

R U 2 5 8 6 2 1 2 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 586 212<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
C07D 405/04 (2006.01)  
A61K 31/423 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011128013/04, 08.12.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
08.12.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
08.12.2008 US 61/120,827

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2013 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 10.06.2016 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 2008161292 A1, 03.07.2008. WO  
9910341 A1, 04.03.1999. RU 2065438 C1,  
20.08.1996.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 08.07.2011

(86) Заявка РСТ:  
US 2009/067197 (08.12.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/077680 (08.07.2010)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.  
3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и  
Партнеры"

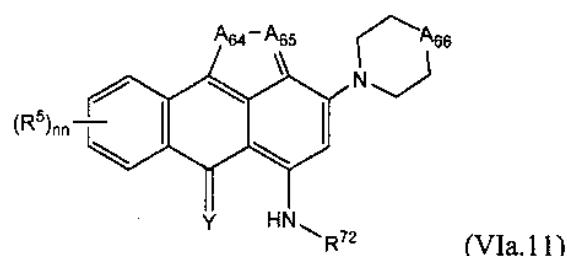
(72) Автор(ы):  
У Джей Цзэ-Цян (US),  
ВАН Лин (US)

(73) Патентообладатель(и):  
МАНДИФАРМА ИНТЕРНЭШНЛ  
КОРПОРЕЙШН ЛИМИТЕД (ВМ)

(54) КОМПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗНЫХ РЕЦЕПТОРОВ БЕЛКОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической  
композиции для ингибирования или антагонизма  
TrkA киназы, содержащей терапевтически  
эффективное количество соединения структурной  
формулы (VIa.11) или его фармацевтически  
приемлемую соль или эфир и по меньшей мере  
один фармацевтически приемлемый носитель



где nn представляет собой 0; A<sub>64</sub> представляет  
собой O; A<sub>65</sub> представляет собой N; A<sub>66</sub>  
представляет собой NR<sup>73</sup>; Y представляет собой  
O; R<sup>72</sup> представляет собой необязательно

R U 2 5 8 6 2 1 2 C 2

R U 2 5 8 6 2 1 2 C 2

замещенный C2-C6 алкил или необязательно замещенный C6-C10 арил; где замещающая группа выбрана из -OR<sup>b</sup> и -C(O)OR<sup>b</sup>, где каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород или

C1-C6 алкил; и R<sup>73</sup> представляет собой C3-C6 циклоалкил. Изобретение также относится к применению соединения структурной формулы (VIa.11) для лечения боли у пациента. 4 н. и 33 з.п. ф-лы, 20 табл., 20 пр.



(51) Int. Cl.  
*C07D 405/04* (2006.01)  
*A61K 31/423* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011128013/04, 08.12.2009

(24) Effective date for property rights:  
08.12.2009

Priority:

(30) Convention priority:  
08.12.2008 US 61/120,827

(43) Application published: 20.01.2013 Bull. № 2

(45) Date of publication: 10.06.2016 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 08.07.2011

(86) PCT application:  
US 2009/067197 (08.12.2009)

(87) PCT publication:  
WO 2010/077680 (08.07.2010)

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bolshaja Spasskaja, 25, str. 3,  
OOO "JUridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):  
U Dzhej TSze-TSyan (US),  
VAN Lin (US)

(73) Proprietor(s):  
MANDIFARMA INTERNESHNL  
KORPOREJSHN LIMITED (BM)

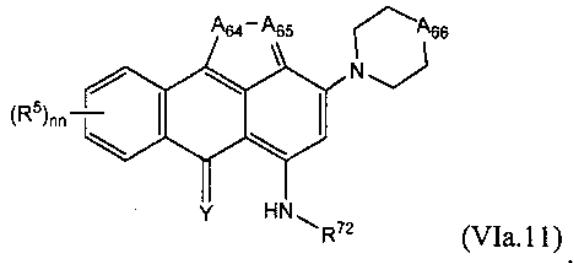
R U 2 5 8 6 2 1 2 C 2

## (54) PROTEIN TYROSINE KINASE RECEPTOR INHIBITOR COMPOSITIONS

## (57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to a pharmaceutical composition for TrkA kinase inhibition or antagonism, containing the therapeutically effective amount of the compound of a structural formula (VIa.11) or its pharmaceutically acceptable salt or ester, and at least one pharmaceutically acceptable carrier



wherein nn represents 0; A<sub>64</sub> represents O; A<sub>65</sub> represents N; A<sub>66</sub> represents NR<sup>73</sup>; Y represents O; R<sup>72</sup> represents an optionally substituted C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or optionally substituted C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl; wherein a substitution group is specified in -OR<sup>b</sup> and -C(O)OR<sup>b</sup>, wherein each R<sup>b</sup> independently represents hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; and R<sup>73</sup> represents a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl. The invention also refers to using the compound of the structural formula (VIa.11) for treating pain in a patient.

EFFECT: more effective application.

37 cl, 20 tbl, 20 ex

**Перекрестная ссылка на родственную заявку**

Настоящая заявка испрашивает приоритет из предварительной патентной заявки США № 61/120827, поданной 08 декабря 2008 года и озаглавленной «КОМПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗНЫХ РЕЦЕПТОРОВ БЕЛКОВ», содержание 5 которой включено посредством ссылки в настоящий документ во всей своей полноте для всех целей.

**1. Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к синтетическим замещенным гетероциклическим соединениям и содержащим их фармацевтическим композициям, способным 10 ингибирировать или служить антагонистами семейства рецепторных тирозинкиназ, тропомиозиновых киназ (Trk), в частности, TrkA рецептора фактора роста нервов (NGF). Кроме того, настоящее изобретение относится к применению таких соединений для 15 лечения и/или предупреждения боли, рака, рестеноза, атеросклероза, псориаза, тромбоза или заболевания, расстройства или повреждения, связанного с дисмиelinизацией или демиелинизацией или заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью NGF-рецепторной TrkA.

**2. Предпосылки создания изобретения**

Белки семейства Trk, состоящего из трех членов (TrkA, TrkB и TrkC), являются 20 тирозинкиназами. Они с высоким сродством связываются с лигандами из семейства нейротрофинов и опосредуют передачу сигналов, индуцируемых этими лигандами, типичными представителями которых являются фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и нейротрофин 3-5 (NT 3-5). Кроме того, был идентифицирован корецептор, лишенный ферментативной активности (p75), 25 который связывает все нейротрофины (NTs) с низким сродством и регулирует сигнальную систему нейротрофинов. Критическая роль Trk и их лигандов в развитии центральной и периферической нервных систем установлена в исследованиях с разрушением генов у мышей. В частности, было показано, что взаимодействие TrkA-NGF необходимо для выживания определенных популяций периферических нейронов, 30 участвующих в опосредовании болевого сигнала. Было также показано, что повышенная экспрессия TrkA коррелирует с повышенным уровнем боли в случае рака поджелудочной железы (Zhu, et al, Journal of clinical oncology, 17: 2419-2428 (1999)). Повышенную экспрессию NGF и TrkA наблюдали и в остеоартритных хондроцитах (Iannone et al, 35 Rheumatology 41: 1413-1418 (2002)).

TrkA (рецепторная киназа А тропомиозина) представляет собой рецепторную киназу 35 клеточной поверхности, содержащую внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический киназный домены. Связывание нейротрофина инициирует олигомеризацию рецепторов, фосфорилирование тирозиновых остатков в киназном домене и активацию межклеточных сигнальных путей, включая каскад Ras/MAPK, PI3K/ 40 AKT и IP3-зависимое высвобождение  $Ca^{2+}$ . Тирозинкиназная активность абсолютно необходима для передачи сигнала через рецептор этого класса. Рецепторы NGF были найдены и на клетках разнообразных типов вне нервной системы. Например, TrkA находили также на моноцитах человека, Т- и В-лимфоцитах и тучных клетках.

