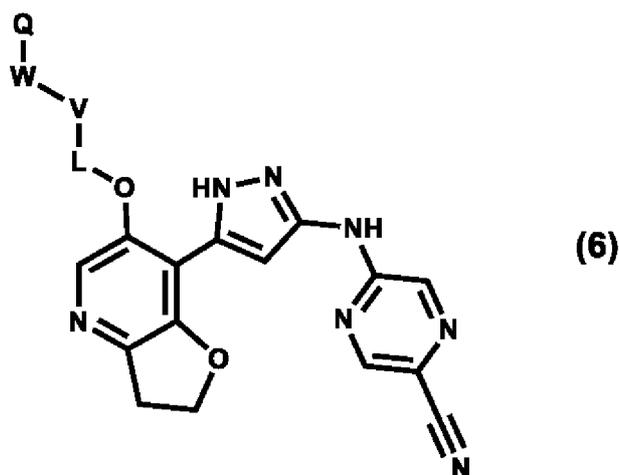
Q представляет собой NHR¹⁴, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 54]

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

[Химическая формула 14]



где

L представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными

заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1-2 атомами фтора, и

Q представляет собой

атом водорода

NH_2 или

$NMeH$.

[Пункт 55]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 54, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен,

C_{3-10} циклоалкилен,

C_{3-10} циклоалкенилен или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора).

[Пункт 56]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 55, где W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен.

[Пункт 57]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 55-56, где Q представляет собой атом водорода.

[Пункт 58]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 55-56, где Q представляет собой NH₂.

[Пункт 59]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 55-56, где Q представляет собой NHMe.

[Пункт 59A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 54-59, где

-L-V-W- представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

Q представляет собой NHR¹⁴, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 59B]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 54-59, где

L представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

V представляет собой 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

W представляет собой одинарную связь,

Q представляет собой атом водорода, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 59C]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 54-59, где

L представляет собой одинарную связь или C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

V представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

W представляет собой одинарную связь или C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

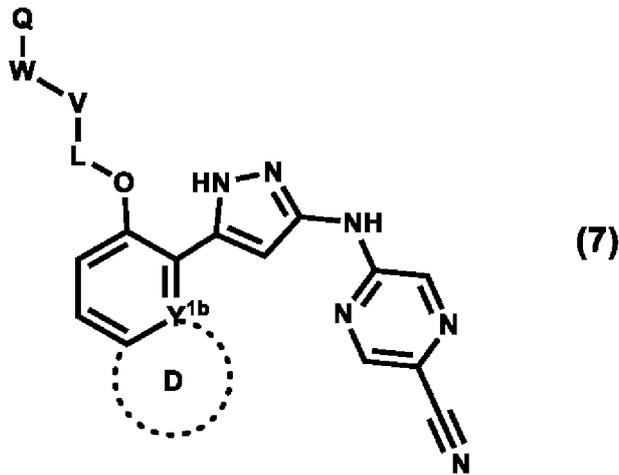
Q представляет собой NHR¹⁴, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 60]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где формула (1) представлена следующей формулой (7):

[Химическая формула 15]



где

Y^{1b} представляет собой

атом углерода или

атом азота,

Кольцо D представляет собой

5-8-членный неароматический гетероцикл или

5-6-членный ароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл и ароматический гетероцикл необязательно замещены 1-2 одинаковыми или разными

заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен (алкилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR¹⁴, и

R¹⁴ представляет собой

атом водорода или

C₁₋₃ алкил (алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[Пункт 61]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 60, где Y^{1b} представляет собой атом углерода.

[Пункт 62]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 60, где Y^{1b} представляет собой атом азота.

[Пункт 63]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 60-62, где Кольцо D представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл.

[Пункт 64]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 60-63, где Кольцо D представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл.

[Пункт 65]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 60-64, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила).

[Пункт 66]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 60-65, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен,

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 атомами фтора),

C_{3-10} циклоалкенилен или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора).

[Пункт 67]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 60-66, где W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен.

[Пункт 68]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 60-67, где R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-6} алкил.

[Пункт 69]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 60-68, где Q представляет собой

атом водорода или

NH_2 .

[Пункт 69A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 60-69, где

-L-V-W- представляет собой C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

Q представляет собой NHR^{14} , и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 69B]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 60-69, где

L представляет собой C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой одинарную связь,

Q представляет собой атом водорода, и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 69C]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 60-69, где

L представляет собой C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома

фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

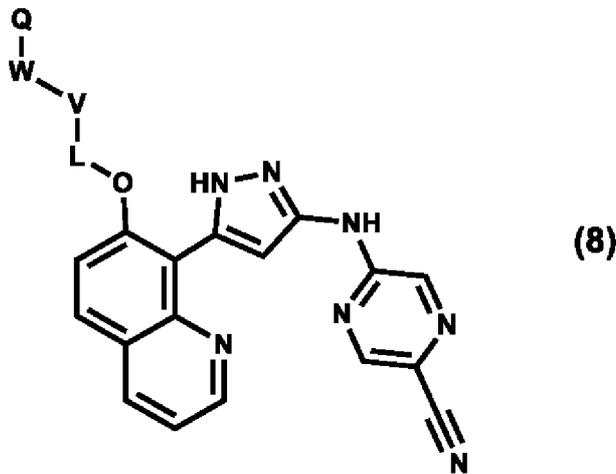
Q представляет собой NHR^{14} , и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 70]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где формула (1) представлена следующей формулой (8):

[Химическая формула 16]



где

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1-2 атомами фтора, и

Q представляет собой

атом водорода

NH₂ или

NHMe.

[Пункт 71]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 70, где L представляет собой C₁₋₆ алкилен.

[Пункт 72]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 70-71, где V представляет собой одинарную связь.

[Пункт 73]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 70-72, где W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен.

[Пункт 74]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31 и 70-73, где Q представляет собой NH₂.

[Пункт 74A]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 70-74, где

-L-V-W- представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

Q представляет собой NHR¹⁴, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 74B]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 70-74, где

L представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

V представляет собой 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

W представляет собой одинарную связь,

Q представляет собой атом водорода, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 74C]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 70-74, где

L представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

V представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

W представляет собой C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

Q представляет собой NHR¹⁴, и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[Пункт 75]

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

5-({5-[7-(3-аминопропокси)хинолин-8-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 1),

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-1-бензофуран-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 2),

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил]-1H-пиразол-3-

ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 3),

5-{5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 4),

5-[(5-{6-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 5),

5-({5-[6-(3-аминопропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 6),

5-({5-[6-(3-аминопропокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 7),

5-({5-[3-(3-аминопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 8),

5-({5-[3-(3-амино-2,2-дифторпропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 9),

5-{5-(3-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 10),

5-[(5-{3-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 11),

5-{5-(3-{[(2S)-морфолин-2-ил]метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 12),

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 13),

5-{5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 14),

5-[(5-{6-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 15),

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил]-1Н-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 16),

5-{5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси} пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 17),

5-[(5-{6-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 18),

5-{5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-1-бензофуран-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 19),

5-{5-(6-{[1-(аминометил)-2,2-дифторциклопропил]метокси}-1-бензофуран-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 20),

5-{5-(6-{[(1R,3R)-3-аминоциклопентил]окси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 21),

5-{5-(6-{[3-(диформетил)азетидин-3-ил]метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 22),

5-[(5-{6-[(3-фторазетидин-3-ил)метокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-

пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 23),

5-{{5-(6-{{[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]окси}}-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 24),

5-[[5-{{6-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этоксид]-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил}}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 25),

5-{{5-(6-{{[(3S)-пирролидин-3-ил]метокси}}-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 26),

5-[[5-{{6-[[3-(метиламино)пропокси]-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил}}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 27),

5-[[5-{{6-[(2R)-3-амино-2-метилпропокси]-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил}}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 28),

5-{{5-(6-{{[(1R,2S,4S,5S)-4-аминобицикло[3,1.0]гексан-2-ил]окси}}-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 29),

5-[[5-{{6-[(2S)-3-амино-2-метилпропокси]-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил}}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 30),

5-{{5-(6-{{[2-(аминометил)проп-2-ен-1-ил]окси}}-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 31),

N-{{5-[[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил]-5-хлорпиразин-2-амин (Пример 32),

метил 5-{{5-[[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил]амино} пиразин-2-карбоксилат (Пример 33),

5-{{5-(3-{{[(1R,2S)-2-(аминометил)циклопентил]окси}}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 34),

5-[[5-{{3-[[3-фторазетидин-3-ил]метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил}}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил (Пример 35),

5-{{5-(3-{{[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]окси}}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 36),

5-{{5-(3-{{[(1R,3R)-3-аминоциклопентил]окси}}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 37), и

5-{{5-(3-{{[1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутил]метокси}}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 38).

[Пункт 76]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, которое представляет собой следующее:

5-{{5-[[7-(3-аминопропокси)хинолин-8-ил]-1H-пиразол-3-ил]амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 1),

5-{{5-[[3-(3-аминопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил]амино} пиразин-2-карбонитрил (Пример 8),

5-{{5-[[3-(3-амино-2,2-дифторпропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-

ил}амино)пиразин-2-карбонитрил (Пример 9),

5-{{5-(3-{{1-(аминометил)циклопропил}метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 10),

5-{{5-{{3-{{3-метилазетидин-3-ил}метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 11),

5-{{5-{{6-{{3-аминопропокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 13),

5-{{5-{{6-{{1-(аминометил)циклопропил}метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 14),

5-{{5-{{6-{{(1R)-1-(азетидин-3-ил)этокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 25),

5-{{5-{{6-{{(3S)-пирролидин-3-ил}метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 26),

5-{{5-{{6-{{3-(метиламино)пропокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 27),

5-{{5-{{6-{{(2R)-3-амино-2-метилпропокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 28),

5-{{5-{{3-{{3-фторазетидин-3-ил}метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 35), или

5-{{5-{{3-{{1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутил}метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 38).

[Пункт 77]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, которое представляет собой следующее:

5-{{5-{{7-{{3-аминопропокси}хинолин-8-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 1),

5-{{5-{{3-{{3-аминопропокси}-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 8),

5-{{5-{{3-{{1-(аминометил)циклопропил}метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 10),

5-{{5-{{6-{{3-аминопропокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 13),

5-{{5-{{6-{{1-(аминометил)циклопропил}метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 14),

5-{{5-{{6-{{(1R)-1-(азетидин-3-ил)этокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 25), или

5-{{5-{{6-{{(2R)-3-амино-2-метилпропокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-7-ил}-1Н-пиразол-3-ил}амино}пиразин-2-карбонитрил (Пример 28).

[Пункт 78]

Липосома, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по

любому из пунктов 1-77.

[Пункт 79]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-77 в качестве активного ингредиента.

[Пункт 80]

Фармацевтическая композиция, содержащая липосому, инкапсулирующую соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-77.

[Пункт 81]

Фармацевтическая композиция по пункту 80, где липосома дополнительно содержит фосфолипид.

[Пункт 82]

Фармацевтическая композиция по пункту 80 или 81, где липосома содержит (1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-77 и

(2) фосфолипид.

[Пункт 83]

Фармацевтическая композиция по п. 81 или 82, где фосфолипид представляет собой один фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидовой кислоты, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина, соевого лецитина, лецитина яичного желтка, гидрогенизированного лецитина яичного желтка и гидрогенизированного лецитина соевых бобов или комбинации двух или нескольких из них.

[Пункт 84]

Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 80-83, где липосома дополнительно содержит стерин.

[Пункт 85]

Фармацевтическая композиция по пункту 84, где стерин представляет собой холестерин.

[Пункт 86]

Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 80-85, где липосома дополнительно содержит модифицированный полимером липид.

[Пункт 87]

Фармацевтическая композиция по пункту 86, где полимерная часть модифицированного полимером липида представляет собой полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон.

[Пункт 88]

Фармацевтическая композиция по пункту 86 или 87, где липидная часть модифицированного полимером липида представляет собой фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин.

[Пункт 89]

Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 86-88, где модифицированный полимером липид включает полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон в качестве полимерного фрагмента, и содержит фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин в качестве липидного фрагмента.

[Пункт 90]

Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 80-89, где липосома включает (1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-77,

(2) 40-70% мольных фосфолипида,

(3) 30-50% мольных холестерина и

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

[Пункт 91]

Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 80-90, где липосома дополнительно содержит добавку, выбранную из группы, состоящей из неорганической кислоты, соли неорганической кислоты, органической кислоты, соли органической кислоты, сахара, буфера, антиоксиданта и полимера.

[Пункт 92]

Терапевтический агент и/или профилактический агент против рака, содержащий соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-77 в качестве активного ингредиента.

[Пункт 93]

Терапевтический агент и/или профилактический агент по пункту 92, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, опухоли клеток плазмы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, рака головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы тимуса, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчных протоков, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака

прямой кишки, анального рака, желудочно-кишечной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей или рака кожи.

[Пункт 94]

Способ лечения и/или профилактики рака, включающий введение терапевтически и/или профилактически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-77, или липосомы по пункту 78, или фармацевтической композиции по пунктам 79-91, или терапевтического агента и/или профилактического агента по пункту 92 или 93, пациенту, нуждающемуся в этом.

[Пункт 95]

Способ по пункту 94, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, опухоли клеток плазмы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, рака головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы тимуса, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчных протоков, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, анального рака, желудочно-кишечной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей или рака кожи.

[Пункт 96]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-77, или липосомы по пункту 78, или фармацевтической композиции по пунктам 79-91, или терапевтического агента и/или профилактического агента по пунктам 92 или 93 для производства терапевтического агента и/или профилактического агента против рака.

[Пункт 97]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, или липосомы, или терапевтического агента и/или профилактического агента по пункту 96, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, опухоли клеток плазмы,

множественной миеломы, опухоли головного мозга, рака головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы тимуса, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчных протоков, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, анального рака, желудочно-кишечной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей или рака кожи.

[Пункт 98]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-77, или липосома по пункту 78, или фармацевтическая композиция по пунктам 79-91, или терапевтический агент и/или профилактический агент по пунктам 92 или 93, для применения при лечении и/или профилактике рака.

[Пункт 99]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, или липосома, или терапевтический агент и/или профилактический агент по пункту 98, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, опухоли клеток плазмы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, рака головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы тимуса, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчных протоков, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, анального рака, желудочно-кишечной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей или рака кожи.

[Пункт 100]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-77, или липосома по пункту 78, для лечения рака, используемая в комбинации с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из агента гормональной терапии, химиотерапевтического

агента, иммунотерапевтического агента и агента, который ингибирует фактор роста клеток и его рецепторное действие.

[Пункт 101]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-77, или липосома по пункту 78, для лечения рака, используемая в комбинации с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из лекарственного средства типа 5-FU, Цитарабина, гидрохлорида Доксорубина, Гемцитабина, Метотрексата, Пеметрекседа, Этопозиды, Иринотекана, Топотекана, Цисплатина, Карбоплатина, Оксалиплатина, Паклитаксела, Доцетаксела, ионизирующего излучения, Бевацизумаба, липосомального Доксорубина, Рукапароба, Олапароба, Нирапароба, Трабектедина, Пазопаниба, Пембролизумаба, Ниволумаба, Ипилимумаба, Дурвалумаба, Авелумаба, Атезолизумаба, Ларотректиниба, Энтектиниба, наб-Паклитаксела, Эрлотиниба, липосомального Иринотекана, Лейковорина, Цетуксимаба, Эрибулина, Ифосфамида и Дакарбазина.

[Пункт 102]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-77, или липосома по пункту 78, для лечения рака, используемая в комбинации с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из лекарственного средства типа 5-FU, Иринотекана, Гемцитабина, Цисплатина, Карбоплатина, Оксалиплатина, Паклитаксела, ионизирующего излучения, Рукапароба, Олапароба, Нирапароба, Пембролизумаба и Ниволумаба.

[Пункт 103]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-77, или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 79-91 в комбинации с сопутствующим лекарственным средством, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из агента гормональной терапии, химиотерапевтического агента, иммунотерапевтического агента и агента, ингибирующего фактор роста клеток и его рецепторное действие.

[Пункт 104]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-77, или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 79-91 в комбинации с сопутствующим лекарственным средством, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из лекарственного средства типа 5-FU, Цитарабина, гидрохлорида Доксорубина, Гемцитабина, Метотрексата, Пеметрекседа, Этопозиды, Иринотекана, Топотекана, Цисплатина, Карбоплатина, Оксалиплатина, Паклитаксела, Доцетаксела, ионизирующего излучения, Бевацизумаба, липосомального Доксорубина,

Рукапариба, Олапариба, Нирапариба, Трабектедина, Пазопаниба, Пембролизумаба, Ниволумаба, Ипилимумаба, Дурвалумаба, Авелумаба, Атезолизумаба, Ларотректиниба, Энтектиниба, наб-Паклитаксела, Эрлотиниба, липосомального Иринотекана, Лейковорина, Цетуксимаба, Эрибулина, Ифосфамида и Дакарбазина.

[Пункт 105]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-77, или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 79-91 в комбинации с сопутствующим лекарственным средством, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из лекарственного средства типа 5-FU, Иринотекана, Гемцитабина, Цисплатина, Карбоплатина, Оксалиплатина, Паклитаксела, ионизирующего излучения, Рукапариба, Олапариба, Нирапариба, Пембролизумаба и Ниволумаба.

[Эффект изобретения]

[0010]

Настоящее изобретение предлагает ингибитор СНК1, содержащий производное 1Н-пиразол-3-амин, имеющее бициклическую основную цепь, или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение настоящего изобретения обладает как превосходной ингибирующей СНК1 активностью, так и высокой безопасностью. Соединение настоящего изобретения инкапсулировано в липосому и высвобождается пролонгированным образом из липосомы. Соединение настоящего изобретения полезно в качестве терапевтического лекарственного средства для заболеваний, связанных с СНК1. В частности, соединение по настоящему изобретению можно применять у пациентов с раком поджелудочной железы, раком яичников, остеосаркомой, саркомой Юинга, хондросаркомой, саркомой мягких тканей или подобными.

[Описание вариантов осуществления]

[0011]

Настоящее изобретение описано далее более подробно. Во всем описании, выражение в единственном числе следует понимать как охватывающее его концепцию во множественном числе, если специально не указано иное. Таким образом, артикли в единственном числе (например, «а», «an», «the» и подобные в случае английского языка) также следует понимать как охватывающие его концепцию во множественном числе, если специально не указано иное. Термины, используемые в настоящем документе, также следует понимать как используемые в том значении, которое обычно используется в данной области техники, если специально не указано иное. Таким образом, если не указано иное, все термины и научно-технические термины, которые используются в настоящем документе, имеют то же значение, что и общее понимание специалистов в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В случае противоречия, настоящее описание (включая определения) имеет преимущественную силу.

[0012]

Термины, используемые в настоящем документе, описаны ниже.

[0013]

В настоящем документе количество заместителей в группе, определенной как «необязательно замещенная», особо не ограничено, при условии, что они являются замещаемыми. Описание каждой группы также применимо, когда группа является заместителем или частью другой группы, если специально не указано иное.

[0014]

«Атом галогена» включает атом фтора, атом хлора, атом брома, атом йода и подобные. Предпочтительным является атом фтора или атом хлора.

[0015]

«C₁₋₆ алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе с 1-6 атомами углерода, и «C₆ алкил» относится к алкилу с 6 атомами углерода. То же самое применяется к другим числам. C₁₋₆ алкил предпочтительно представляет собой «C₁₋₄ алкил», и более предпочтительно, «C₁₋₃ алкил». Конкретные примеры «C₁₋₃ алкила» включают метил, этил, пропил, 1-метилэтил и подобные. Конкретные примеры «C₁₋₄ алкила» включают, помимо конкретных примеров «C₁₋₃ алкила», описанных выше, бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил и подобные. Конкретные примеры «C₁₋₆ алкила» включают, помимо конкретных примеров для «C₁₋₄ алкила», описанных выше, пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, гексил и подобные.

[0016]

«C₂₋₆ алкенил» относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе с 2-6 атомами углерода, содержащей 1-3 двойных связи. «C₂₋₆ алкенил» предпочтительно представляет собой «C₂₋₄ алкенил». Конкретные примеры «C₂₋₄ алкенила» включают винил, пропенил, метилпропенил, бутенил и подобные. Конкретные примеры «C₂₋₆ алкенила» включают, помимо конкретных примеров «C₂₋₄ алкенила», описанных выше, пентенил, гексенил и подобные.

[0017]

«C₂₋₆ алкинил» относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе с 2-6 атомами углерода, содержащей одну тройную связь. «C₂₋₆ алкинил» предпочтительно представляет собой «C₂₋₄ алкинил». Конкретные примеры «C₂₋₄ алкинила» включают пропинил, метилпропинил, бутинил и подобные. Конкретные примеры «C₂₋₆ алкинила» включают, в дополнение к конкретным примерам «C₂₋₄ алкинила», описанным выше, метилбутинил, пентинил, гексинил и подобные.

[0018]

«C₁₋₆ алкокси» представляет собой «C₁₋₆ алкилокси», и «C₁₋₆ алкильный» фрагмент определяется так же, как «C₁₋₆ алкил». «C₁₋₆ алкокси» предпочтительно представляет собой «C₁₋₄ алкокси» и более предпочтительно, «C₁₋₃ алкокси». Конкретные примеры «C₁₋₃ алкокси» включают метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси и подобные. Конкретные примеры «C₁₋₄ алкокси» включают, помимо конкретных примеров «C₁₋₃ алкокси»,

описанных выше, бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси и подобные. Конкретные примеры «C₁₋₆ алкокси» включают, помимо конкретных примеров «C₁₋₄ алкокси», описанных выше, пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, гексилокси и подобные.

[0019]

«C₁₋₆ алкильный» фрагмент «C₁₋₆ алкилтио» определен так же, что и «C₁₋₆ алкил». «C₁₋₆ алкилтио» предпочтительно представляет собой «C₁₋₄ алкилтио», и более предпочтительно, «C₁₋₃ алкилтио». Конкретные примеры «C₁₋₃ алкилтио» включает метилтио, этилтио, пропилтио, 1-метилэтилтио и подобные. Конкретные примеры «C₁₋₄ алкилтио» включают, помимо конкретных примеров «C₁₋₃ алкилтио», описанных выше, бутилтио, 1,1-диметилэтилтио, 1-метилпропилтио, 2-метилпропилтио и подобные. Конкретные примеры «C₁₋₆ алкилтио» включают, помимо конкретных примеров «C₁₋₄ алкилтио», описанных выше, пентилтио, 1,1-диметилпропилтио, 1,2-диметилпропилтио, 1-метилбутилтио, 2-метилбутилтио, 4-метилпентилтио, 3-метилпентилтио, 2-метилпентилтио, 1-метилпентилтио, гексилтио и подобные.

[0020]

«C₁₋₆ алкилен» относится к линейной или разветвленной двухвалентной насыщенной углеводородной группе с 1-6 атомами углерода. «C₁₋₆ алкилен» предпочтительно представляет собой «C₁₋₄ алкилен» и более предпочтительно, «C₁₋₃ алкилен». Конкретные примеры «C₁₋₃ алкилена» включают метиленовую группу, этиленовую группу, пропиленовую группу и подобные. Конкретные примеры «C₁₋₄ алкилена» включают, помимо конкретных примеров «C₁₋₃ алкилена», описанных выше, бутиленовую группу, 1,1-диметилэтиленовую группу, 1,2-диметилэтиленовую группу, 1-метилтриметиленовую группу, 2-метилтриметиленовую группу и подобные. Конкретные примеры «C₁₋₆ алкилена» включают, помимо конкретных примеров «C₁₋₄ алкилена», описанных выше, пентилениновую группу, 1,1-диметилтриметиленовую группу, 1,2-диметилтриметиленовую группу, 1-метилбутиленовую группу, 2-метилбутиленовую группу, 1-метилпентилениновую группу, 2-метилпентилениновую группу, 3-метилпентилениновую группу, гексилениновую группу и подобные.

[0021]

«C₂₋₆ алкенилен» относится к линейной или разветвленной двухвалентной ненасыщенной углеводородной группе с 2-6 атомами углерода, содержащей 1-3 двойные связи. «C₂₋₆ алкенилен» предпочтительно представляет собой «C₂₋₄ алкенилен». Конкретные примеры «C₂₋₄ алкенилена» включают винилениновую группу, винилидениновую группу, пропениленовую группу, метилпропениленовую группу, бутениленовую группу и подобные. Конкретные примеры «C₂₋₆ алкенила» включают, помимо конкретных примеров «C₂₋₄ алкенила», описанных выше, пентениленовую группу, гексениленовую группу и подобные.

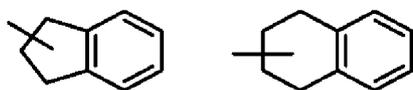
[0022]

«С₃₋₁₀ циклоалкил» относится к циклической насыщенной углеводородной группе с 3-10 атомами углерода, включая группы с частично ненасыщенной связью и группы с поперечно-сшитой структурой. «С₃₋₁₀ циклоалкил» предпочтительно представляет собой «С₃₋₇ циклоалкил». Конкретные примеры «С₃₋₇ циклоалкила» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и подобные. Конкретные примеры «С₃₋₁₀ циклоалкила» включают, помимо конкретных примеров «С₃₋₇ циклоалкила», описанных выше, циклооктил, циклононил, циклодецил, адамантил и подобные.

[0023]

«С₃₋₁₀ циклоалкил» также включает соединения с бициклической структурой, в которых описанный выше С₃₋₁₀ циклоалкил конденсирован с ароматическим углеводородным кольцом. Конкретные примеры такого конденсированного соединения включают структуры, представленные следующими формулами, и подобные.

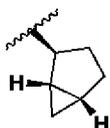
[Химическая формула 17]



[0024]

Конкретные примеры поперечно-сшитой структуры, описанной выше, включают структуры, представленные следующими формулами, и подобные.

[Химическая формула 18]



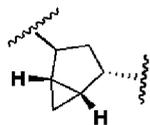
[0025]

«С₃₋₁₀ циклоалкилен» относится к циклической двухвалентной насыщенной углеводородной группе с 3-10 атомами углерода, включая группы с частично ненасыщенной связью и группы с поперечно-сшитой структурой. «С₃₋₁₀ циклоалкилен» предпочтительно представляет собой «С₃₋₇ циклоалкилен». Конкретные примеры «С₃₋₇ циклоалкилена» включают циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен, циклогексилен, циклогептилен и подобные. Конкретные примеры «С₃₋₁₀ циклоалкила» включают, помимо конкретных примеров «С₃₋₇ циклоалкила», описанных выше, циклооктилен, циклононилен, циклодецилен, адамантилен и подобные.

[0026]

Конкретные примеры поперечно-сшитой структуры, описанной выше, включают структуры, представленные следующими формулами, и подобные.

[Химическая формула 19]



[0027]

«C₃₋₁₀ циклоалкенилен» относится к циклической двухвалентной ненасыщенной углеводородной группе с 3-10 атомами углерода, включая такие, которые имеют поперечно-сшитую структуру. Конкретные примеры «C₃₋₁₀ циклоалкенилена» включают циклобутенилен, циклопентенилен, циклогексенилен и подобные.

[0028]

«3-10-членное насыщенное карбоциклическое кольцо» относится к циклическому насыщенному углеводороду с 3-10 атомами углерода. «3-10-членное насыщенное карбоциклическое кольцо» предпочтительно представляет собой «4-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо». Конкретные примеры «4-6-членного насыщенного карбоциклического кольца» включают циклобутановое кольцо, циклопентановое кольцо, циклогексановое кольцо и подобные. Конкретные примеры «3-10-членного насыщенного карбоциклического кольца» включают, помимо конкретных примеров «4-6-членного насыщенного карбоциклического кольца», циклопропановое кольцо, циклогептановое кольцо, циклооктан, циклононан, циклодекан и подобные.

[0029]

«3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа» относится к одновалентной насыщенной гетероциклической группе, содержащей 1-2 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, и 2-9 атомов углерода, в том числе с частично ненасыщенной связью и с поперечно-сшитой структурой. Атомы, составляющие кольцо, могут включать окисленные атомы, такие как -C(O)-, -S(O)- или -SO₂-. «3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа» предпочтительно представляет собой «4-7-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу». Конкретные примеры «4-7-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группы» включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофурил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотiomорфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксотиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и подобные. Примеры «3-10-членной насыщенной гетероциклической группы» включают, в дополнение к конкретным примерам «4-7-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группы», описанным выше, оксиранил, азиридинил и подобные.

«3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа» также включает группы с бициклической структурой, в которой 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа конденсирована с 6-членным ароматическим углеводородным кольцом или 6-членным ароматическим гетероциклом. Примеры 6-членного ароматического углеводородного

кольца для образования конденсированного кольца включают бензольное кольцо и подобные. Примеры 6-членного ароматического гетероцикла для образования конденсированного кольца включают пиридин, пиримидин, пиридазин и подобные. Конкретные примеры бициклической «3-10-членной насыщенной гетероциклической группы», образующей конденсированное кольцо, включают дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, дигидропуринил, дигидротиазолопиримидинил, дигидробензодиоксанил, изоиндолил, индазолил, тетрагидрохиолинил, тетрагидроизохиолинил, тетрагидронафтиридинил и подобные.

[0030]

«3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл» относится к насыщенному гетероциклу, содержащему 1 атом азота и 2-7 атомов углерода. «3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл» предпочтительно представляет собой «4-6-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл». Конкретные примеры «4-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла» включают азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо и подобные. Конкретные примеры «3-8-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла» включают, в дополнение к конкретным примерам «4-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла», описанным выше, азиридиновое кольцо, азепановое кольцо, азокановое кольцо и подобные.

[0031]

«3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа» относится к двухвалентной насыщенной гетероциклической группе, содержащей 1-2 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, и 2-9 атомов углерода, в том числе с частично ненасыщенной связью и с поперечно-сшитой структурой. Атомы, составляющие кольцо, могут включать окисленные атомы, такие как $C(O)-$, $-S(O)-$ или $-SO_2-$. «3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа» предпочтительно представляет собой «4-7-членную двухвалентную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу». Конкретные примеры «4-7-членной моноциклической насыщенной гетероциклической группы» включают оксетанилен, азетидинил, тетрагидрофурилен, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотиморфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, оксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксотиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и подобные. Примеры «3-10-членной двухвалентной насыщенной гетероциклической группы» включают, в дополнение к конкретным примерам «4-7-членной двухвалентной моноциклической насыщенной гетероциклической группы», описанным выше, оксиранил, азиридинил и подобные.

[0032]

«3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа» также включает группы с бициклической структурой, в которой 3-10-членная двухвалентная

насыщенная гетероциклическая группа конденсирована с 6-членным ароматическим углеводородным кольцом или 6-членным ароматическим гетероциклом. Примеры 6-членного ароматического углеводородного кольца для образования конденсированного кольца включают бензольное кольцо и подобные. Примеры 6-членного ароматического гетероцикла для образования конденсированного кольца включают пиридин, пиримидин, пиридазин и подобные. Конкретные примеры бициклической «3-10-членной двухвалентной насыщенной гетероциклической группы», образующей конденсированное кольцо, включают дигидроиндолилен, дигидроизоиндолилен, дигидропуринил, дигидротиазолопиримидинил, дигидробензодиоксанилен, изоиндолилен, индазолилен, тетрагидрохинолилен, тетрагидроизохинолинил, тетрагидронафтилидинил и подобные.

[0033]

«С₆₋₁₀ арил» относится к ароматической углеводородной кольцевой группе с 6-10 атомами углерода. Конкретные примеры «С₆₋₁₀ арила» включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и подобные. Их предпочтительные примеры включают фенил.

[0034]

«С₆₋₁₀ арил» также включает соединения с бициклической структурой, в которой С₆₋₁₀ арил конденсирован с С₄₋₆ циклоалкилом или 5-6-членным насыщенным гетероциклом. Конкретные примеры бициклического «С₆₋₁₀ арила», образующего конденсированное кольцо, включают группы, представленные следующими, и подобные.

[Химическая формула 20]



[0035]

«Ароматическое углеводородное кольцо» относится к циклическому фрагменту «С₆₋₁₀ арила», описанного выше.

[0036]

«5-12-членный гетероарил» относится к циклической группе, полученной из моноциклического 5-7-членного ароматического гетероцикла, или циклической группе, полученной из бициклического 8-12-членного ароматического гетероцикла, каждый из которых содержит 1-4 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. Предпочтительно, это «5-7-членный моноциклический гетероарил», более предпочтительно, пиридил, пиримидинил, хинолил или изохинолил, и более предпочтительно, пиридил. Конкретные примеры «5-7-членного моноциклического гетероарила» включают пиридил, пиридазинил, изотиазолил, пирролил, фурил, тиенил, тиазолил, имидазолил, пиримидинил, тиадиазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, пиразинил, триазинил, триазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил и подобные. Конкретные примеры «5-12-членного гетероарила» включают, в дополнение к конкретным

примерам «5-7-членного моноциклического гетероарила», описанным выше, индолил, индазолил, хроменил, хинолил, изохинолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, бензимидазолил и подобные.

[0037]

«Ароматический гетероцикл» относится к циклическому фрагменту «5-12-членного гетероарила», описанного выше.

[0038]

«3-10-членный циклоалкан» относится к циклическому насыщенному углеводороду с 3-10 атомами углерода, в том числе с частично ненасыщенной связью и с поперечно-сшитой структурой, часть которых может быть конденсирована с другим кольцом. Конкретные примеры «3-10-членного циклоалкана» включают циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан и подобные.

[0039]

«6-10-членный арен» относится к циклическому ароматическому углеводороду, содержащему 6-10 атомов углерода, часть которого может быть конденсирована с другим кольцом. Конкретные примеры «6-10-членного арена» включают бензол, нафталин и подобные.

[0040]

«4-10-членный ароматический гетероцикл» относится к моноциклическому 4-7-членному ароматическому гетероциклу или бициклическому 8-12-членному ароматическому гетероциклу, каждый из которых содержит 1-4 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, часть которого может быть конденсирована с другим кольцом. Предпочтительно, это «5-6-членный ароматический гетероцикл», «5-членный ароматический гетероцикл» или «6-членный ароматический гетероцикл». Конкретные примеры «5-6-членного ароматического гетероцикла» включают фуран, тиофен, оксазол, пиридин, пиазин, пиримидин, пиридазин и подобные. Конкретные примеры «5-членного ароматического гетероцикла» включают фуран, тиофен, оксазол и подобные. Конкретные примеры «6-членного ароматического гетероцикла» включают пиридин, пиазин, пиримидин, пиридазин и подобные.

[0041]

«4-10-членный неароматический гетероцикл» относится к неароматическому гетероциклу, содержащему 1-2 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, и 2-9 атомов углерода, включая атомы с частично ненасыщенной связью и атомы с поперечно-сшитой структурой, и часть которого может быть конденсирована с другим кольцом. Предпочтительно, это «5-8-членный неароматический гетероцикл», и более предпочтительно, «5-6-членный неароматический гетероцикл», «5-членный неароматический гетероцикл» или «6-членный неароматический гетероцикл». Конкретные примеры «5-8-членного неароматического гетероцикла» включают тетрагидрофуран, дигидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидротиофен,

дигидротиофен, пирролидин, пиперидин, оксепан и азепан. Конкретные примеры «5-6-членного неароматического гетероцикла» включают тетрагидрофуран, дигидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидротиофен, дигидротиофен, пирролидин, пиперидин и подобные. Конкретные примеры «5-членного неароматического гетероцикла» включают тетрагидрофуран, дигидрофуран, тетрагидротиофен, дигидротиофен и подобные. Конкретные примеры «6-членного неароматического гетероцикла» включают тетрагидропиран.

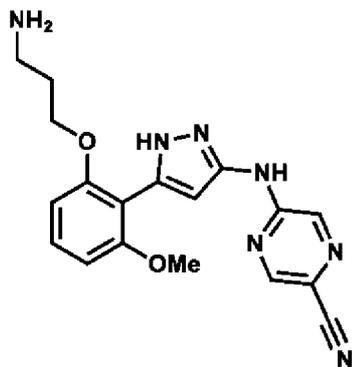
[0042]

«Рак» и «опухоль» определены одинаково в настоящем описании, причем оба относятся к злокачественной опухоли и включают рак, саркому и гемобластоз. Конкретные примеры «рака» и «опухоли» включают острый лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, миелодиспластический синдром, истинную полицитемию, злокачественную лимфому, плазмочитарную опухоль, множественную миелому, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, тимому/карциному тимуса, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, хориокарциному, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак почки, почечно-клеточный рак, рак предстательной железы, опухоль яичка, опухоль половых клеток яичка, опухоль половых клеток яичника, опухоль Вильмса, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, саркому Юинга, хондросаркому, саркому мягких тканей, рак кожи и подобные.

[0043]

Прекасасертиб представляет собой соединение следующей структуры.

[Химическая формула 21]



[0044]

В соединении настоящего изобретения, представленном формулой (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7) или (8), предпочтительные R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , Кольцо А, Кольцо В, Кольцо С, Кольцо D, Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , L, V, W и Q являются следующими, но технический объем настоящего изобретения не ограничен

диапазоном соединений, перечисленных ниже.

[0045]

В предпочтительном варианте осуществления, R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-OR^2$, $-CO_2R^3$, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или $-CO_2R^3$.

В еще более предпочтительном варианте осуществления, R^1 представляет собой атом водорода или циано.

В даже более предпочтительном варианте осуществления, R^1 представляет собой циано.

[0046]

В предпочтительном варианте осуществления, R^2 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

[0047]

В предпочтительном варианте осуществления, R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^3 представляет собой метильную группу.

[0048]

В предпочтительном варианте осуществления, R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, где когда R^4 и R^5 присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[0049]

В предпочтительном варианте осуществления, R^{7a} и R^{7b} каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, $-OR^9$, C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), C_{3-7} циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), 3-7-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), фенил (фенил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или 5-6-членный гетероарил (гетероарил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными

заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано).

В более предпочтительном варианте осуществления, R^{7a} и R^{7b} каждый представляет собой атом водорода, атома фтора, атома хлора, атома брома, C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или 5-6-членный гетероарил (гетероарил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано).

В еще более предпочтительном варианте осуществления, R^{7a} и R^{7b} каждый представляет собой атом водорода, атома фтора, атома хлора, атома брома или C₁₋₃ алкил.

В даже более предпочтительном варианте осуществления, R^{7a} и R^{7b} каждый представляет собой атом водорода.

[0050]

В предпочтительном варианте осуществления, R⁸ представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

[0051]

В предпочтительном варианте осуществления, R⁹ представляет собой C₁₋₆ алкил.