В данной области техники известно несколько примеров анти-TrkA антител или анти- 45 NGF антител. Например, РСТ-публикации №№ WO 2006/131952, WO 2005/061540 и ЕР 1181318 раскрывают применение анти-TrkA антител в качестве эффективных анальгетиков в моделях воспалительной и невропатической боли у животных. РСТ-заявки №№ WO 01/78698, WO 2004/058184 и WO 2005/019266 раскрывают применение антиагониста NGF для предупреждения или лечения боли. РСТ-заявка WO 2004/096122

описывает способ лечения или предупреждения боли посредством совместного введения анти-NGF антитела и опиоидного анальгетика. РСТ-заявка WO 2006/137106 раскрывает способ лечения или предупреждения боли посредством совместного введения анти-TrkA антитела и опиоидного анальгетика. Кроме того, сильное или значительное 5 ослабление боли, вызванной метастазами рака предстательной железы, было достигнуто посредством применения анти-NGF антитела (Sevik, MA, et al, Pain 115:128-141 (2005)).

Однако, кроме антител, известно мало ингибиторов TrkA и очень редкие из них (если таковые вообще существуют) показывают высокую селективность в отношении TrkA (включая ингибиторы TrkA, являющиеся производными стауроспорина, СЕР-751 и СЕР-10 701). В частности, в данной области почти неизвестны случаи применения синтетической органической молекулы или соединения в качестве прямого ингибитора TrkA или NGF или в качестве их антагониста для лечения или предупреждения боли. Это может быть обусловлено трудностью нахождения малых органических соединений, являющихся 15 сильными и, особенно, селективными антагонистами или ингибиторами TrkA или NGF, хотя уже была определена кристаллическая структура комплекса NGF с рецепторной TrkA (Nature 401: 184-188 (1996) & 254: 411(1991)).

Терапевтическое применение эффективного ингибитора Trk могло бы выходить далеко за пределы его применения лишь в терапии боли. Зарегистрирована и негативная роль этого рецептора и его сигнального пути в определенных онкологических 20 заболеваниях. Полагают, что тирозинкиназная активность Trk стимулирует нерегулируемую активацию механизма клеточной пролиферации. Считают, что ингибиторы киназ TrkA, TrkB или TrkC индивидуально или в комбинации, полезно применять против некоторых из наиболее обычных форм рака, таких как рак мозга, меланома, множественная миелома, плоскоклеточный эпидермоидный рак, рак мочевого 25 пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, пищевода, предстательной железы, ободочной и прямой кишки, легких, почек, яичников, женских половых органов, щитовидной железы и определенные типы злокачественных 30 заболеваний крови. Лестауртиниб (СЕР-701, Cephalon) индолокарбазольный ингибитор некоторых тирозинкиназ, включая Flt-3 и TrkA и СЕР-751 ингибитор всех Trk, вошли во вторую фазу клинических испытаний для лечения острого миелогенного лейкоза (AML), рака поджелудочной железы и множественной миеломы (MM) и/или рака 35 предстательной железы.

Особенно важны сообщения о том, что аномальная экспрессия NGF-рецепторной киназы TrkA является одним из компонентов механизма, определяющего прогредиентное 40 развитие карциномы предстательной железы человека и аденокарциномы протоков поджелудочной железы, а также участвует в активации хромосомной реорганизации Trk при остром миелогенном лейкозе (AML), раке щитовидной железы и раке молочной железы, в точечных мутациях рецептора, которые, предположительно, являются 45 конститутивно активирующими при опухолях толстого кишечника. В дополнение к этим механизмам активации, были сообщения о повышенных уровнях рецепторных Trk и их лигандов при различных типах опухолей, включая множественную миелому, меланому, нейробластому, карциному яичников и карциному поджелудочной железы. Показано, что нейротрофины и подтипы соответствующих их рецепторных Trk вызывают в злокачественных клетках разнообразные плейотропные эффекты, включая 50 повышенную инвазивность опухоли, стимулирование клонального роста и измененную морфологию клеток. Эти эффекты наблюдали в карциномах предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы, толстого кишечника, злокачественных меланомах, карциномах легких, глиобластомах, карциноидах поджелудочной железы 55

и во множестве педиатрических и нейроэктодермальных опухолей, включая опухоль Вильмса, нейробластомы и медуллобластомы. Функции нейротрофинов и подтипов их рецепторов в этих формах рака осуществляется посредством аутокринных и паракринных механизмов с участием раковых клеток и окружающих паренхимных и стромальных тканей. В целом онкогенные свойства сигнальной системы Trk во многих формах рака делают модулирование сигнальной системы рецепторной Trk потенциально привлекательным способом терапевтического воздействия при различных злокачественных новообразованиях.

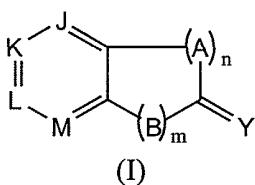
В связи с терапевтическими перспективами, связанными с ингибированием TrkA, и

вследствие относительного недостатка сильных и селективных ингибиторов имеется острая необходимость в сильных и специфичных изоформах селективных ингибиторов TrkA, особенно малых синтетических молекул, активных при пероральном введении, для возможного лечения или предупреждения заболеваний или расстройств, сопряженных с активностью TrkA.

### 3. Сущность изобретения

Предметом настоящего изобретения является применение малой синтетической молекулы в качестве ингибитора и/или антагониста NGF-рецепторной TrkA для получения лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения заболеваний, сопряженных с ингибированием TrkA, к которым относятся боль, рак, рестеноз, атеросклероз, псориаз, тромбоз или заболевания, расстройства или повреждения, связанные с дисмиелинизацией или демиелинизацией.

В одном аспекте настоящее изобретение предоставляет соединения, имеющие структурную Формулу (I):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

30 где:

п равно 1, 2 или 3;

т равно 0, 1 или 2;

А представляет собой C, N, O, S, NR<sup>1</sup>, C=CR<sup>1</sup> (E- и Z-изомеры), C=NR<sup>1</sup> (E- и Z-

35 изомеры), C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), CR<sup>1</sup>=CR<sup>2</sup>-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (E- и Z-изомеры) или CR<sup>1</sup>=CR<sup>2</sup>-NR<sup>1</sup> (E- и Z-изомеры);

когда п равно 2 или 3, любой из двух соседних А вместе с другими атомами образует одно или два кольца, где каждое из колец является, необязательно, замещенным;

В представляет собой C, N, O, S, NR<sup>3</sup> или C(R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

40 J, K, L и M независимо представляют собой N или CR<sup>5</sup>;

Y представляет собой O, S, NR<sup>6</sup> или C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляют собой водород, галоген, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил, -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил;

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил,

замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил или, альтернативно, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклогетероалкильное кольцо, при условии, что R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> отличны от водорода.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, как описано выше, или его соль, сольват или физиологически функциональное производное и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предоставляет способы селективного ингибиования или противодействия NGF-рецепторной TrkA для лечения и/или предупреждения боли, рака, рестеноза, атеросклероза, псориаза, тромбоза или заболевания, расстройства или повреждения, связанного с дисмиelinизацией или демиелинизацией, терапевтически эффективным количеством соединения, как описано выше, или его соли, сольваты или физиологически функционального производного.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предоставляет способы для лечения и/или предупреждения боли, рака, рестеноза, атеросклероза, псориаза, тромбоза или заболевания, расстройства или повреждения, связанного с дисмиelinизацией или демиелинизацией, посредством комбинации (a) терапевтически эффективного количества соединения, как описано выше, или его соли, сольваты или физиологически функционального производного и (b) опиоидного анальгетика или, по меньшей мере, одного болеутоляющего средства, действующего по механизму, отличному от антагониста TrkA.

## 5. Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым синтетическим малым молекулам, которые действуют как ингибиторы и/или антагонисты членов семейства протеинкиназ Trk, в частности TrkA, являющейся рецептором NGF.

### 5.1 Определения

Термины, применяемые в формуле изобретения и в спецификации, определены так, как изложено ниже, если не указано иначе.

Термины «соединение согласно настоящему изобретению», «это соединение согласно настоящему изобретению», «соединения согласно настоящему изобретению» или «настоящие соединения» относятся к одному или более из соединений, охватываемых структурными формулами и/или любыми подродовыми формулами, раскрытыми в настоящем документе и включает в себя любые конкретные соединения в этих родовых формулах, структура которых раскрыта в настоящем документе. Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и поэтому могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры по двойной связи (т.е. геометрические изомеры), рацемических смесей, энантиомеров или диастереомеров. Согласно этому, химические структуры, изображенные в настоящем документе, включают в себя все возможные энантиомеры и стереоизомеры иллюстрируемых соединений, включая стереоизомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую) и энантиомерные и стереоизомерные смеси. Соединения согласно настоящему изобретению могут также существовать в нескольких таутомерных формах. Согласно этому, химические структуры, изображенные в настоящем документе, включают в себя все возможные таутомерные формы иллюстрируемых соединений. К соединениям согласно настоящему изобретению также относятся изотопно меченные соединения,

где один или более из атомов имеет атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в эти соединения, включают в себя, но не ограничиваются ими,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  и т.д. Соединения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидраты, и в виде N-оксидов. По общему правилу, солевые, гидратированные, сольватированные и N-оксидные формы включены в объем настоящего изобретения. Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать во множественных кристаллических формах или в аморфной форме. По общему правилу, все физические формы эквивалентны для областей применения, предусмотренных настоящим изобретением, и считаются входящими в объем настоящего изобретения.

Термин «физиологически функциональное(ные) производное(ные)», используемый в настоящем документе, относится к любому физиологически допустимому производному соединению согласно настоящему изобретению, - например, к сложному эфиру или пролекарству, которое, после введения млекопитающему (например, человеку), непосредственно или опосредованно преобразуется до соединения формулы (Ia), (Ic), (Ii), (II) или его активного метаболита. К физиологически функциональным производным относятся пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Примеры пролекарств описаны в публикации H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Такие пролекарства могут метаболизироваться *in vivo* до соединения согласно настоящему изобретению. Сами эти пролекарства могут быть активными или неактивными.

Термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному, разветвленному, неразветвленному или циклическому одновалентному углеводородному радикалу, произведенному посредством удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного алкана, алкена или алкина. Термин «алкил» специально предназначен для того, чтобы включать в себя группы, имеющие любую степень или любой уровень насыщенности, т.е. группы, имеющие исключительно одинарные углерод-углеродные связи, группы, имеющие одну или более двойных углерод-углеродных связей, группы, имеющие одну или более тройных углерод-углеродных связей, и группы, имеющие одновременно одинарные, двойные и тройные углерод-углеродные связи. Там, где задан конкретный уровень насыщенности, применяют выражения «алканил», «алкенил» и «алкинил». В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алкильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -алкил). В других вариантах осуществления настоящего изобретения алкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил). В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил).

Типичные алкильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, метил; этилы, такие как этанил, этенил, этинил; пропилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил, циклопропан-1-ил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т.д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метилпропан-1-ил, 2-метилпропан-2-ил, циклобутан-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.д.; и т.п.

Термин «алканил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к

насыщенному разветвленному, неразветвленному или циклическому радикалу, произведенному посредством удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного алкана. Типичные алканильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, метанил; этанил; пропанилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил), циклопропан-1-ил и т.д.; бутанилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метилпропан-1-ил (изобутил), 2-метилпропан-2-ил (трет-бутил), циклобутан-1-ил и т.д., и т.п.

5 Термин «алкенил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ненасыщенному разветвленному, неразветвленному или циклическому алкильному радикалу, имеющему, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь, 10 произведенную посредством удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного алкена. Данная группа может иметь цис- или транс-конформацию относительно двойной связи (одной или более). Типичные алкенильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил, циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 15 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил и т.д., и т.п.

10 Термин «алкинил», сам по себе или как часть другого заместителя относится к 20 ненасыщенному разветвленному, неразветвленному или циклическому алкильному радикалу, имеющему, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь, произведенную посредством удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного алкина. Типичные алкинильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, этинил; пропинилы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и 25 т.д.; бутинилы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.д., и т.п.

10 Термин «алкилдиил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к 20 насыщенной или ненасыщенной, разветвленной, неразветвленной или циклической двухвалентной углеводородной группе, произведенной посредством удаления одного атома водорода от каждого из двух разных атомов углерода исходного алкана, алкена или алкина или посредством удаления двух атомов водорода от одного атома углерода исходного алкана, алкена или алкина. Два одновалентных радикальных центра или каждая валентность двухвалентного радикального центра может образовывать связи с одними и теми же или разными атомами. Типичные алкилдиильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, метандиил; этилдиилы, такие как этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, этен-1,1-диил, этен-1,2-диил; пропилдиилы, такие как пропан-1,1-диил, пропан-1,2-диил, пропан-2,2-диил, пропан-1,3-диил, циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, проп-1-ен-1,1-диил, проп-1-ен-1,2-диил, проп-2-ен-1,2-диил, проп-1-ен-1,3-диил, циклопроп-1-ен-1,2-диил, циклопроп-2-ен-1,2-диил, циклопроп-2-ен-1,1-диил, проп-1-ин-1,3-диил и т.д.; бутилдиилы, такие как, бутан-1,1-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,4-диил, бутан-2,2-диил, 2-метилпропан-1,1-диил, 2-метилпропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил; циклобутан-1,2-диил, циклобутан-1,3-диил, бут-1-ен-1,1-диил, бут-1-ен-1,2-диил, бут-1-ен-1,3-диил, бут-1-ен-1,4-диил, 2-метилпроп-1-ен-1,1-диил, 2-метанилиденпропан-1,1-диил, бута-1,3-диен-1,1-диил, бута-1,3-диен-1,2-диил, бута-1,3-диен-1,3-диил, бута-1,3-диен-1,4-диил, циклобут-1-ен-1,2-диил, циклобут-1-ен-1,3-диил, 45 циклобут-2-ен-1,2-диил, циклобута-1,3-диен-1,2-диил, циклобута-1,3-диен-1,3-диил, бут-1-ин-1,3-диил, бут-1-ин-1,4-диил, бута-1,3-диин-1,4-диил и т.д.; и т.п. Там, где заданы конкретные уровни насыщенности, применяют номенклатуру «алканилдиил», «алкенилдиил» и/или «алкинилдиил». В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения алкилдиильная группа представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-алкилдиил, более предпочтительно, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-алкилдиил, наиболее предпочтительно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкилдиил.