[0052]

В предпочтительном варианте осуществления, R¹⁰, R¹¹ и R¹² каждый представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил, где когда R¹¹ и R¹² присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

[0053]

В предпочтительном варианте осуществления, R¹³ представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

[0054]

В предпочтительном варианте осуществления, R¹⁴ представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

В предпочтительном варианте осуществления, R⁹ представляет собой C₁₋₃ алкил.

В более предпочтительном варианте осуществления, R⁹ представляет собой метильную группу.

[0055]

В предпочтительном варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой C₁₋₃ алкил.

В более предпочтительном варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой метильную группу.

[0056]

В предпочтительном варианте осуществления, R¹¹, R¹² и R¹³ каждый представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый представляет собой C_{1-3} алкил.

В даже более предпочтительном варианте осуществления, R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый представляет собой метильную группу.

[0057]

В предпочтительном варианте осуществления, R^{14} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), C_{3-10} циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано).

В более предпочтительном варианте осуществления, R^{14} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

В еще более предпочтительном варианте осуществления, R^{14} представляет собой атом водорода или метильную группу (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

В даже более предпочтительном варианте осуществления, R^{14} представляет собой атом водорода.

[0058]

В предпочтительном варианте осуществления, R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^{15} представляет собой C_{1-3} алкил.

[0059]

В предпочтительном варианте осуществления, R^{16} и R^{17} каждый представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^{16} и R^{17} каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

В даже более предпочтительном варианте осуществления, R^{16} и R^{17} каждый представляет собой C_{1-3} алкил.

[0060]

В предпочтительном варианте осуществления, R^{18} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

В более предпочтительном варианте осуществления, R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил.

В даже более предпочтительном варианте осуществления, R^{18} представляет собой C_{1-3} алкил.

[0061]

В предпочтительном варианте осуществления, Кольцо А представляет собой 3-10-членный циклоалкан (циклоалкан необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), 6-10-членный арен (арен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), 4-10-членный ароматический гетероцикл или 4-10-членный неароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл или неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано).

В более предпочтительном варианте осуществления, Кольцо А представляет собой 4-10-членный ароматический гетероцикл или 4-10-членный неароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл или неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано).

В даже более предпочтительном варианте осуществления, Кольцо А представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл или 5-8-членный неароматический гетероцикл.

[0062]

В предпочтительном варианте осуществления, Кольцо В представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано).

В более предпочтительном варианте осуществления, Кольцо В представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл.

[0063]

В предпочтительном варианте осуществления, Кольцо С представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл или 5-6-членный ароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл и ароматический гетероцикл каждый представляет собой необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано).

В более предпочтительном варианте осуществления, Кольцо С представляет собой

5-8-членный неароматический гетероцикл.

[0064]

В предпочтительном варианте осуществления, Кольцо D представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл или 5-6-членный ароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл и ароматический гетероцикл каждый представляет собой необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано).

В более предпочтительном варианте осуществления, Кольцо D представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл или 5-6-членный ароматический гетероцикл.

[0065]

В предпочтительном варианте осуществления, L представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано).

В более предпочтительном варианте осуществления, L представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано).

В даже более предпочтительном варианте осуществления, L представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила).

[0066]

В предпочтительном варианте осуществления, V представляет собой одинарную связь, карбонил, тиокарбонил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенилен, C_{3-10} циклоалкилен, C_{3-10} циклоалкенилен (алкенилен, циклоалкилен или циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или $-C(=NR^{13})$.

В более предпочтительном варианте осуществления, V представляет собой одинарную связь, C_{2-6} алкенилен, C_{3-10} циклоалкилен, C_{3-10} циклоалкенилен (алкенилен, циклоалкилен или циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано) или 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми

или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора и циано).

В еще более предпочтительном варианте осуществления, V представляет собой одинарную связь, C_{2-6} алкенилен, C_{3-10} циклоалкилен, C_{3-10} циклоалкенилен (алкенилен, циклоалкилен и циклоалкенилен каждый представляет собой необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора).

В даже более предпочтительном варианте осуществления, V представляет собой одинарную связь, C_{2-6} алкенилен, C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 атомами фтора), C_{3-10} циклоалкенилен или 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора).

[0067]

В предпочтительном варианте осуществления, W представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано).

В более предпочтительном варианте осуществления, W представляет собой одинарную связь или C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

В даже более предпочтительном варианте осуществления, W представляет собой одинарную связь или C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный 1-2 атомами фтора.

В другом еще более предпочтительном варианте осуществления, W представляет собой одинарную связь или C_{1-3} алкилен.

[0068]

В предпочтительном варианте осуществления, Q представляет собой атом водорода или NHR^{14} .

В более предпочтительном варианте осуществления, Q представляет собой атом водорода, NH_2 или $NHMe$.

В еще более предпочтительном варианте осуществления, Q представляет собой атом водорода или NH_2 .

В даже более предпочтительном варианте осуществления, Q представляет собой атом водорода.

В другом еще более предпочтительном варианте осуществления, Q представляет

собой NH_2 .

[0069]

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

(A) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-\text{CO}_2R^3$ или C_{1-6} алкил,

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил,

Y^{1a} и Y^{1b} каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

Z^{1a} представляет собой атом азота или CR^{7a} ,

Z^{1b} представляет собой атом азота или CR^{7b} ,

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом галогена

$-\text{OR}^9$,

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано),

C_{3-7} циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано),

3-7-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано),

фенил (фенил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано) или

5-6-членный гетероарил (гетероарил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано),

R^9 представляет собой C_{1-6} алкил,

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен,

Кольцо A представляет собой

3-10-членный циклоалкан (циклоалкан необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора,

гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

6-10-членный арен (арен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

4-10-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

4-10-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

L представляет собой
одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

V представляет собой
одинарную связь,
карбонил,
тиокарбонил,

C₂₋₆ алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

-C(=NR¹³)-,

W представляет собой
одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR^{14} , и

R^{14} представляет собой

атом водорода,

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано) или

3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано).

[0070]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (2) включает следующее (B).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или $-\text{CO}_2\text{R}^3$,

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил,

Z^{1a} представляет собой CR^{7a} ,

Z^{1b} представляет собой атом азота или CR^{7b} ,

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C_{1-3} алкил,

Кольцо A представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или

разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR¹⁴, и

R¹⁴ представляет собой

атом водорода или

C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[0071]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (2) включает следующее (C).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или -CO₂R³,

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил,

Z^{1a} представляет собой CR^{7a},

Z^{1b} представляет собой атом азота или CR^{7b},

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C₁₋₃ алкил,

Кольцо А представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,

C₁₋₃ алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR¹⁴, и

R¹⁴ представляет собой

атом водорода или

C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[0072]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (2) включает следующее (D).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или -CO₂R³,

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил,

Z^{1a} представляет собой CR^{7a},

Z^{1b} представляет собой атом азота или CR^{7b},

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C₁₋₃ алкил,

Кольцо A представляет собой

5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и циано) или

5-8-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR¹⁴, и

R¹⁴ представляет собой

атом водорода или

C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

[0073]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (3) включает следующее (E).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y^{1b} представляет собой атом углерода,

Кольцо В представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл,

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный 1-2 атомами фтора, и

Q представляет собой

атом водорода или

NH_2 .

[0074]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (4) включает следующее (F).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен,

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 атомами фтора),

C_{3-10} циклоалкенилен или
3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, обязательно замещенный 1-2 атомами фтора, и

Q представляет собой

атом водорода.

[0075]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (4) включает следующее (G).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен обязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен,

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен обязательно замещен 1-3 атомами фтора),

C_{3-10} циклоалкенилен или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, обязательно замещенный 1-2 атомами фтора и

Q представляет собой NH_2 .

[0076]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (5) включает следующее (H).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или $-CO_2R^3$,

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил,

Кольцо C представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл,

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, и

Q представляет собой

атом водорода

NH_2 или

NMeH.

[0077]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (6) включает следующее (I).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен,

C_{3-10} циклоалкилен,

C_{3-10} циклоалкенилен или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, и
 Q представляет собой
 атом водорода
 NH_2 или
 $NMeH$.
 [0078]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (7) включает следующее (J).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где
 Y^{1b} представляет собой атом углерода,
 Кольцо D представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл,
 L представляет собой
 одинарную связь или
 C_{1-6} алкилен (алкилен, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),
 V представляет собой
 одинарную связь,
 C_{2-6} алкенилен,
 C_{3-10} циклоалкилен,
 C_{3-10} циклоалкенилен или
 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу
 (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора),

W представляет собой
 одинарную связь или
 C_{1-3} алкилен, и
 Q представляет собой
 атом водорода или
 NH_2 .
 [0079]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (7) включает следующее (K).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где
 Y^{1b} представляет собой атом углерода или атом азота,
 Кольцо D представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл,
 L представляет собой
 одинарную связь или
 C_{1-6} алкилен (алкилен, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой
 одинарную связь,
 C_{2-6} алкенилен,
 C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора),
 C_{3-10} циклоалкенилен или
 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу
 (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем,
 выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного
 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, и

Q представляет собой

атом водорода или

NH_2 .

[0080]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (7) включает следующее (K).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y^{1b} представляет собой атом углерода,

Кольцо D представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл,

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен, необязательно замещенный 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен,

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора),

C_{3-10} циклоалкенилен или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу
 (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем,
 выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного
 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, и

Q представляет собой

атом водорода или

NH_2 .

[0081]

Один вариант осуществления соединения, представленного формулой (8) включает следующее (L).

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой C₁₋₆ алкилен,

V представляет собой одинарную связь,

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен, и

Q представляет собой NH₂.

[0082]

При введении соединения по настоящему изобретению, количество используемого соединения варьируется в зависимости от симптомов, возраста, способа введения и подобные. Например, в случае внутривенной инъекции эффект ожидается при введении взрослому 0,01 мг в качестве нижнего предела (предпочтительно 0,1 мг) и 1000 мг в качестве верхнего предела (предпочтительно 100 мг) один раз или несколькими приемами в день в зависимости от симптомов. Примеры схемы дозирования включают введение однократной дозы, введение один раз в день в течение трех дней подряд, два раза в день в течение одной недели подряд и подобные. Кроме того, каждое введение, описанное выше, можно повторять с интервалами от примерно 1 дня до примерно 60 дней.

[0083]

Соединения по настоящему изобретению можно вводить парентерально или перорально, предпочтительно, вводить парентерально, более предпочтительно, вводить путем внутривенной инъекции. Кроме того, соединения по настоящему изобретению предпочтительно составляют и вводят в виде фармацевтически приемлемого носителя, такого как липосома.

[0084]

Липосома, инкапсулирующая соединение по настоящему изобретению, содержит по меньшей мере один фосфолипид. Примеры фосфолипидов включают фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидную кислоту, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин и подобные.

[0085]

Остаток жирной кислоты в фосфолипиде особо не ограничен, и его примеры включают остатки насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, имеющих 14-18 атомов углерода, в частности, ацильные группы, полученные из жирных кислот, таких как миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота и линолевая кислота. Фосфолипиды, полученные из натуральных продуктов, таких как лецитин яичного желтка и соевый лецитин, а также гидрогенизированный лецитин яичного желтка и гидрогенизированный соевый лецитин (также называемый гидрогенизированным соевым фосфолипидом или гидрогенизированным соевым фосфатидилхолином), в которых

гидрируются остатки ненасыщенных жирных кислот, также могут быть использованы.

[0086]

Количество (молярная доля) фосфолипидов в общей массе компонентов липосомальной мембраны конкретно не ограничено и предпочтительно составляет 30-80%, более предпочтительно, 40-70%.

[0087]

Липосома, инкапсулирующая соединение по настоящему изобретению, может содержать стерин. Примеры стеринов включают холестерин, β -ситостерин, стигмастерин, кампестерин, брассикастерин, эргостерин и фукостерин и подобные. Предпочтительным стерином является холестерин. Количество (молярная доля) стеринов в общей массе компонентов липосомальной мембраны конкретно не ограничено и предпочтительно составляет 0-60%, более предпочтительно, 10-50%, еще более предпочтительно, 30-50%.

[0088]

Липосома, инкапсулирующая соединение по настоящему изобретению, может содержать модифицированный полимером липид для улучшения удержания *in vivo*. Количество (молярная доля) модифицированного полимером липида в общих компонентах липосомальной мембраны конкретно не ограничено и предпочтительно составляет 0-20%, более предпочтительно, 1-10%. Полимерная часть модифицированного полимером липида предпочтительно представляет собой гидрофильный полимер, более предпочтительно, гидрофильный полимер, в котором конец полимера, не связанный с липидами, алкоксилирован. Полимерный фрагмент модифицированного полимером липида конкретно не ограничен и, в частности, включает полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, 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. Молекулярная масса полимерного фрагмента модифицированного полимером липида конкретно не ограничена и, например, составляет 100-10000 дальтон, предпочтительно, 1000-7000 дальтон, более предпочтительно, 1500-

5000 дальтон, наиболее предпочтительно, 1500-3000 дальтон.

[0089]

Липидный фрагмент модифицированного полимером липида конкретно не ограничен и, в частности, включает фосфатидилэтаноламины и диацилглицерины. Липидный фрагмент модифицированного полимером липида предпочтительно включает фосфатидилэтаноламины, имеющие остаток насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты с 14-18 атомами углерода, и диацилглицерины, имеющие остаток насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты с 14-18 атомами углерода, более предпочтительно, включает фосфатидилэтаноламины, имеющие насыщенный остаток жирной кислоты с 14-18 атомами углерода, и диацилглицерины, имеющие остаток насыщенной жирной кислоты с 14-18 атомами углерода, еще более предпочтительно, включает фосфатидилэтаноламины, имеющие пальмитоильную группу или стеароильную группу, и диацилглицерины, имеющие пальмитоильную группу или стеароильную группу. Липидный фрагмент модифицированного полимером липида наиболее предпочтительно включает дистеароилфосфатидилэтанолламин.

[0090]

Липосома, инкапсулирующая соединение настоящего изобретения, может содержать фармацевтически приемлемую добавку. Добавки включают неорганические кислоты, соли неорганических кислот, органические кислоты, соли органических кислот, сахараиды, буферы, антиоксиданты и полимеры.

[0091]

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

[0092]

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

[0093]

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

[0094]

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

[0095]

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

[0096]

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

[0097]

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

[0098]

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

[0099]

Способ получения соединения настоящего изобретения, представленного формулой (1), будет описан ниже с примерами, но способ получения соединения настоящего изобретения не ограничен ими. Соединения, используемые в следующем способе получения, могут образовывать соли, если они не оказывают отрицательного влияния на реакцию.

[0100]

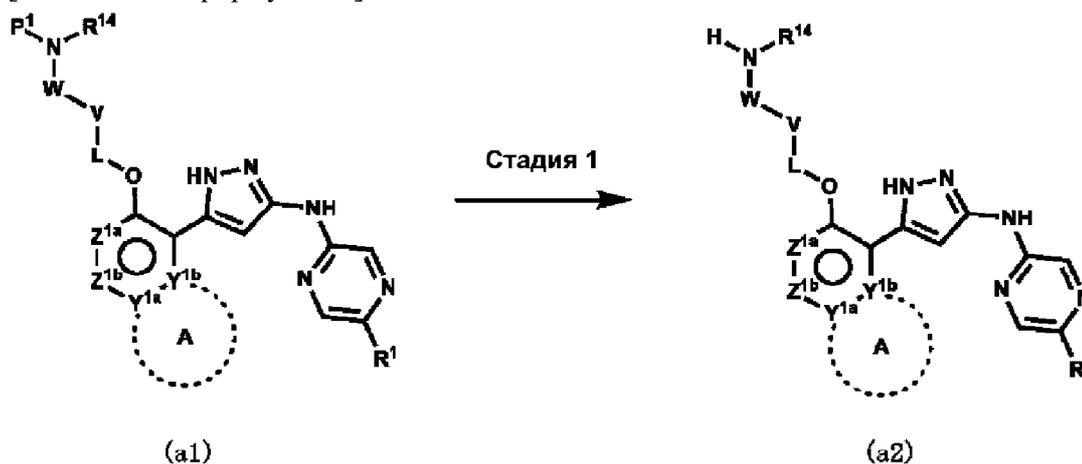
Соединение настоящего изобретения может быть получено из известного соединения в качестве исходного материала, например, с помощью способов получения A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R или S, описанных ниже, способом, аналогичным им, или в соответствующей комбинации с синтетическим способом, хорошо известным специалистам в данной области техники. Соединение настоящего изобретения, отличное от формулы (a2), также может быть получено способом, аналогичным ему, или в соответствующей комбинации с синтетическим способом, хорошо известным специалистам в данной области техники.

[0101]

Способ получения A

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (a2) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 22]



где R^1 , R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо A, L, V и W такие, как определены в пункте 1 и P^1 представляет собой защитную группу amino. Примеры P^1 включают защитные группы amino, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0102]

[Стадия 1]

Соединение (a2) может быть получено удалением защитной группы P^1 соединения

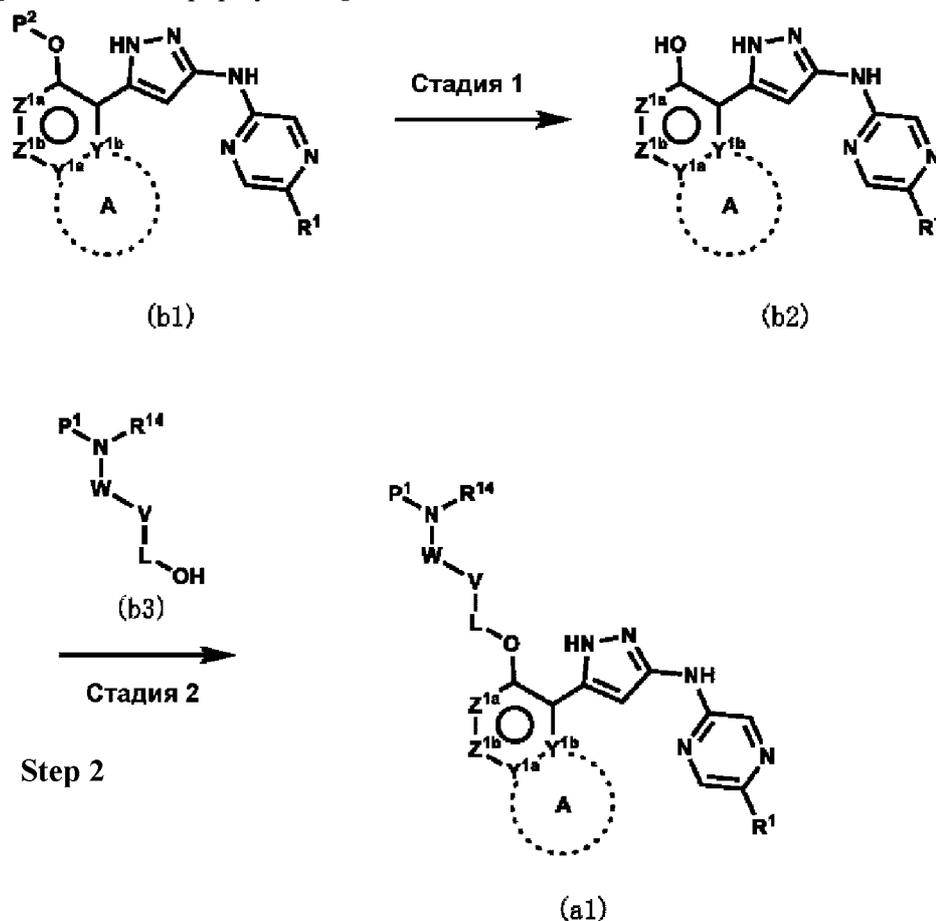
(a1), полученного способом получения, описанным ниже. Эта стадия может быть проведена, например, способом, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0103]

Способ получения В

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (a1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 23]



где R^1 , R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо A, L, V и W такие, как определены в пункте 1, P^1 представляет собой защитную группу amino и P^2 представляет собой защитную группу фенола. Примеры P^1 включают защитные группы amino, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры P^2 включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0104]

Соединение (b3) может быть коммерчески доступным продуктом.

[0105]

[Стадия 1]

Соединение (b2) может быть получено удалением защитной группы P² соединения (b1) полученного способом получения, описанным ниже. Эта стадия может быть проведена, например, способом, описанным в Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0106]

[Стадия 2]

Соединение (a1) может быть получено реакцией Мицунобу соединения (b2) с соединением (b3) в присутствии регента Мицунобу, в подходящем растворителе.

[0107]

Примеры регента Мицунобу включают комбинацию диэтилазодикарбоксилата (ДЭАД), диизопропилазодикарбоксилата (ДИАД), N, N,N',N'-тетраизопропилазодикарбоксамида (ТИПА), 1,1'-(азодикарбонил)дипепиридин (АДДП) или N, N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамида (ТМАД) и трифенилфосфина или трибутилфосфина и подобные. Цианометилентриметилфосфоран (ЦММФ) или цианометилентрибутилфосфоран (ЦМБФ) могут применяться.

[0108]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; или их смешанные растворители и подобные. Предпочтительные примеры растворителя включают толуол, бензол, ТГФ, 1,4-диоксан и их смешанные растворители и подобные.

[0109]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 12 ч до 24 ч.

[0110]

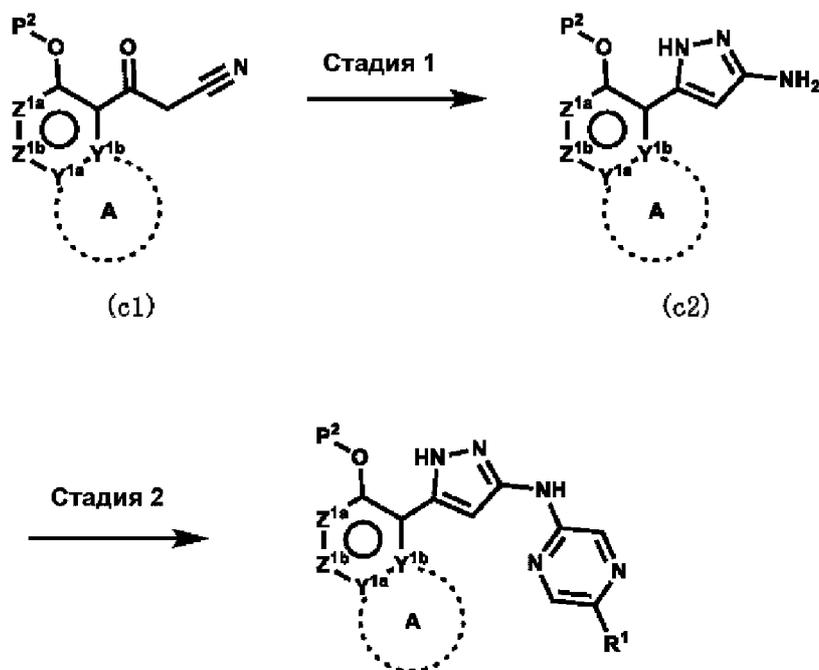
Температура реакции обычно составляет 0°C - 100°C, предпочтительно, 0°C - 50°C.

[0111]

Способ получения С

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (b1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 24]



где R^1 , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1 и P^2 представляет собой защитную группу фенола. Примеры P^2 включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0112]

[Стадия 1]

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

[0113]

Примеры кислоты включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, камфорсульфоновую кислоту и подобные. Предпочтительные примеры кислоты включают уксусную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и подобные.

[0114]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают 1,4-диоксан, толуол, этанол и подобные.

[0115]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 12 ч до 24 ч.

[0116]

Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 50°C - 100°C.

[0117]

[Стадия 2]

Соединение (b1) может быть получено реакцией соединения (c2) с производным 5-хлорпиразина в присутствии подходящего основания, в подходящем растворителе.

[0118]

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), пиридин, диметиламинопиридин, пиколин, N-метилморфолин (NMM), N-этилморфолин и подобные, или неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные. Предпочтительные примеры основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-этилморфолин и подобные.

[0119]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают тетрагидрофуран, толуол, диметилсульфоксид и подобные.

[0120]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно, от 1 ч до 6 ч.

[0121]

Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 50°C - 100°C.

[0122]

Способ получения D

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (c1) может быть получено, например, следующим способом.

[0123]

[Химическая формула 25]



где Y^{1a}, Y^{1b}, Z^{1a}, Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1, P² представляет собой защитную группу фенола и P³ представляет собой защитную группу карбоксила. Примеры P² включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры P³ включают защитные группы карбоксила, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0124]

[Стадия 1]

Соединение (c1) может быть получено реакцией соединения (d1) с ацетонитрилом в присутствии подходящего основания, в подходящем растворителе.

[0125]

Примеры основания включают гидриды щелочного металла, такие как гидрид натрия и подобные, галогениды щелочного металла, такие как фторид калия и подобные, гидроксиды щелочного металла, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные, карбонаты щелочного металла, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия и подобные, алкоксиды щелочного металла, такие как этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия и подобные, диизопропиламид лития, н-бутиллитий, метиллитий, бромид изопропилмагния и подобные. Предпочтительные примеры основания включают этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, н-бутиллитий и подобные.

[0126]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные ароматические; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают тетрагидрофуран, толуол и подобные.

[0127]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 30 мин до 6 ч.

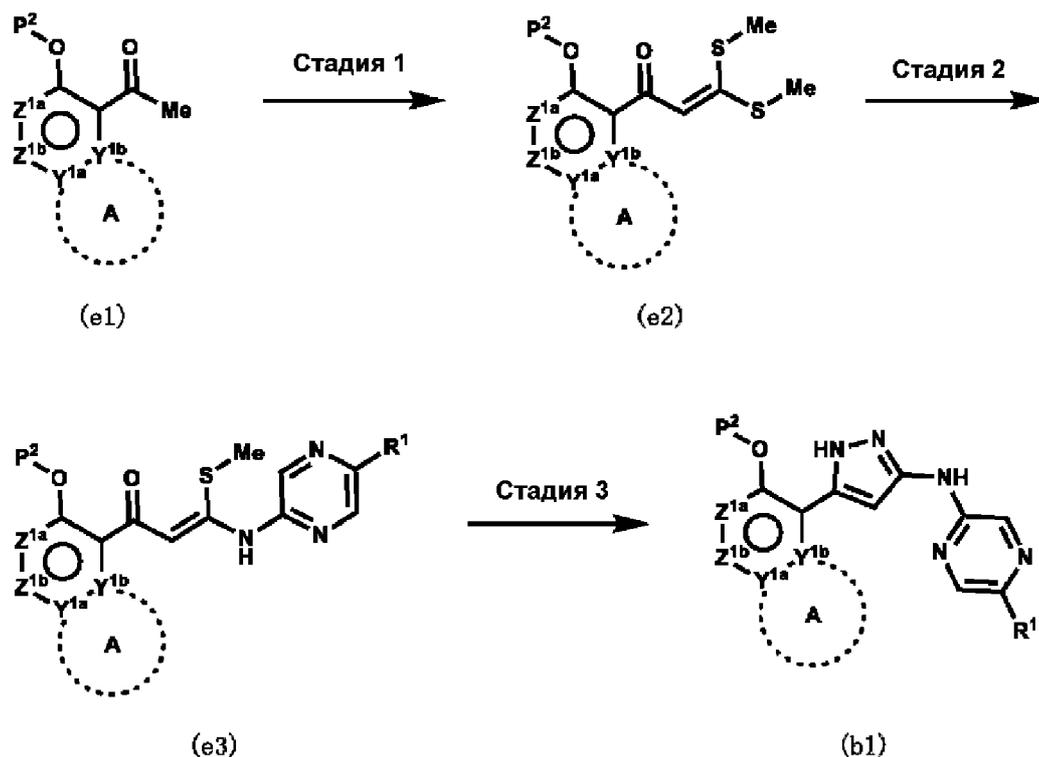
Температура реакции обычно составляет -100°C - 100°C , предпочтительно, -100°C - 30°C .

[0128]

Способ получения E

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (b1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 26]



где R^1 , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1 и P^2 представляет собой защитную группу фенола. Примеры P^2 включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0129]

[Стадия 1]

Соединение (e2) может быть получено реакцией соединения (e1) с дисульфидом углерода и йодметаном в присутствии подходящего основания, в подходящем растворителе.

[0130]

Примеры основания включают гидриды щелочного металла, такие как гидрид натрия и подобные, галогениды щелочного металла, такие как фторид калия и подобные, гидроксиды щелочного металла, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные, карбонаты щелочного металла, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия,

гидрокарбонат натрия и подобные, алкоксиды щелочного металла, такие как этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия и подобные, диизопропиламид лития, н-бутиллитий, метиллитий, бромид изопропилмагния и подобные. Предпочтительные примеры основания включают гидрид натрия, трет-бутоксид калия и подобные.

[0131]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают тетрагидрофуран, толуол, N, N-диметилформамид и подобные.

[0132]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 30 мин до 2 ч.

[0133]

Температура реакции обычно составляет -78°C - 200°C , предпочтительно, 0°C - 25°C .

[0134]

[Стадия 2]

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

[0135]

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), пиридин, диметиламинопиридин, пиколин, N-метилморфолин (NMM), N-этилморфолин и подобные или неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные. Предпочтительные примеры основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин и подобные.

[0136]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как

этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают тетрагидрофуран, толуол, диметилсульфоксид и подобные.

[0137]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно, от 2 ч до 8 ч.

[0138]

Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 50°C - 100°C.

[0139]

[Стадия 3]

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

[0140]

Примеры кислоты включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, камфорсульфоновую кислоту и подобные. Предпочтительные примеры кислоты включают уксусную кислоту.

[0141]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают 1,4-диоксан, этанол и подобные.

[0142]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 12 ч до 24 ч.

[0143]

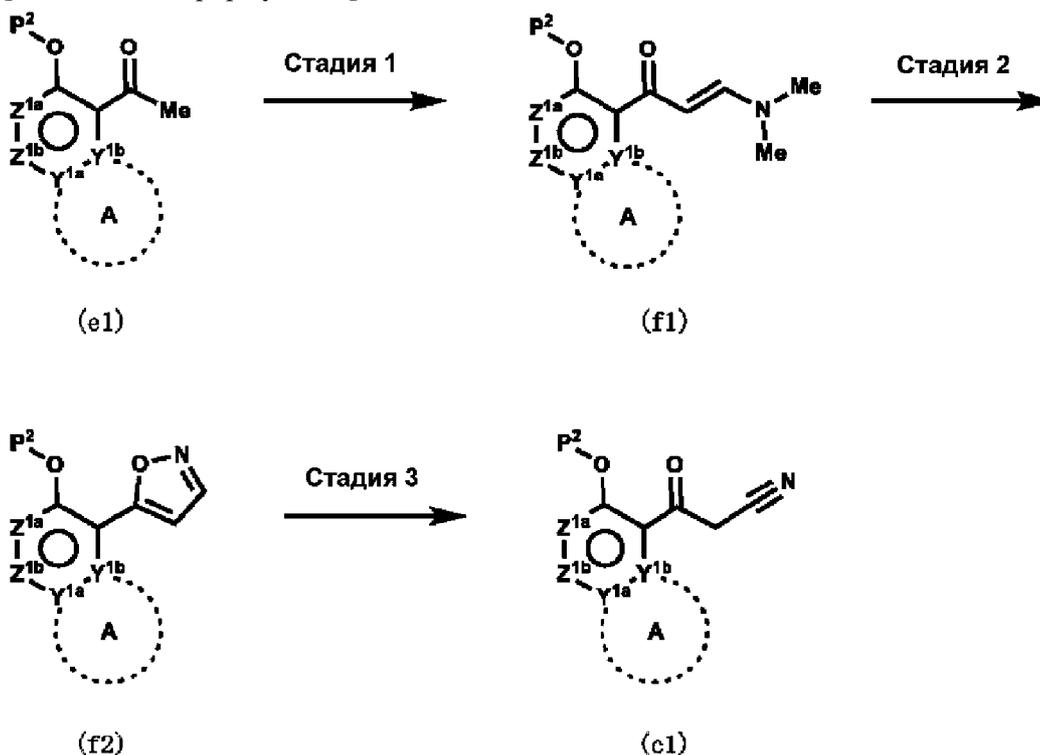
Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 50°C - 100°C.

[0144]

Способ получения F

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (c1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 27]



где Y^{1a}, Y^{1b}, Z^{1a}, Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1 и P² представляет собой защитную группу фенола. Примеры P² включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0145]

[Стадия 1]

Соединение (f1) может быть получено реакцией соединения (e1) с диметилформамидом диметилацеталем в подходящем растворителе.

[0146]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают N, N-диметилформамид и подобные.

[0147]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно, от 24 ч до 48 ч.

[0148]

Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 60°C -

120°C.

[0149]

[Стадия 2]

Соединение (f2) может быть получено реакцией соединения (f1) с гидрохлоридом гидроксилamina в подходящем растворителе.

[0150]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают этанол, изопропиловый спирт и подобные.

[0151]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно, от 6 ч до 12 ч.

[0152]

Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 40°C - 80°C.

[0153]

[Стадия 3]

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

[0154]

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

[0155]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; протонные растворители, такие как вода, метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси.

Предпочтительные примеры растворителя включают смешанный растворитель воды и этанола и подобные.

[0156]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно, от 1 ч до 6 ч.

[0157]

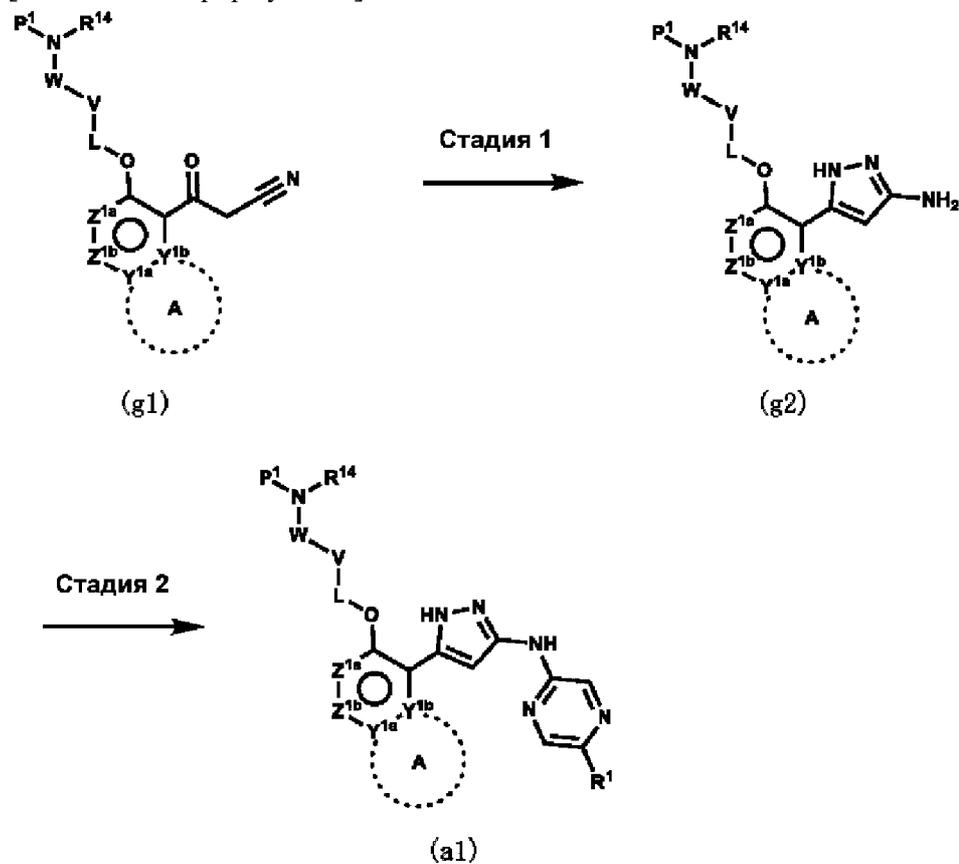
Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 20°C - 50°C.

[0158]

Способ получения G

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (a1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 28]



где R¹, R¹⁴, Y^{1a}, Y^{1b}, Z^{1a}, Z^{1b}, Кольцо А, L, V и W такие, как определены в пункте 1 и P¹ представляет собой защитную группу амина. Примеры P¹ включают защитные группы амина, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0159]

[Стадия 1]

Соединение (g2) может быть получено из соединения (g1), полученного способом получения, описанным ниже, способом, описанным на Стадии 1 Способа получения С или аналогичным ему способом.

[0160]

[Стадия 2]

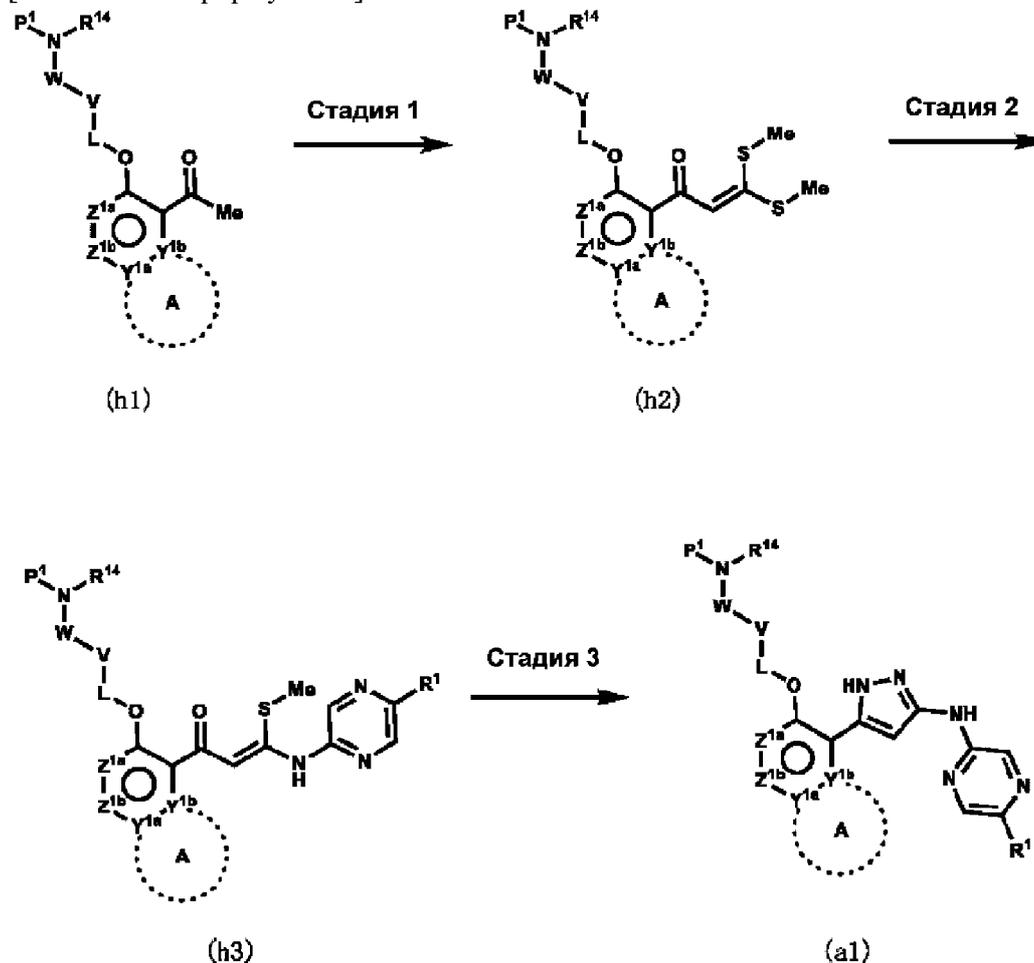
Соединение (a1) может быть получено из соединения (g2), способом, описанным на Стадии 2 Способа получения С или аналогичным ему способом.