5 Термин «алкилено», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к неразветвленной алкилдиильной группе, имеющей два концевых одновалентных радикальных центра, произведенной посредством удаления одного атома водорода от каждого из двух концевых атомов углерода неразветвленного исходного алкана, алкена или алкина. Типичные алкиленогруппы включают в себя, но не ограничиваются ими, метаногруппу; этиленогруппы, такие как этаногруппа, этеногруппа, этиногруппа; пропиленогруппы, такие как пропаногруппа, проп[1]еногруппа, пропа[1,2]диеногруппа, проп[1]иногруппа и т.д.; бутиленогруппы, такие как бутаногруппа, бут[1]еногруппа, бут[2]еногруппа, бута[1,3]диеногруппа, бут[1]иногруппа, бут[2]иногруппа, бут[1,3] диногруппа и т.д., и т.п. Там, где заданы конкретные уровни насыщенности, применяют номенклатуру «алкано», «алкено» и/или «алкино».

10 15 Термин «ацил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу -C(O)R<sup>200</sup>, где R<sup>200</sup> представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил, как определено в настоящем документе. Типичные примеры включают в себя, но не ограничиваются ими, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и т.п.

20 25 Термин «амино», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил, как определено в настоящем документе, или, альтернативно, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют циклогетероалкильное кольцо. Типичные примеры включают в себя, но не ограничиваются ими, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-фенил, -NH-CH<sub>2</sub>-фенил, пиридин и т.п.

30 35 Термин «арил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, произведенной посредством удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы, как определено в настоящем документе. Типичные арильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, группы, произведенные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексалена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафтилина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плеядена, 40 45 пиrena, пирантрана, рутицена, трифенилена, тринафтилина и т.п. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-арил). В других вариантах осуществления настоящего изобретения арильная группа содержит от 6 до 15 атомов углерода (C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-арил). В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения арильная группа содержит от 6 до 10 атомов углерода (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил).

Термин «арилалкил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкильной группе, в которой один атом водорода, связанный с атомом углерода (обычно концевым или sp<sup>3</sup>-атомом), заменен на арильную группу, как

определенено в настоящем документе. Типичные арилалкильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. Там, где заданы конкретные алкильные фрагменты, применяют номенклатуру «арилалканил», «арилалкенил» и/или «арилалкинил». В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения арилалкильная группа представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>)-арилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-алкил, а арильный фрагмент представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-арил. В других вариантах осуществления настоящего изобретения арилалкильная группа представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-арилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкил, а арильный фрагмент представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-арил. В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения арилалкильная группа представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)-арилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкил, а арильный фрагмент представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил.

Термин «арилокси», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к

радикалу формулы -O-R<sup>201</sup>, где R<sup>201</sup> представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил или замещенный арилалкил.

Термин «арилоксикарбонил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу формулы -C(O)-O-R<sup>201</sup>, где R<sup>201</sup> представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил или замещенный арилалкил.

Термин «циклоалкил» или «карбоциклик», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному циклическому алкильному радикалу, как определено в настоящем документе. Там, где задан конкретный уровень насыщенности, применяют номенклатуру «циклоалканил» или «циклоалкенил».

Типичные циклоалкильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, группы, произведенные из циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана и т.п. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклоалкильная группа содержит от 3 до 10 кольцевых атомов (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил). В других вариантах осуществления настоящего изобретения циклоалкильная группа содержит от 3 до 7 кольцевых атомов (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил).

Термин «цилогетероалкил» или «гетероциклик», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному циклическому алкильному радикалу, в котором один или более атомов углерода (и, необязательно, любые ассоциированные атомы водорода) независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомами. Типичные гетероатомы для замены атома(мов) углерода включают в себя, но не ограничиваются ими, B, N, P, O, S, Si и т.д. Там, где задан конкретный уровень насыщенности, применяют номенклатуру «цилогетероалканил» или «цилогетероалкенил».

Типичные цилогетероалкильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, группы, произведенные из эпоксидов, азиринов, тииранов, имидазолидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пирролидона, хинуклидина, боролана, диоксаборолана и т.п. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цилогетероалкильная группа содержит от 3 до 10 кольцевых атомов (3-10-членный цилогетероалкил). В других вариантах осуществления настоящего изобретения цилогетероалкильная группа содержит от 5 до 7 кольцевых атомов (5-7-членный

циклогетероалкил).

Циклогетероалкильная группа может быть замещенной при гетероатоме (например, при атоме азота) ( $C_1$ - $C_6$ )-алкильной группой. В качестве конкретных примеров, можно указать, что в определение «циклогетероалкил» включены N-метилимидазолидинил, 5 N-метилморфолинил, N-метилпиперазинил, N-метилпиперидинил, N-метилпиразолидинил и N-метилпирролидинил. Циклогетероалкильная группа может быть присоединенной к остальной части молекулы через кольцевой атом углерода или кольцевой гетероатом.

Термины «гетероалкил», гетероалканил, гетероалкенил, гетероалкинил 10 гетероалкилдиил и гетероалкилено», сами по себе или как часть другого заместителя, относятся к алкильным, алканилным, алкенильным, алкинильным, алкилдиильным и алкилено-группам, соответственно, в которых один или более атомов углерода (и любых ассоциированных атомов водорода) независимо заменены на одинаковые или разные гетероатомные группы. Типичные гетероатомные группы, которые можно включать в эти группы, включают в себя, но не ограничиваются ими, -O-, -S-, -O-O-, 15 -S-S-, -O-S-, -NR<sup>203</sup>R<sup>204</sup>-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR<sup>205</sup>R<sup>206</sup>, -PR<sup>207</sup>-, -P(O)<sub>2</sub>-, -POR<sup>208</sup>-, -O-P (O)<sub>2</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SnR<sup>209</sup>R<sup>210</sup>-, -BR<sup>211</sup>R<sup>212</sup>, BOR<sup>213</sup>OR<sup>214</sup> и т.п., где R<sup>203</sup>, R<sup>204</sup>, R<sup>205</sup>, R<sup>206</sup>, 20 R<sup>207</sup>, R<sup>208</sup>, R<sup>209</sup>, R<sup>210</sup>, R<sup>211</sup>, R<sup>212</sup>, R<sup>213</sup> и R<sup>214</sup> независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, 25 циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

Термин «гетероарил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к одновалентному гетероароматическому радикалу, произведенному посредством 25 удаления одного атома водорода от одного атома исходной гетероароматической кольцевой системы, как определено в настоящем документе. Типичные гетероарильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, группы, произведенные из акридина, D-карболина, хромана, хромена, циннолина, фурана, имидазола, индазола, 30 индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимицина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, 35 пиразина, пиразола, пиридиназина, пиридина, пирамидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантина, флуоридина и т.п. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетероарильная группа содержит от 5 до 20 кольцевых атомов (5-20-членный гетероарил). В других вариантах осуществления настоящего изобретения гетероарильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых атомов (5-10-членный 40 гетероарил). Типичные гетероарильные группы включают в себя группы, произведенные из фурана, тиофена, пиррола, бензотиофена, бензофурана, бензимидазола, индола, пиридина, пиразола, хинолина, имидазола, оксазола, изоксазола и пиразина.

Термин «гетероарилалкил», сам по себе или как часть другого заместителя относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с 45 атомом углерода (обычно, с концевым атомом или атомом  $sp^3$ -углерода), заменен на гетероарильную группу. Там, где заданы конкретные алкильные фрагменты, применяют номенклатуру «гетероарилалканил», «гетероарилалкенил» и/или «гетероарилалкинил». В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетероарилалкильная группа представляет собой 6-21-членный гетероарилалкил, например, алканильный,

алкенильный или алкинильный фрагмент гетероарилалкила представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, а гетероарильный фрагмент представляет собой 5-15-членный гетероарил. В других вариантах осуществления настоящего изобретения гетероарилалкил представляет собой 6-13-членный гетероарилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкил, а гетероарильный фрагмент представляет собой 5-10-членный гетероарил.

5 Термин «гетероарилокси», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу формулы -O-R<sup>201</sup>, где R<sup>201</sup> представляет собой гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

10 Термин «гетероарилоксикарбонил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу формулы -C(O)-O-R<sup>201</sup>, где R<sup>201</sup> представляет собой гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

15 Термин «модулирование/модулирующий» относится к регулированию, варьированию или изменению. При использовании в настоящем документе, выражение «модулирование канала ионов кальция» включает в себя воздействие антагониста, агониста или частичного антагониста. То есть соединения согласно настоящему изобретению могут действовать как антагонисты, агонисты или частичные антагонисты активности каналов ионов кальция.

20 Термин «исходная ароматическая кольцевая система» относится к ненасыщенной циклической или полициклической кольцевой системе, имеющей сопряженную π-электронную систему. В определение «исходная ароматическая кольцевая система» конкретно включены конденсированные кольцевые системы, в которых одно или более из колец являются ароматическими и одно или более из колец являются насыщенными 25 или ненасыщенными, как например, флуорен, индан, инден, фенален и т.д. Типичные исходные ароматические кольцевые системы представляют собой, но не ограничиваются ими, ацеантрилен, аценафтилен, ацефенантрилен, антрацен, азулен, бензол, хризен, коронен, флуорантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексален, аs-индацен, s-индацен, индан, инден, нафталин, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-диен, пентацен, 30 пентален, пентафен, перилен, фенален, фенантрен, пицен, плеяден, пирен, пирантрен, рубицен, трифенилен, тринафталин и т.п.

Термин «исходная гетероароматическая кольцевая система» относится к исходной ароматической кольцевой системе, в которой один или более атомов углерода (и, необязательно, любые ассоциированные атомы водорода) независимо заменены 35 одинаковыми или разными гетероатомами. Типичные гетероатомы для замены атомов углерода включают в себя, но не ограничиваются ими, B, N, P, O, S, Si и т.д. В определение «исходная гетероароматическая кольцевая система» конкретно включены конденсированные кольцевые системы, в которых одно или более из колец является ароматическим и одно или более из колец является насыщенным или ненасыщенным, 40 как например, бензодиоксан, бензофуран, хроман, хромен, индол, индолин, ксантен и т.д. Типичные исходные гетероароматические кольцевые системы включают в себя, но не ограничиваются ими, арсиндол, карбазол, β-карболин, хроман, хромен, циннолин, фуран, имидазол, индазол, индол, индолин, индолизин, изобензофуран, изохромен, изоиндол, изоиндолин, изохинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, 45 оксазол, перимидин, фенантридин, фенантролин, феназин, фталазин, птеридин, пурин, пиран, пиразин, пиразол, пиридазин, пиридин, пирамидин, пиррол, пирролизин, хиназолин, хинолин, хинолизин, хиноксалин, тетразол, тиадиазол, тиазол, тиофен, триазол, ксантен и т.п.

Термин «пациент» или «субъект» включает в себя, но не ограничивается ими, животных, таких как, например, млекопитающие. Предпочтительно, пациент является человеком.

Термин «предупреждающий» или «предупреждение» относится к снижению риска 5 приобретения заболевания или расстройства (т.е. способствующий тому, чтобы, по меньшей мере, один из клинических симптомов не развивался у пациента, который может подвергнуться воздействию заболевания или быть предрасположенным к нему, но пока еще не испытывает этого заболевания или не демонстрирует его симптомов).

Термин «защитная группа» относится к группировке атомов, которая, будучи

10 присоединенной к реактивной функциональной группе в некоторой молекуле, маскирует, снижает или устраняет реактивность этой функциональной группы. Примеры защитных групп можно найти в публикациях Green et al., «Protective Groups in Organic Chemistry», 15 (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed. 1991) и Harrison et al., «Compendium of Synthetic Organic Methods», VoIs. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Типичные аминозащитные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксиарбонил («CBZ»), трет-бутоксиарбонил («Boc»), trimethylsilyl («TMS»), 2-триметилсилилэтансульфонил («SES»), тритил и замещенные тритильные группы, аллилоксиарбонил, 9-флуоренилметилоксиарбонил («FMOC»), нитровератрилоксиарбонил («NVOC») и т.п. Типичные гидрокси-защитные группы 20 включают в себя, но не ограничиваются ими, те группы, где гидроксигруппа является либо ацилированной, либо алкилированной: например, бензиловые или тритиловые простые эфиры, а также алкиловые простые эфиры, тетрагидропираноловые простые эфиры, триалкилсилловые простые эфиры и аллиловые простые эфиры.

Термин «соль» относится к соли соединения, обладающей желаемой

25 фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают в себя: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, 30 молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 35 2-гидроксизетансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, trimethylsilylуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, 40 глутаминовая кислота, гидроксиафтоная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконая кислота и т.п.; или (2) соли, образуемые при замене кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируют с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, 45 триэтаноламин, N-метилглюкамин и т.п.

Термин «сольват» означает соединение, образованное посредством сольватации (комбинирования молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества, т.е. соединения согласно настоящему изобретению), или агрегат, состоящий

из иона или молекулы растворенного вещества (соединения согласно настоящему изобретению) и одной или более молекул растворителя.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает «подходящий для применения» в контакте с тканями человека и животных без нежелательной токсичности, раздражения, 5 аллергической реакции и т.п., с разумным соотношением положительного эффекта и риска, и эффективный для желаемого применения согласно медицинскому здравому смыслу.

Термины «пролекарство» или «мягкое лекарство» относятся к предшественнику фармацевтически активного соединения, когда сам этот предшественник может быть 10 фармацевтически активным или неактивным, но после введения в организм он будет метаболически или иначе преобразовываться в фармацевтически активное соединение или лекарственное средство, вызывающее интерес. Например, пролекарство или мягкое лекарство является формой сложного или простого эфира фармацевтически активного соединения. Несколько пролекарств уже получено и описано для различных 15 фармацевтических препаратов. См., например, Bundgaard, H. and Moss, J., *J. Pharm. Sci.* 78: 122-126 (1989). Таким образом, специалисту с обычной квалификацией в данной области техники известно, как получать эти предшественники, пролекарства или мягкие лекарства, применяя обычную технику органического синтеза.

Термин «замещенный», когда его используют в качестве определения для указанной 20 группы или радикала, означает, что один или более атомов водорода указанной группы или радикала, независимо друг от друга, заменены одинаковыми или разными заместителями. Группы, служащие в качестве заместителей, применимых для замещения у насыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают в себя, но не ограничиваются ими,  $-R^a$ , галоген,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NR^b$ ,  $=N-OR^b$ , тригалогенметил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^b$ , 25  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ , 30  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)O^-$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  и  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ , где  $R^a$  является выбранным из группы, включающей в себя алкил, замещенный алкил, арилалкил, алкилдиил, замещенный алкилдиил, арил, замещенный 35 арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкилдиил, замещенный гетероалкилдиил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил; каждый из  $R^b$  независимо представляет собой водород или  $R^a$ ; и каждый из  $R^c$  независимо представляет собой  $R^b$ ; или, 40 альтернативно, два радикала  $R^c$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклогетероалкильное кольцо, которое, необязательно, может включать в себя от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. В качестве конкретных примеров можно указать, что  $-NR^cR^c$  обозначает группу, членами которой являются  $-NH_2$ ,  $-NH$ -алкил, N-пирролидинил и N-морфолинил.