[0161]

Способ получения Н

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

[Химическая формула 29]



где R^1 , R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо А, L, V и W такие, как определены в пункте 1 и P^1 представляет собой защитную группу амина. Примеры P^1 включают защитные группы амина, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0162]

[Стадия 1]

Соединение (h2) может быть получено из соединения (h1), полученного способом получения, описанным ниже, способом, описанным на Стадии 1 Способа получения Е или аналогичным ему способом.

[0163]

[Стадия 2]

Соединение (h3) может быть получено из соединения (h2), способом, описанным на

Стадии 2 Способа получения Е или аналогичным ему способом.

[Стадия 3]

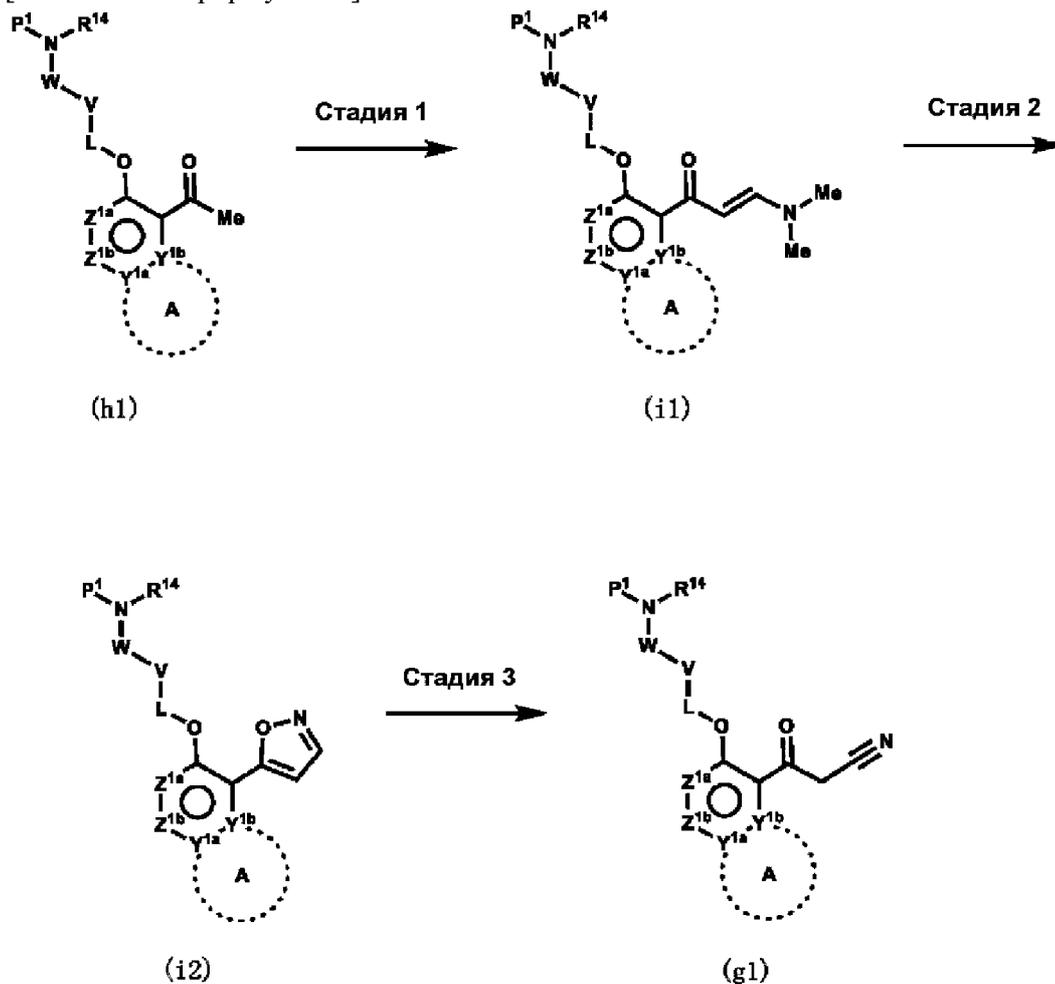
Соединение (a1) может быть получено из соединения (h3), способом, описанным на Стадии 3 Способа получения Е или аналогичным ему способом.

[0164]

Способ получения I

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

[Химическая формула 30]



где R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо А, L, V и W такие, как определены в пункте 1 и P^1 представляет собой защитную группу амина. Примеры P^1 включают защитные группы амина, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0165]

[Стадия 1]

Соединение (i1) может быть получено из соединения (h1) полученного способом получения, описанным ниже, способом, описанным на Стадии 1 Способа получения F или аналогичным ему способом.

[0166]

[Стадия 2]

Соединение (i2) может быть получено из соединения (i1), способом, описанным на Стадии 2 Способа получения F или аналогичным ему способом.

[Стадия 3]

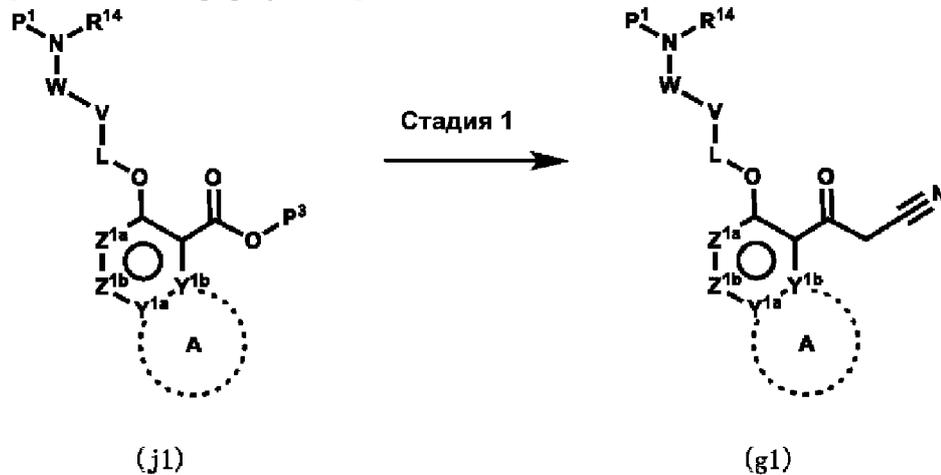
Соединение (g1) может быть получено из соединения (i2), способом, описанным на Стадии 3 Способа получения F или аналогичным ему способом.

[0167]

Способ получения J

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

[Химическая формула 31]



где R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо A, L, V и W такие, как определены в пункте 1, P^1 представляет собой защитную группу амино и P^3 представляет собой защитную группу карбоксила. Примеры P^1 включают защитные группы амино, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры P^3 включают защитные группы карбоксила, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0168]

[Стадия 1]

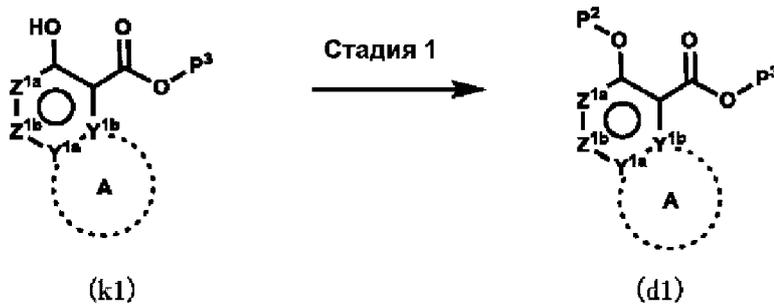
Соединение (g1) может быть получено из соединения (j1) полученного способом получения, описанным ниже, способом, описанным на Стадии 1 Способа получения D или аналогичным ему способом.

[0169]

Способ получения K

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (d1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 32]



где Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1, P^2 представляет собой защитную группу фенола и P^3 представляет собой защитную группу карбоксила. Примеры P^2 включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры P^3 включают защитные группы карбоксила, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0170]

Соединение (k1) может быть коммерчески доступным продуктом.

[0171]

[Стадия 1]

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

[0172]

Способ получения L

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (e1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 33]



где Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1 и P^2 представляет собой защитную группу фенола. Примеры P^2 включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0173]

Соединение (11) может быть коммерчески доступным продуктом.

[0174]

[Стадия 1]

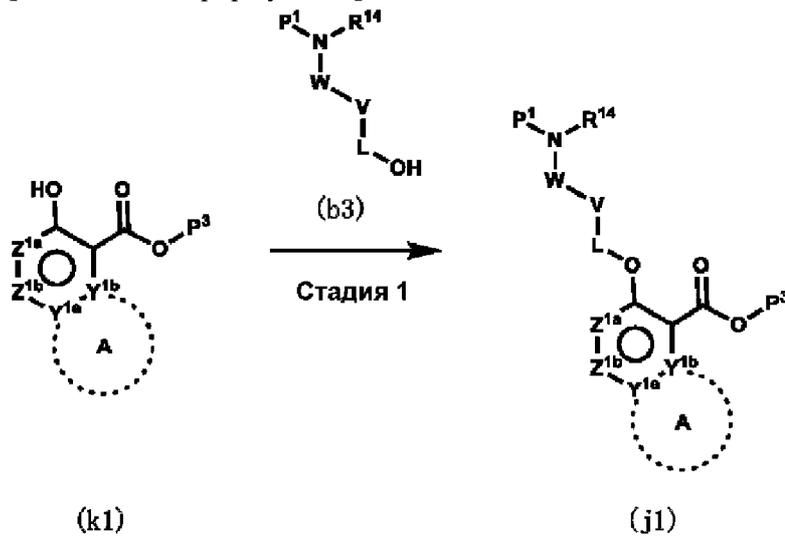
Соединение (e1) может быть получено, например, из соединения (11) способом, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999).

[0175]

Способ получения М

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (j1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 34]



где R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо А, L, V и W такие, как определены в пункте 1, P^1 представляет собой защитную группу амина и P^3 представляет собой защитную группу карбоксила. Примеры P^1 включают защитные группы амина, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры P^3 включают защитные группы карбоксила, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0176]

Соединение (k1) и соединение (b3) могут быть коммерчески доступными продуктами.

[0177]

[Стадия 1]

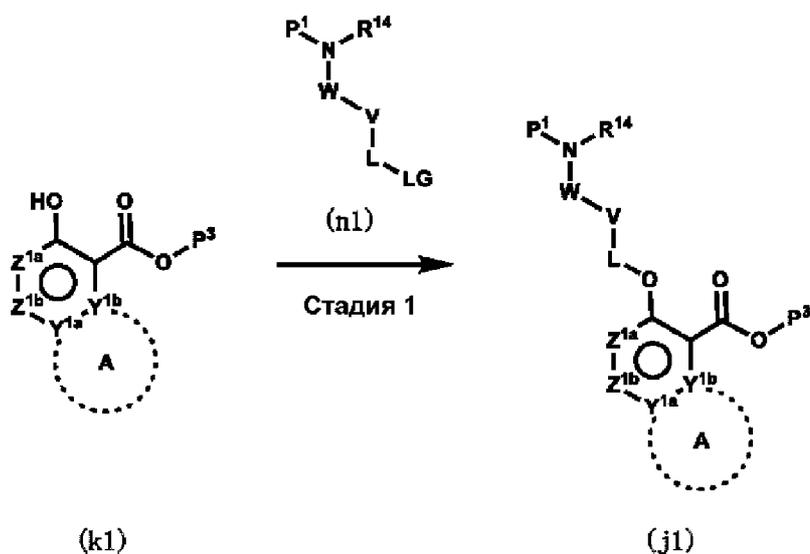
Соединение (j1) может быть получено из соединения (k1) и соединение (b3), способом, описанным на Стадии 2 Способа получения В или аналогичным ему способом.

[0178]

Способ получения N

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (j1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 35]



где R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо A, L, V и W такие, как определены в пункте 1, P^1 представляет собой защитную группу амина, P^3 представляет собой защитную группу карбоксила и LG представляет собой уходящую группу. Примеры P^1 включают защитные группы амина, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры P^3 включают защитные группы карбоксила, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры LG включают галоген, метансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, трифторметансульфонилокси и подобные.

[0179]

Соединение (k1) и соединение (n1) могут быть коммерчески доступными продуктами.

[0180]

[Стадия 1]

Соединение (j1) может быть получено реакцией соединения (k1) с соединением (n1) в присутствии или отсутствии подходящего основания, в подходящем растворителе.

Примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), пиридин, 4-диметиламинопиридин, пиколин, N-метилморфолин (NMM) и подобные или неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные. Предпочтительные примеры основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат калия, гидроксид натрия и подобные.

[0181]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, 2-пропанол (изопропиловый спирт), трет-бутанол и подобные; простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран,

метилциклопентиловый эфир, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают 2-пропанол, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, N, N-диметилформамид и подобные.

[0182]

Температура реакции обычно составляет от -80°C до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно, 25°C - 90°C .

[0183]

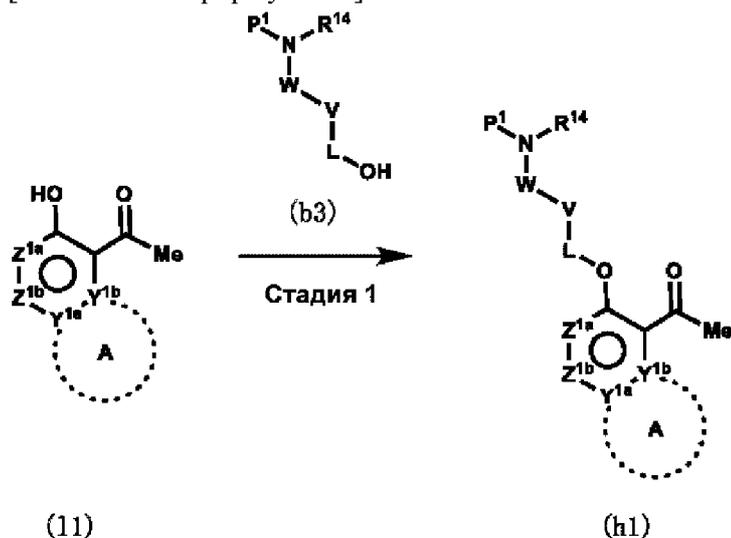
Время реакции обычно составляет от 30 мин до 48 ч, предпочтительно, от 6 до 12 ч.

[0184]

Способ получения O

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (h1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 36]



где R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо A, L, V и W такие, как определены в пункте 1 и P^1 представляет собой защитную группу амина. Примеры P^1 включают защитные группы амина, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0185]

Соединение (11) и соединение (b3) могут быть коммерчески доступными продуктами.

[0186]

[Стадия 1]

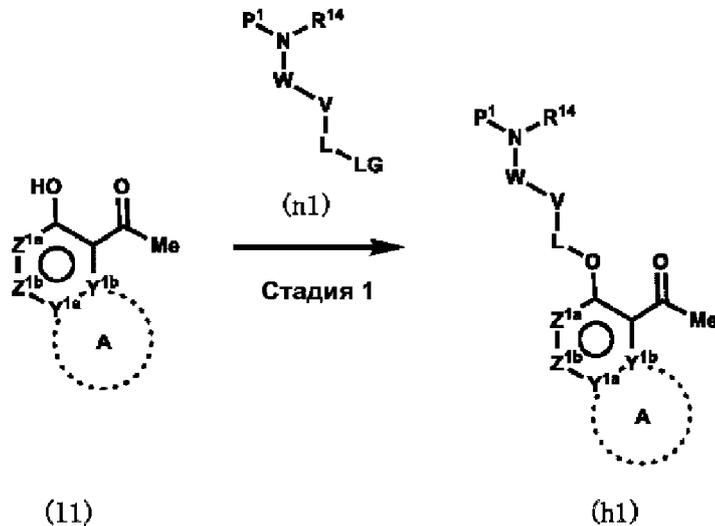
Соединение (h1) может быть получено из соединения (11) и соединение (b3), способом, описанным на Стадии 2 Способа получения В или аналогичным ему способом.

[0187]

Способ получения Р

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (h1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 37]



где R^{14} , Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} , Кольцо A, L, V и W такие, как определены в пункте 1, P^1 представляет собой защитную группу амина и LG представляет собой уходящую группу. Примеры P^1 включают защитные группы амина, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры LG включают галоген, метансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, трифторметансульфонилокси и подобные.

[0188]

Соединение (11) и соединение (n1) могут быть коммерчески доступными продуктами.

[0189]

[Стадия 1]

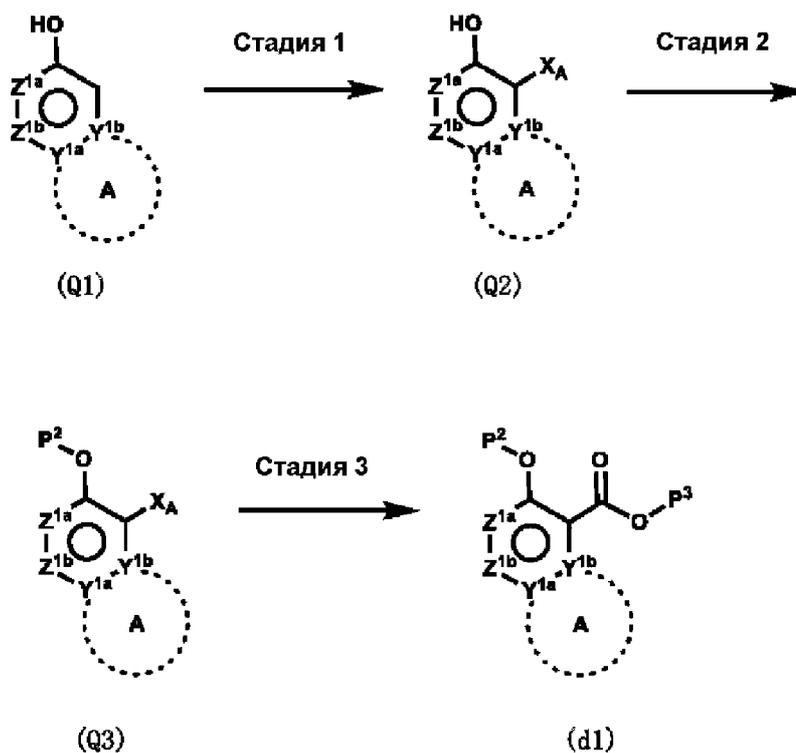
Соединение (h1) может быть получено из соединения (11) и соединение (n1), способом, описанным на Стадии 2 Способа получения N или аналогичным ему способом.

[0190]

Способ получения Q

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (d1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 38]



где Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1, X_A представляет собой атом галогена, P^2 представляет собой защитную группу фенола и P^3 представляет собой защитную группу карбоксила. Примеры P^2 включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры P^3 включают защитные группы карбоксила, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0191]

Соединение (q1) может быть коммерчески доступным продуктом.

[0192]

[Стадия 1]

Соединение (q2) может быть получено реакцией соединения (q1) с N-галогенсукцинимидом в присутствии подходящей кислоты, в подходящем растворителе.

[0193]

Примеры кислоты включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, камфорсульфоновую кислоту и подобные. Предпочтительные примеры кислоты включают п-толуолсульфоновую кислоту.

[0194]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как

этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают ацетонитрил.

[0195]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно, от 1 ч до 6 ч.

[0196]

Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 50°C - 100°C.

[0197]

[Стадия 2]

Соединение (q3) может быть получено, например, из соединения (q2) способом, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999).

[0198]

[Стадия 3]

Соединение (d1) может быть получено реакцией соединения (q3) с этилхлорформиатом в присутствии подходящего основания, в подходящем растворителе.

[0199]

Примеры основания включают гидриды щелочного металла, такие как гидрид натрия и подобные, галогениды щелочного металла, такие как фторид калия и подобные, гидроксиды щелочного металла, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные, карбонаты щелочного металла, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия и подобные, алкоксиды щелочного металла, такие как этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия и подобные, диизопропиламид лития, н-бутиллитий, метиллитий, бромид изопропилмагния и подобные. Предпочтительные примеры основания включают н-бутиллитий.

[0200]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают тетрагидрофуран, толуол и подобные.

[0201]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 30 мин до

6 ч.

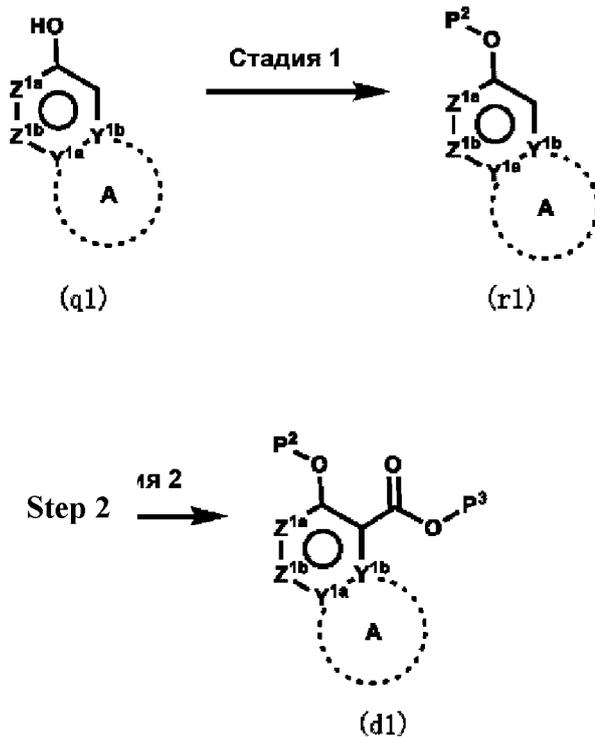
Температура реакции обычно составляет -100°C - 100°C , предпочтительно, -100°C - -50°C .

[0202]

Способ получения R

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (d1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 39]



где Y^{1a} , Y^{1b} , Z^{1a} , Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1, P^2 представляет собой защитную группу фенола и P^3 представляет собой защитную группу карбоксила. Примеры P^2 включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные. Примеры P^3 включают защитные группы карбоксила, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0203]

Соединение (q1) может быть коммерчески доступным продуктом.

[0204]

[Стадия 1]

Соединение (r1) может быть получено, например, из соединения (q1) способом, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999).

[0205]

[Стадия 2]

Соединение (d1) может быть получено реакцией соединения (r1) с алкилхлорформиатом в присутствии подходящего основания, в подходящем растворителе.

[0206]

Примеры основания включают гидриды щелочного металла, такие как гидрид натрия и подобные, галогениды щелочного металла, такие как фторид калия и подобные, гидроксиды щелочного металла, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные, карбонаты щелочного металла, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия и подобные, алкоксиды щелочного металла, такие как этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия и подобные, диизопропиламид лития, н-бутиллитий, метиллитий, бромид изопропилмагния и подобные. Предпочтительные примеры основания включают диизопропиламид лития.

[0207]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают тетрагидрофуран, толуол и подобные.

[0208]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 30 мин до 6 ч.

[0209]

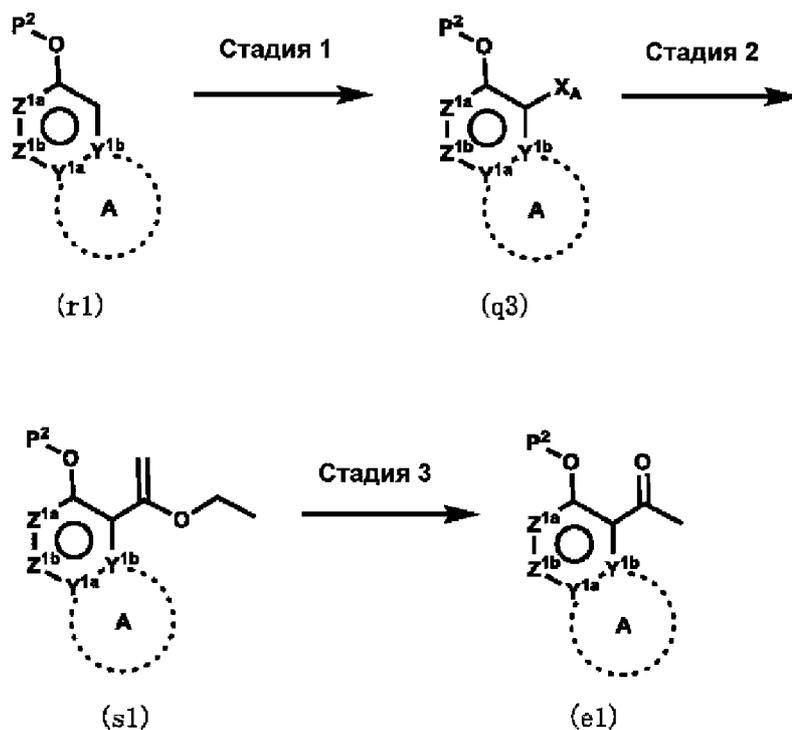
Температура реакции обычно составляет -100°C - 100°C , предпочтительно, -100°C - -50°C .

[0210]

Способ получения S

Соединение настоящего изобретения, представленное формулой (e1) может быть получено, например, следующим способом.

[Химическая формула 40]



где Y^{1a}, Y^{1b}, Z^{1a}, Z^{1b} и Кольцо А такие, как определены в пункте 1 и P² представляет собой защитную группу фенола. Примеры P² включают защитные группы фенола, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и подобные.

[0211]

[Стадия 1]

Соединение (q3) может быть получено реакцией соединения (r1) с галогенирующим агентом в присутствии подходящего основания, в подходящем растворителе.

[0212]

Примеры галогенирующего агента включают N-хлорсукцинимид, Br₂, N-бромсукцинимид, I₂, N-йодсукцинимид и подобные. Предпочтительные примеры галогенирующего агента включают Br₂ и I₂.

[0213]

Примеры основания включают гидриды щелочного металла, такие как гидрид натрия и подобные, галогениды щелочного металла, такие как фторид калия и подобные, гидроксиды щелочного металла, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные, карбонаты щелочного металла, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия и подобные, алкоксиды щелочного металла, такие как этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия и подобные, диизопропиламид лития, н-бутиллитий, метиллитий, бромид изопропилмагния и подобные. Предпочтительные примеры основания включают н-бутиллитий.

[0214]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как

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

[0215]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 30 мин до 6 ч.

[0216]

Температура реакции обычно составляет -100°C - 100°C , предпочтительно, -100°C - -50°C .

[0217]

[Стадия 2]

Соединение (s1) может быть получено реакцией соединения (q3) с трибутил(1-этоксивинил)станнаном в присутствии подходящего палладиевого катализатора, в подходящем растворителе.

[0218]

В качестве палладиевого катализатора, могут применяться комплексы палладий-фосфин. Примеры комплекса палладий-фосфин включают тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), бис(три-о-толилфосфин)палладий(II), [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]палладий(II), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) и [1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]палладий(II). Предпочтительные примеры палладиевых катализаторов включают бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).

[0219]

Растворитель конкретно не ограничен, пока он не вступает в реакцию в условиях реакции этой стадии. Их примеры включают простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан и подобные; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, ксилол и подобные; сложные эфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат и подобные; апротонные растворители, такие как N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, диметилсульфоксид и подобные; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, бутанол и подобные; или их смеси. Предпочтительные примеры растворителя включают 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, толуол и подобные.

[0220]

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 6 ч до 30 ч.

[0221]

Температура реакции обычно составляет 0°C - 200°C, предпочтительно, 100°C - 150°C.

[0222]

В способ получения, описанном выше, исходные материалы и промежуточные соединения, для которых способ получения не описан, доступны в виде коммерческих продуктов или могут быть синтезированы из коммерчески доступного продукта способом, известным специалистам в данной области техники, или способом, аналогичным ему.

[0223]

В каждой реакции способов получения, описанных выше, при необходимости можно использовать защитные группы, даже если использование защитных групп явно не описано. Например, целевое соединение может быть получено путем защиты части, отличной от точки реакции, по мере необходимости, и снятия защиты с этой части после завершения реакции или серии реакций, если какая-либо функциональная группа, отличная от точки реакции, изменяется в описанных условиях реакции, или если отсутствие защитной группы непригодно для проведения описанного способа.

[0224]

В качестве защитной группы может быть использована защитная группа, описанная в *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons, Inc., 1999) и т.д. или подобная. Конкретные примеры защитной группы amino включает бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил, бензил и подобные. Конкретные примеры защитной группы гидроксила включает триалкилсилил, такой как триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил и подобные, ацетил, бензил и подобные.

[0225]

Введение или удаление защитных групп можно осуществлять способом, обычно используемым в синтетической органической химии (см., например, вышеупомянутую *Protective Groups in Organic Synthesis*) или аналогичным ему способом.

[0226]

Используемые в настоящем документе защитные группы, конденсирующие агенты или подобные могут обозначаться номенклатурой IUPAC-IUB (Biochemical Nomenclature Committees), которую обычно используют в данной области техники. Следует отметить, что используемые в настоящем документе названия соединений не обязательно соответствуют номенклатуре IUPAC.

[0227]

Промежуточные соединения или целевые соединения в способах получения, описанных выше, также могут быть введены в другое соединение, содержащееся в настоящем описании, путем соответствующего превращения его функциональной группы (например, различных превращений с использованием amino, гидроксильной группы,

карбонила, галогена или подобного, при этом защищая или снимая защиту с функциональной группы по мере необходимости). Превращение функциональных групп может быть осуществлено обычным способом, который обычно применяют (см., например, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) и т.д.).

[0228]

Промежуточные соединения или целевые соединения в описанных выше способах получения можно выделить и очистить способом очистки, обычно используемым в органической синтетической химии (например, нейтрализацией, фильтрацией, экстракцией, промывкой, сушкой, концентрированием, перекристаллизацией, различными хроматографиями). Промежуточные соединения также можно использовать в последующей реакции без какой-либо особой очистки.

[0229]

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

[0230]

Введение или удаление защитных групп можно осуществлять способом, обычно используемым в синтетической органической химии (см., например, вышеупомянутые *Protective Groups in Organic Synthesis*) или аналогичным ему способом.

[0231]

Используемые в настоящем документе защитные группы, конденсирующие агенты или подобные могут обозначаться номенклатурой IUPAC-IUB (Biochemical Nomenclature Committees), которую обычно используют в данной области техники. Следует отметить, что используемые в настоящем документе названия соединений не обязательно соответствуют номенклатуре IUPAC.

[0232]

Промежуточные соединения или целевые соединения в способах получения, описанных выше, также могут быть введены в другое соединение, содержащееся в настоящем описании, путем соответствующего превращения его функциональной группы (например, различных превращений с использованием амина, гидроксильной группы, карбонила, галогена или подобного, при этом защищая или снимая защиту с функциональной группы по мере необходимости). Превращение функциональных групп может быть осуществлено обычным способом, который обычно применяют (см., например, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) и т.д.).

[0233]

Промежуточные соединения или целевые соединения в описанных выше способах получения можно выделить и очистить способом очистки, обычно используемым в

органической синтетической химии (например, нейтрализацией, фильтрацией, экстракцией, промывкой, сушкой, концентрированием, перекристаллизацией, различными хроматографиями). Промежуточные соединения также можно использовать в последующей реакции без какой-либо особой очистки.

[0234]

Примеры «фармацевтически приемлемой соли» включают кислотно-аддитивные соли и основно-аддитивные соли. Примеры кислотно-аддитивной соли включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидройодид, нитрат, фосфат и подобные, или соли органических кислот, такие как цитрат, оксалат, соль фталевой кислоты, фумарат, малеат, соль янтарной кислоты, соль яблочной кислоты, ацетат, формиат, пропионат, бензоат, трифторацетат, метансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, камфорсульфонат и подобные. Примеры основно-аддитивной соли включают неорганические основные соли, такие как соль натрия, соль калия, соль кальция, соль магния, соль бария, соль алюминия и подобные, или соли с органическим основанием, таким как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин [трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин, N, N-дибензилэтиламин и подобные. Примеры «фармацевтически приемлемой соли» также включают соли аминокислот с основными или кислыми аминокислотами, такими как аргинин, лизин, орнитин, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота и подобные.

[0235]

Соли, подходящие для исходного сырья и промежуточных продуктов, и соли, приемлемые в качестве сырья для фармацевтических продуктов представляют собой традиционно используемые нетоксичные соли. Их примеры включают кислотно-аддитивные соли, такие как соли органических кислот (например, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат, толуолсульфонат и т.д.) и соли неорганических кислот (например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат, фосфат и т.д.), соли с аминокислотами (например, аргинином, аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и т.д.), соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, соль натрия, соль калия и т.д.), соли щелочноземельных металлов (например, соль кальция, соль магния и т.п.) и подобные, соли аммония, соли органических оснований (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дициклогексиламина, соль N, N'-дибензилэтилендиамин и т.д.) и подобные. Специалисты в данной области техники могут соответствующим образом выбрать эти соли.

[0236]

Дейтерированные соединения, полученные путем превращения одного или нескольких из ^1H соединений, представленных формулами (1)-(8), в ^2H (D) также входят в состав соединений, представленных формулами (1)-(8) в настоящем изобретении.

[0237]

Настоящее изобретение охватывает соединения, представленные формулами (1)-(8), и их фармацевтически приемлемые соли. Соединение настоящего изобретения также может находиться в форме гидрата и/или сольвата различных растворителей (этанолата и т.д.). Таким образом, такие гидраты и/или сольваты также охватываются соединением настоящего изобретения.

[0238]

Соединение настоящего изобретения также охватывает все другие возможные изомеры, такие как оптические изомеры на основе оптически активного центра, атропомеры на основе аксиальной или планарной хиральности, возникающие в результате ограничения внутримолекулярного вращения, другие стереоизомеры, таутомеры, геометрические изомеры и кристаллические формы в любой форме, и их смеси.

[0239]

В частности, оптический изомер и атропоизомер можно получить в виде рацемата или оптически активной формы, если используется оптически активный исходный материал или промежуточное соединение, соответственно. При необходимости, соответствующий рацемат исходного материала, промежуточного соединения или конечного продукта может быть физически или химически разделен на соответствующей стадии описанного выше способа получения на его оптические энантиомеры с помощью известного способа разделения, такого как способ с использованием оптически активной колонки или способ фракционной кристаллизации. Примеры способа разделения включают способ диастереомеров, в котором два типа диастереомеров синтезируют путем взаимодействия рацемата с оптически активным разделяющим агентом, и затем диастереомеры разделяют таким способом, как способ фракционной кристаллизации, используя разность в их физических свойствах.

[0240]

Если желательно получить фармацевтически приемлемую соль соединения по настоящему изобретению, соединение, представленное формулами (1)-(8), когда оно получено в форме фармацевтически приемлемой соли, может быть непосредственно очищено, или когда оно получено в свободной форме, соль может быть образована путем растворения или суспендирования соединения в подходящем органическом растворителе и добавления кислоты или основания в соответствии с обычным способом.

[0241]

Липосому, инкапсулирующую соединение по настоящему изобретению, можно получить, например, следующим способом.

[0242]

[Стадия 1]

Компоненты мембраны, такие как фосфолипид, холестерин и подобные, растворяют в органическом растворителе, таком как хлороформ, и органический растворитель выпаривают из колбы с образованием тонкой пленки липидной смеси на внутренней стенке колбы. В качестве альтернативы вышеизложенному, компоненты мембраны растворяют в

трет-бутиловом спирте и раствор лиофилизуют с получением липидной смеси в виде лиофилизированного продукта. Кроме того, компоненты мембраны, такие как фосфолипид, холестерин и подобные, растворяют в органическом растворителе и сушат с использованием мгновенной вакуумной сушилки CRUX (Hosokawa Micron Corporation) с получением порошковой липидной смеси. Она доступна от Nippon Fine Chemical Co., Ltd. под названием Presome (зарегистрированная торговая марка).

[0243]

[Стадия 2]

К липидной смеси, полученной на Стадии 1, добавляют раствор внутренней водной фазы, такой как водный раствор сульфата аммония и подобный, и смесь диспергируют с получением неочищенной дисперсии липосом.

[0244]

[Стадия 3]

Неочищенную дисперсию липосом, полученную на Стадии 2, пропускают через фильтр с помощью экструдера с получением липосом с желаемым размером частиц. Альтернативно, неочищенную дисперсию липосом, полученную на Стадии 2, выгружают через сопло под высоким давлением с использованием гомогенизатора высокого давления для получения липосом с желаемым размером частиц. Размер частиц липосом особо не ограничен и составляет, например, от 10 до 200 нм, предпочтительно, от 30 до 150 нм, более предпочтительно, от 40 до 140 нм, еще более предпочтительно, от 50 до 120 нм, наиболее предпочтительно, от 60 до 100 нм. Размер частиц липосом представляет собой среднюю величину, измеренную способом динамического светорассеяния, и его можно измерить, например, с помощью Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments).

[0245]

[Стадия 4]

Внешнюю водную фазу раствора липосом, полученного на Стадии 3, заменяют гель-фильтрацией, диализом, тангенциальной проточной фильтрацией, ультрацентрифугированием или подобными.

[0246]

[Стадия 5]

Раствор липосом с замененной внешней водной фазой, полученный на Стадии 4, инкубируют с соединением, которое необходимо инкапсулировать, для инкапсулирования соединения в липосомы.

[0247]

[Стадия 6]

Полученные липосомы, инкапсулирующие соединение, подвергают гель-фильтрации, диализу, фильтрации в тангенциальном потоке или ультрацентрифугированию или подобным для удаления не инкапсулированного соединения. Если желаемая скорость инкапсулирования достигается на Стадии 5, Стадию 6 можно пропустить.

[0248]

Соединение настоящего изобретения можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами с целью усиления его эффекта. В частности, соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с лекарственным средством, таким как агент гормональной терапии, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент или агент, который ингибирует фактор роста клеток и его рецепторное действие, и подобные. В дальнейшем, лекарственное средство, которое можно применять в комбинации с соединением по настоящему изобретению, сокращенно называют сопутствующим лекарственным средством.

[0249]

Соединение по настоящему изобретению, даже при использовании в качестве отдельного агента, демонстрирует превосходный противораковый эффект, и далее комбинация с одним или несколькими описанными выше сопутствующими лекарственными средствами (полипрагмазия) может дополнительно усилить его эффект или улучшить качество жизни пациента.

[0250]

Примеры «агентов гормональной терапии» включают Фосфестрол, Диэтилстильбестрол, Хлоротрианизен, ацетат Медроксипрогестерона, ацетат Мегестрола, ацетат Хлормадинона, ацетат Ципротерона, Даназол, Диеногест, Асоприснил, Аллилэстренол, Гестринон, Номегестрол, Таденан, Мепартрицин, Ралоксифен, Ормелоксифен, Левормелоксифен, антиэстрогены (например, цитрат Тамоксифена, цитрат Торемифена и подобные), препарат в виде пилюль, Мепитиостан, Тестололактон, аминоклутетимид, производные LH-RH (агонист LH-RH (например, ацетат Госерелина, Бусерелин, Лейпрорелин и подобные), антагонист LH-RH), Дролоксифен, Эпитиостанол, сульфонат этинилэстрадиола, ингибиторы ароматазы (например, гидрохлорид Фадрозола, Анастрозол, Летрозол, экземестан, ворозол, форместан и подобные), антиандрогены (например, Флутамид, Энзалутамид, Апалутамид, Бикалутамид, Нилутамид и подобные), лекарственные средства на основе гормона надпочечников (например, Дексаметазон, Преднизолон, Бетаметазон, Триамцинолон и подобные), ингибиторы синтеза андрогенов (например, Абиратерон и подобные), ретиноид и лекарственные средства для задержки метаболизма ретиноидов (например, Лиарозол и подобные) и подобные.

[0251]

В качестве «химиотерапевтических агентов» используют, например, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противораковые антибиотики, противораковые агенты растительного происхождения, молекулярно-таргетные терапевтические агенты, иммуномодуляторы, другие химиотерапевтические агенты и подобные. Типовые примеры описаны ниже.

[0252]

Примеры «алкилирующих агентов» включают Мустарген, N-оксид гидрохлорида Мустаргена, Хлорамбуцил, Циклофосфамид, Ифосфамид, Тиотепа, Карбоквон, тозилат

Импросульфана, Бусульфана, гидрохлорид Нимустина, Митобронитол, Мелфалан, Дакарбазин, Ранимустин, фосфат натрия Эстрамустина, Триэтиленмеламин, Кармустин, Ломустин, Стрептозоцин, Пипоброман, Этоглюцид, Карбоплатин, Цисплатин, Мириплатин, Недаплатин, Оксалиплатин, Альтретамин, Амбамустин, хлорид Диброспидия, Фотемустин, Преднимустин, Пумитепа, Рибомустин, Темозоломид, Треосульфана, Трофосфамид, стималамер Зиностатина, Адозелезин, Цистемустин, Бизелезин, Трабектедин и его препараты DDS и подобные.

[0253]

Примеры «антиметаболитов» включают Меркаптопурин, рибозид 6-Меркаптопурина, Тиоинозин, Метотрексат, Пеметрексед, Эноцитабин, Цитарабин, оксифосфат Цитарабина, гидрохлорид Анцитабина, лекарственные средства типа 5-FU (например, Фторурацил, Тегафур, UFT, Доксифлуридин, Кармофур, Галоцитабин, Эмитефур, Капецитабин и подобные), Аминоптерин, Неларабин, Лейковорин кальций, таблоид, Бутоцин, фолинат кальция, левофолинат кальция, Кладрибин, Эмитефур, Флударабин, Гемцитабин, гидроксикарбамид, Пентостатин, Пиритрексим, Идоксуридин, Митогуазон, Тиазофуридин, Амбамустин, Бендамустин и их препараты DDS и подобные.

[0254]

Примеры «противораковых антибиотиков» включают Актиномицин D, Актиномицин C, Митомицин C, Хромомицин A3, гидрохлорид Блеомицина, сульфат Блеомицина, сульфат Пепломицина, гидрохлорид Даунорубицина, гидрохлорид Доксорубицина, гидрохлорид Акларубицина, гидрохлорид Пирарубицина, гидрохлорид Эпирубицина, Неокарциностантин, Митрамицин, Карцинофилин, Митоган, гидрохлорид Зорубицина, гидрохлорид Митоксантрона, гидрохлорид Идарубицина, Эрибулин и их препараты DDS и подобные.

[0255]

Примеры «противораковых агентов растительного происхождения» включают Этопозид, фосфат Этопозиды, сульфат Винбластин, сульфат Винкристина, сульфат Виндезина, Тенипозид, Паклитаксел, Доцетаксел, DJ-927, Винорелбин, Иринотекан, Топотекан и их препараты DDS и подобные.

[0256]

Примеры «молекулярно-таргетных терапевтических агентов» включают Иматиниб, Гефитиниб, Эрлотиниб, Сорафениб, Дазатиниб, 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, Бригатиниб, Нератиниб, Копанлисиб, Кобиметиниб, Ибрутиниб, Акалабрутиниб, Энкорафениб, Биниметиниб, Барицитиниб, Фостаматиниб, Лорлатиниб, Эрдафитиниб, Энтректиниб, Дакомитиниб, Сиролимус, Эверолимус, Темсиролимус, Олапариб, Рукапариб, Нирапариб, Венетоклакс, Азацитидин, Децитабин, Вориностат, Панобиностат, Ромидепсин, Бортезомиб,

Карфилзомиб, Ларотректиниб, Иксазомиб и подобные.

[0257]

Примеры «иммуномодуляторов» включают Леналидомид и Помалидомид и подобные.

[0258]

Примеры «других химиотерапевтических агентов» включают Собузоксан и подобные.

[0259]

Примеры «иммунотерапевтических агентов (BRM)» включают Пицибанил, Крестин, Сизофиран, Лентинан, Убенимекс, интерферон, интерлейкин, макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, Эритропозтин, Лимфотоксин, вакцину БЦЖ, *Corynebacterium parvum*, Левамизол, полисахарид К, Прокодазол, анти-CTLA4 антитело, анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, агонисты Toll-подобных рецепторов (например, агонист TLR7, агонист TLR8, агонист TLR9 и подобные).

[0260]

Фактор роста клеток в агенте, который ингибирует фактор роста клеток и его рецепторное действие, может представлять собой любое вещество, при условии, что оно способствует росту клеток, и обычно включает фактор, который представляет собой пептид, имеющий молекулярную массу 20000 или менее, и демонстрирует эффект при низкой концентрации путем связывания с рецептором. Конкретные примеры включают EGF (эпидермальный фактор роста) или вещества, имеющие по существу такую же активность, что и он (например, TGFальфа и подобные), инсулин или вещества, имеющие по существу такую же активность, что и он (например, инсулин, IGF (инсулиноподобный фактор роста)-1, IGF-2 и подобные), FGF (фактор роста фибробластов) или вещества, обладающие по существу той же активностью, что и он (например, кислый FGF, основной FGF, KGF (фактор роста кератиноцитов), FGF-10 и подобные) и другие факторы роста клеток (например, CSF (колониестимулирующий фактор), EPO (эритропозтин), IL-2 (интерлейкин-2), NGF (фактор роста нервов), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), TGF-бета (трансформирующий фактор роста бета), HGF (фактор роста гепатоцитов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), херегулин, ангиопоэтин и подобные).

[0261]

Период введения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничен, и его можно вводить субъекту, подлежащему введению, одновременно или с интервалами. Кроме того, можно приготовить смесь соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства. Дозировка сопутствующего лекарственного средства может быть выбрана соответствующим образом, используя в качестве критерия клинически используемую дозу. Кроме того, соотношение смешивания соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может быть соответствующим образом выбрано

в зависимости от субъекта, которому вводят, пути введения, заболевания-мишени, симптомов, комбинаций и подобных. Например, когда субъектом, которому вводят лекарственное средство, является человек, можно использовать от 0,01 до 100 массовых частей сопутствующего лекарственного средства по отношению к одной массовой части соединения по настоящему изобретению. Кроме того, с целью ингибирования побочного эффекта, их можно использовать в комбинации с лекарственным средством (сопутствующим лекарственным средством), таким как противорвотный агент, снотворный агент, противосудорожный агент и подобные.

[0262]

В настоящем документе, «или» используется, когда в предложении можно использовать «по меньшей мере один или несколько» из перечисленных. Когда в настоящем документе явно описано как «в пределах диапазона двух значений», диапазон также включает в себя сами два значения.

[0263]

Справочная литература, такая как научная литература, патенты и заявки на патенты, цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, в которой подробно описана полнота каждого документа.

[0264]

Настоящее изобретение было описано с показом предпочтительных вариантов осуществления для облегчения понимания. Хотя настоящее изобретение описано далее на основе Примеров, приведенные выше описания и следующие Примеры представлены исключительно с целью иллюстрации, а не ограничения настоящего изобретения. Таким образом, объем настоящего изобретения не ограничен вариантами осуществления и Примерами, которые конкретно описаны в настоящем документе, и ограничен только объемом формулы изобретения.

[Примеры]

[0265]

Настоящее изобретение поясняется более подробно ниже со ссылкой на Эталонные примеры, Примеры и Экспериментальные примеры, но не ограничено ими.

[0266]

В настоящем документе могут применяться следующие сокращения.

Ts: p-толуолсульфонил

ТГФ: тетрагидрофуран

ТФК: трифторуксусная кислота

ДМФ: N, N-диметилформамид

ДМСО: диметилсульфоксид

MeCN: ацетонитрил

Me: метил

Woc: трет-бутоксикарбонил

Реагент Десса-Мартина: периодинан Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-

дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он)

SEMCl: 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид

ДИЭА: N, N-диизопропилэтиламин

ПТСК: п-толуолсульфоновая кислота

NIS: N-йодсукцинимид

ДМАП: 4-диметиламинопиридин

МOMCl: хлорметилметилловый эфир

p-TsCl: p-толуолсульфонилхлорид

ЙТБА: йодид тетрабутиламмония

[0267]

Данные ЯМР (ядерного магнитного резонанса), используемые для идентификации соединения, получают на системе ядерного магнитного резонанса JNM-ECS400 (400 МГц) производства JEOL.

[0268]

Символы, используемые в ЯМР означают следующее: с представляет синглет, д представляет дублет, dd представляет дублет дублетов, т представляет триплет, тд представляет триплет дублетов, кв представляет квартет, м представляет мультиплет, ш представляет широкий, шс представляет широкий синглет, шм представляет широкий мультиплет и J представляет константу сочетания.

[0269]

Анализ ЖХ/МС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия) используют для идентификации соединения.

Условия показаны ниже. Среди наблюдаемых значений масс-спектрометрии [МС (m/z)], значение, соответствующее моноизотопной массе (точной массе, состоящей только из основного изотопа) указано с помощью $[M+H]^+$, $[M-H]^-$ или $[M+2H]^{2+}$ или подобных, и время удержания указано с помощью R_t (мин).

[0270]

Способ измерения ЖХ/МС:

Условия измерения А

Оборудование для обнаружения: ACQUITY (зарегистрированная торговая марка) SQ детектор (Waters)

ВЭЖХ: система ACQUITY UPLC (зарегистрированная торговая марка)

Колонка: Waters ACQUITY UPLC (зарегистрированная торговая марка) VEN C18 (1,7 мкм, 2,1 мм x 30 мм)

Растворитель: Раствор А: 0,06% муравьиная кислота/ H_2O , Раствор В: 0,06% муравьиная кислота/ $MeCN$

Условия градиента: 0,0-1,3 мин Линейный градиент от В 2% до 96%

Скорость потока: 0,8 мл/мин

УФ: 220 нм и 254 нм

Температура колонки: 40°C

[0271]

Условия измерения В

Оборудование для обнаружения: система Shimadzu LCMS-2020

Колонка: L-column-2 ODS (4,6 мм x 35 мм)

Условия градиента: MeCN/H₂O/HCO₂H=10/90/0,1 → 100/0/0,1 (0-2 мин), 100/0/0,1 (2-4 мин)

Скорость потока: 2 мл/мин

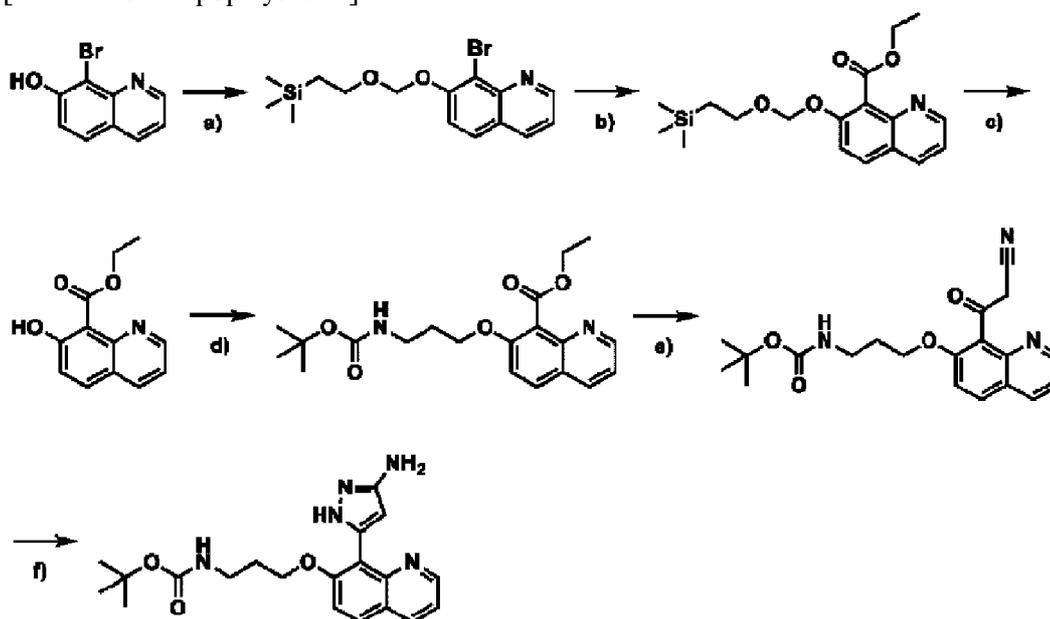
Температура колонки: 40°C

[0272]

Эталонный пример 1:

трет-бутил (3-{{8-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)хинолин-7-ил}окси)пропил)карбамат

[Химическая формула 41]

**Эталонный пример 1**

[0273]

а) Получение 8-бром-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метокси}хинолина

К раствору 8-бром-7-хинолинола (1,06 г) в ДМФ (23,7 мл) добавляют SEMCl (1,25 мл) и ДИЭА (1,66 мл) при охлаждении на льду и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляют воду и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,66 г).

ЖХ-МС; 354,1, 356,1/Rt (мин) 1,170 (Условия измерения А)

[0274]

б) Получение этил 7-{{2-(триметилсилил)этокси}метокси}хинолин-8-карбоксилата

К раствору 8-бром-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метокси}хинолина (1,65 г) в ТГФ (23,3 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (2,69 М, 2,60 мл) при -78°C и смесь

перемешивают в течение 30 мин. Туда добавляют хлорэтилформиат (2,22 мл) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение дополнительных 15 мин. К реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 348,0/Rt (мин) 1,146 (Условия измерения А)

[0275]

с) Получение этил 7-гидроксихинолин-8-карбоксилата

К раствору этил 7-{[2-(триметилсилил)этокси]метокси}хинолин-8-карбоксилата (1,25 г) в этаноле (18,0 мл) добавляют моногидрат ПТСК (137 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают при 50°C в течение 5 ч. Реакционный раствор концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) до указанного в заголовке соединения (781 мг) в виде неочищенного продукта.

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 218,1/Rt (мин) 0,441 (Условия измерения А)

[0276]

d) Получение этил 7-[3-{(трет-бутоксикарбонил)амино}пропокси]хинолин-8-карбоксилата

К раствору этил 7-гидроксихинолин-8-карбоксилата (781 мг) в ДМФ (18,0 мл) добавляют карбонат калия (994 мг) и т-бутил N-(3-бромпропил)карбамат (1,28 г) при комнатной температуре и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. К реакционному раствору добавляют воду и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на аминосиликагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,29 г)

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 375,0/Rt (мин) 0,882 (Условия измерения А)

[0277]

e) Получение трет-бутил (3-{[8-(2-цианоацетил)хинолин-7-ил]окси}пропил)карбамата

К раствору MeCN (0,283 мл) в ТГФ (13,6 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (1,58M, 2,58 мл) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Туда добавляют этил 7-[3-{(трет-бутоксикарбонил)амино}пропокси]хинолин-8-карбоксилат (1,02 г) в ТГФ (13,6 мл) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение дополнительных 2,5 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении до указанного в заголовке соединения (1,00 г) в

виде неочищенного продукта.

ЖХ-МС; $[M+H]^+$ 370,3/Rt (мин) 0,808 (Условия измерения А)

[0278]

f) Получение трет-бутил (3-{{8-(3-амино-1Н-пиразол-5-ил)хинолин-7-ил}окси}пропил)карбамата (Эталонный пример 1)

К раствору трет-бутил (3-{{8-(2-цианоацетил)хинолин-7-ил}окси}пропил)карбамат (1,00 г) в этаноле (13,6 мл) добавляют уксусную кислоту (1,32 мл) и моногидрат гидразина (1,55 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После охлаждения, к реакционному раствору добавляют воду и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на аминосиликагеле (хлороформ/метанол) с получением Эталонного примера 1 (224 мг).

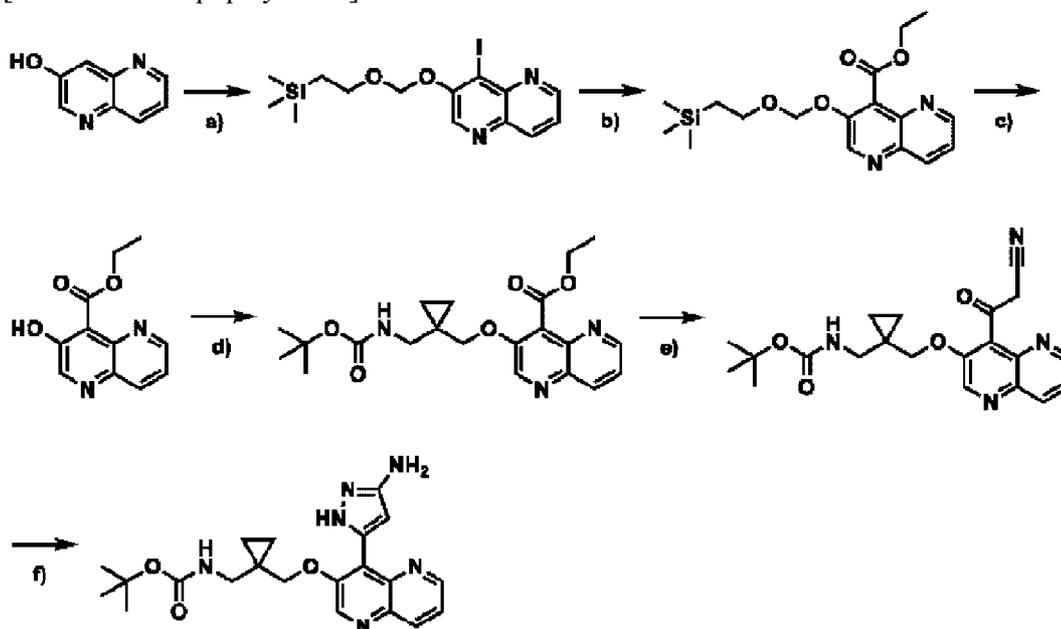
ЖХ-МС; $[M+H]^+$ 384,3/Rt (мин) 0,685 (Условия измерения А)

[0279]

Эталонный пример 2:

трет-бутил (1-{{[4-(3-амино-1Н-пиразол-5-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил]окси}метил}циклопропил)метил}карбамат

[Химическая формула 42]



Эталонный пример 2

[0280]

a) Получение 4-йод-3-{{2-(триметилсилил)этоксид}метокси}-1,5-нафтиридина

К раствору 1,5-нафтиридин-3-ола (5,00 г) в MeCN (86,0 мл) добавляют моногидрат ПТСК (6,51 г) и NIS (11,6 г) при комнатной температуре и смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрируют и остаток растворяют в ДМФ (50,0 мл). Туда добавляют SEMCl (6,00 мл) и ДИЭА (29,8 мл) при охлаждении на льду и смесь

перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционному раствору добавляют воду, и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 403,2/Rt (мин) 1,168 (Условия измерения А)

[0281]

b) Получение этил 3-{[2-(триметилсилил)этокси]метокси}-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата

К раствору 4-йод-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метокси}-1,5-нафтиридина (805 мг) в ТГФ (10,0 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (2,69 М, 1,12 мл) при -78°C и смесь перемешивают в течение 30 мин. Туда добавляют хлорэтилформиат (0,950 мл) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение дополнительных 15 мин. К реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (492 мг).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 350,2/Rt (мин) 1,109 (Условия измерения А)

[0282]

c) Получение этил 3-гидрокси-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата

К раствору этил 3-{[2-(триметилсилил)этокси]метокси}-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (845 мг) в этаноле (12,1 мл) добавляют моногидрат ПТСК (461 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (324 мг).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 219,1/Rt (мин) 0,453 (Условия измерения А)

[0283]

d) Получение этил 3-[(1-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}циклопропил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата

К раствору этил 3-гидрокси-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (162 мг) и 1,1'-диметилэтил N-[[1-(гидроксиметил)циклопропил]метил]карбамата (299 мг) в ТГФ (3,71 мл) добавляют 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (375 мг) при комнатной температуре и затем туда добавляют трибутилфосфин (0,366 мл) по каплям при охлаждении на льду, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор фильтруют через Целит, к фильтрату добавляют воду и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Остаток очищают колоночной хроматографией на аминосиликагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (298 мг)

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 403,3/Rt (мин) 0,930 (Условия измерения А)

[0284]

е) Получение трет-бутил {[1-([4-(2-цианоацетил)-1,5-нафтиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил]метил}карбамата

К раствору MeCN (0,116 мл) в ТГФ (3,71 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (1,58М, 1,41 мл) при -78°C и смесь перемешивают в течение 1 ч. Туда добавляют этил 3-[(1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]циклопропил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-карбоксилат (298 мг) в ТГФ (3,71 мл) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении до указанного в заголовке соединения (294 мг) в виде неочищенного продукта.

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 397,3/Rt (мин) 0,890 (Условия измерения А)

[0285]

ф) Получение трет-бутил {[1-([4-(3-амино-1Н-пиразол-5-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил]метил}карбамата (Эталонный пример 2)

К раствору трет-бутил {[1-([4-(2-цианоацетил)-1,5-нафтиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил]метил}карбамата (294 мг) в этаноле (3,71 мл) добавляют уксусную кислоту (0,425 мл) и моногидрат гидразина (0,360 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения, к реакционному раствору добавляют воду и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на аминосиликагеле (гексан/этилацетат) с получением Эталонного примера 2 (87,2 мг).

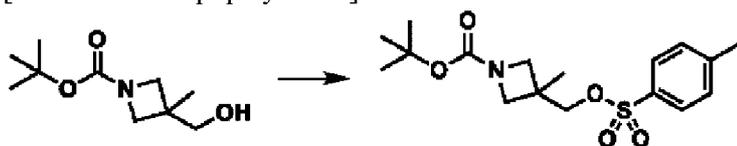
ЖХ-МС;[M+H]⁺ 411,4/Rt (мин) 0,712

[0286]

Эталонный пример 3:

трет-Бутил 3-метил-3-[(тозилокси)метил]азетидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 43]



Эталонный пример 3

[0287]

Получение трет-бутил 3-метил-3-[(тозилокси)метил]азетидин-1-карбоксилата (Эталонный пример 3)

К раствору *t*-бутил 3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (1,00 г) в дихлорметане (16,6 мл) добавляют ДМАП (0,182 г), триэтиламин (1,39 мл) и *p*-TsCl (1,42 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляют воду и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением Эталонного примера 3 (1,04 г).

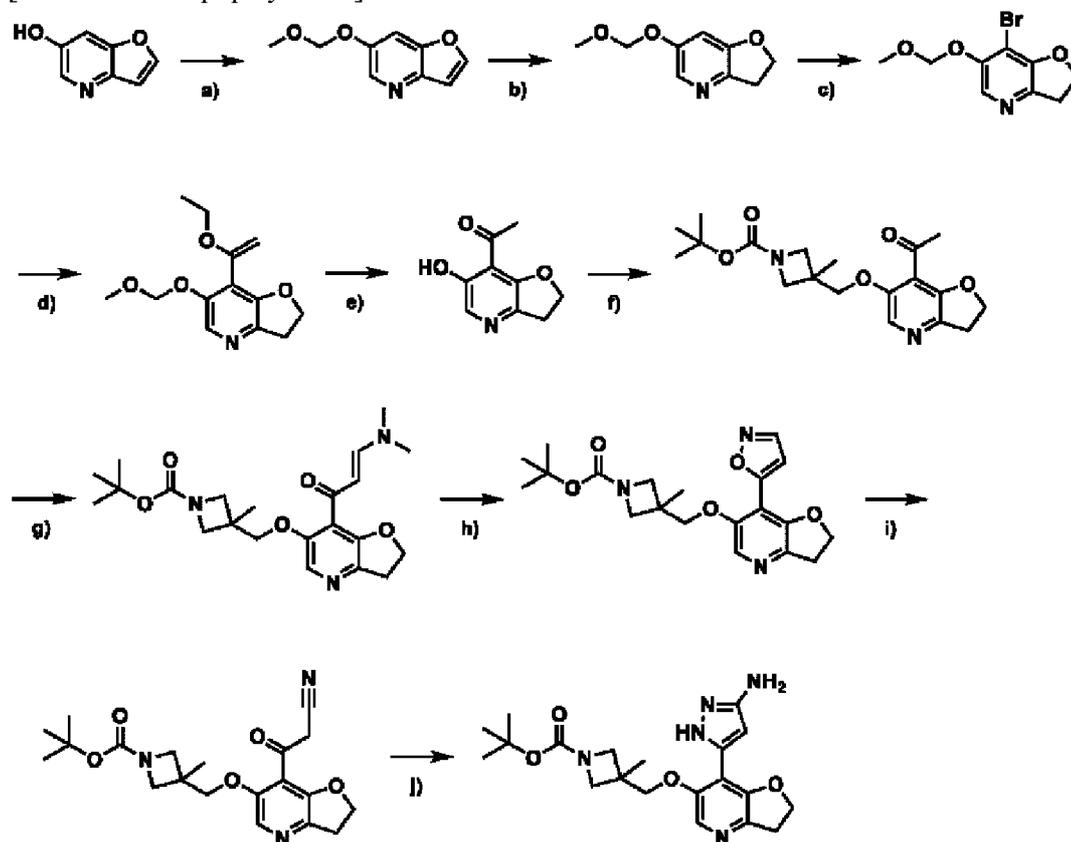
ЖХ-МС; [M+H]⁺ 356,2/Rt (мин) 1,066 (Условия измерения А)

[0288]

Эталонный пример 4:

трет-Бутил 3-({[7-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-*b*]пиридин-6-ил]окси} метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат

[Химическая формула 44]



Эталонный пример 4

[0289]

а) Получение 6-(метоксиметокси)фуоро[3,2-*b*]пиридина

К раствору 1-(7-гидроксихинолин-8-ил)этан-1-она (3,00 г) в ДМФ (40,0 мл) добавляют по каплям карбонат калия (6,14 г) и MOMCl (1,84 мл) при охлаждении на льду, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный раствор соли и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют, и растворитель

выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на аминосиликагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 181,1/Rt (мин) 0,602 (Условия измерения А)

[0290]

b) Получение 6-(метоксиметокси)-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридина

К раствору 6-(метоксиметокси)фуоро[3,2-b]пиридина (5,00 г) в этаноле (20,0 мл) добавляют 10% палладий на угле (2,97 г) при комнатной температуре и смесь перемешивают под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционный раствор фильтруют через Целит, фильтрат концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на аминосиликагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 183,1/Rt (мин) 0,525 (Условия измерения А)

[0291]

c) Получение 7-бром-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридина

К раствору 6-(метоксиметокси)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридина (1,37 г) в ТГФ (20,0 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (2,60М, 3,49 мл) при -78°C и смесь перемешивают в течение 1 ч. Туда добавляют Br₂ (0,584 мл) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение дополнительных 2 ч. К реакционному раствору добавляют 5% водный раствор гидросульфата калия и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г).

ЖХ-МС;260,1, 262,1/Rt (мин) 0,720 (Условия измерения А)

[0292]

d) Получение 7-(1-этоксивинил)-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридина

К раствору 7-бром-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридина (1,44 г) в 1,4-диоксане (20,0 мл) добавляют трибутил(1-этоксивинил)станнан (2,75 мл) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,904 г) при охлаждении на льду и смесь перемешивают при 120°C в течение 15 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный раствор соли и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 252,2/Rt (мин) 0,741 (Условия измерения А)

[0293]

e) Получение 1-(6-гидрокси-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)этан-1-она

К раствору 7-(1-этоксивинил)-6-(метоксиметокси)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридина

(1,50 г) в метаноле (20,0 мл) добавляют 5М водный раствор HCl (2,00 мл) при охлаждении на льду, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (567 мг).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 180,0/Rt (мин) 0,618 (Условия измерения А)

[0294]

f) Получение трет-бутил 3-{{(7-ацетил-2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-6-ил)окси]метил}-3-метилазетидин-1-карбоксилата

К раствору 1-(6-гидрокси-2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-7-ил)этан-1-она (420 мг) в ДМФ (20,0 мл) добавляют Эталонный пример 3 (1,25 г), ЙТБА (43,3 мг) и карбонат цезия (1,53 г) при охлаждении на льду, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный раствор соли и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 363,3/Rt (мин) 0,886 (Условия измерения А)

[0295]

g) Получение трет-бутил (Е)-3-[(7-[3-(диметиламино)акрилоил]-2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-6-ил)окси]метил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил 3-{{(7-ацетил-2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-6-ил)окси]метил}-3-метилазетидин-1-карбоксилата (400 мг) в ДМФ (10,0 мл) добавляют N,N-диметилформамид диметилацеталь (1,32 г) при охлаждении на льду, и смесь перемешивают при 115°C в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (440 мг) в виде неочищенного продукта.

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 419,4/Rt (мин) 0,726 (Условия измерения А)

[0296]

h) Получение трет-бутил 3-((7-(изоксазол-5-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-6-ил)окси]метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил (Е)-3-[(7-[3-(диметиламино)акрилоил]-2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-6-ил)окси]метил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата (440 мг) в этаноле (30,0 мл) добавляют гидрохлорид гидроксиламина (880 мг) при охлаждении на льду, и смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный раствор соли и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 388,3/Rt (мин) 0,918 (Условия измерения А)

[0297]

i) Получение трет-бутил 3-((7-(2-цианоацетил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-в]пиридин-6-

ил)окси]метил}-3-метилазетидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил 3-({[7-(изоксазол-5-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)окси]метил}-3-метилазетидин-1-карбоксилата (260 мг) в этаноле/Н₂О (4:1, 25 мл) добавляют гидроксид калия (75,0 мг) при охлаждении на льду и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный раствор соли и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения (250 мг) в виде неочищенного продукта.

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 388,3/Rt (мин) 0,921 (Условия измерения А)

[0298]

ж) Получение трет-бутил 3-({[7-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил]окси}метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (Эталонный пример 4)

К раствору трет-бутил 3-({[7-(2-цианоацетил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)окси]метил}-3-метилазетидин-1-карбоксилата (250 мг) в этаноле (10,0 мл) добавляют уксусную кислоту (0,369 мл) и моногидрат гидразина (0,314 мл) при 0°C, и смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения, к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют с получением Эталонного примера 4 (100 мг) в виде неочищенного продукта.

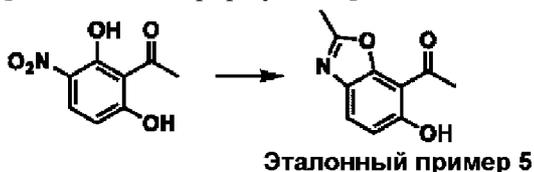
ЖХ-МС;[M+H]⁺ 402,4/Rt (мин) 0,720 (Условия измерения А)

[0299]

Эталонный пример 5:

1-(6-Гидрокси-2-метилбензо[d]оксазол-7-ил)этан-1-он

[Химическая формула 45]



[0300]

Получение 1-(6-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазол-7-ил)этан-1-она (Эталонный пример 5)

К раствору 1-(2,6-дигидрокси-3-нитрофенил)этан-1-она (2,40 г) в этаноле (30,0 мл) добавляют 4,5% палладий (1,44 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивают под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в метаноле (30,0 мл) и затем туда добавляют триметилортоацетат (3,05 мл) и хлористоводородную кислоту (0,051 мл) и смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционный раствор концентрируют, к остатку добавляют воду и смесь подвергают экстракции хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и

фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением Эталонного примера 5 (0,550 г).

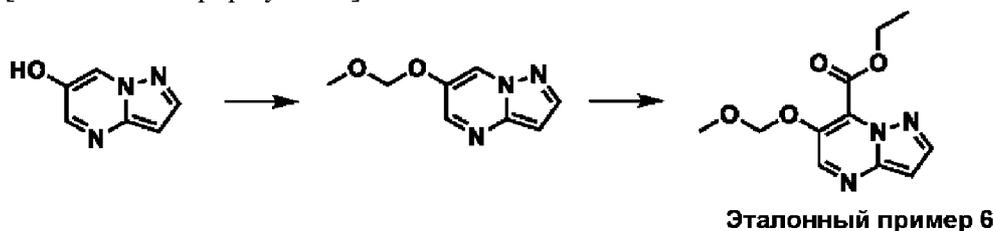
ЖХ-МС;[M+H]⁺ 192,1/Rt (мин) 0,728 (Условия измерения А)

[0301]

Эталонный пример 6:

Этил 6-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксилат

[Химическая формула 46]



[0302]

а) Получение 6-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиримидина

К раствору пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ола (1,50 г) и ДИЭА (3,83 мл) в ТГФ (50,0 мл) добавляют MOMCl (1,25 мл) при охлаждении на льду, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 180,1/Rt (мин) 0,539 (Условия измерения А)

[0303]

б) Получение этил 6-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксилата (Эталонный пример 6)

К раствору диизопропиламина (87,0 мкл) в ТГФ (5,00 мл) добавляют по каплям n-BuLi (1,58 M, 0,389 мл) при -78°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин. К реакционному раствору добавляют по каплям ТГФ раствор 6-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг), и смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Туда добавляют хлорэтилформиат (70,0 мкл) и смесь подвергают реакции в течение дополнительных 2 ч. К реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют с получением Эталонного примера 6 (52,0 мг).

ЖХ-МС;[M+H]⁺ 252,2/Rt (мин) 0,741 (Условия измерения А)

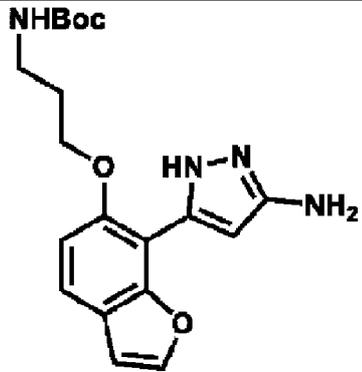
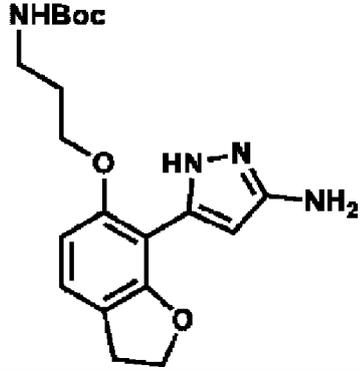
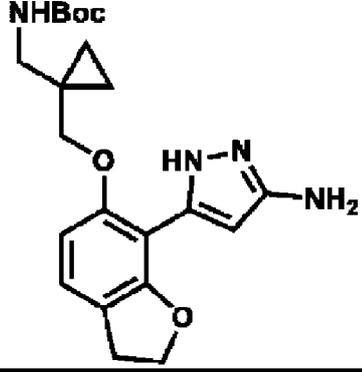
[0304]

Эталонные примеры 7-32:

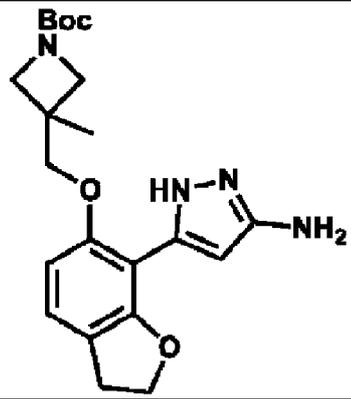
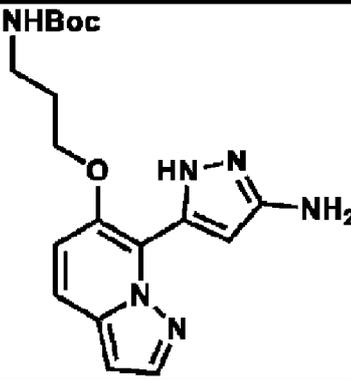
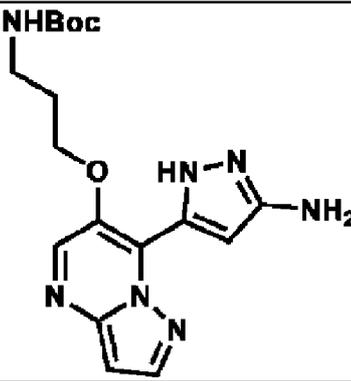
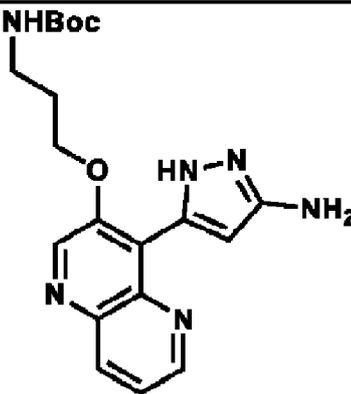
Соединения Эталонных примеров 7-32 показанные в следующих таблицах, получают способом, аналогичным описанным в Эталонных примерах 1-5 с применением

соответствующих исходных соединений. Знак # в таблице означает «Условия измерения».