Аналогичным образом, группы, служащие в качестве заместителей, применимых для замещения у ненасыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают в себя, но не ограничиваются ими,  $-R^a$ , галоген,  $-O^-$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^cR^c$ ,

тригалогенметил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)O^-$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  и  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ , где  $R^a$ ,  $R^b$  и  $R^c$  являются такими, как определено выше.

Группы, служащие в качестве заместителей, применимых для замещения у атомов азота в гетероалкильных и циклогетероалкильных группах включают в себя, но не ограничиваются ими,  $-R^a$ ,  $-O^-$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^cR^c$ , тригалогенметил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)$ ,  $(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)NR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)O^-$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  и  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ , где  $R^a$ ,  $R^b$  и  $R^c$  являются такими, как определено выше. Из списков замещающих групп, приведенных выше, квалифицированный специалист в данной области техники сможет выбрать те, которые можно применять для замещения других указанных групп или атомов.

Заместители, использованные для замещения указанной группы, можно замещать далее, обычно одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из множества групп, указанных выше.

Термины «лечащий», «лечить» или «лечение», применяемые для любого заболевания или расстройства относятся, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, к улучшению состояния при определенном заболевании или расстройстве или к предупреждению заболевания или расстройства (т.е. к купированию, предупреждению, сдерживанию или замедлению развития заболевания или, по меньшей мере, одного из его клинических симптомов). В других вариантах осуществления настоящего изобретения термины «лечащий», «лечить» или «лечение» относятся к улучшению, по меньшей мере, одного физического параметра, что может быть неощутимым для пациента. В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения термины «лечащий», «лечить» или «лечение» относятся к ингибираванию или сдерживанию прогредиентного течения заболевания или расстройства, проявляющемуся либо физически (например, в виде стабилизации видимого симптома), либо физиологически (например, в виде стабилизации физического параметра), либо и тем и другим образом. В следующей группе других вариантов осуществления настоящего изобретения термины «лечащий», «лечить» или «лечение» относятся к задержке начала развития заболевания или расстройства.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает то количество соединения, которое, при введении пациенту для лечения некоторого заболевания, является достаточным для обеспечения такого лечения для этого заболевания. «Терапевтически эффективное количество» будет варьировать в зависимости от природы соединения, конкретного заболевания и его тяжести и возраста, массы тела и других показателей у пациента, подвергаемого лечению.

Термин «основа» относится к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или носителю,

с которыми соединение вводят в организм.

Далее будет дано подробное описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Хотя настоящее изобретение будет описано с предпочтительными вариантами осуществления, будет понятно, что целью данного описания не является ограничение настоящего изобретения лишь этими предпочтительными вариантами осуществления. Напротив, оно предназначено для того, чтобы охватить альтернативы, модификации и эквиваленты, которые соответствуют сущности настоящего изобретения и которые можно включить в его объем, как определено в прилагаемых пунктах формулы изобретения.

10 Термин «рецептор» относится к молекуле или комплексу молекул, обычно (хотя и не обязательно) белка или белков, которые специфично связывают один или более конкретных лигандов. Считают, что этот рецептор, является рецептором для такого лиганда (одного или более). Лиганд-рецепторное связывание во многих случаях вызывает одну или более биологических реакций. «Модулятор» некоторого полипептида 15 является либо ингибитором, либо стимулятором действия или функции этого полипептида. Аналогичным образом, «модулятор» сигнального пути является ингибитором или стимулятором, по меньшей мере, одной функции, опосредуемой этим сигнальным путем. Особенности модуляторов определены ниже для полипептидов; однако, квалифицированным специалистам в данной области техники будет вполне 20 понятно, что эти определения так же применимы и к сигнальным путям.

«Неселективный» модулятор полипептида является веществом, которое модулирует другие члены того же семейства полипептидов при концентрациях, обычно применяемых для модулирования конкретного полипептида.

25 «Селективный» модулятор полипептида значительно модулирует конкретный полипептид при такой концентрации, при которой другие члены того же семейства полипептидов заметно не модулируются.

Модулятор «действует на полипептид непосредственно» тогда, когда указанный модулятор осуществляет свое действие посредством прямого взаимодействия с указанным полипептидом.

30 Модулятор «действует на полипептид опосредованно» тогда, когда указанный модулятор осуществляет свое действие посредством взаимодействия с некоторой молекулой, отличной от указанного полипептида, причем результатом этого взаимодействия является модулирование действия или функции указанного полипептида.

«Ингибитор» или «антагонист» полипептида является веществом, которое ослабляет, 35 посредством любого механизма, любое действие или функцию полипептида, по сравнению с действием или функцией, наблюдаемыми в отсутствие (или в присутствии меньшего количества) указанного вещества. Ингибитор полипептида может воздействовать на: (1) экспрессию, стабильность мРНК, транспорт белка, модификация (например, фосфорилирование) или деградацию полипептида или 40 (2) одно или более из нормальных действий или функций полипептида. Ингибитор полипептида может быть неселективным или селективным. Предпочтительные ингибиторы (антагонисты) представляют собой малые молекулы, которые действуют непосредственно на полипептид-мишень и являются селективными к нему.

«Обратимый» ингибитор представляет собой такой ингибитор, эффекты которого 45 можно изменить на противоположные (т.е. это такой ингибитор, который не вызывает необратимой инактивации полипептида-мишени).

«Конкурентный» ингибитор полипептида представляет собой ингибитор, который конкурирует за связывание с полипептидом с другим компонентом, необходимым для

функционирования полипептида. Например, для функционирования TrkA требуется связывание АТР и субстрата. Согласно этому, конкурентный ингибитор TrkA может действовать, например, посредством связывания с сайтами связывания АТР или субстрата. Это ингибирование обычно обратимо при повышении концентрации АТР или субстрата в реакционной смеси. Считают, что такой ингибитор ингибирует TrkA конкурентно к АТР или субстрату, соответственно.

«Неконкурентный» ингибитор полипептида связывается с полипептидом в месте, отличном от сайта связывания другого компонента, требующегося для функционирования полипептида. Это ингибирование невозможно обратить посредством повышения концентрации компонента (одного или более), необходимого для функционирования полипептида.

Используемый в настоящем документе термин «аллостерический модулятор» относится к модулятору полипептида, обычно фермента или рецептора, который связывается в месте, отличном от активного центра полипептида-мишени, и изменяет его активность, индуцируя аллостерическое изменение пространственной формы полипептида-мишени.

В настоящем документе термины «полипептид» и «белок» использованы взаимозаменяющими для обозначения полимера аминокислот, не исключая и нетипичные аминокислоты (если это не ограничено иначе), способные функционировать подобно природным аминокислотам.

Термин «специфическое связывание» определен в настоящем документе как предпочтительное связывание связываемых партнеров по сравнению с другими (например, двух полипептидов, полипептида и молекулы нуклеиновой кислоты или молекул двух нуклеиновых кислот) на специфических сайтах.

Термин «специфично связывается» указывает, что предпочтительность связывания (например, сродство) для молекулы-мишени или последовательности-мишени является, по меньшей мере, двукратной, более предпочтительно, по меньшей мере, 5-кратной и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 10- или 20-кратной по сравнению с неспецифической молекулой-мишенью (например, с молекулой, образованной при произвольном генерировании и не имеющей сайта (одного или более) специфического распознавания).