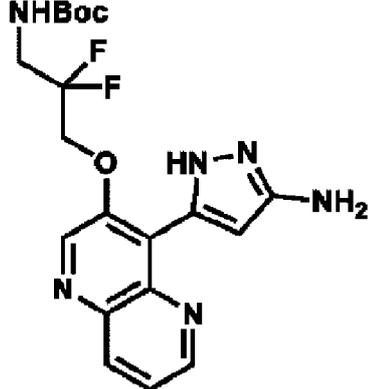
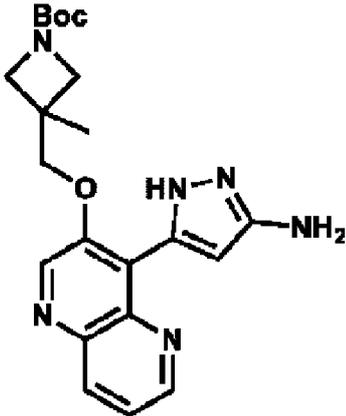
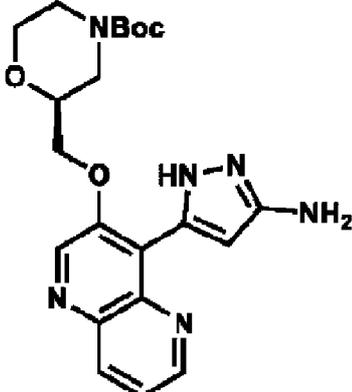
[Таблица 1-1]

№ этал.	Химическая структура	ЖХ-МС; [M+H] ⁺ Время удержания (мин)	#
7		374.3 / 0.94 1	A
8		375.3 / 0.71 7	A
9		401.0 / 0.77 5	A

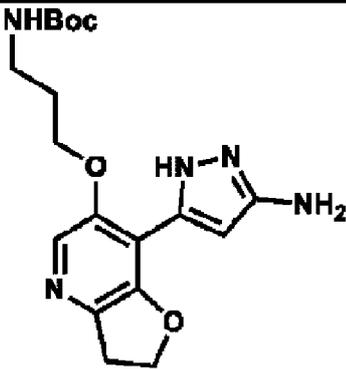
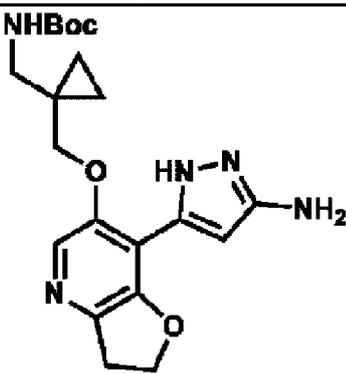
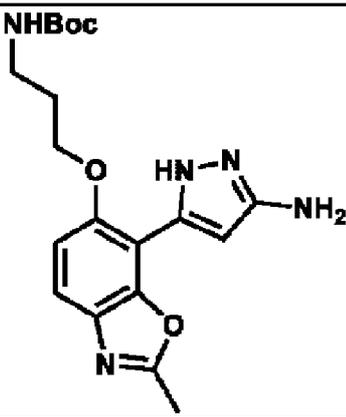
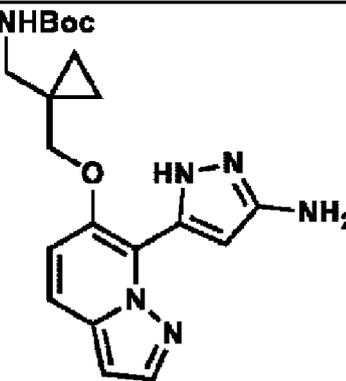
[Таблица 1-2]

10		402.4 / 0.88 7	A
11		373.3 / 0.76 3	A
12		374.3 / 0.75 0	A
13		385.3 / 0.64 8	A

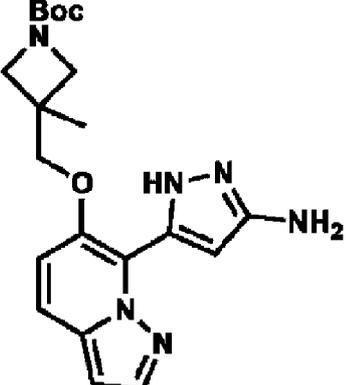
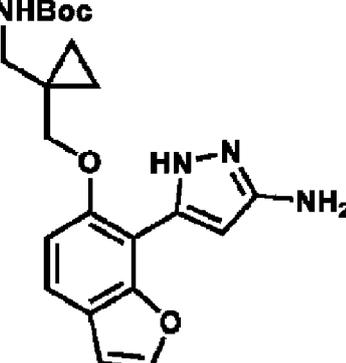
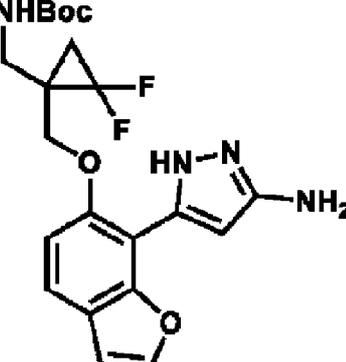
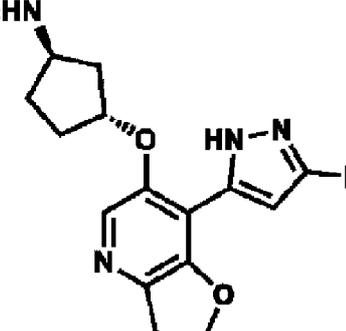
[Таблица 1-3]

14		421.4 / 0.77 2	A
15		411.4 / 0.74 0	A
16		427.4 / 0.75 5	A

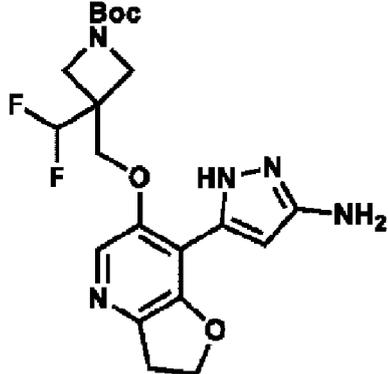
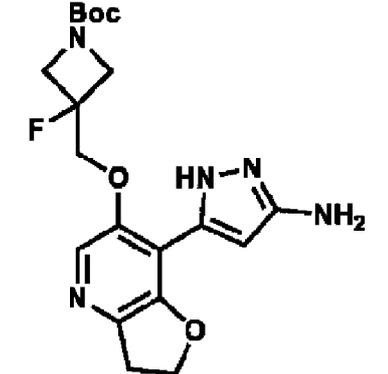
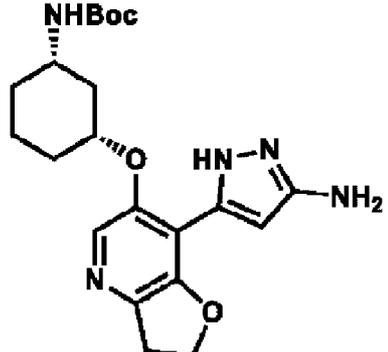
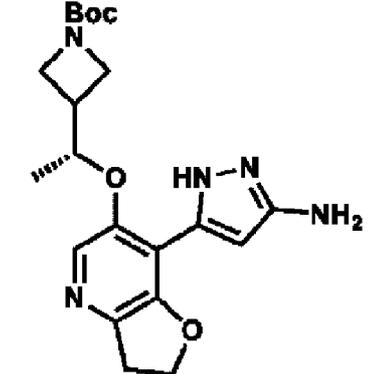
[Таблица 1-4]

17		376.3/0.62 8	A
18		402.4/0.67 4	A
19		388.3/0.73 7	A
20		399.3/0.81 5	A

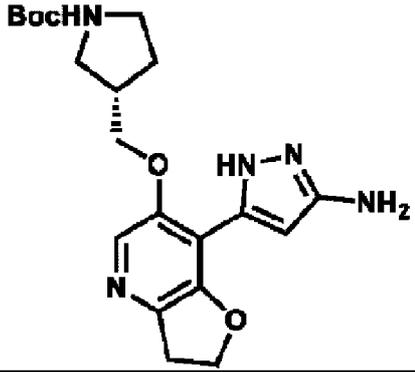
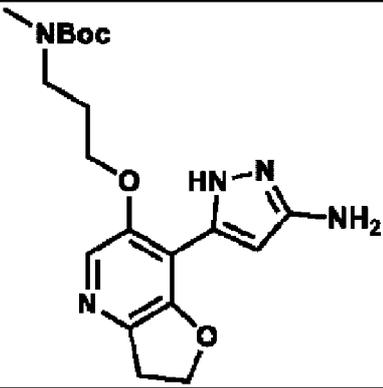
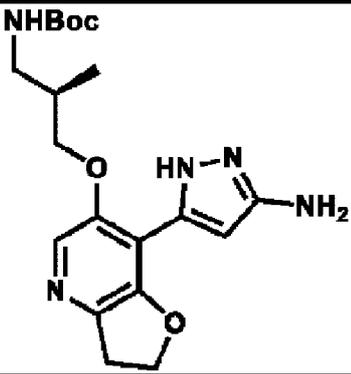
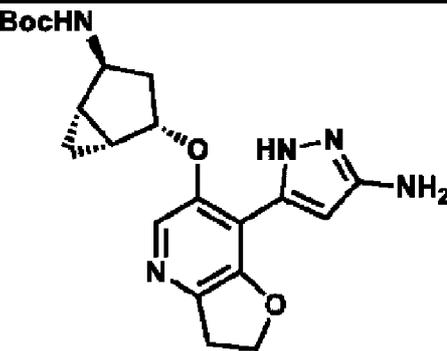
[Таблица 1-5]

2 1		399.3 / 0.870	A
2 2		399.3 / 1.136	A
2 3		435.2 / 1.148	A
2 4		402 / 1.254	B

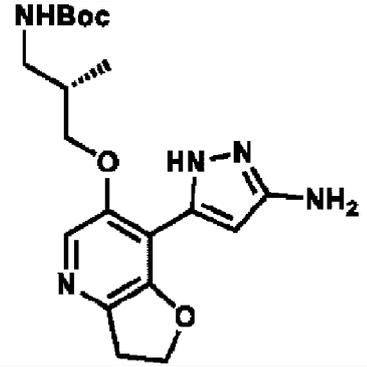
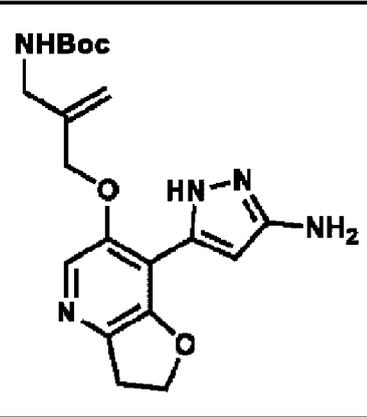
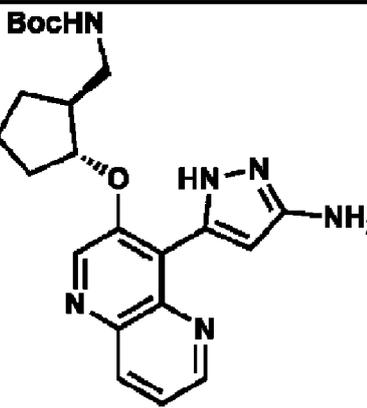
[Таблица 1-6]

25		438 / 1.453	B
26		406 / 1.374	B
27		416 / 1.479	B
28		402 / 1.362	B

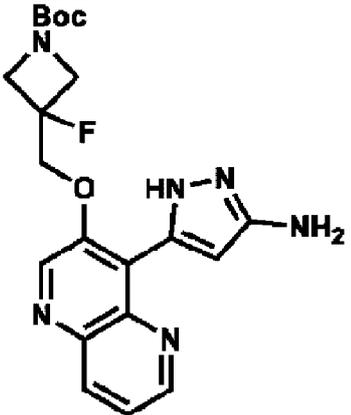
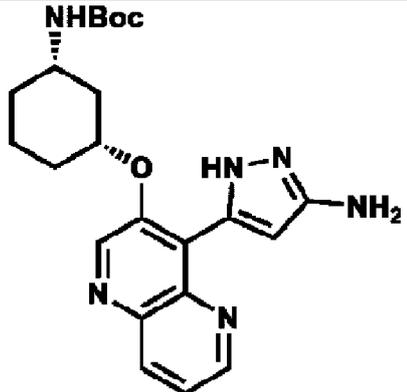
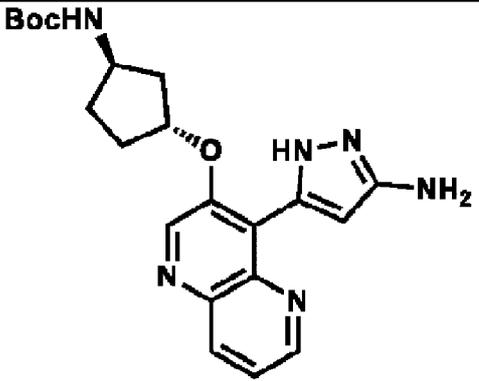
[Таблица 1-7]

29		402 / 1.386	B
30		390 / 1.231	B
31		390 / 1.308	B
32		414 / 1.355	B

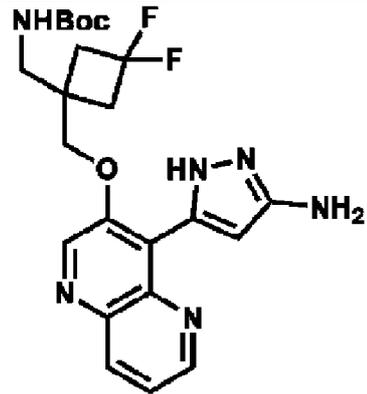
[Таблица 1-8]

33		390 / 1.294	B
34		388 / 1.230	B
35		411.2 / 1.006	A

[Таблица 1-9]

36		416.2 / 0.87 7	A
37		425.3 / 0.97 8	A
38		411.3 / 0.94 1	A

[Таблица 1-10]

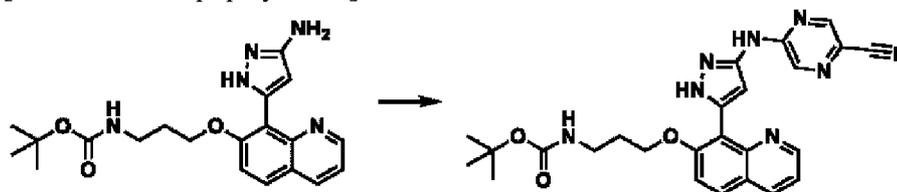
3 9		4 6 1 . 3 / 1 . 0 9 6	A
-----	---	--------------------------	---

[0305]

Эталонный пример 20:

трет-бутил {3-[(8-{3-[(5-цианопиразин-2-ил)амино]-1H-пиразол-5-ил}хинолин-7-ил)окси]пропил} карбамат

[Химическая формула 47]



Эталонный пример 1

Эталонный пример 20

[0306]

Получение трет-бутил {3-[(8-{3-[(5-цианопиразин-2-ил)амино]-1H-пиразол-5-ил}хинолин-7-ил)окси]пропил} карбамата (Эталонный пример 20)

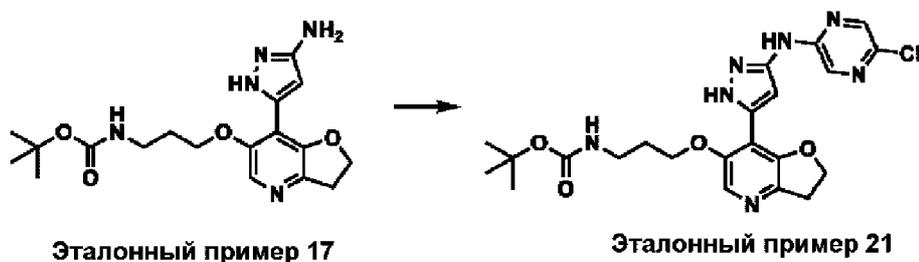
К раствору Эталонного примера 1 (219 мг) в ДМСО (2,50 мл) добавляют 4-этилморфолин (0,108 мл) и 5-хлорпиразин-2-карбонитрил (96,0 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждают на льду, туда добавляют охлажденный на льду метанол (7,50 мл) и смесь перемешивают при 0°C в течение дополнительных 1 ч. Полученный осадок собирают фильтрацией и промывают охлажденным на льду метанолом и полученное твердое вещество сушат с получением Эталонного примера 20 (81,6 мг).

ЖХ-МС; [M+H]⁺ 487,4/Rt (мин) 0,891

[0307]

Эталонный пример 21:

[Химическая формула 48]



[0308]

Получение (Эталонный пример 21)

К раствору Эталонного примера 17 (600 мг) в 1,4-диоксане (10,0 мл) добавляют 2,5-дихлорпиразин (319 мкл), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (146 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (185 мг) и карбонат цезия (1041 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают при облучении микроволнами при 150°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляют воду, и смесь подвергают экстракции этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на аминосиликагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта.

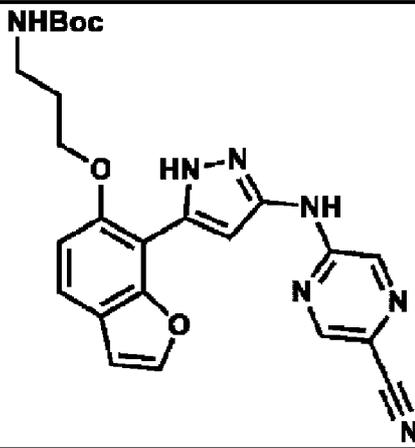
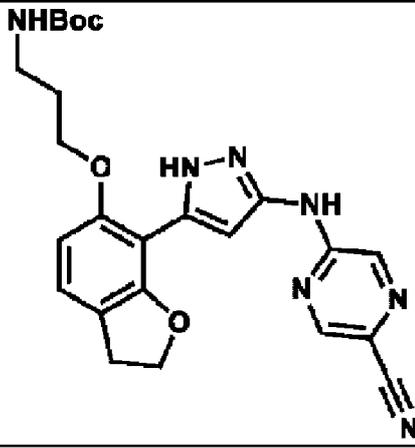
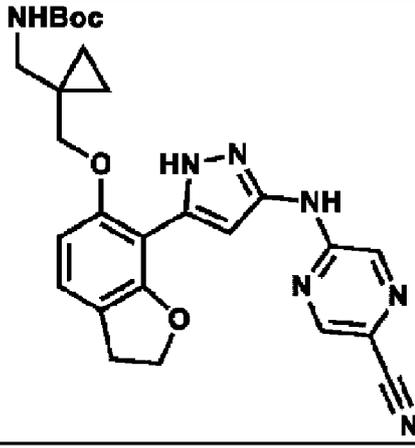
ЖХ-МС; [M+H]⁺ 488,2/Rt (мин) 1,022 (Условия измерения А)

[0309]

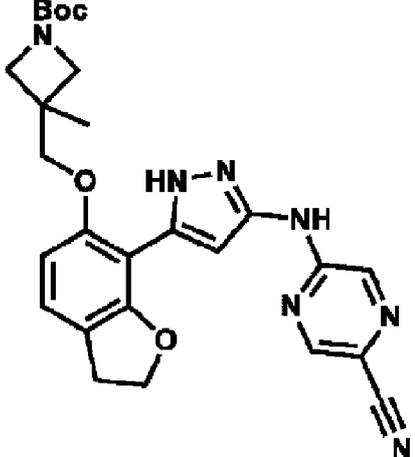
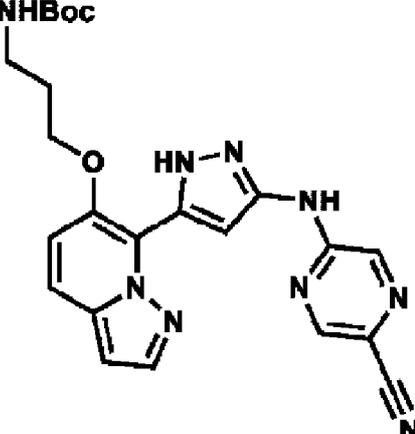
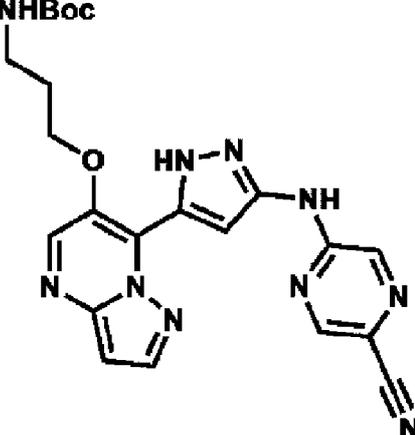
Эталонные примеры 22-57:

Соединения Эталонных примеров 22-57, показанные в следующих таблицах, получают способом, аналогичным тому, который описан в Эталонном примере 20 с применением соответствующих исходных соединений. Знак # в таблице означает «Условия измерения».

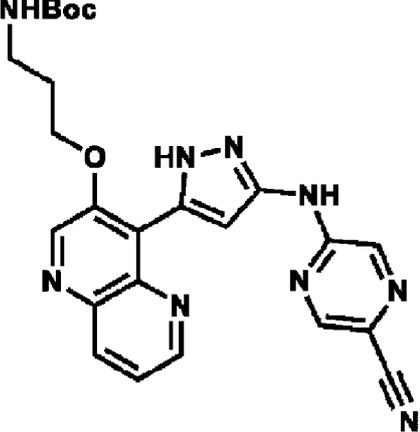
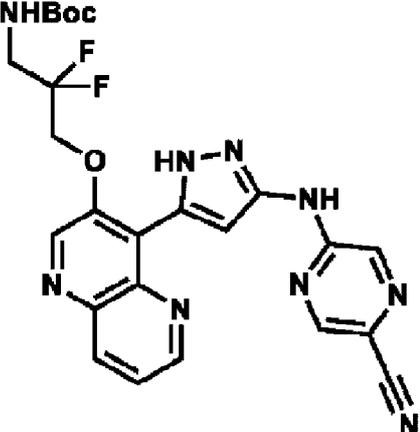
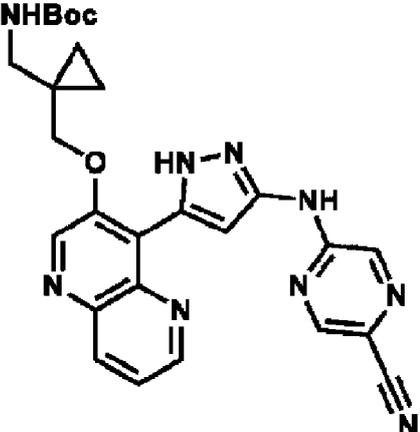
[Таблица 2-1]

№ этап.	Химическая структура	ЖХ-МС; [M+H] ⁺ Время удержания (мин)	#
2 2		476.3 / 1.0 38	A
2 3		478.3 / 1.0 79	A
2 4		504.4 / 1.0 45	A

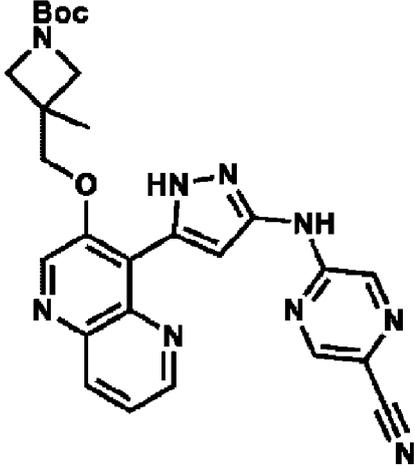
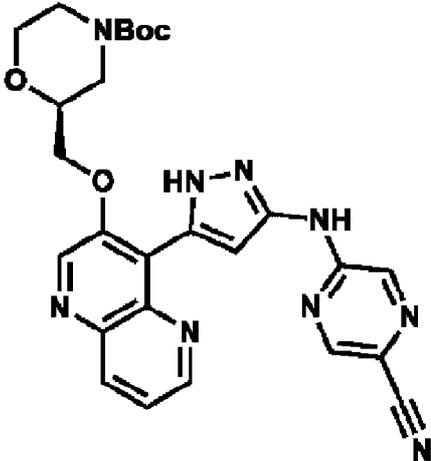
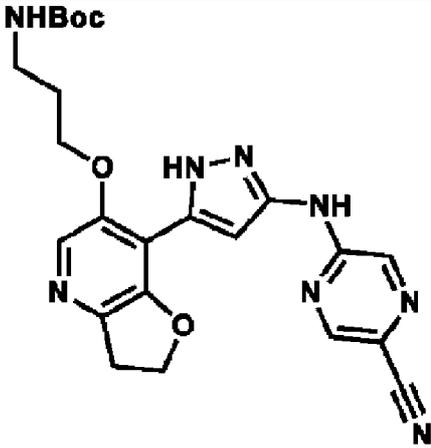
[Таблица 2-2]

25		504.4 / 1.0 71	A
26		476.4 / 1.0 11	A
27		477.4 / 0.9 26	A

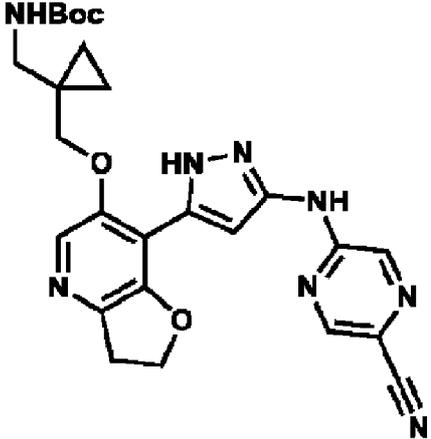
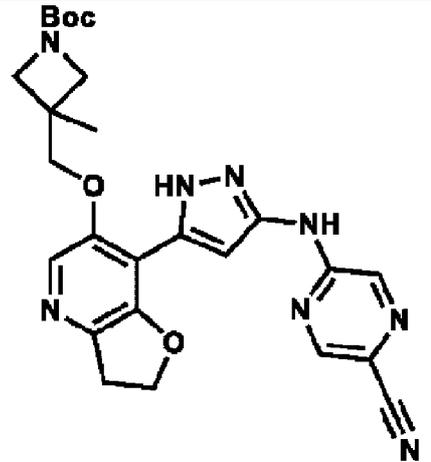
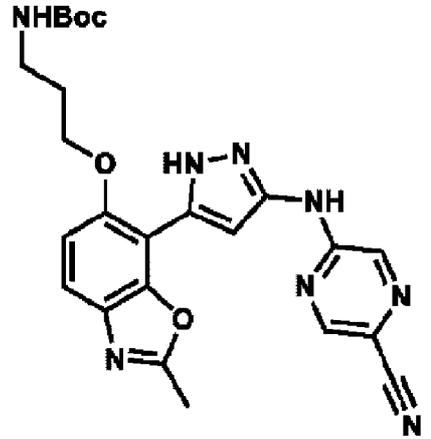
[Таблица 2-3]

28		488.4 / 0.9 12	A
29		524.4 / 0.9 12	A
30		514.4 / 0.9 46	A

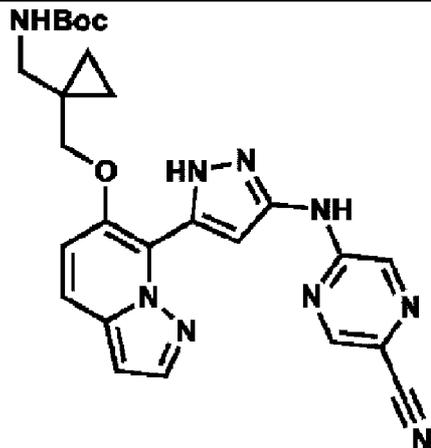
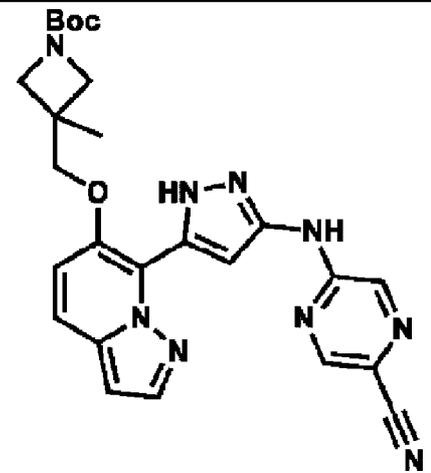
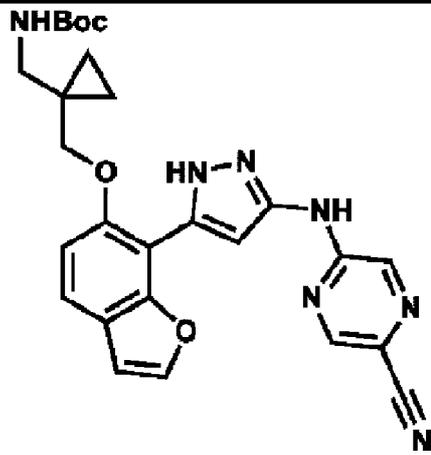
[Таблица 2-4]

31		514.4 / 0.9 75	A
32		530.4 / 0.9 36	A
33		479.4 / 0.8 29	A

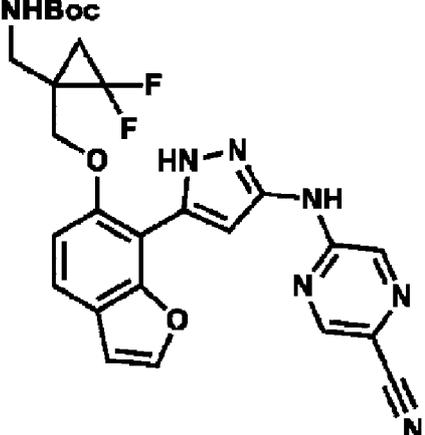
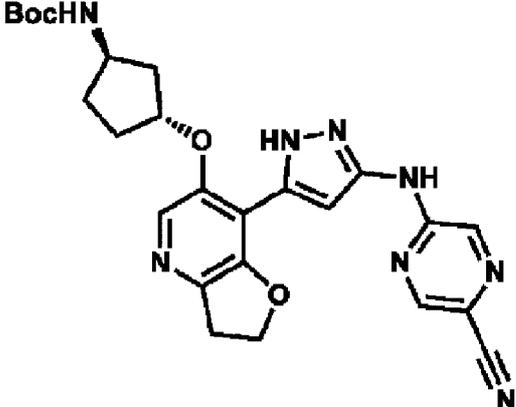
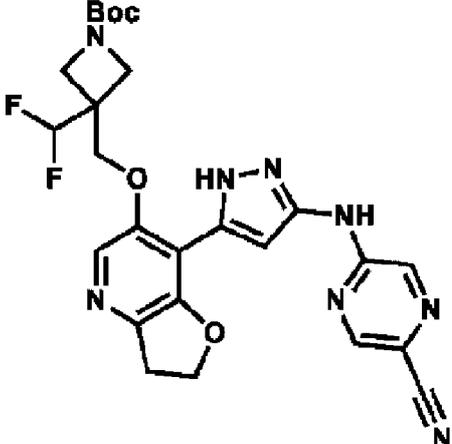
[Таблица 2-5]

34		505.4/0.8 67	A
35		505.4/0.8 97	A
36		491.4/0.9 17	A

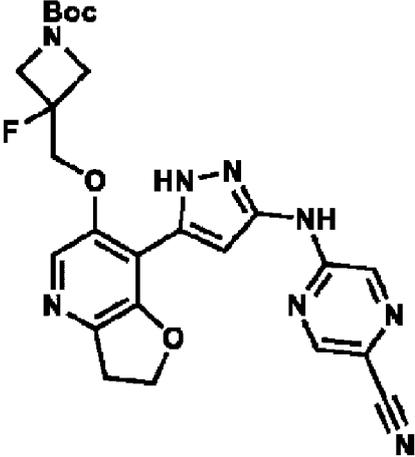
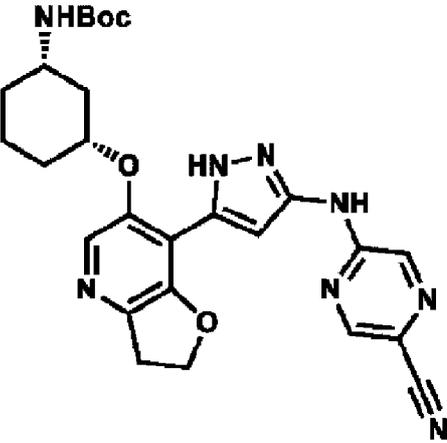
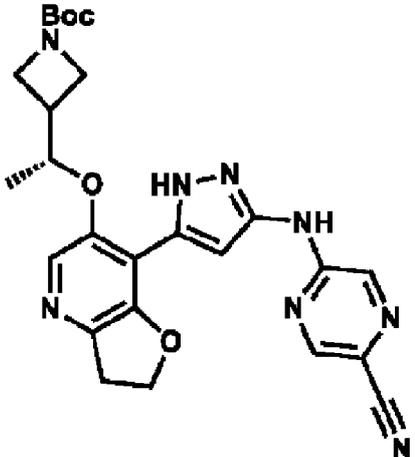
[Таблица 2-6]

37		502.3/1.0 06	A
38		502.3/1.0 88	A
39		502.4/1.3 68	A

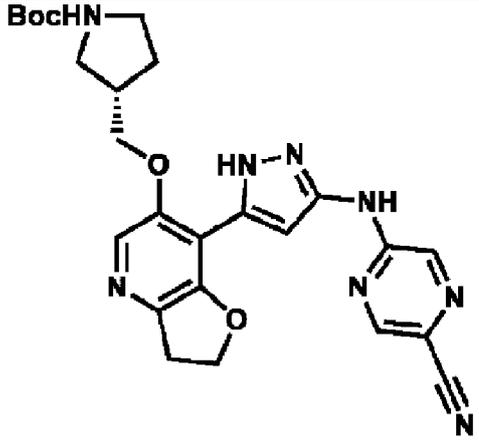
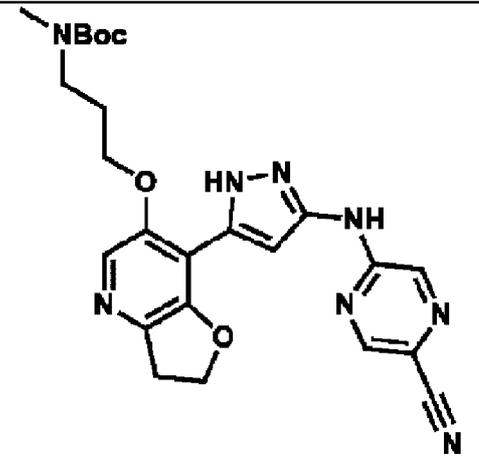
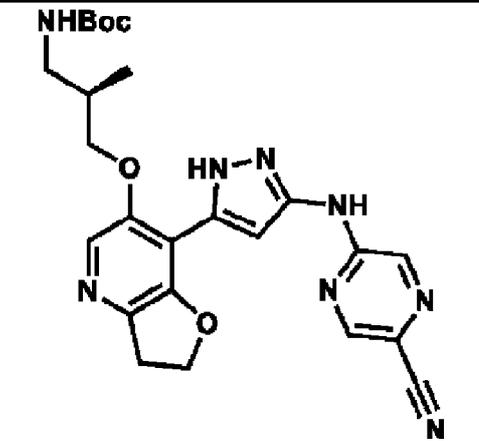
[Таблица 2-7]

40		538.2 / 1.3 58	A
41		505.4 / 0.8 75	A
42		541.3 / 0.9 15	A

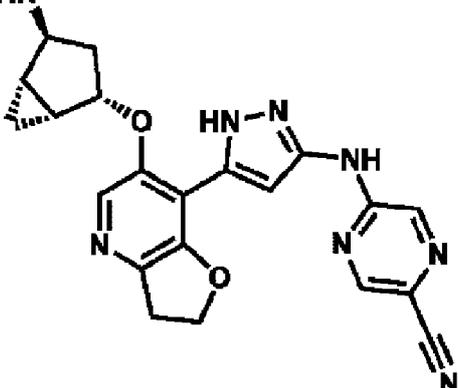
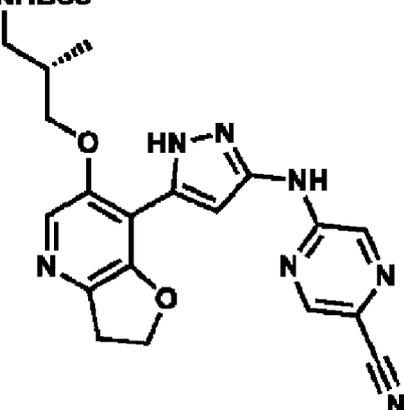
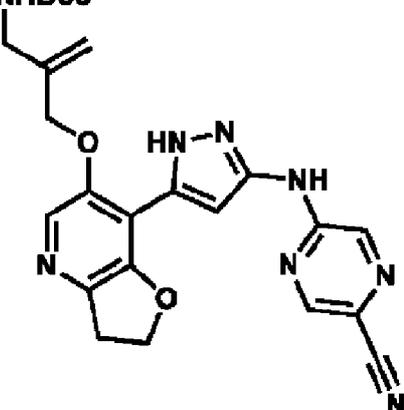
[Таблица 2-8]

4 3		5 0 9. 2 / 0. 8 8 3	A
4 4		5 1 9. 3 / 0. 9 2 8	A
4 5		5 0 5. 3 / 0. 8 9 7	A

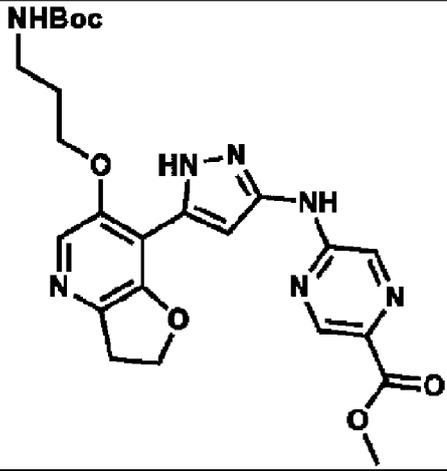
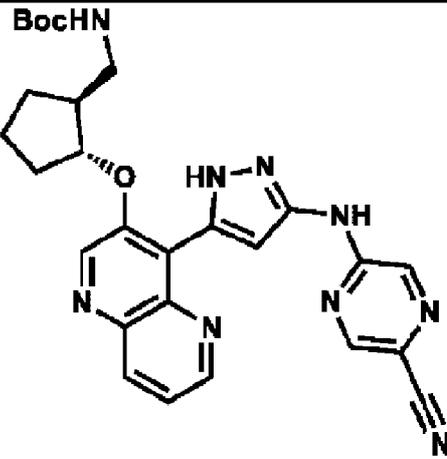
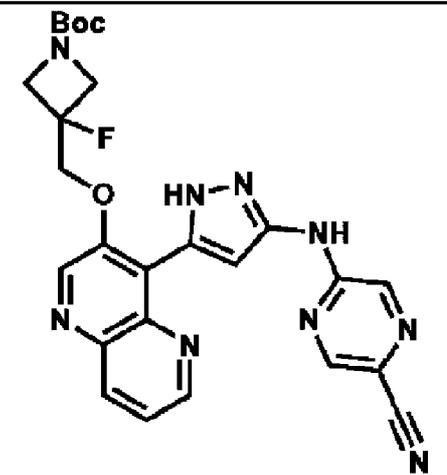
[Таблица 2-9]

46		505.3 / 0.9 14	A
47		493.3 / 0.8 83	A
48		493.3 / 0.8 80	A

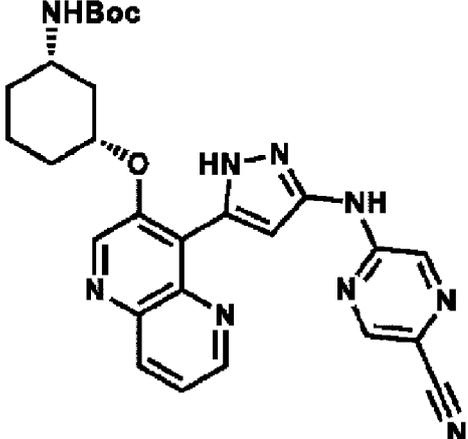
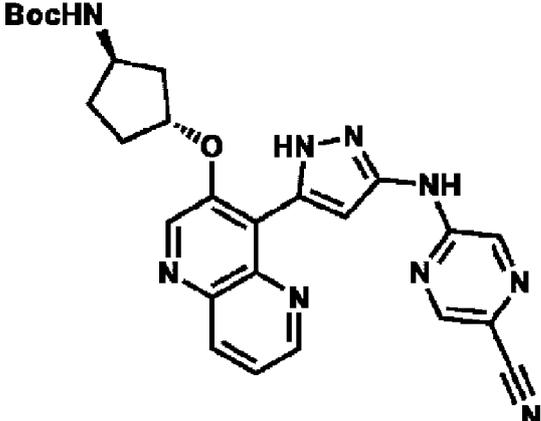
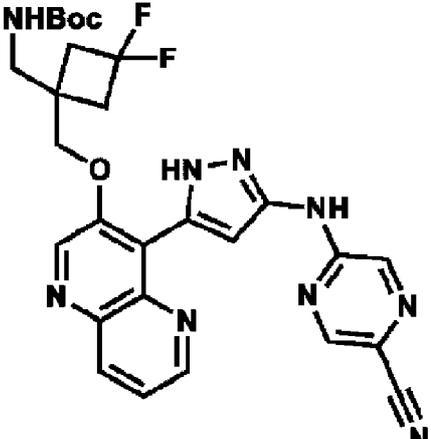
[Таблица 2-10]

49	<p>BocHN</p> 	517.3 / 0.9 03	A
50	<p>NHBoc</p> 	493.3 / 0.8 83	A
51	<p>NHBoc</p> 	491.4 / 0.8 57	A

[Таблица 2-11]

5 2		5 1 2. 2 / 0. 9 5 3	A
5 3		5 2 8. 3 / 1. 1 3 8	A
5 4		5 1 8. 2 / 0. 8 1 9	A

[Таблица 2-12]

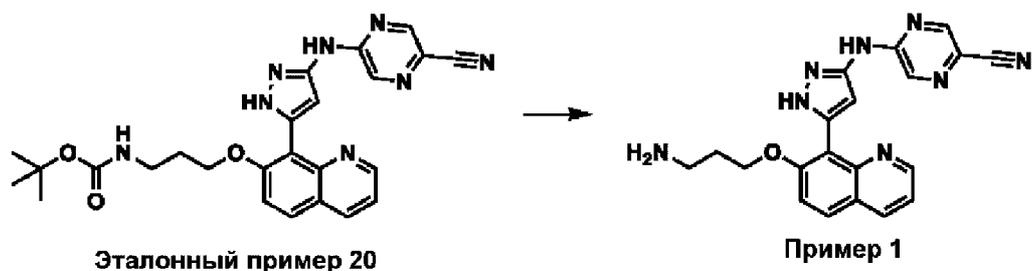
5 5		5 2 8. 3 / 1. 1 9 9	A
5 6		5 1 4. 3 / 1. 1 6 6	A
5 7		5 6 4. 3 / 0. 9 6 8	A

[0310]

Пример 1:

5-({5-[7-(3-аминопропокси)хинолин-8-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил

[Химическая формула 49]



[0311]

трет-Бутил {3-[(8-{3-[(5-цианопиразин-2-ил)амино]-1H-пиразол-5-ил}хинолин-7-ил)окси]пропил}карбамат (79,4 мг), полученный в Эталонном примере 20, растворяют в муравьиной кислоте (3,00 мл) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток суспендируют в этилацетате и полученный осадок собирают фильтрацией. Твердое вещество, собранное фильтрацией, суспендируют в этаноле/воде (2:1, 6 мл) и раствор нагревают до 90°C. Туда добавляют 2М водный раствор трикалийфосфата (0,10 мл) и смесь перемешивают при охлаждении на льду при 0°C в течение 30 мин. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают водой, охлажденным на льду этанолом и диэтиловым эфиром, и полученное твердое вещество сушат с получением Примера 1 (51,8 мг).

ЖХ-МС; [M+H]⁺ 387,2/Rt (мин) 0,552

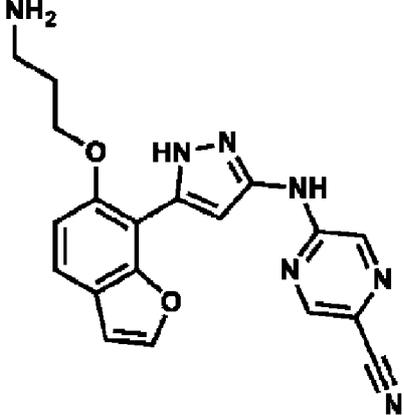
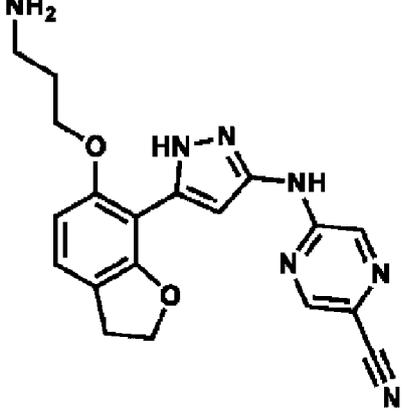
¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,96 (1H, дд, J=4,3, 1,8 Гц), 8,68 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,51 (1H, шс), 8,40 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 8,02 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,69 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,48 (1H, дд, J=8,5, 4,3 Гц), 7,41 (1H, шс), 4,36 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 1,97-1,91 (2H, м).

[0312]

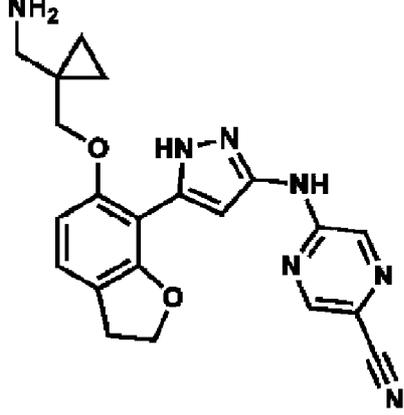
Примеры 2-38:

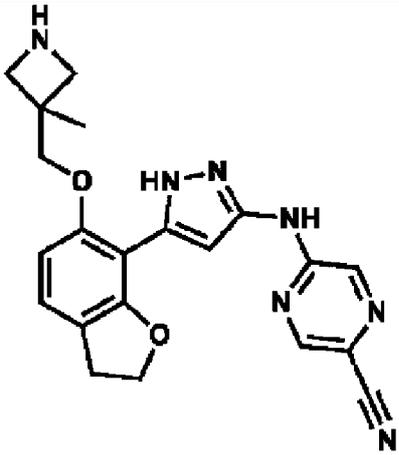
Соединения из Примеров 2-38, показанные в следующих таблицах, получают способом, аналогичным тому, который описан в Примере 1 с применением соответствующих исходных соединений. Знак # в таблице означает «Условия измерения».

[Таблица 3-1]

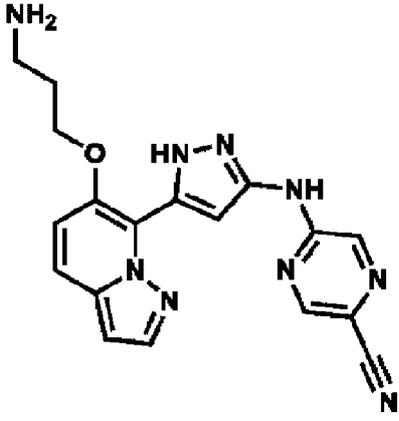
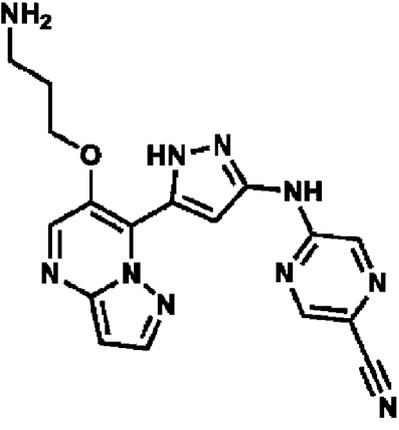
№ при мера	Химическая структура	ЖХ-МС; [M+H] ⁺ Время удержания (мин) Н-ЯМР	#
2		376,3/0,626 ¹ H-ЯМР (ДМСО-D ₆) δ: 8,68 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,55 (1H, шс), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,60 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,27 (1H, шс), 7,16 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,26 (2H, т, J=5,2 Гц), 2,87 (2H, т, J=6,0 Гц), 1,97-1,93 (2H, м).	А
3		378,3/0,616 ¹ H-ЯМР (ДМСО-D ₆) δ: 8,65 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,52 (1H, шс), 7,13 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,06 (1H, шс), 6,59 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,65 (2H, т, J=8,9 Гц), 4,13 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,16 (2H, т, J=8,6 Гц), 2,79 (2H, т, J=6,1 Гц), 1,89-1,83 (2H, м).	А

[Таблица 3-2]

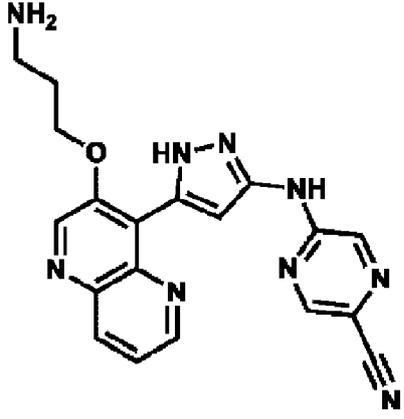
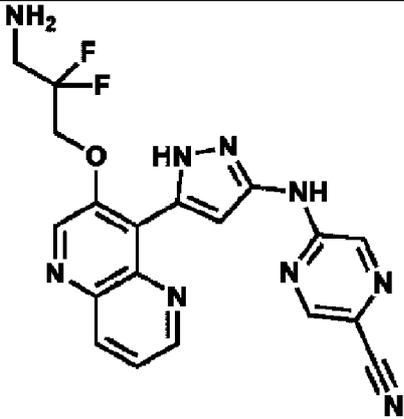
4		404,3/0,741 ¹ H-ЯМР (ДМСО-D ₆) δ: 8,62 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,53 (1H, шс), 7,17-7,06 (2H, м), 6,53 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,66 (2H, т, J=8,8 Гц), 3,95 (2H, с), 3,16 (2H, т, J=8,5 Гц), 2,75 (2H, с), 0,64-0,47 (4H, м).	А
---	---	--	---

5		<p>404,3/0,776</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,64 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,53 (1H, шс), 8,32 (1H, с), 7,17 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,07 (1H, с), 6,63 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,67 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,06 (2H, с), 3,67 (2H, д, J=8,5 Гц), 3,62 (2H, д, J=8,5 Гц), 3,18 (2H, т, J=8,5 Гц), 1,32 (3H, с).</p>	А
---	---	--	---

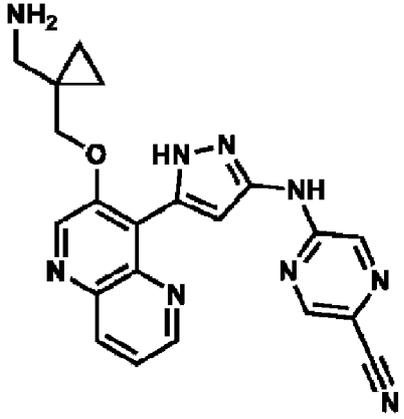
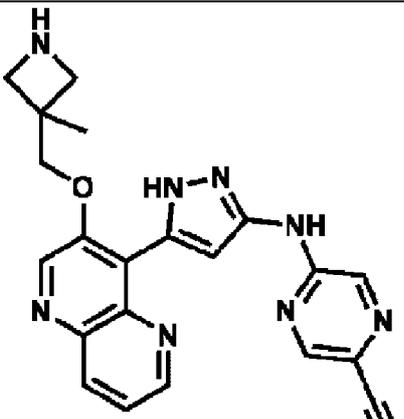
[Таблица 3-3]

6		<p>376,3/0,591</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,71 (1H, с), 8,50 (1H, шс), 8,10 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,82 (1H, дд, J=9,8, 1,2 Гц), 7,69 (1H, с), 7,55 (1H, дд, J=9,5, 0,9 Гц), 6,77 (1H, т, J=1,8 Гц), 4,31 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,82 (2H, т, J=6,1 Гц), 1,95-1,89 (2H, м).</p>	А
7		<p>377,3/0,644</p> <p>Не измеряли</p>	А

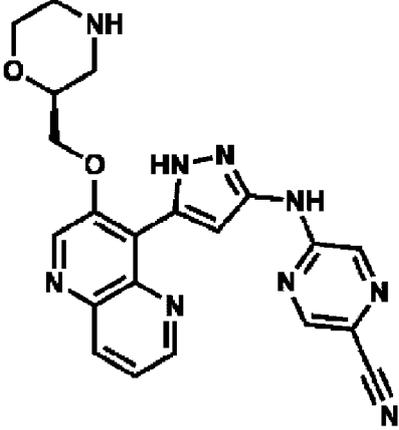
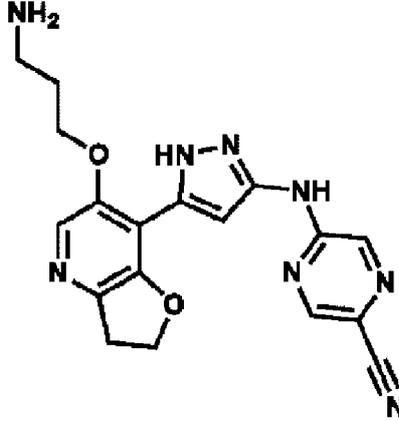
[Таблица 3-4]

8		<p>388,2/0,606</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 9,15 (1H, с), 9,04 (1H, дд, J=4,0, 1,5 Гц), 8,70 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,51-8,41 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=8,2, 4,0 Гц), 7,63 (1H, шс), 4,56 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,92 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,05-1,98 (2H, м).</p>	А
9		<p>424,3/0,612</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 13,74 (1H, с), 10,94 (1H, с), 9,18 (1H, с), 9,06 (2H, д, J=2,4 Гц), 8,60 (3H, шс), 8,49-8,45 (2H, м), 7,75 (1H, дд, J=8,6, 4,3 Гц), 7,57 (1H, с), 4,86 (2H, т, J=11,9 Гц), 3,21-3,17 (2H, м).</p>	А

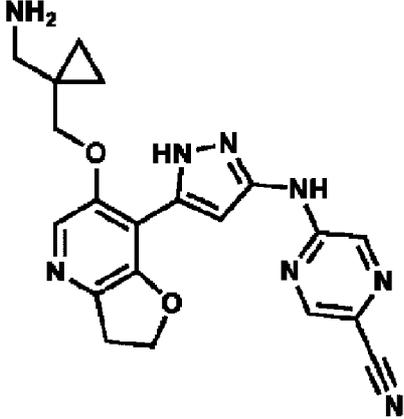
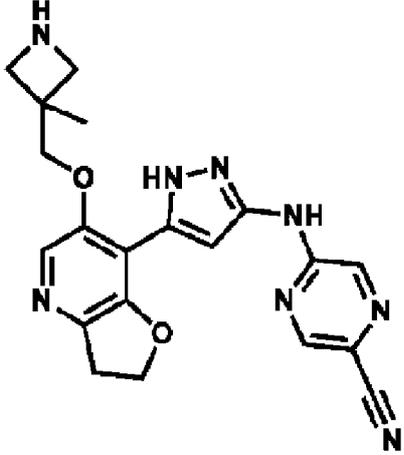
[Таблица 3-5]

10		<p>414,3/0,605</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 9,12 (1H, с), 9,06 (1H, дд, J=4,3, 1,8 Гц), 8,63 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,50-8,42 (2H, м), 7,77 (1H, шс), 7,73 (1H, дд, J=8,2, 4,0 Гц), 4,43 (2H, с), 2,81 (2H, с), 0,61 (4H, дд, J=19, 7,6 Гц).</p>	А
11		<p>414,3/0,573</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆+D₂₀, 100 град.) δ: 9,08 (1H, с), 9,01 (1H, дд, J=4,3, 1,8 Гц), 8,49-8,31 (3H, м), 7,69 (1H, дд, J=8,5, 4,3 Гц), 7,38 (1H, с), 4,50 (2H, с), 3,76 (2H, д, J=9,2 Гц), 3,59 (2H, д, J=9,8 Гц), 1,45 (3H, с).</p>	А

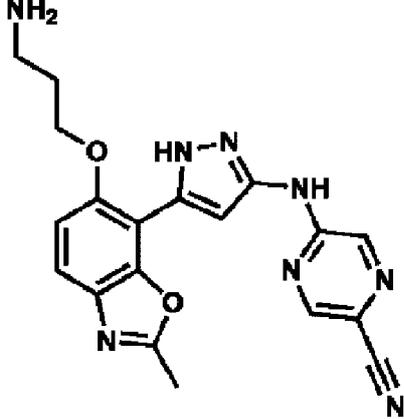
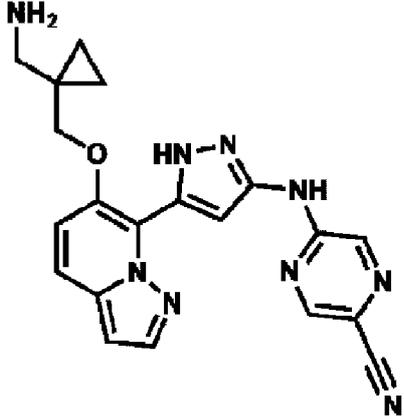
[Таблица 3-6]

12		<p>430,3/0,598</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 10,91 (1H, шс), 9,13 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,73 (1H, с), 8,45 (2H, д, J=6,9 Гц), 7,73 (1H, дд, J=8,5, 4,4 Гц), 7,61 (1H, шс), 4,47 (2H, д, J=5,0 Гц), 3,92 (1H, с), 3,80 (1H, д, J=10,5 Гц), 3,54 (1H, т, J=10,1 Гц), 3,09 (1H, д, J=11,5 Гц), 2,76-2,67 (3H, м).</p>	А
13		<p>379,2/0,573</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,70 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,51 (1H, шс), 7,90 (1H, с), 7,19 (1H, шс), 4,79 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,29 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,24 (2H, т, J=8,4 Гц), 2,96 2(2H, т, J=6,4 Гц), 2,10-2,06 (2H, м).</p>	А

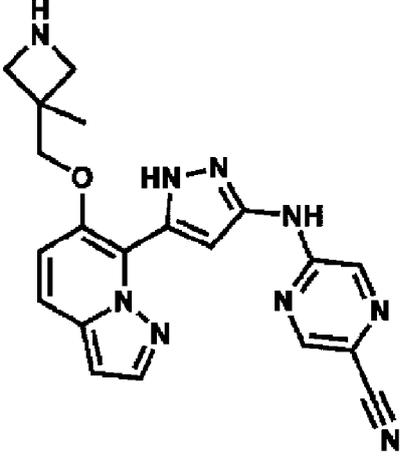
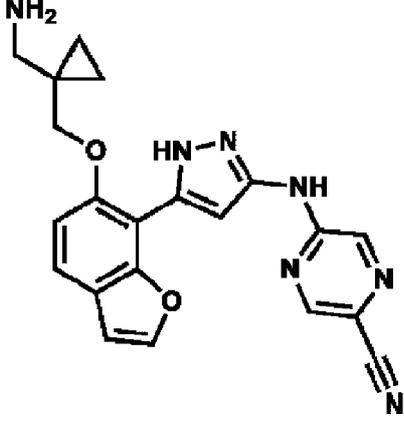
[Таблица 3-7]

14		<p>405,3/0,610</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,64 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,50 (1H, шс), 7,81 (1H, с), 7,24 (1H, шс), 4,80 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,09 (2H, с), 3,23 (2H, т, J=9,2 Гц), 2,77 (2H, с), 0,61-0,58 (2H, м).</p>	А
15		<p>405,3/0,562</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,70 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,47 (1H, шс), 7,90 (1H, с), 7,13 (1H, шс), 4,81 (2H, т, J=9,2 Гц), 4,26 (2H, с), 3,86 (2H, д, J=9,6 Гц), 3,75 (2H, д, J=10,4 Гц), 3,26 (2H, т, J=8,8 Гц), 1,44 (3H, с).</p>	А

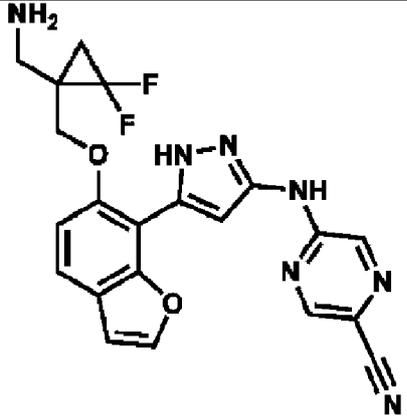
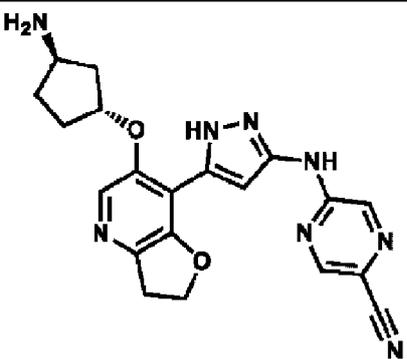
[Таблица 3-8]

16		<p>391,2/0,604</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,68 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,52 (1H, шс), 7,58 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,28 (1H, с), 7,17 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,26 (2H, т, J=5,5 Гц), 2,84 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,64 (3H, с), 1,94-1,88 (2H, м).</p>	А
17		<p>402,2/0,72</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,64 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,48 (1H, шс), 8,10 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,80 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,78 (1H, шс), 7,52 (1H, д, J=9,1 Гц), 6,76 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,15 (2H, с), 2,75 (2H, с), 0,62-0,52 (4H, м),</p>	А

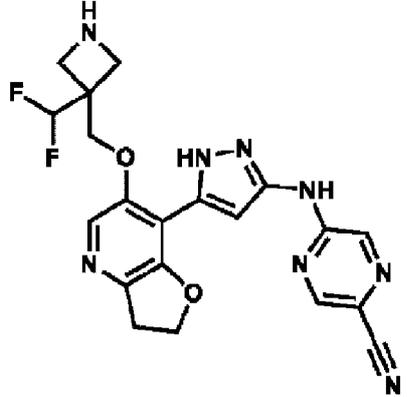
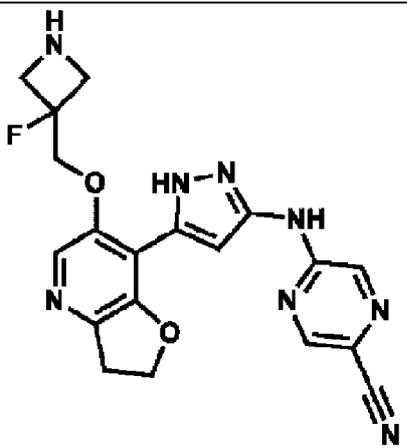
[Таблица 3-9]

18		<p>402,2/0,720</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,63 (1H, с), 8,53 (1H, шс), 8,10 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,94 (1H, шс), 7,83 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,58 (1H, д, J=9,8 Гц), 6,77 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,25 (2H, с), 3,52 (2H, д, J=7,3 Гц), 3,41 (2H, д, J=7,9 Гц), 1,29 (3H, с).</p>	А
19		<p>402,2/0,969</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,66 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,55 (1H, шс), 8,00 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,36 (1H, шс), 7,11 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,96 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,08 (2H, с), 2,77 (2H, с), 0,63-0,51 (4H, м).</p>	А

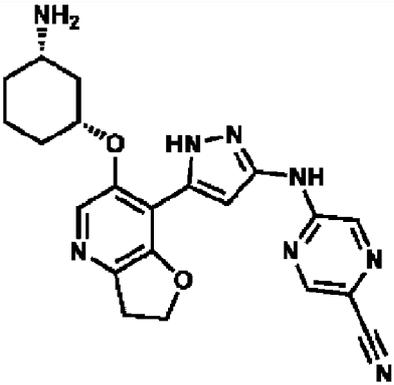
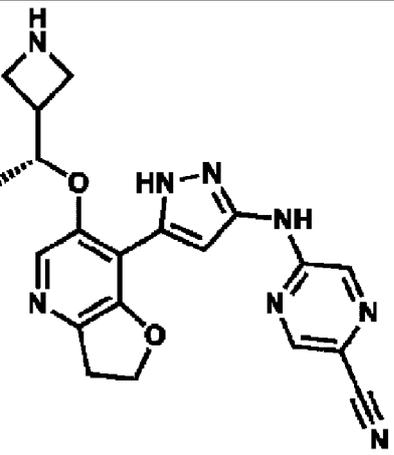
[Таблица 3-10]

20		<p>438,3/1,00</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,64 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,54 (1H, шс), 8,02 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,61 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,32 (1H, шс), 7,17 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,98 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,36 (1H, д, J=9,8 Гц), 4,28 (1H, д, J=9,8 Гц), 2,99 (2H, с), 1,71-1,57 (2H, м).</p>	А
21		<p>405,3/0,649</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,66 (1H, с), 8,47 (1H, шс), 7,81 (1H, с), 7,22 (1H, шс), 5,06-5,00 (1H, м), 4,78 (2H, т, J=8,4 Гц), 3,56-2,49 (2H, м), 2,23-2,18 (1H, м), 2,09-2,04 (1H, м), 1,99-1,92 (1H, м), 1,79-1,66 (2H, м), 1,37-1,28 (1H, м).</p>	А

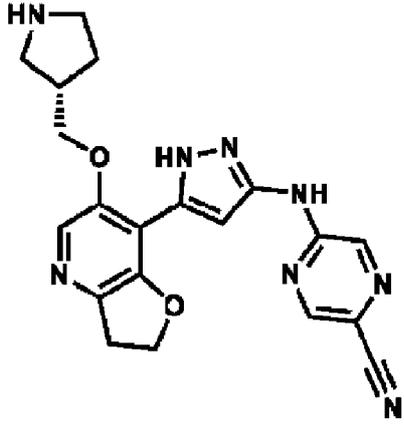
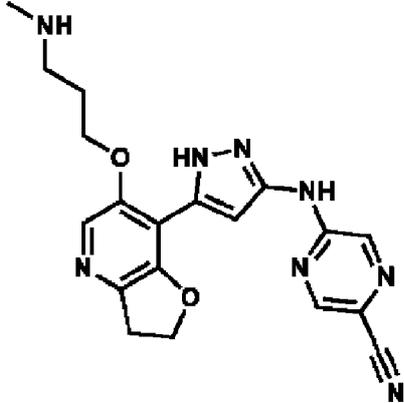
[Таблица 3-11]

22		<p>441,2/0,613</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 14,79 (1H, шс), 10,71 (1H, шс), 8,61 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,50 (1H, шс), 7,93 (1H, с), 7,26 (1H, шс), 6,24 (1H, т, J=55,8 Гц), 4,81 (2H, т, J=8,5 Гц), 4,37 (2H, с), 3,92-3,89 (2H, шм), 3,29-3,25 (1H, м).</p>	А
23		<p>409,2/0,632</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 13,81 (1H, шс), 10,75 (1H, шс), 8,61 (1H, с), 8,48 (1H, шс), 7,93 (1H, с), 7,24 (1H, с), 4,80 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,44 (2H, д, J=9,8 Гц), 3,88 (2H, дд, J=23,2, 9,8 Гц), 3,57 (2H, дд, J=11,6, 10,4 Гц), 3,24 (2H, т, J=8,8 Гц).</p>	А

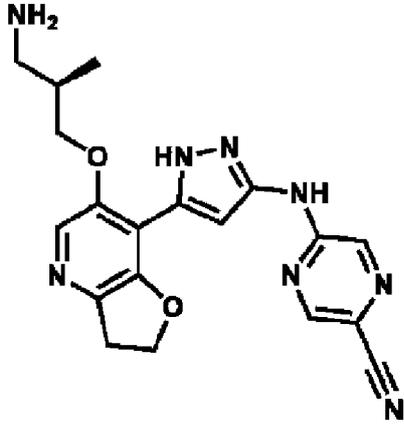
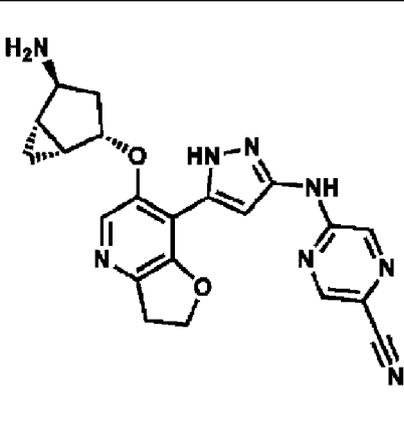
[Таблица 3-12]

24		<p>419,2/0,631</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,63 (1H, с), 8,48 (1H, шс), 7,90 (1H, с), 7,18 (1H, шс), 4,76 (2H, т, J=9,1 Гц), 4,66 (1H, с), 3,21 (2H, т, J=8,8 Гц), 2,97-2,91 (1H, м), 2,03 (1H, д, J=12,8 Гц), 1,82-1,352 (5H, м), 1,30-1,20 (2H, м).</p>	A
25		<p>405,2/0,624</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 10,67 (1H, шс), 8,61 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,49 (1H, шс), 7,88 (1H, с), 7,16 (1H, шс), 4,84-4,73 (3H, м), 4,06-4,04 (1H, м), 3,89 (2H, т, J=7,9 Гц), 3,39-3,33 (1H, м), 3,25-3,17 (2H, м), 3,11-3,07 (1E, м), 2,71-2,68 (1H, м), 1,23 (3H, д, J=5,5 Гц).</p>	A

[Таблица 3-13]

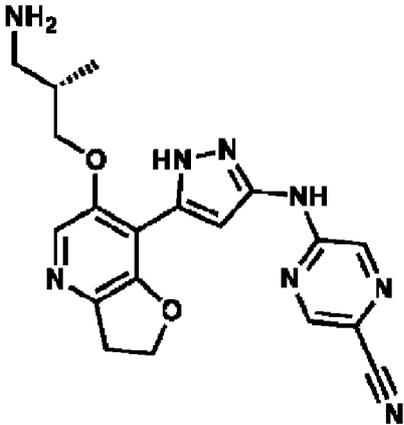
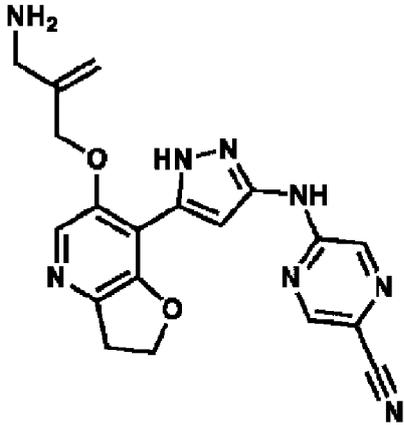
26		<p>405,2/0,632</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,61 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,44 (1H, шс), 7,81 (1H, с), 7,22 (1H, шс), 4,80-4,75 (2H, м), 4,18 (1H, дд, J=9,1, 4,3 Гц), 4,06 (1H, дд, J=9,1, 3,7 Гц), 3,20 (2H, т, J=9,1 Гц), 2,97-2,88 (3H, м), 2,72 (1H, кв, J=8,9 Гц), 2,58-2,54 (1H, м), 1,98-1,94 (1H, м), 1,61-1,52 (1H, м).</p>	А
27		<p>393,2/0,590</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 10,72 (1H, шс), 8,62 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,50 (1H, шс), 7,83 (1H, с), 7,20 (1H, шс), 4,77 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,23 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,21 (2H, т, J=8,8 Гц), 2,70 (2H, т, J=5,5 Гц), 2,37 (3H, с), 1,95-1,90 (2H, м).</p>	А

[Таблица 3-14]

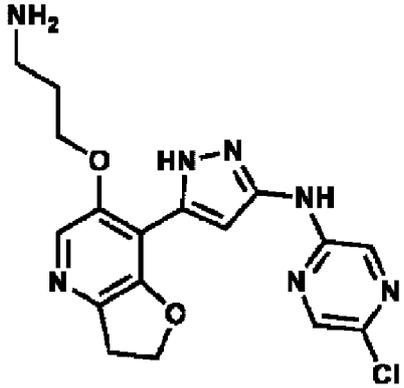
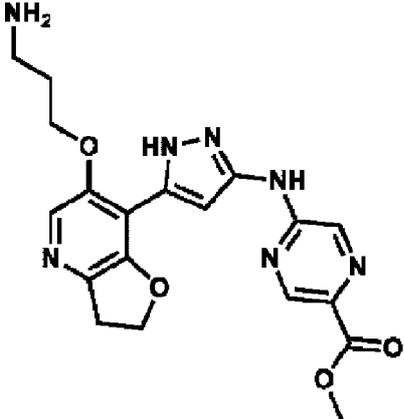
28		<p>393,2/0,616</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,61 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,45 (1H, шс), 7,85 (1H, с), 7,21 (1H, шс), 4,77 (2H, т, J=9,4 Гц), 4,13 (1H, дд, J=9,1, 7,3 Гц), 3,21 (2H, т, J=8,8 Гц), 2,73 (1H, дд, J=12,5, 4,6 Гц), 2,65 (1H, дд, J=12,2, 7,3 Гц), 2,05-2,00 (1H, м), 0,96 (3H, д, J=6,7 Гц).</p>	А
29		<p>417,2/0,638</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 12,18 (1H, шс), 8,60 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,46 (1H, шс), 7,94 (с1H, с), 7,21 (1H, шс), 5,38 (1H, тд, J=8,1, 4,5 Гц), 4,76 (2H, т, J=8,8 Гц), 3,30 (1H, д, J=6,1 Гц), 3,21 (2H, т, J=8,8 Гц), 1,87-1,80 (1H, м), 1,78-1,73 (1H, м), 1,63-1,56 (1H, м), 1,34-1,32 (1H, м),</p>	А

		0,63 (1H, кв, 4,3 Гц), 0,47 (1H, тд, J=7,9, 5,5 Гц).	
--	--	--	--

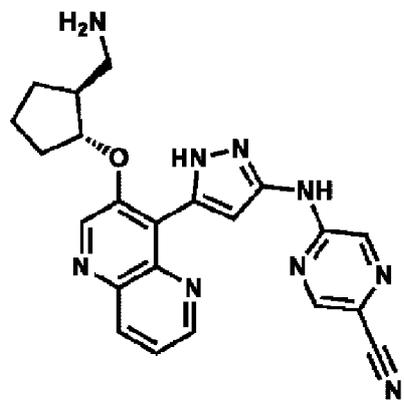
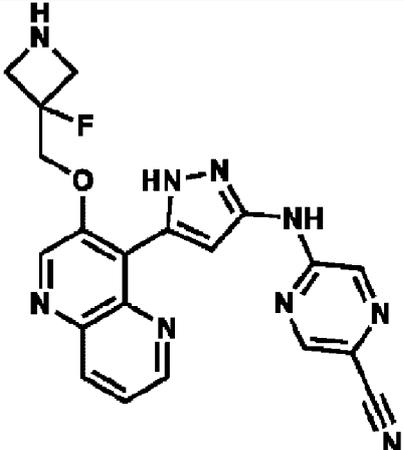
[Таблица 3-15]

30		<p>393,2/0,641</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,61 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,44 (1H, шс), 7,85 (1H, с), 7,20 (1H, шс), 4,77 (2H, т, J=9,4 Гц), 4,13 (1H, дд, J=9,4, 5,2 Гц), 4,02 (1H, дд, J=9,1, 7,3 Гц), 3,21 (2H, т, J=8,8 Гц), 2,73 (1H, дд, J=12,8, 4,3 Гц), 2,67-2,62 (1H, м), 2,02-1,99 (1H, м), 0,96 (3H, д, J=6,7 Гц).</p>	А
31		<p>391,2/0,634</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,65 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,49 (1H, шс), 8,32 (1H, с), 7,89 (1H, с), 7,18 (1H, шс), 5,32-5,27 (2H, м), 4,83-4,77 (3H, м), 3,40 (1H, с), 3,26-3,21 (2H, м).</p>	А

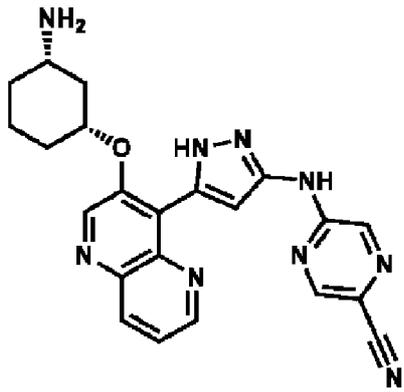
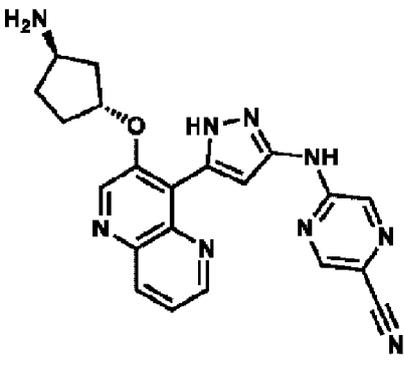
[Таблица 3-16]

32		<p>388,2/0,751</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 9,97 (1H, шс), 8,41 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,22 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,84 (1H, с), 6,99 (1H, с), 4,76 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,20 (2H, т, J=8,8 Гц), 2,79 (2H, т, J=5,8 Гц), 1,89-7,83 (2H, м).</p>	А
33		<p>412,2/0,690</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,71 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,50 (1H, шс), 7,85 (1H, с), 7,19 (1H, шс), 4,77 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,24 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,80 (3H, с), 3,21 (2H, т, J=8,8 Гц), 2,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 1,90-1,84 (2H, м).</p>	А

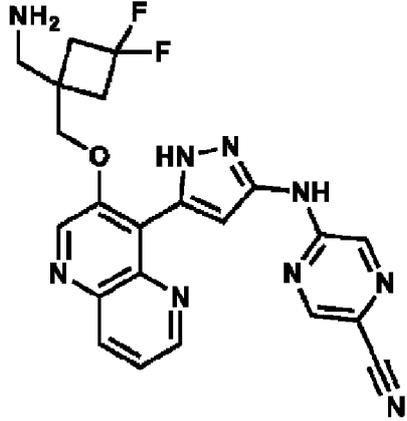
[Таблица 3-17]

34		<p>428,2/0,858</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 9,25 (1H, с), 9,05-9,04 (1H, м), 8,62 (1H, с), 8,49-8,46 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=8,3, 4,1 Гц), 7,64 (1H, шс), 5,28 (1H, с), 2,66-2,63 (3H, м), 2,35-2,33 (1H, м), 2,11-1,94 (2H, м), 1,89-1,80 (2H, м), 1,75-1,70 (1H, м), 1,42-1,38 (1H, м).</p>	А
35		<p>418,2/0,740</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 10,92 (1H, шс), 9,19 (1H, с), 9,07 (1H, дд, J=4,1, 1,8 Гц), 8,59 (1H, с), 8,48 (2H, дд, J=8,5, 1,6 Гц), 7,75 (1H, дд, J=8,5, 4,4 Гц), 7,56 (1H, шс), 4,87 (2H, д, J=22,5 Гц), 3,79 (2H, дд, J=20,6, 10,1 Гц), 3,62 (2H, дд, J=13,5, 10,3 Гц).</p>	А

[Таблица 3-18]

36		<p>428,2/0,983</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 10,95 (1H, шс), 9,19 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=4,1 Гц), 8,72 (1H, с), 8,47 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,93 (3H, шс), 7,76 (1H, дд, J=8,3, 4,1 Гц), 7,68 (1H, с), 5,01-4,92 (1H, м), 3,23-3,14 (1H, м), 2,53-2,50 (1H, м), 2,30-2,23 (1H, м), 1,94-1,87 (2H, м), 1,57 (1H, кв, J=11,5 Гц), 1,48-1,37 (2H, м), 1,35-1,24 (1H, м).</p>	A
37		<p>414,2/0,893</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 11,01 (1H, шс), 9,17 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=3,7 Гц), 8,70 (1H, с), 7,46 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,95 (3H, шс), 7,75 (1H, дд, J=8,7, 4,1 Гц), 7,55 (1H, шс), 5,60-5,56 (1H, м), 3,86-3,78 (1H, м), 2,39 (1H, дд, J=14,7, 7,8 Гц), 2,30-2,25 (2H, м), 2,11-2,96 (2H, м), 1,81-1,72 (1H, м).</p>	A

[Таблица 3-19]

38		<p>464,2/1,02</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 9,19 (1H, с), 9,06 (1H, дд, J=4,4, 1,6 Гц), 8,62 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,47 (2H, дд, J=8,7, 1,8 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,7, 4,1 Гц), 7,43 (1H, шс), 4,56 (2H, с), 3,03 (2H, с), 2,69-2,50 (4H, м).</p>	А
----	---	--	---

Экспериментальные примеры

[0313]

Экспериментальный пример 1: Тестирование ингибирующей активности СНК1

Набор IMAP TR-FRET Screening Express Kit (R8160) получают от Molecular Devices. Киназу СНК1 (02-117, Carna Bio), меченый FAM СНК1tide (R7185, Molecular Devices) и АТФ разводят аналитическим буфером до конечной концентрации 4 мкг/мл, 2 мкМ и 20 мкМ, соответственно. FAM-РКАtide (R7255, Molecular Devices) и FAM-РКАtide (R7304, Molecular Devices) смешивают после разведения и готовят калибровочные стандартные системы для уровней фосфорилирования от 0 до 100%. 5 мкл соединения, растворенного в 0,4% растворе ДМСО, добавляют в 384-луночный планшет. Готовят группу исследования соединений, которой добавляют по 5 мкл каждого из СНК1, СНК1tide и АТФ, и стандартную группу, которой добавляют 20 мкл стандарта, и подвергают киназной реакции в течение 3 часов при 30°C. Затем добавляют 60 мкл связывающего реагента (80% Буфера А, 20% Буфера В, 1:600 связывающего реагента, 1:400 Тб-донора) для реакции связывания в течение 2 часов при комнатной температуре. SpectraMax Paradigm (Molecular Devices) используют для получения интенсивности флуоресценции 520 нм или 490 нм при возбуждении 340 нм. Стандарт используют для расчета уровня фосфорилирования СНК1tide, и киназную активность определяют с использованием уравнения, описанного ниже, принимая уровень фосфорилирования группы, обработанной ДМСО, за 100%, и рассчитывают значение IC₅₀, соответствующее концентрации оцениваемого соединения, указывающей киназную активность 50%.