Выражения «эффективное количество» и «количество, достаточное для» относятся к количествам биологически активного вещества, которые производят желаемую биологическую активность.

Термины «вводить совместно» или «совместное введение», применяемые со ссылкой на введение антагонистов Trk (т.е. TrkA) и других веществ, указывают, что антагонист и другое вещество (одно или более) вводят координированным образом, так что имеется, по меньшей мере, некоторое хронологическое перекрывание их физиологической активности в отношении субъекта. Таким образом, антагонист TrkA можно вводить одновременно и/или последовательно с другим средством. При последовательном введении может быть даже некоторая существенная задержка (например, минуты или даже часы или дни) перед введением второго агента, - до тех пор, пока, при введении второго агента или при проявлении его активности в субъекте, агент, введенный первым, продолжает оказывать некоторый физиологический эффект на организм.

Термин «болеутоляющий», используемый в настоящем документе, относится к понижению уровня боли, которую ощущает субъект, относительно уровня боли, которую субъект ощущал бы без вмешательства. В тех случаях, когда субъектом является человек, уровень боли, ощущаемой этим человеком, можно оценить, попросив

его или ее описать эту боль или сравнить ее с другими болезненными эпизодами из личного опыта. Альтернативно уровни боли можно определять, измеряя физические реакции субъекта на боль, такие как высвобождение факторов, связанных со стрессом, или активность нервов, проводящих болевой сигнал в периферической нервной системе

5 или ЦНС. Уровни боли можно также определять, измеряя количество хорошо охарактеризованного анальгетика, необходимого для того, чтобы человек сообщил об отсутствии боли или для того, чтобы субъект перестал демонстрировать симптомы боли. Уменьшение боли можно также измерить по повышению порога, при котором субъект воспринимает данный раздражитель как болезненный. В определенных

10 вариантах осуществления настоящего изобретения уменьшения боли достигают, уменьшая «гипералгезию», т.е. повышенную чувствительность к болевому раздражителю, и такое ингибирирование может проявляться без уменьшения «ноцицепции», т.е. нормальной чувствительности субъекта к «болевому» раздражителю.

Выражение «субъект, нуждающийся в этом», используемое в связи с уменьшением боли, относится к животному или человеку (предпочтительно, к человеку) который в близком будущем может испытывать боль. Такое животное или человек может находиться в условиях, которые вызывают боль в текущий момент и, вероятно, продолжат вызывать боль в дальнейшем; или же животное или человек, претерпевали, претерпевают или будут претерпевать некоторую процедуру или некоторое событие,

20 которые обычно имеют болезненные последствия. Хронические болезненные состояния, такие как диабетическая невропатическая гипералгезия и коллагеновые сосудистые заболевания, являются примерами первого типа; стоматологические процедуры, особенно сопровождающиеся воспалением или повреждением нервов, и воздействие токсичных средств (включая воздействие химиотерапевтических препаратов) являются

25 примерами последнего типа.

Термин «воспалительная боль» относится к боли, возникающей от воспаления. Воспалительная боль часто проявляется как повышенная чувствительность к механическим раздражителям (механическая гипералгезия или болезненность). Например, воспалительную боль обуславливают состояния, выбранные из группы,

30 включающей в себя: ожог, солнечный ожог, артрит, колит, кардит, дерматит, миозит, неврит, мукозит, уретрит, цистит, гастрит, пневмонит и коллагеновые сосудистые заболевания.

Термин «невропатическая боль» относится к боли, возникающей при состояниях или событиях, результатом которых является повреждение нерва. Термин «невропатия»

35 относится к процессу заболевания, результатом которого является повреждение нервов. «Каузальгия» означает состояние хронической боли после повреждения нервов. «Аллодиния» относится к состоянию, при котором человек испытывает боль в ответ на раздражитель, в норме безболезненный, такой как слабое прикосновение. Например, невропатическую боль может обуславливать состояние, выбранное из группы,

40 состоящей из: каузальгии, диабета, коллагенового сосудистого заболевания, невралгии тройничного нерва, повреждения спинного мозга, повреждения ствола головного мозга, таламического синдрома Дежерина-Русси, комплексного регионального болевого синдрома типа I/симпатической рефлекторной дистрофии, синдрома Фабри, невропатии мелких волокон, рака, химиотерапии рака, хронического алкоголизма, инсульта,

45 абсцесса, демиелинизирующего заболевания, вирусной инфекции, антивирусной терапии, СПИД и терапии СПИД. Невропатическую боль обуславливает воздействие, выбранное из группы, состоящей из: травмы, хирургической операции, ампутации, действия токсина и химиотерапии.

Термин «генерализованное болевое расстройство», используемый в настоящем документе, относится к группе идиопатических болевых синдромов (например, фибромиалгия, синдром раздраженной толстой кишки, височно-нижнечелюстные расстройства), патогенетический механизм которых в настоящее время неизвестен, 5 которые характеризуются диффузной или генерализованной болью и для которых исключен диагноз воспаления или невропатии как прямой причины боли.

Термин «анальгетическое средство» относится к молекуле или комбинации молекул, которые вызывают уменьшение боли.

Различие между «острой» и «хронической» болью является различием в сроках и

10 длительности: острая боль ощущается скоро (например, обычно не позднее примерно 48 часов, более типично - не позднее примерно 24 часов и наиболее типично - не позднее примерно 12 часов) после наступления события (такого как воспаление или повреждение нерва), которое привело к такой боли. В отличие от этого, имеется значительная задержка во времени между ощущением хронической боли и наступлением события, 15 которое привело к такой боли. Такая задержка во времени обычно составляет, по меньшей мере, примерно 48 часов после такого события, более типично - по меньшей мере, примерно 96 часов после такого события и наиболее типично - по меньшей мере, примерно через одну неделю после такого события.

Выражение «эффект, обусловленный лекарственным средством» относится к эффекту, 20 который наступает *in vivo* в ответ на введение лекарственного средства. Типичные примеры таких эффектов включают в себя стимулирующий, седативный, снотворный и атаксический эффекты.

«Седативный эффект» относится к уменьшению активности и/или возбуждения у субъекта.

25 «Снотворный эффект» включает в себя увеличение сонливости и/или способствование наступлению и/или поддержанию сна.

«Атаксический» эффект относится к уменьшению координации движений.

Термин «дезадаптирующее применение вещества» относится к такому применению какого-либо вещества, результатом которого являются неблагоприятные последствия 30 для пользователя, перевешивающие любую пользу, получаемую от этого вещества. Вещества, применяемые дезадаптирующим образом, обычно потребляют или вводят в организм любым путем (как правило, самостоятельно), чтобы вызвать в организме эффект, воспринимаемый потребителем как доставляющий удовольствие. Указанное соединение может быть единичным отдельным соединением (например, кокаином) или 35 целым типом соединений (например, пищевые продукты в общем смысле).

Неблагоприятные последствия могут включать в себя, например, неблагоприятные воздействие на состояние здоровья, на способности к самообслуживанию, образованию и поддержанию человеческих взаимоотношений и/или трудовой деятельности. Обычно неблагоприятные последствия достаточно значительны для того, чтобы у потребителя 40 появилось желание контролировать, уменьшить или закончить применение этого вещества, или же у членов семьи потребителя и/или его друзей могло бы появиться желание склонить потребителя к контролированию, уменьшению или прекращению применения этого вещества. Дезадаптирующее применение такого вещества может включать в себя неконтролируемое влечение к этому веществу; зависимость от этого 45 вещества, включая психологическую и/или физическую зависимость; и дезадаптирующее применение вещества; а также любой из индивидуальных симптомов зависимости от психоактивных веществ и/или злоупотребления психоактивными веществами, перечисленными ниже.