[0314]

Ингибирование киназы % = 100 - A/B × 100

А: сигнал в присутствии оцениваемого соединения

В: сигнал в отрицательном контроле (группе, обработанной ДМСО)

[0315]

Тест, показанный в Экспериментальном примере 1, проводят на соединении, полученном в Примерах, и Прексасертибе, приобретенном у MedChemExpress (поставщик тот же, что и в следующих Экспериментальных примерах). Значения IC₅₀ (нМ) для

результатов тестирования для каждого тестируемого вещества показаны в следующей таблице.

[Таблица 4-1]

Пример	IC ₅₀ (нМ)
Прексасертиб	0,54
1	0,37
2	0,25
3	0,16
4	0,27
5	0,23
6	0,21
7	1,71
8	0,50
9	0,64
10	0,34
11	0,39
12	0,38
13	0,42
14	0,27
15	0,23
16	0,45
17	0,27
18	0,34
19	0,26
20	0,20
21	0,37
22	0,39
23	0,30
24	0,31
25	0,43
26	0,34
27	0,22
28	0,43

29	0,33
30	0,43
31	0,31
32	0,33

[Таблица 4-2]

33	9,28
34	0,75
35	0,60
36	0,46
37	0,49
38	0,93

[0316]

Как показано в приведенной выше таблице, соединения Примеров 1-6, 8, 10-32, 36 и 37 демонстрируют более сильный эффект подавления активности СНК1, чем Рексасертиб.

[0317]

Экспериментальный пример 2: Эксперимент по подавлению роста клеток

Клетки ES-2 получают из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Эти клетки культивируют при 37°C в присутствии 5% CO₂ в среде McCoy's 5a, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина.

По 500 клеток высевает в каждую лунку 384-луночного планшета и добавляют оцениваемое соединение до конечной концентрации ДМСО, равной 0,1%, для культивирования клеток в течение 2 дней. После завершения культивирования, уровень жизнеспособности клеток рассчитывают с помощью CellTiter-Glo. (зарегистрированная торговая марка) 3D Reagent (Promega, G968B). Значения IC₅₀, соответствующие концентрации оцениваемого соединения, указывающие степень подавления роста клеток на 50%, рассчитывают по кривой уровня жизнеспособности.

[0318]

Тест, показанный в Экспериментальном примере 2, проводят на соединениях, полученных в Примерах и Прексасертибе. Концентрации, при которых подавляется 50% роста клеток каждого тестируемого соединения (значение IC₅₀; нМ) показаны в следующей таблице.

[Таблица 5-1]

Пример	IC ₅₀ (нМ)
Прексасертиб	8,55
1	4,90
2	2,90

3	4,00
4	9,10
5	6,70
6	6,24
7	469
8	7,02
9	4,70
10	6,60
11	14,8
12	23,2
13	20,0
14	3,72
15	7,20
16	489
17	3,70
18	4,70
19	4,60
20	16,3
21	11,8
22	13,7
23	6,80
24	12,7
25	6,40
26	9,40
27	8,50
28	6,40
29	29,4
30	14,8
31	13,8

[Таблица 5-2]

32	21,5
33	>1000
34	5,50
35	8,00
36	6,00
37	6,80
38	8,10

[0319]

Как показано в приведенной выше таблице, соединения Примеров 1-6, 8-15, 17-32, 34-37 и 38 демонстрируют превосходный эффект подавления роста клеток, который эквивалентен эффекту Прексасертиба.

[0320]

Экспериментальный пример 3: тестирование блокирования тока hERG

Тестируемые соединения добавляют к культивируемому гену hERG (гену человека, родственному Ether-a-go-go), стабильно экспрессирующему клетки клеточной линии CHO, до достижения концентрации 0,27-100 мкМ. Ток hERG при стимуляции электрическим потенциалом измеряют с помощью Qube384 (Sophion Bioscience) для расчета концентрации, при которой каждое тестируемое соединение подавляет 50% тока hERG (значение IC₅₀; мкМ).

[0321]

Тест, показанный в Экспериментальном примере 3, проводят на соединениях, полученных в Примерах, и Прексасертибе. Значение деления IC₅₀ hERG, полученной в Экспериментальном примере 3, на IC₅₀ ингибирования роста клеток ES-2, полученную в Экспериментальном примере 2, рассчитывают как hERG/ES-2 для соединения каждого Примера. Результаты показаны в следующей таблице.

[Таблица 6-1]

Пример	Ингибирование hERG IC ₅₀ (мкМ)	hERG/ES-2
Прексасертиб	3,30	386
1	4,40	898
2	0,500	172
3	0,530	133
4	0,300	33
5	<2,70	<403
6	1,30	209
7	30,3	65

8	41,1	5853
9	>10,0	>3704
10	10,8	1636
11	16,7	1128
12	1,00	43
13	>100	>5002
14	>10,0	>2689
15	3,90	542
16	38,5	79
17	<0,30	<81,1
18	0,30	63,8
19	<0,30	<65,2
20	0,40	24,5
21	>10	>848
22	4,5	329
23	4,2	618
24	4,8	378
25	11,7	1828
26	>10	>1064
27	8,5	1000
28	>10	>1563
29	>10	>340
30	>10	>676
31	11,9	862

[Таблица 6-2]

32	11,2	521
33	>30	Н.О.
34	1,40	255
35	>10	>1250
36	4,30	717
37	4,70	691
38	>10	>1235

Как показано в приведенной выше таблице, соединения Примеров 1, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 21, 25, 26, 27, 28, 31, 35 и 38 имеют величину разницы в 800 раз или выше между IC_{50} ингибирования роста клеток ES-2 и IC_{50} hERG.

[0323]

Соединения Примеров 8, 9, 10, 13, 14, 25 и 28 имеют величину разницы в 1500 раз или более между IC_{50} ингибирования роста клеток ES-2 и IC_{50} hERG. Величины разницы для этих пяти соединений более чем в три раза выше, чем для Прексасертиба. Таким образом, эти соединения оказывают гетерогенное действие с высоким профилем безопасности.

[0324]

В частности, соединения Примеров 8 и 13 имеют величину разницы в 5000 раз или более между IC_{50} ингибирования роста клеток ES-2 и IC_{50} hERG. Величины разницы для этих двух соединений более чем в 12 раз выше, чем для Прексасертиба. Таким образом, эти соединения оказывают гетерогенное действие с высоким профилем безопасности.

[0325]

Экспериментальный пример 4. Тестирование инкапсулирования липосомы

Тестирование инкапсулирования в липосому проводят на типовых соединениях из Примеров и Прексасертибе.

[0326]

6,48 г гидрогенизированного соевого фосфатидилхолина (COATSOME NC-21E, NOF Corporation), 2,32 г холестерина (Sigma) и 2,06 г дистеароилфосфатидилэтаноламин-метоксиполиэтиленгликоля 2000 (SUNBRIGHT DSPE-020CN, NOF Corporation) растворяют в 560 мл т-бутилового спирта, нагретого до 65°C. Раствор замораживают на бане сухой лед/ацетон и затем удаляют трет-бутиловый спирт выпариванием при пониженном давлении с получением липидной смеси.

[0327]

К липидной смеси добавляют 200 мл 250 мМ раствора сульфата аммония. Полученную смесь нагревают до 65°C и диспергируют с помощью гомогенизатора (ULTRA-TURRAX, IKA) с получением неочищенной дисперсии липосом. Неочищенную дисперсию липосом дополнительно диспергируют с помощью гомогенизатора высокого давления (Nano-Mizer NM2, Yoshida Kikai) при давлении 100 МПа с получением липосомы со средним размером частиц (Z-среднее) примерно 80 нм. Диализную кассету (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO, Thermo Scientific) используют для замены внешней водной фазы липосомы на 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% раствор сахарозы (pH 6,5) для получения пустого раствора липосом. Раствор фильтруют через мембранный фильтр 0,22 мкм и добавляют 10 мМ L-гистидинового буфера/10% раствора сахарозы (pH 6,5) для доведения общей концентрации липидов до 75 мМ (75 мкмоль/мл) или 50 мМ (50 мкмоль/мл). Подготовленное количество увеличивают или уменьшают соответствующим образом.

[0328]

Отвешивают 2-3 мг тестируемого соединения. Добавляют 1 мл пустого раствора липосом с общей концентрацией липидов 50 мМ. Добавляют водный раствор хлористоводородной кислоты (1 моль/л) или раствор гидроксида натрия (1 моль/л) для доведения рН до 5,5-7. Смесь нагревают в течение 10-30 минут на 65°C водяной бане и затем охлаждают льдом. Нерастворимые вещества, если они присутствуют, удаляют центрифугированием в течение 5 минут при 15000xg.

[0329]

Коэффициент инкапсулирования липосом рассчитывают следующим образом.

100 мкл раствора липосом пропускают через ультрафильтрационный фильтр (Amicon Ultra, 100K, 0,5 мл, Merck) и центрифугируют при 4°C и 15000xg в течение 10 минут. Концентрацию соединения в фильтрате после ультрафильтрации измеряют с помощью ВЭЖХ как концентрацию не инкапсулированного соединения.

Раствор липосом разводят смесью трифторуксусной кислоты/воды/метанола (0,1/25/75) и оставляют стоять в течение 10 минут или дольше при 5°C. Раствор центрифугируют в течение 5 минут при 15000xg для удаления нерастворимого вещества. Концентрацию соединения в супернатанте измеряют с помощью ВЭЖХ как концентрацию соединения в растворе липосом.

Коэффициент инкапсулирования и эффективность инкапсулирования рассчитывали по следующим уравнениям.

Коэффициент инкапсулирования (%)=(концентрация соединения в растворе липосом - концентрация не инкапсулированного соединения)x100/ концентрация соединения в растворе липосом

Эффективность инкапсулирования (%)=(концентрация соединения в растворе липосом - концентрация не инкапсулированного соединения) x100/концентрация при введении соединения

[0330]

Условия измерения ВЭЖХ следующие.

Условия ВЭЖХ

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)

Скорость потока: 0,8 мл/мин

Обнаружение: детектор УФ-видимого света, измеренная длина волны 254 нм

Объем впрыска: 2-5 мкл

[0331]

[Таблица 7]

Соединение	Концентрация при введении соединения, (мг/мл)	Концентрация соединения в растворе липосом, (мг/мл)	Коэффициент инкапсулирования, (%)	Эффективность инкапсулирования (%)
Прексасертиб	2	2,16	99,8	107,7
Пример 1	2	2,02	91,6	92,8
Пример 2	2	1,90	100,0	94,8
Пример 6	2	1,88	100,0	94,0
Пример 8	2	1,79	100,0	89,6
Пример 10	2	1,80	100,0	90,1
Пример 13	3	2,92	100,0	97,3
Пример 14	2	1,94	99,9	97,0
Пример 25	3	2,93	99,8	97,4
Пример 27	3	2,75	100,0	91,6
Пример 28	2	2,00	99,9	99,9
Пример 36	3	3,18	100,0	106,1
Пример 38	2	1,96	100,0	97,9

[0332]

Подтверждено, что Рексасертиб и Примеры 1, 2, 6, 8, 10, 13, 14, 25, 27, 28, 36 и 38 могут достигать высокой эффективности инкапсулирования 80% или выше.

[0333]

Экспериментальный пример 5. Фармакокинетический тест

Раствор Прексасертиба и липосомальные составы Примеров 1, 2, 6, 8, 10, 13, 14, 25, 27, 28, 36, 38 и Прексасертиба вводят мышам внутривенно для измерения концентрации тестируемого соединения. в крови.

[0334]

Используемый состав раствора готовят растворением соединения в растворе 10 мМ глицина/5% маннита (рН 2) и затем фильтрованием раствора через 0,22 мкм мембранный фильтр.

[0335]

Используемый состав липосом готовят путем приготовления липосомы, инкапсулирующей тестируемое соединение, способом, аналогичным Экспериментальному примеру 4, с заменой внешней водной фазы липосомы на 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% раствор сахарозы (рН 6,5) с использованием колонки для гель-фильтрации PD-10 (GE Healthcare), затем раствор фильтруют через 0,22 мкм мембранный фильтр и добавляют 10 мМ L-гистидиновый буфер/10% раствор сахарозы (рН 6,5) для доведения концентрации.

[0336]

<Тестирование введения>

Состав раствора или состав липосом мгновенно и внутривенно вводят 7-недельным самкам мышей BALB/c. Кровь собирают в течение 72 часов после введения из яремной вены без анестезии. Кровь сразу после сбора, к которой добавляют 4-кратный объем метанола, центрифугируют, и концентрацию тестируемого соединения в полученном супернатанте определяют количественно с помощью ЖХ-МС/МС.

[0337]

Условия измерения ЖХ-МС/МС следующие.

ВЭЖХ: Prominence system (Shimadzu Corporation)

MS/MS: 4000 QTRAP (SCIEX)

Колонка: Cadenza CD-C18, 3 мкм, 50 x 2 мм (Imtakt Corporation) Температура колонки: 40°C

Подвижная фаза:

А: вода, содержащая 0,1% муравьиную кислоту

В: ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиную кислоту

А/В(мин): 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

Обнаружение: ИЭР (положительный режим)

Объем впрыска: 0,1-5 мкл

[0338]

Результаты тестирования показаны в следующих таблицах. В таблицах, «среднее» означает среднее и «СО» означает стандартное отклонение. Таблица 8 - Таблица 21 показывают концентрации тестируемого соединения в плазме от 0 часов до 72 часов после введения.

[0339]

[Таблица 8]

Состав раствора Прексасертиба 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	245	277	160	227	61
0,25 ч	138	112	140	130	16
0,5 ч	93,6	139	90	108	27
1,0 ч	51,2	44,3	64,9	53,5	11
6,0 ч	Н.О.	9,95	5,46	5,14	5,0
24,0 ч	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.Д.
48,0 ч	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.Д.
72,0 ч	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.Д.

[0340]

[Таблица 9]

Состав липосом Прексасертиба 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	28200	24800	27400	26800	1778
0,25 ч	23200	26600	25200	25000	1709
0,5 ч	26200	26100	23800	25367	1358
1,0 ч	20200	24600	21000	21933	2344
6,0 ч	12600	13000	11200	12267	945
24,0 ч	1610	2290	3630	2510	1028
48,0 ч	211	320	232	254	58
72,0 ч	7,98	11,3	21,8	13,7	7,2

[0341]

[Таблица 10]

Состав липосом Примера 1	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)
--------------------------	--

1,0 мг/кг (в/в)	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	37900	40400	44100	40800	3119
0,25 ч	42200	42800	39600	41533	1701
0,5 ч	34100	36700	34300	35033	1447
1,0 ч	31100	33900	33900	32967	1617
6,0 ч	21500	23200	20500	21733	1365
24,0 ч	12300	12300	11800	12133	289
48,0 ч	4270	5140	3810	4407	675
72,0 ч	1060	1860	1730	1550	429

[0342]

[Таблица 11]

Состав липосом Примера 2 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	30300	28800	29000	29367	814
0,25 ч	28700	29700	25500	27967	2194
0,5 ч	26200	25500	25700	25800	361
1,0 ч	24100	23400	20700	22733	1795
6,0 ч	9960	11700	9860	10507	1035
24,0 ч	976	1030	889	965	71
48,0 ч	168	104	125	132	32,6
72,0 ч	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.Д.

[0343]

[Таблица 12]

Состав липосом Примера 6 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	35300	32200	28900	32133	3201
0,25 ч	27700	31000	33600	30767	2957
0,5 ч	29700	27900	26400	28000	1652
1,0 ч	25100	26300	26300	25900	693
6,0 ч	18300	15700	13200	15733	2550
24,0 ч	5910	5410	6570	5963	581,8

48,0 ч	2600	2050	2610	2420	320
72,0 ч	218	85,0	271	191	96

[0344]

[Таблица 13]

Состав липосом Примера 8 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	41400	43800	40800	42000	1587
0,25 ч	39700	34100	35500	36433	2914
0,5 ч	37500	38000	37900	37800	265
1,0 ч	30500	27900	28600	29000	1345
6,0 ч	18200	18600	19400	18733	611
24,0 ч	9880	8370	11500	9917	1565
48,0 ч	4540	4600	4730	4623	97,1
72,0 ч	1710	1010	2230	1650	612

[0345]

[Таблица 14]

Состав липосом Примера 10 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	29300	30200	29400	29633	493
0,25 ч	44500	31300	35300	37033	6769
0,5 ч	25600	28900	26200	26900	1758
1,0 ч	30500	28900	29400	29600	819
6,0 ч	16800	18000	17300	17367	603
24,0 ч	5300	4520	3280	4367	1019
48,0 ч	717	1110	1340	1056	315
72,0 ч	80,3	47,8	30,9	53,0	25,1

[0346]

[Таблица 15]

Состав липосом Примера 13 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	32500	29800	38000	33433	4179

0,25 ч	27500	32300	32600	30800	2862
0,5 ч	25800	26600	28400	26933	1332
1,0 ч	26700	20300	24400	23800	3242
6,0 ч	18300	12600	14100	15000	2955
24,0 ч	7270	6540	8910	7573	1214
48,0 ч	4260	3080	4310	3883	696
72,0 ч	66,2	83,0	551	233	275

[0347]

[Таблица 16]

Состав липосом Примера 14 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	46200	34000	38100	39433	6208
0,25 ч	36000	31900	36500	34800	2524
0,5 ч	39100	29200	34100	34133	4950
1,0 ч	31500	26000	27400	28300	2858
6,0 ч	24800	20600	18300	21233	3296
24,0 ч	3760	4360	4730	4283	490
48,0 ч	785	523	490	599	162
72,0 ч	51,7	63,4	57,8	57,6	5,9

[Таблица 17]

Состав липосом Примера 25 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	24500	23000	32700	26733	5221
0,25 ч	27200	23000	23400	24533	2318
0,5 ч	21900	21300	27400	23533	3362
1,0 ч	21000	19300	19600	19967	907
6,0 ч	10800	10600	11200	10867	306
24,0 ч	3750	3530	3040	3440	363
48,0 ч	771	339	593	568	217
72,0 ч	10,7	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.Д.

[Таблица 18]

Состав липосом Примера 27 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	35600	33200	32000	33600	1833
0,25 ч	30000	31000	33300	31433	1692
0,5 ч	30300	24100	28200	27533	3153
1,0 ч	26500	22400	24300	24400	2052
6,0 ч	13000	15800	16800	15200	1970
24,0 ч	5330	5520	5800	5550	236
48,0 ч	1800	1420	2190	1803	385
72,0 ч	157	17,3	333	169	158

[Таблица 19]

Состав липосом Примера 28 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	38700	44900	34400	39333	5279
0,25 ч	25300	35100	29100	29833	4941
0,5 ч	33200	34500	27300	31667	3837
1,0 ч	21300	30200	25600	25700	4451
6,0 ч	16900	18300	17700	17633	702
24,0 ч	4420	5120	4680	4740	354
48,0 ч	1160	1660	1310	1377	257
72,0 ч	346	119	73,4	179	146

[Таблица 20]

Состав липосом Примера 36 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	35600	33200	32000	33600	1833
0,25 ч	30000	31000	33300	31433	1692
0,5 ч	30300	24100	28200	27533	3153
1,0 ч	26500	22400	24300	24400	2052
6,0 ч	13000	15800	16800	15200	1970
24,0 ч	5330	5520	5800	5550	236

48,0 ч	1800	1420	2190	1803	385
72,0 ч	157	17,3	333	169	158

[Таблица 21]

Состав липосом Примера 38 1,0 мг/кг (в/в)	Концентрация соединения в плазме (нг/мл)				
	1	2	3	среднее	СО
0,08 ч	38300	39300	31400	36333	4302
0,25 ч	34000	38100	34900	35667	2155
0,5 ч	35200	31700	31400	32767	2113
1,0 ч	25900	30900	31000	29267	2915
6,0 ч	15800	16600	15800	16067	462
24,0 ч	835	1250	1080	1055	209
48,0 ч	74,5	86,6	62,0	74,4	12,3
72,0 ч	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.Д.

[0348]

Таблица 22 показывает AUC, рассчитанную методом трапеций от 0 часов после введения до момента времени (t) в который концентрацию тестируемого соединения в плазме можно количественно определить для AUC, связанной с составами липосом Примеров 1, 2, 6, 8, 10, 13, 14, 25, 27, 28, 36, 38 и Прексасертиба.

[Таблица 22]

Пример	AUC _{0-t} (нг·ч/мл)
Прексасертиб	236309
1	755083
2	187143
6	430431
8	685073
10	377973
13	487964
14	396818
25	255400
27	397200
28	396900

36	397200
38	251800

[0349]

Приведенные выше результаты подтверждают высокое удержание в крови при внутривенном введении составов липосом, полученных путем инкапсуляции в липосомы Примеров 1, 6, 8, 10, 13, 14, 27, 28, 36 и 38. Этот результат показывает, что достигнуто 72 часа устойчивого воздействия, что важно для максимизации эффективности Прексасертиба, о которой сообщалось в доклиническом исследовании. Таким образом, Примеры 1, 6, 8, 10, 13, 14, 27, 28, 36 и 38 имеют превосходный фармакокинетический профиль и очень полезны в качестве противоракового агента.

[0350]

Экспериментальный пример 6. Тест для оценки эффективности лекарственного средства с использованием несущих опухоль мышей, которым трансплантированы клетки ES-2

Противоопухолевый эффект оценивают с использованием состава раствора Прексасертиба и составов липосом, инкапсулирующих Примеры 8, 13 и 28.

[0351]

Используемый состав раствора Прексасертиба готовят путем растворения Прексасертиба в 10 мМ растворе глицина/5% маннита (рН 2), содержащем 20% сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин, с последующей фильтрацией смеси через 0,22 мкм мембранный фильтр.

[0352]

Составы липосом готовят следующим способом. Пустой раствор липосом с общей концентрацией липидов 75 мМ получают способом, аналогичным Экспериментальному примеру 4, где внешняя водная фаза представляет собой буферный раствор 10 мМ L-гистидина/9,4% раствор сахарозы (рН 6,5). Буферный раствор 10 мМ L-гистидина/9,4% раствор сахарозы (рН 6,5) добавляют к тестируемому соединению для диспергирования соединения, и туда добавляют пустой раствор липосом до концентрации соединения 2 мг/мл и общей концентрации липидов 50 мМ, и рН доводят до 6-7. Смесь нагревают в течение 10 минут на 65°C водяной бане с температурой, и затем охлаждают льдом. Смесь фильтруют через 0,22 мкм мембранный фильтр.

[0353]

Клетки ES-2 (ATCC) трансплантируют интрадермально в дозе 1×10^6 клеток/мышь в область бока мышам BALB/c-nu/nu в возрасте 4-7 недель (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, Charles River Laboratories, Japan). После подтверждения приживания клеток ES-2 через 5-14 дней после трансплантации, состав раствора вводят внутривенно в дозе 30 мг/кг или состав липосом вводят внутривенно в дозе 4,5 мг/кг или 10 мг/кг один раз в неделю. Объем опухоли измеряют с течением времени от начала введения, чтобы оценить уменьшение объема опухоли от введения соединения. Объем опухоли рассчитывают по следующему

уравнению с использованием малой и большой осей опухоли, измеренных электронным штангенциркулем (Mitutoyo).

[0354]

Объем опухоли [мм³]=0,5 x (малая ось [мм])² x большая ось [мм]

[0355]

Сравнивают группу контрольного введения, которой вводят только растворитель, и группу, которой вводят соединение по настоящему изобретению. Т/С рассчитывают по следующему уравнению для оценки противоопухолевого эффекта. Также регистрируют индивидуальный коэффициент полной регрессии опухоли (CR) в конце введения состава раствора или состава липосом. Для группы контрольного введения используют пустой раствор липосом с общей концентрацией липидов 50 мМ.

[0356]

$$T/C (\%) = \frac{\text{Объем опухоли в конце введения в группе введения соединения настоящего изобретения} - \text{Объем опухоли в начале введения в группе введения соединения настоящего изобретения}}{\text{Объем опухоли в конце введения в группе контрольного введения} - \text{Объем опухоли в начале введения в группе контрольного введения}} \times 100$$

[0357]

В Таблице 18 показано индивидуальное соотношение Т/С (%) и CR для несущих опухоль мышей, которым трансплантированы клетки ES-2, для каждой дозы и периода дозирования тестируемого соединения.

[Таблица 23]

Тест	Путь введения	Дозировка (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Схема (раз/неделю)	T/C (%)	CR (%)
Состав раствора Прексасертиба	Внутривенный	30 (максимально переносимая доза)	10	1	54	0
Состав липосом Примера 8	Внутривенный	4,5	10	1	-15	0
Состав липосом Примера 8	Внутривенный	10	10	1	-26	33
Состав липосом Примера 13	Внутривенный	4,5	10	1	80	0
Состав липосом Примера 13	Внутривенный	10	10	1	9	0
Состав липосом Примера 28	Внутривенный	4,5	10	1	-25	0
Состав липосом Примера 28	Внутривенный	10	10	1	-26	0

[0358]

В тесте по оценке эффективности лекарственного средства с использованием мышей с опухолями, для составленных с липосомами Примеров 8, 13 и 28 достигнута регрессия опухоли, чего нельзя достичь с помощью максимально переносимой дозы составленного в растворе Прекасертиба, в оценочном тесте с использованием дозировки 10 мг/кг. Судя по результатам этого теста, Примеры 8, 13 и 28 представляют собой многообещающие соединения, демонстрирующие превосходный противоопухолевый эффект и, следовательно, обладающие исключительными эффектами.

[0359]

Экспериментальный пример 7. Оценочный тест минимальной эффективной дозы с использованием несущих опухоль мышей, которым трансплантированы клетки ES-2

Используя состав раствора Прекасертиба и составы липосом, инкапсулирующие Примеры 8 и 28, проводят оценочный тест минимальной эффективной дозы на несущих опухоль мышах, которым трансплантируют клетки ES-2 способом, аналогичным способу Экспериментального примера 6.

[0360]

Используемый состав раствора Прекасертиба готовят путем растворения Прекасертиба в 10 мМ растворе глицина/5% маннита (pH 2) содержащем 20% сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин, с последующей фильтрацией смеси через 0,22 мкм мембранный фильтр.

[0361]

Составы липосом Примеров 8 и 28 готовят следующим способом. Пустой раствор липосом с общей концентрацией липидов 75 мМ получают способом, аналогичным Экспериментальному примеру 4, где внешняя водная фаза представляет собой 10 мМ раствор L-гистидинового буфера/9,4% раствор сахарозы (pH 6,5). 10 мМ раствор L-гистидинового буфера/9,4% раствор сахарозы (pH 6.5) добавляют к тестируемому соединению для диспергирования соединения, и к нему добавляют пустой раствор липосом до концентрации соединения 2 мг/мл и общей концентрации липидов 50 мМ, и pH доводят до 6-7. Смесь нагревают в течение 10 минут на 65°C водяной бане, и затем охлаждают льдом. Смесь фильтруют через 0,22 мкм мембранный фильтр.

[0362]

В следующей таблице показано индивидуальное соотношение T/C (%) и CR для несущих опухоль мышей, которым трансплантированы клетки ES-2, для каждой дозы и периода дозирования тестируемого соединения.

[Таблица 24]

Тест	Путь введения	Дозировка (мг/кг)	Период дозирования (дни)	Схема (раз/неделю)	T/C (%)	CR (%)
Состав раствора Прексасертиба	Внутривенный	30 (максимально переносимая доза)	10	1	54	0
Состав липосом Примера 8	Внутривенный	1	12	1	55	0
Состав липосом Примера 8	Внутривенный	2	12	1	19	0
Состав липосом Примера 8	Внутривенный	4,5	12	1	-3	0
Состав липосом Примера 28	Внутривенный	1	12	1	44	0
Состав липосом Примера 28	Внутривенный	2	12	1	-3	25
Состав липосом Примера 28	Внутривенный	4,5	12	1	-14	75

[0363]

В оценочном тесте эффективности лекарственного средства с использованием несущих опухоль мышей, составленные в липосомах Примеры 8 и 28 позволяют достичь эффекта регрессии опухоли до или выше, чем максимально переносимая доза составленного в растворе Прекасертиба, в дозе 1 мг /кг. Судя по результатам этого теста, Примеры 8 и 28 представляют собой многообещающие соединения, демонстрирующие превосходное противоопухолевое действие при низких дозах и, следовательно, обладающие исключительно замечательными эффектами регрессии опухоли.

[0364]

Экспериментальный пример 8. Измерение количества нейтрофилов с использованием несущих опухоль мышей, которым трансплантированы клетки ES-2.

Клетки ES-2 (ATCC) трансплантируют интрадермально в дозе 1×10^6 клеток/мышь в область бока мышам BALB/c-nu/nu в возрасте 4-7 недель (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, самки, The Jackson Laboratory Japan, Inc.). После подтверждения приживления клеток ES-2 через 5-18 дней после трансплантации, состав липосом, инкапсулирующих Прекасертиб, и состав липосом, инкапсулирующий Примеры 8 и 28, вводят внутривенно один раз в каждой дозе. Кровь собирают после введения для измерения количества нейтрофилов. Пустой раствор липосом, приготовленный способом, аналогичным способу Экспериментального примера 4, используют для сравнения в этом тесте.

[0365]

Состав липосом Прекасертиба готовят следующим способом. Пустой раствор липосом с общей концентрацией липидов 75 мМ получают способом, аналогичным Экспериментальному примеру 4, где внешняя водная фаза представляет собой 10 мМ раствор L-гистидинового буфера/10% раствор сахарозы (pH 6.5). К нему добавляют Прекасертиб в концентрации 3 мг/мл, и pH доводят до 6-7. Смесь нагревают в течение 15 минут на 65°C водяной бане, и затем охлаждают льдом. Смесь фильтруют через 0,22 мкм мембранный фильтр.

[0366]

Составы липосом Примеров 8 и 28 готовят следующим способом. Пустой раствор липосом с общей концентрацией липидов 75 мМ получают способом, аналогичным Экспериментальному примеру 4, где внешняя водная фаза представляет собой 10 мМ раствор L-гистидинового буфера/9,4% раствор сахарозы (pH 6,5). 10 мМ раствор L-гистидинового буфера/9,4% раствор сахарозы (pH 6.5) добавляют к тестируемому соединению для диспергирования соединения, и к нему добавляют пустой раствор липосом до концентрации соединения 2 мг/мл и общей концентрации липидов 50 мМ, и pH доводят до 6-7. Смесь нагревают в течение 10 минут на 65°C водяной бане, и затем охлаждают льдом. Смесь фильтруют через 0,22 мкм мембранный фильтр.

[0367]

Сравнивают группу контрольного введения пустого раствора липосом и группы введения состава липосом Примеров 8 и 28 и состава липосом Прекасертиба. Соотношение

остаточных нейтрофилов рассчитывают по следующему уравнению для оценки безопасности каждого состава.

[0368]

Соотношение остаточных нейтрофилов (%)=(количество нейтрофилов в группе введения)/(количество нейтрофилов в группе контрольного введения)x100

[0369]

В следующей таблице показано соотношение остаточных нейтрофилов у несущих опухоль мышей, которым трансплантированы клетки ES-2, и противоопухолевый эффект, оцененный способом, аналогичным способу Экспериментального примера 6. TGI используют в качестве показателя противоопухолевого эффекта, и его рассчитывают по следующему уравнению.

[0370]

TGI (%)={1-(средний объем опухоли в группе введения) / (средний объем опухоли в группе контрольного введения)}x100

[Таблица 25]

Тест	Путь введения	Дозировка (мг/кг)	Оценка эффективности лекарственного средства		Гемотоксикологическая оценка	
			Схема дозирования	TGI (%)	Количество доз	Соотношение остаточных нейтрофилов (%)
Состав липосом Прексасертиба	Внутривенный	7,5	Один раз в неделю	87,5	1	4
Состав липосом Примера 8	Внутривенный	4,5	Один раз в неделю	90,4	1	69
Состав липосом Примера 28	Внутривенный	4,5	Один раз в неделю	97,6	1	29

[0371]

Состав липосом Прексасертиба имеет 4% остаточных нейтрофилов при дозе 7,5 мг/кг с одновременным наблюдением противоопухолевого эффекта и гематотоксичности. Между тем, составленные в липосомах Примеры 8 и 28 демонстрируют более сильные противоопухолевые эффекты, чем составленный в липосомах Прексасертиб в дозе 4,5 мг/кг, с более высоким числом остаточных нейтрофилов и сниженными гематологическими токсическими побочными эффектами. По результатам этого теста, составленные в липосомах Примеры 8 и 28 представляют собой превосходные соединения с комбинацией более высокой безопасности и эффективности, чем составленный в липосомах Прексасертиб, с исключительно замечательными и гетерогенными эффектами.

[0372]

Экспериментальный пример 9. Тест на подавление роста клеток на различных линиях раковых клеток

Клетки HT1080 (полученные из саркомы мягких тканей) культивируют при 37°C в присутствии 5% CO₂ в среде EMEM, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку и 1% пенициллин/стрептомицин. Клетки SJCRH30 (полученные из саркомы мягких тканей) и клетки VxPC3 (полученные из рака поджелудочной железы) культивируют при 37°C в присутствии 5% CO₂ в среде McCoy's 5a, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку и 1% пенициллин/стрептомицин. Клетки SW948 (полученные из рака толстой кишки) культивируют при 37°C на воздухе в среде L-15, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку и 1% пенициллин/стрептомицин.

Клетки высевают в каждую лунку 96-луночного планшета при 70-90% конфлюентности через 96 часов после посева, оцениваемое соединение добавляют до конечной концентрации ДМСО 0,1% и клетки культивируют в течение 3 дней. После завершения культивирования, уровень жизнеспособности клеток рассчитывают с помощью CellTiter-Glo (зарегистрированная торговая марка) 3D Reagent (Promega, G968B). Значения IC₅₀, соответствующие концентрации оцениваемого соединения, указывающие коэффициент подавления роста клеток на 50%, рассчитывают по кривой степени жизнеспособности.

[0373]

Тест, показанный в Экспериментальном примере 2, проводят на соединениях, полученных в Примерах и Прексасертибе. Концентрации каждого тестируемого соединения, при которых подавляется 50% роста клеток (значения IC₅₀; нМ) показаны в следующей таблице.

[Таблица 26]

	HT1080	SJCRH30	VxPC3	SW948
Прексасертиб	14,9	4,9	9,5	38,9

Пример 8	9,1	<3,0	7,0	22,3
Пример 28	<3,0	<3,0	<3,0	5,0

[0374]

Как показано в таблице выше, соединения Примеров 8 и 28 демонстрируют более сильный эффект подавления роста клеток, чем Прексасертиб против линий раковых клеток, полученных из саркомы мягких тканей, рака поджелудочной железы и рака толстой кишки. По результатам этого теста, соединения Примеров 8 и 28 обладают исключительно заметным эффектом подавления роста раковых клеток, по меньшей мере, в отношении саркомы мягких тканей и рака поджелудочной железы.

[0375]

Экспериментальный пример 10. Тест на образование колоний клеток костного мозга человека (гемотоксикологический оценочный тест)

Тест можно оценить, например, с помощью следующего способа. Замороженные клетки костного мозга человека, CD34-положительные гемопоэтические стволовые клетки, размораживают в смеси 9:1 среды Methocult Express и среды RPMI 1640, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку и 1% пенициллин/стрептомицин. По 5000 клеток высевают на лунку 6-луночного планшета и культивируют в течение ночи при 37°C в присутствии 5% CO₂. Оцениваемое соединение добавляют до конечной концентрации ДМСО 0,1% или 100 нМ, и клетки культивируют в течение 48 часов. Клетки собирают и промывают PBS. 1/6 количества клеток высевают в 12-луночный планшет и культивируют в течение примерно 2 недель при 37°C в присутствии 5% CO₂. После завершения культивирования, количество образовавшихся колоний подсчитывают с использованием тиазолилового синего бромида тетразолия (МТТ).

[0376]

Экспериментальный пример 11. Тест на селективность к киназе

Селективность к различным киназам дикого типа можно оценить с помощью профилирования HotSpot Full Panel Kinase profiling (Reaction Biology).

Буферный раствор: 20 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂ (по мере необходимости), 1 mM ЭГТК, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM ДТТ, 1% ДМСО

Концентрация АТФ: 10 мкМ

Время реакции: 2 ч

Скорость превращения АТФ за 2 ч: 5-20%

Концентрация соединения: 100 нМ

[0377]

Экспериментальный пример 12. Тестирование цитотоксичности

Тесты цитотоксичности для различных ячеек можно оценить, например, с помощью сервиса OncoPanel Cell-Based Profiling Service (Eurofins) при следующих условиях.

[0378]

Клетки высевают в 384-луночные планшеты. Тестируемое соединение разводят в 3,16 раза, начиная с 10 мМ, для приготовления 10-точечной серии разведений. Разведенные соединения и ДМСО добавляют через 24 часа после посева клеток. Клетки фиксируют через 3 дня после добавления соединения, и ядра окрашивают и обнаруживают. Данные для группы, обработанной соединением, в каждой ячейке нормализованы с данными носителя, обработанного 0,1% ДМСО.

[0379]

Соединение, представленное формулой (6), обладает ингибирующей активностью в отношении СНК1, эквивалентной или превышающей активность Прексасертиба. (Экспериментальный пример 1) и демонстрирует эффект подавления роста клеток, эквивалентный эффекту Прексасертиба или превышающий его (Экспериментальный пример 2), а также имеет характеристику более низкой кардиотоксичности, чем Прексасертиб (Экспериментальный пример 3), и поэтому имеет исключительно замечательный и гетерогенный эффект. Кроме того, соединение формулы (6) может быть эффективно инкапсулировано в липосому с помощью простой процедуры инкапсулирования (Экспериментальный пример 4). Соединение, представленное формулой (6), составленное в липосоме, демонстрирует хорошую фармакокинетику (Экспериментальный пример 5) и обладает исключительно замечательным эффектом, демонстрируя превосходный противоопухолевый эффект у несущих опухоль мышей, которым трансплантированы клетки ES-2. (Экспериментальные примеры 6 и 7). Соединение, представленное формулой (6), составленное в липосоме, обладает превосходным противоопухолевым действием, а также обладает гетерогенным эффектом, заключающимся в значительно сниженном риске гематологической токсичности по сравнению с составленным в липосомах Прексасертибом (Экспериментальный пример 8). Кроме того, соединение, представленное формулой (6), демонстрирует более сильный эффект подавления роста клеток, чем Прексасертиб, в отношении линий раковых клеток, полученных из саркомы мягких тканей и рака поджелудочной железы, и, следовательно, обладает исключительным эффектом подавления роста раковых клеток (Экспериментальный пример 9).

Судя по вышеизложенному, соединение, представленное формулой (6), обладает особенно превосходной эффективностью и безопасностью среди соединений, представленных формулой (1), и, следовательно, обладает исключительно замечательным и гетерогенным действием, заключающимся в том, что оно может демонстрировать превосходный противоопухолевый эффект при высокой безопасности при составлении в липосомах.

[0380]

Соединение примера 8, которое является типовым соединением, охватываемым формулой (4), демонстрирует ингибирующую активность в отношении СНК1 и эффект подавления роста клеток, эквивалентные или превосходящие таковые у Прексасертиба (Экспериментальные примеры 1 и 2). Кроме того, соединение примера 8 имеет величину

разницы в 5000 раз или более между ингибированием роста клеток и ингибированием hERG и обладает исключительно замечательным и гетерогенным действием с чрезвычайно низкой кардиотоксичностью, по сравнению с Прексасертибом. Кроме того, соединение примера 8 можно эффективно инкапсулировать в липосому с помощью простой процедуры инкапсулирования (Экспериментальный пример 4), и состав липосом демонстрирует хорошую фармакокинетику (Экспериментальный пример 5). Соединение примера 8, составленное в липосоме, обладает исключительным эффектом демонстрации превосходного противоопухолевого эффекта у мышей с опухолями, трансплантированных клетками ES-2 (Экспериментальные примеры 6 и 7). Соединение примера 8, составленное в липосоме, оказывает гетерогенное действие, заключающееся в значительном снижении риска гематологической токсичности по сравнению с составленным в липосомах Прексасертибом (Экспериментальный пример 8). Кроме того, соединение примера 8 демонстрирует более сильный эффект подавления роста клеток, чем Прексасертиб, против линий раковых клеток, полученных из саркомы мягких тканей и рака поджелудочной железы и, следовательно, обладает исключительно замечательным эффектом подавления роста раковых клеток (Экспериментальный пример 9).

Судя по вышеизложенному, соединение примера 8 обладает особенно превосходной эффективностью и безопасностью среди соединений, представленных формулой (4), и, следовательно, обладает исключительно замечательным и гетерогенным действием, заключающимся в том, что оно может демонстрировать превосходный противоопухолевый эффект с высокой безопасностью при составлении в липосоме.

[0381]

Соединения примеров 13 и 28, которые являются типовыми соединениями, охватываемыми формулой (6), обладают ингибирующей активностью в отношении СНК1, эквивалентной или превышающей активность Прексасертиба (Экспериментальный пример 1). Соединение примера 13 демонстрирует эффект подавления роста клеток, эквивалентный эффекту Прексасертиба, и соединение примера 28 демонстрирует эффект подавления роста клеток, эквивалентный эффекту Прексасертиба или превышающий его. (Экспериментальный пример 2). Кроме того, соединения примеров 13 и 28 имеют величину разницы в 1500 раз или более между ингибированием роста клеток и ингибированием hERG в 1500 раз или более, и обладают исключительно примечательным и гетерогенным эффектом с чрезвычайно низкой кардиотоксичностью, по сравнению с Прексасертибом (Экспериментальный пример 3). Кроме того, соединения примеров 13 и 28 можно эффективно инкапсулировать в липосому с помощью простой процедуры инкапсулирования (Экспериментальный пример 4), и состав липосом демонстрирует хорошую фармакокинетику (Экспериментальный пример 5). Соединения примеров 13 и 28, составленные в липосомах, обладают исключительно замечательным эффектом, проявляя превосходный противоопухолевый эффект у несущих опухоль мышей, которым трансплантированы клетки ES-2 (Экспериментальные примеры 6 и 7). Соединение примера 28, составленное в липосоме имеет гетерогенный эффект значительного снижения риска

гематологической токсичности по сравнению с Прексасертибом, составленным в липосомах (Экспериментальный пример 8). Кроме того, соединение примера 28 демонстрирует более сильный эффект подавления роста клеток, чем Прексасертиб, в отношении линий раковых клеток, полученных из саркомы мягких тканей и рака поджелудочной железы, и, следовательно, обладает исключительным эффектом подавления роста раковых клеток (Экспериментальный пример 9).

Судя по вышеизложенному, соединения примеров 13 и 28 обладают особенно превосходной эффективностью и безопасностью среди соединений, представленных формулой (6), и, следовательно, обладают исключительно замечательными и гетерогенными эффектами, заключающимися в том, что они могут демонстрировать превосходный противоопухолевый эффект с высокой безопасностью при составлении в липосомах.

[0382]

Как описано выше, настоящее изобретение иллюстрируется использованием его предпочтительных вариантов осуществления. Понятно, что объем настоящего изобретения следует интерпретировать исключительно на основании формулы изобретения. По настоящей заявке испрашивается приоритет Японских патентных заявок №№ 2021-210843 (поданной 24 декабря 2021 г.) и 2022-87175 (поданной 27 мая 2022 г.). Понятно, что их полное содержание включено в настоящий документ посредством ссылки. Также понятно, что любой патент, любая патентная заявка и любые ссылки, цитированные в настоящем документе, должны быть включены в настоящий документ посредством ссылки таким же образом, как содержание, конкретно описанное в настоящем документе.

[Промышленная применимость]

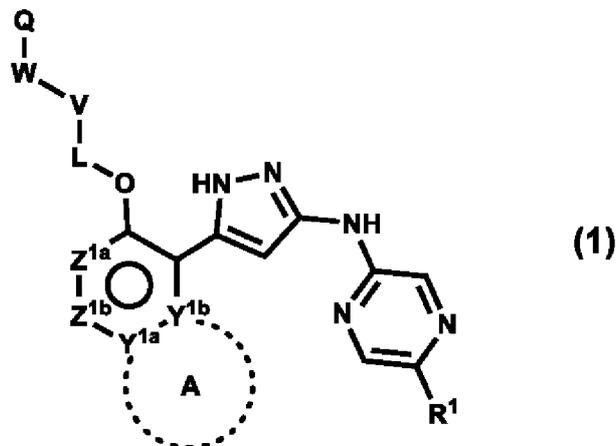
[0383]

Соединения по настоящему изобретению эффективно ингибируют киназу контрольной точки 1 (CHK1). Эти составы липосом демонстрируют мощный противоопухолевый эффект, основанный на ингибирующем действии в отношении CHK1 за счет достижения пролонгированного воздействия лекарственного средства благодаря эффекту пролонгированного высвобождения. Следовательно, соединение по настоящему изобретению и его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическая композиция, содержащая его, и состав липосом, содержащий его, полезны в качестве терапевтического агента или профилактического агента для патологического состояния, ассоциированного с CHK1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное

[Химическая формула 1]



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

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

R^2 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил,

R^4 , R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, где когда R^4 и R^5 присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен,

Y^{1a} и Y^{1b} каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

Z^{1a} представляет собой атом азота или CR^{7a} ,

Z^{1b} представляет собой атом азота или CR^{7b} ,

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, нитро, карбоксил, сульфоновую кислоту, фосфорную кислоту, $-OR^8$, $-SR^8$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-SO_2R^9$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-OCOR^9$, $-OCO_2R^9$, $-OCONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}COR^9$, $-NR^{12}CO_2R^9$, $-NR^{12}CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^9$, $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенную 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно

замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

R^8 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

R^9 представляет собой C_{1-6} алкил,

R^{10} , R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, где когда R^{11} и R^{12} присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен,

Кольцо A представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкан, необязательно замещенный 6-10-членный арен, необязательно замещенный 4-10-членный ароматический гетероцикл или необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл,

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

V представляет собой одинарную связь, карбонил, тиокарбонил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенилен, необязательно замещенную 3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу или $-C(=NR^{13})-$,

R^{13} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

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

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

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

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенная 3-10-членная насыщенная гетероциклическая группа, необязательно замещенный 6-10-членный арен, необязательно замещенный 4-10-членный ароматический гетероцикл, необязательно замещенный 3-10-членный циклоалкан, необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенилен или необязательно замещенная 3-10-членная двухвалентная насыщенная гетероциклическая группа в R^1 , R^{7a} , R^{7b} , R^{14} , Кольце A, L, V, и W каждый независимо необязательно замещен 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из

- (1) атома галогена,
- (2) гидроксильной группы,
- (3) C_{6-10} арила,
- (4) 5-12-членного гетероарила,

- (5) C₁₋₆ алкила,
- (6) C₂₋₆ алкенила,
- (7) C₂₋₆ алкинила,
- (8) C₁₋₆ алкокси,
- (9) C₁₋₆ алкилтио
- (10) C₃₋₁₀ циклоалкила,
- (11) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (12) карбоксила,
- (13) -COR¹⁵,
- (14) -CO₂R¹⁵,
- (15) -CONR¹⁶R¹⁷,
- (16) -NR¹⁶R¹⁷,
- (17) -NR¹⁸COR¹⁵,
- (18) -NR¹⁸CO₂R¹⁵,
- (19) -NR¹⁸SO₂R¹⁵,
- (20) -NR¹⁸CONR¹⁶R¹⁷,
- (21) -NR¹⁸SO₂NR¹⁶R¹⁷,
- (22) -SO₂R¹⁵,
- (23) -SO₂NR¹⁶R¹⁷,
- (24) -OCOR¹⁵,
- (25) -OCO₂R¹⁵,
- (26) -OCONR¹⁶R¹⁷,
- (27) сульфоновой кислоты,
- (28) фосфорной кислоты,
- (29) циано, и
- (30) нитро,

где группы, представленные (3) C₆₋₁₀ арилом, (4) 5-12-членным гетероарилом, (5) C₁₋₆ алкилом, (6) C₂₋₆ алкенилом, (7) C₂₋₆ алкинилом, (8) C₁₋₆ алкокси, (9) C₁₋₆ алкилтио, (10) C₃₋₁₀ циклоалкилом и (11) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группой необязательно замещены 1-5 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из

- (a) атома галогена,
- (b) гидроксильной группы,
- (c) C₆₋₁₀ арила,
- (d) 5-12-членного гетероарила,
- (e) C₁₋₆ алкила,
- (f) C₂₋₆ алкенила,
- (g) C₂₋₆ алкинила,
- (h) C₁₋₆ алкокси,
- (i) C₃₋₁₀ циклоалкила,

- (j) 3-10-членной насыщенной гетероциклической группы,
- (k) карбоксила,
- (l) $-\text{COR}^{15}$,
- (m) $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$,
- (n) $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$,
- (o) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
- (p) $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{15}$,
- (q) $-\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{15}$,
- (r) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$,
- (s) $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
- (t) сульфоновой кислоты,
- (u) фосфорной кислоты,
- (v) циано, и
- (w) нитро,

R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, и если их несколько каждый является независимым,

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, и

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

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-2, R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-\text{OR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-2, где R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или $-\text{CO}_2\text{R}^3$.

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

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-5, где

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-\text{OR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{COR}^9$, C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и циано), C_{3-10} циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного

гетероарила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), 3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), фенил (фенил обязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или 5-6-членный гетероарил (гетероарил обязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома,

C₁₋₆ алкил (алкил обязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

5-6-членный гетероарил (гетероарил обязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где Кольцо А представляет собой

3-10-членный циклоалкан (циклоалкан необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

6-10-членный арен (арен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

4-10-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

4-10-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора, атома брома, гидроксильной группы, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членной насыщенной гетероциклической группы, -CONR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где Кольцо А представляет собой

4-10-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

4-10-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединены к одному и тому же атому азота оба

представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10, где

V представляет собой

одинарную связь,

карбонил,

тиокарбонил,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

$-C(=NR^{13})-$ и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединены к одному и тому же атому азота оба представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный

азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где

W представляет собой
одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где

R¹⁴ представляет собой
атом водорода,

C₁₋₆ алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано),

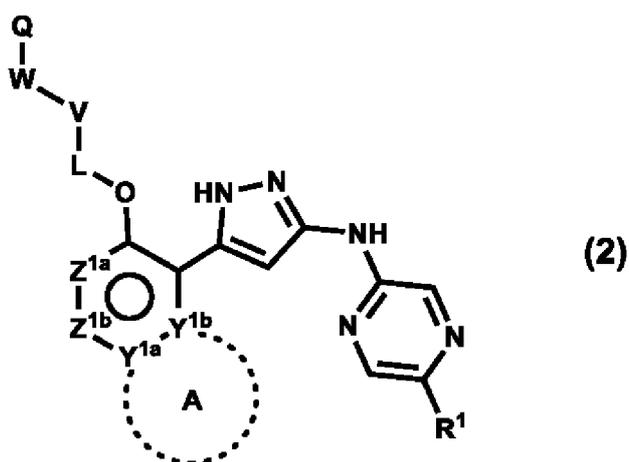
C₃₋₁₀ циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано) или

3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, -NR¹⁶R¹⁷ и циано), и

R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил и когда R¹⁶ или R¹⁷ несколько, тогда каждый из R¹⁶ или R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, где когда R¹⁶ и R¹⁷ присоединенные к одному и тому же атому азота оба представляют собой C₁₋₆ алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена следующей формулой (2):

[Химическая формула 2]



где

R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или $-CO_2R^3$,

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил,

Y^{1a} и Y^{1b} каждый независимо представляет собой атом углерода или атом азота,

Z^{1a} представляет собой атом азота или CR^{7a} ,

Z^{1b} представляет собой атом азота или CR^{7b} ,

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атома фтора,

атома хлора,

атома брома,

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

5-6-членный гетероарил (гетероарил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

Кольцо A представляет собой

5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

5-8-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы,

C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR^{14} ,

R^{14} представляет собой

атом водорода,

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано),

C_{3-10} циклоалкил (циклоалкил необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано) или

3-10-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $-NR^{16}R^{17}$ и циано), и

R^{16} и R^{17} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил и когда R^{16} или R^{17} несколько, тогда каждый из R^{16} или R^{17} могут быть одинаковыми или разными, где когда R^{16} и R^{17} присоединенные к одному и тому же атому азота оба

представляют собой C_{1-6} алкил, тогда они могут образовывать 3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, где R^1 представляет собой циано.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где Z^{1a} представляет собой CR^{7a} .

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где Z^{1b} представляет собой CR^{7b} .

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где Z^{1b} представляет собой атом азота.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18, где R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой

атом водорода,

атом фтора,

атом хлора,

атом брома или

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкокси).

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18, где R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, атом брома или C_{1-3} алкил.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18, где R^{7a} и R^{7b} представляют собой атомы водорода.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-21, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано).

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора и циано).

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, где W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, где R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-6} алкил (алкил необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, где Q представляет собой

атом водорода,

NH_2 или

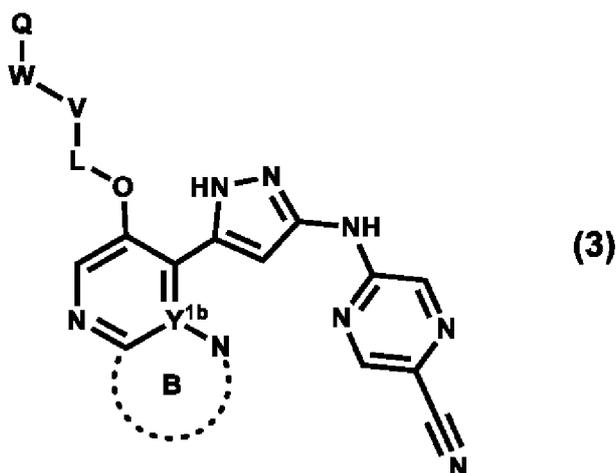
$NMeH$.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-26, где Кольцо А представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано).

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-26, где Кольцо А представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано).

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена следующей формулой (3):

[Химическая формула 3]



где

Y^{1b} представляет собой

атом углерода или

атом азота,

Кольцо В представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл (ароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR^{14} , и

R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-3} алкил (алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 29, где Кольцо В представляет собой незамещенный 5-6-членный ароматический гетероцикл.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 29 или 30, где Y^{1b} представляет собой атом углерода.

32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-31, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила).

33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-32, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора).

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-33, где W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный 1-2 атомами фтора.

35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-34, где R^{14} представляет собой

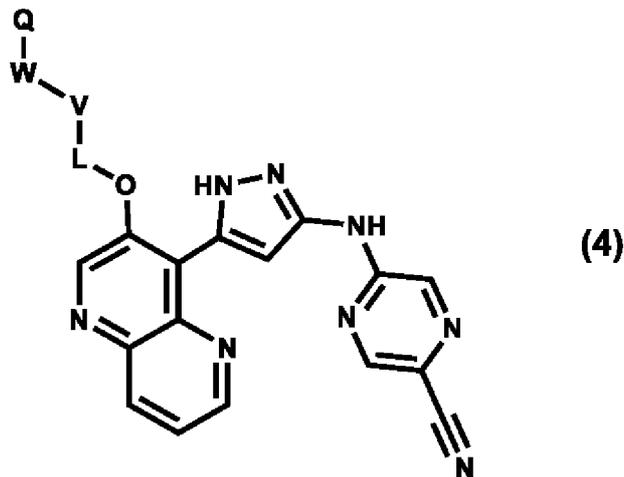
атом водорода или

C_{1-6} алкил.

36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-35, где Q представляет собой атом водорода или NH₂.

37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена следующей формулой (4):

[Химическая формула 4]



где

L представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C₁₋₃ алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₃ алкила),

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C₁₋₃ алкила),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₃ алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен, необязательно замещенный 1-2 атомами фтора, и

Q представляет собой

атом водорода или

NH₂.

38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28, где V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен,

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 атомами фтора),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен или

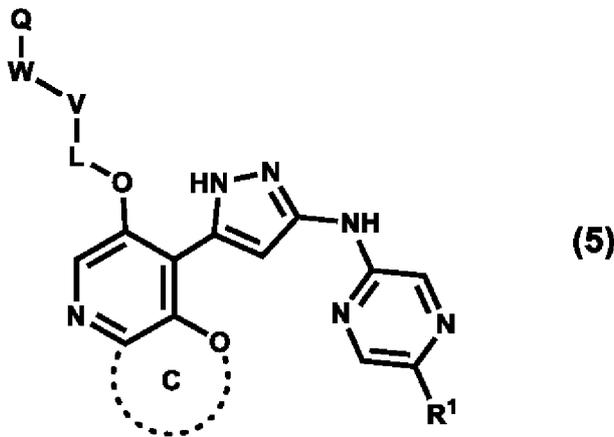
3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора).

39. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 37-38, где Q представляет собой атом водорода.

40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 37-38, где Q представляет собой NH₂.

41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена следующей формулой (5):

[Химическая формула 5]



где

R¹ представляет собой атом водорода, атом галогена, циано или -CO₂R³,

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил,

Кольцо C представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C₁₋₃ алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR^{14} , и

R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-3} алкил (алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

42. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 41, где R^1 представляет собой циано.

43. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 41 или 42, где Кольцо С представляет собой незамещенный 5-8-членный неароматический гетероцикл.

44. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 41-43, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила).

45. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 41-44, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора).

46. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 41-45, где W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен.

47. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 41-46, где R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-6} алкил.

48. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 41-47, где Q представляет собой

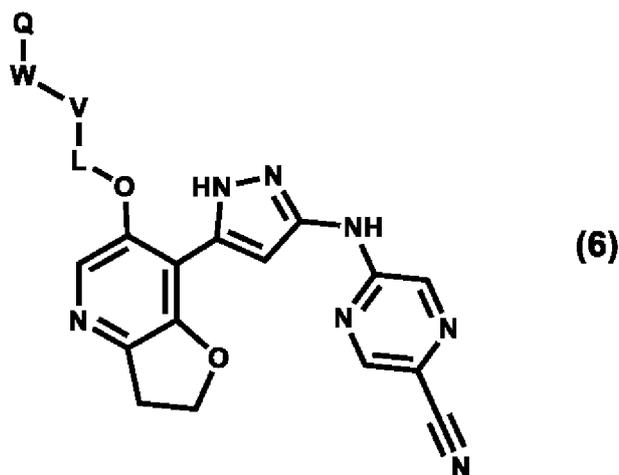
атом водорода

NH_2 или

NMeH.

49. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена следующей формулой (6):

[Химическая формула 6]



где

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C_{1-3} алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1-2 атомами фтора, и

Q представляет собой

атом водорода

NH_2 или

$NMeH$.

50. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 49, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен,

C_{3-10} циклоалкилен,

C_{3-10} циклоалкенилен или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1-2 атомами фтора).

51. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 49-50, где W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен.

52. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 49-51, где Q представляет собой атом водорода.

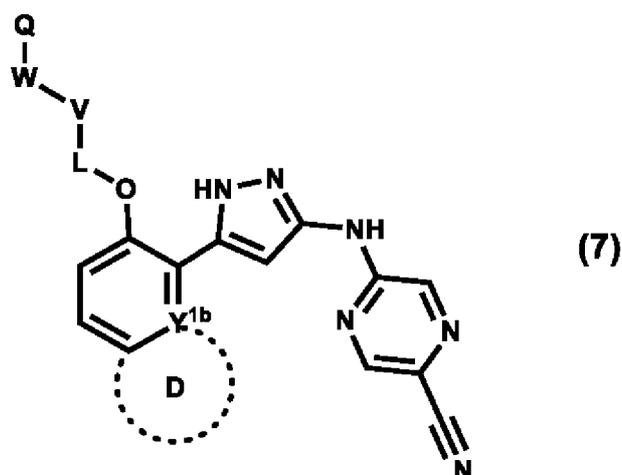
53. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 49-51, где Q представляет собой NH_2 .

54. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 49-51, где Q представляет собой $NHMe$.

55. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1)

представлена следующей формулой (7):

[Химическая формула 7]



где

Y^{1b} представляет собой

атом углерода или

атом азота,

Кольцо D представляет собой

5-8-членный неароматический гетероцикл или

5-6-членный ароматический гетероцикл (неароматический гетероцикл и ароматический гетероцикл необязательно замещены 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и циано),

L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен (алкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано),

C_{3-10} циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила и циано) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу

(насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена 1-3 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы, C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора и циано),

W представляет собой

одинарную связь или

C_{1-3} алкилен (алкилен обязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано),

Q представляет собой

атом водорода или

NHR^{14} , и

R^{14} представляет собой

атом водорода или

C_{1-3} алкил (алкил обязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и циано).

56. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 55, где Y^{1b} представляет собой атом углерода.

57. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 55, где Y^{1b} представляет собой атом азота.

58. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 55-57, где Кольцо D представляет собой 5-8-членный неароматический гетероцикл.

59. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 55-57, где Кольцо D представляет собой 5-6-членный ароматический гетероцикл.

60. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 55-59, где L представляет собой

одинарную связь или

C_{1-6} алкилен (алкилен обязательно замещен 1-2 одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора или C_{1-3} алкила).

61. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 55-60, где V представляет собой

одинарную связь,

C_{2-6} алкенилен,

C_{3-10} циклоалкилен (циклоалкилен обязательно замещен 1-3 атомами фтора),

C_{3-10} циклоалкенилен или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа обязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора и C_{1-3} алкила, обязательно замещенного 1-2 гидроксильными группами или атомами фтора).

62. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 55-61, где W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен.

63. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 55-62, где R¹⁴ представляет собой

атом водорода или

C₁₋₆ алкил.

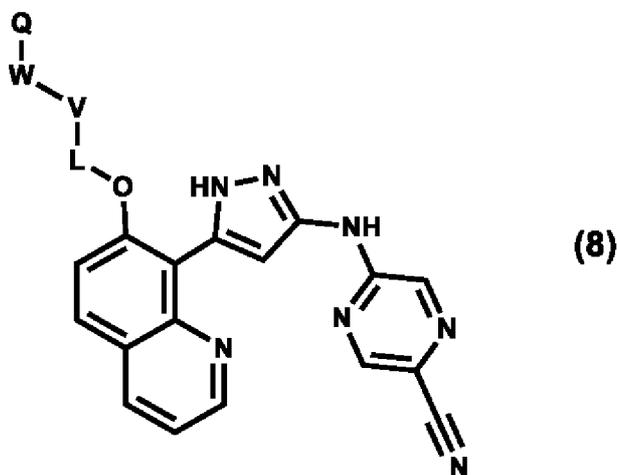
64. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 55-63, где Q представляет собой

атом водорода или

NH₂.

65. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где формула (1) представлена следующей формулой (8):

[Химическая формула 8]



где

L представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₆ алкилен (алкилен необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома фтора и C₁₋₃ алкила),

V представляет собой

одинарную связь,

C₂₋₆ алкенилен (алкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₃ алкила),

C₃₋₁₀ циклоалкилен (циклоалкилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₃ алкила),

C₃₋₁₀ циклоалкенилен (циклоалкенилен необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы и C₁₋₃ алкила) или

3-10-членную двухвалентную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома фтора, гидроксильной группы и C₁₋₃ алкила,

необязательно замещенного 1-2 атомами фтора),

W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1-2 атомами фтора, и

Q представляет собой

атом водорода

NH₂ или

NHMe.

66. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 65, где L представляет собой C₁₋₆ алкилен.

67. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 65-66, где V представляет собой одинарную связь.

68. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 65-67, где W представляет собой

одинарную связь или

C₁₋₃ алкилен.

69. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-28 и 65-68, где Q представляет собой NH₂.

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

5-({5-[7-(3-аминопропокси)хинолин-8-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-1-бензофуран-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-{{5-[6-({1-(аминометил)циклопропил}метокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил]-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{{3-метилазетидин-3-ил}метокси}-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[6-(3-аминопропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[6-(3-аминопропокси)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

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

5-({5-[3-(3-амино-2,2-дифторпропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

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

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

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

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{6-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{6-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-1-бензофуран-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[1-(аминометил)-2,2-дифторциклопропил]метокси}-1-бензофуран-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[(1R,3R)-3-аминоциклопентил]окси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[3-(дифторметил)азетидин-3-ил]метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{6-[(3-фторазетидин-3-ил)метокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]окси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{6-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[(3S)-пирролидин-3-ил]метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{6-[3-(метиламино)пропокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{6-[(2R)-3-амино-2-метилпропокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[(1R,2S,4S,5S)-4-аминобіцикло[3,1,0]гексан-2-ил]окси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{6-[(2S)-3-амино-2-метилпропокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[2-(аминометил)проп-2-ен-1-ил]окси}-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,
 N-{5-[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}-5-хлорпиразин-2-амин,
 метил 5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбоксилат,
 5-{[5-(3-{[(1R,2S)-2-(аминометил)циклопентил]окси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,
 5-[(5-{3-[(3-фторазетидин-3-ил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,
 5-{[5-(3-{[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]окси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,
 5-{[5-(3-{[(1R,3R)-3-аминоциклопентил]окси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил, и
 5-{[5-(3-{[1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутил]метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил.

71. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, которое представляет собой следующее:

5-({5-[7-(3-аминопропокси)хинолин-8-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,
 5-({5-[3-(3-аминопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,
 5-({5-[3-(3-амино-2,2-дифторпропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,
 5-{[5-(3-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,
 5-[(5-{3-[(3-метилазетидин-3-ил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,
 5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,
 5-{[5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,
 5-[(5-{6-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этокси]-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,
 5-{[5-(6-{[(3S)-пирролидин-3-ил]метокси}-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,
 5-[(5-{6-[3-(метиламино)пропокси]-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,
 5-[(5-{6-[(2R)-3-амино-2-метилпропокси]-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил,

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

5-{[5-(3-{[1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутил]метокси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил.

72. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, которое представляет собой следующее:

5-({5-[7-(3-аминопропокси)хинолин-8-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

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

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

5-({5-[6-(3-аминопропокси)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил]-1H-пиразол-3-ил}амино)пиразин-2-карбонитрил,

5-{[5-(6-{[1-(аминометил)циклопропил]метокси}-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-3-ил]амино}пиразин-2-карбонитрил,

5-[(5-{6-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил, или

5-[(5-{6-[(2R)-3-амино-2-метилпропокси]-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-ил}-1H-пиразол-3-ил)амино]пиразин-2-карбонитрил.

73. Липосома, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-72.

74. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-72 в качестве активного ингредиента.

75. Фармацевтическая композиция, содержащая липосому, инкапсулирующую соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-72.

76. Фармацевтическая композиция по п. 75, где липосома дополнительно содержит фосфолипид.

77. Фармацевтическая композиция по п. 75 или 76, где липосома содержит (1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-72 и

(2) фосфолипид.

78. Фармацевтическая композиция по п. 75 или 76, где фосфолипид представляет собой один фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидовой кислоты, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина, соевого лецитина, лецитина яичного желтка, гидрогенизированного лецитина яичного желтка и гидрогенизированного лецитина соевых бобов или комбинации двух или нескольких из них.

79. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 75-78, где липосома

дополнительно содержит стерин.

80. Фармацевтическая композиция по пункту 79, где стерин представляет собой холестерин.

81. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 75-80, где липосома дополнительно содержит модифицированный полимером липид.

82. Фармацевтическая композиция по пункту 86, где полимерная часть модифицированного полимером липида представляет собой полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропоксиполипропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон.

83. Фармацевтическая композиция по п. 81 или 82, где липидная часть модифицированного полимером липида представляет собой фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин.

84. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 81-83, где модифицированный полимером липид включает полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метоксиполиэтиленгликоль, метоксиполипропиленгликоль, метоксиполивиниловый спирт, метоксиполивинилпирролидон, этоксиполиэтиленгликоль, этоксиполипропиленгликоль, этоксиполивиниловый спирт, этоксиполивинилпирролидон, пропоксиполиэтиленгликоль, пропиленгликоль, пропоксиполивиниловый спирт или пропоксиполивинилпирролидон в качестве полимерного фрагмента, и содержит фосфатидилэтаноламин или диацилглицерин в качестве липидного фрагмента.

85. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-84, где липосома включает (1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-72,

(2) 40-70% мольных фосфолипида,

(3) 30-50% мольных холестерина и

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

86. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-85, где липосома дополнительно содержит добавку, выбранную из группы, состоящей из неорганической кислоты, соли неорганической кислоты, органической кислоты, соли органической кислоты, сахара, буфера, антиоксиданта и полимера.

87. Терапевтический агент и/или профилактический агент против рака, содержащий соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-72 в качестве активного ингредиента.

88. Терапевтический агент и/или профилактический агент по п. 87, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного

лейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, опухоли клеток плазмы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, рака головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы тимуса, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчных протоков, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, анального рака, желудочно-кишечной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей или рака кожи.

89. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-72, или липосома по п. 73, или фармацевтическая композиция по пп. 74-86, или терапевтический агент и/или профилактический агент по п. 87 или 88, для применения при лечении и/или профилактике рака.

90. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, или липосома, или терапевтический агент и/или профилактический агент по п. 89, где рак представляет собой по меньшей мере один тип рака, выбранный из группы, состоящей из острого лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, истинной полицитемии, злокачественной лимфомы, опухоли клеток плазмы, множественной миеломы, опухоли головного мозга, рака головы и шеи, рака пищевода, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, тимомы/карциномы тимуса, рака молочной железы, рака желудка, рака желчного пузыря/желчных протоков, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, анального рака, желудочно-кишечной стромальной опухоли, хориокарциномы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака почки, почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, опухоли яичка, опухоли половых клеток яичка, опухоли половых клеток яичника, опухоли Вильмса, злокачественной меланомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга, хондросаркомы, саркомы мягких тканей или рака кожи.

91. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-72, или липосома по п. 73, для лечения рака, используемая в комбинации с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из агента гормональной терапии, химиотерапевтического агента, иммунотерапевтического агента и агента, который ингибирует фактор роста клеток и его рецепторное действие.

92. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-72,

или липосома по п. 73, для лечения рака, используемая в комбинации с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из лекарственного средства типа 5-FU, Цитарабина, гидрохлорида Доксорубина, Гемцитабина, Метотрексата, Пеметрекседа, Этопозиды, Иринотекана, Топотекана, Цисплатина, Карбоплатина, Оксалиплатина, Паклитаксела, Доцетаксела, ионизирующего излучения, Бевацизумаба, липосомального Доксорубина, Рукапариба, Олапариба, Нирапариба, Трабектедина, Пазопаниба, Пембролизумаба, Ниволумаба, Ипилимумаба, Дурвалумаба, Авелумаба, Атезолизумаба, Ларотректиниба, Энтектиниба, наб-Паклитаксела, Эрлотиниба, липосомального Иринотекана, Лейковорина, Цетуксимаба, Эрибулина, Ифосфамида и Дакарбазина.

93. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-72, или липосома по п. 73, для лечения рака, используемая в комбинации с сопутствующим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из лекарственного средства типа 5-FU, Иринотекана, Гемцитабина, Цисплатина, Карбоплатина, Оксалиплатина, Паклитаксела, ионизирующего излучения, Рукапариба, Олапариба, Нирапариба, Пембролизумаба и Ниволумаба.

94. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-72, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 74-86 в комбинации с сопутствующим лекарственным средством, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из агента гормональной терапии, химиотерапевтического агента, иммунотерапевтического агента и агента, ингибирующего фактор роста клеток и его рецепторное действие.

95. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-72, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 74-86 в комбинации с сопутствующим лекарственным средством, где сопутствующее лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из лекарственного средства типа 5-FU, Цитарабина, гидрохлорида Доксорубина, Гемцитабина, Метотрексата, Пеметрекседа, Этопозиды, Иринотекана, Топотекана, Цисплатина, Карбоплатина, Оксалиплатина, Паклитаксела, Доцетаксела, ионизирующего излучения, Бевацизумаба, липосомального Доксорубина, Рукапариба, Олапариба, Нирапариба, Трабектедина, Пазопаниба, Пембролизумаба, Ниволумаба, Ипилимумаба, Дурвалумаба, Авелумаба, Атезолизумаба, Ларотректиниба, Энтектиниба, наб-Паклитаксела, Эрлотиниба, липосомального Иринотекана, Лейковорина, Цетуксимаба, Эрибулина, Ифосфамида и Дакарбазина.