Термин «злоупотребление психоактивными веществами» включает в себя дезадаптирующий характер потребления психоактивного вещества, ведущий к клинически значительному расстройству или патологическому состоянию, что проявляется в виде одного (или более) из следующих признаков, появившихся в течение 5 12-месячного периода: (1) повторяющееся потребление психоактивного вещества и неудачи при исполнении главных ролевых функций на работе, в учебном заведении или дома (например, повторные случаи отсутствия на рабочем месте или невысокая производительность труда, обусловленные потреблением психоактивного вещества; повторные прогулы, перерывы в учебе или исключение из учебного заведения; 10 отсутствие заботы о детях или домашнем хозяйстве, связанное с потреблением психоактивного вещества; (2) повторяющееся потребление психоактивного вещества в ситуациях, в которых это опасно физически (например, вождение автомобиля или работа с машинами в состоянии одурманивания принятым психоактивным веществом); (3) повторяющиеся случаи возникновения проблем с законом, обусловленные 15 потреблением психоактивного вещества (например, аресты за нарушения общественного порядка, связанные с потреблением психоактивного вещества); и (4) продолжающееся потребление психоактивного вещества, несмотря на постоянные или периодически повторяющиеся общественные или межличностные проблемы, обусловленные или усугубленные эффектами психоактивного вещества (например, споры с супругом или 20 супругой о последствиях опьянения, физические столкновения). (См. American Psychiatric Association, Diagnostic Criteria for DSM-IV, Washington DC, APA, 1994.)

Понятие «лекарственное средство, допускающее злоупотребление» включает в себя любое вещество, избыточный прием или введение которого может иметь результатом диагноз зависимости от психоактивного вещества или злоупотребления таковым, как 25 определено в настоящем документе или как определено текущими критериями DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), опубликованного Американской Психиатрической Ассоциацией, или эквивалентными критериями. К лекарственным средствам, допускающим злоупотребление, без ограничения относят опиоид, психостимулятор, каннабиноид, эмпатоген, диссоциативное лекарственное средство и 30 этианол. Так, например, все члены группы, включающей в себя героин, кокаин, метамфетамины, каннабис, 3,4-метилендиоксиметамфетамин (MDMA), барбитураты, фенциклидин (PCP), кетамин и этианол, являются лекарственными средствами, допускающими злоупотребление, как определено в настоящем документе.

«Нейролептик» относится к классу транквилизирующих лекарственных средств, 35 применяемых для лечения психотических состояний, которые модулируют активность нейромедиаторов в центральной нервной системе и могут действовать, модулируя ацетилхолиновую, дофаминовую, норадреналиновую, серотониновую или  $\gamma$ -аминобутиратную ( $\gamma$ -аминомасляная кислота, GABA) трансмиссию.

Термин «нейростероид» относится к классу стероидов, естественные формы которых 40 производят клетки центральной или периферической нервных систем независимо от стероидогенной активности эндокринных желез. Нейростероиды являются производными холестерина, примеры нейростероидов включают в себя  $3\alpha,5\alpha$ -тетрагидропрогестерон,  $3\alpha,5\beta$ -тетрагидропрогестерон и  $3\alpha,5\alpha$ -тетрагидродезоксикортикостерон. Например, ганаксолон и альфаксалон.

«Бензодиазепином» называют лекарственный препарат, выбранный из группы, 45 включающей в себя алпразолам, хлордиазепоксид, гидрохлорид хлордиазепоксида, хлормезанон, клобазам, клоназепам, дикания клоразепат, диазепам, дроперидол, эстазолам, цитрат фентанила, гидрохлорид флуразепама, галазепам, лоразепам,

гидрохлорид мидазолама, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам и триазолам.

«Барбитуратом» называют лекарственный препарат, выбранный из группы, включающий в себя амобарбитал, амобарбитал натрия, апробарбитал, бутабарбитал натрия, гексобарбитал натрия, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал натрия, 5 пентобарбитал, пентобарбитал натрия, фенобарбитал, фенобарбитал натрия, секобарбитал, секобарбитал натрия, талбутал, тиамилал натрия и тиопентал натрия.

Термин «композиция», используемый в настоящем документе, должен включать в себя указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который получают, прямо или опосредованно, из комбинации указанных ингредиентов в

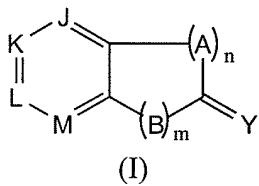
10 указанных количествах. Такое понятие, относящееся к фармацевтической композиции, должно включать в себя продукт, содержащий активный ингредиент (один или более) и инертный ингредиент (один или более), которые образуют основу-носитель, а также любой продукт, который получают, непосредственно или опосредованно, в результате комбинирования, комплексообразования или агрегирования любых двух или более 15 ингредиентов или в результате диссоциации или других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. В соответствии с этим, к фармацевтическим композициям согласно настоящему изобретению относится любая композиция, изготовленная посредством смешивания соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя. Термин «фармацевтически 20 приемлемый» означает, что носитель, разбавитель или эксципient должны быть совместимыми с другими ингредиентами рецептуры и безвредными для его потребителя.

Термин «рак» относится к физиологическому состоянию млекопитающего или описывает такое его физиологическое состояние, которое обычно характеризуется нерегулируемым клеточным ростом. Примеры рака включают в себя, например, лейкоз, 25 лимфому, бластому, карциному и саркому. Более конкретные примеры таких форм рака включают в себя хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, положительный по филадельфийской хромосоме острый лимфобластный лейкоз (Ph+ ALL), эпидермоидный плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, глиому, злокачественные опухоли с локализацией в 30 желудочно-кишечном тракте, ренальный рак, рак яичников, рак печени, рак ободочной и прямой кишки, рак эндометрия, рак почки, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак поджелудочной железы, мультиформную глиобластому, рак шейки матки, рак с локализацией в области живота, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки и раковые образования 35 головы и шеи, саркому детского возраста, лейкоз синоназальных естественных клеток-киллеров, множественную миелому, острый миелогенный лейкоз (AML) и хронический лимфолейкоз (CML).

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными методиками, реагентами, соединениями, композициями или биологическими системами, 40 которые, конечно, могут варьироваться. Следует также понимать, что терминология, использованная в настоящем документе, имеет целью только описание конкретных аспектов и не является ограничивающей. Грамматические формы неопределенных артиклей «a», «an» и определенного артикла «the», использованные в англоязычном тексте настоящей спецификации и прилагаемых пунктов формулы изобретения, 45 включают множественные объекты, если контекст ясно не требует иного. Так, например, ссылка на некоторое не определенное конкретно соединение («a compound») включает в себя и комбинацию двух или более соединений или молекул и т.п.

## 5.2 Соединения

В одном аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение, имеющее структурную формулу (I):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

n равно 1, 2 или 3;  
m равно 0, 1 или 2;

А представляет собой C, N, O, S, NR<sup>1</sup>, C=CR<sup>1</sup> (E- и Z-изомеры), C=NR<sup>1</sup> (E- и Z-изомеры), C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), CR<sup>1</sup>=CR<sup>2</sup>-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (E- и Z-изомеры) или CR<sup>1</sup>=CR<sup>2</sup>-NR<sup>1</sup> (E- и Z-изомеры);

когда n равно 2 или 3, любой из двух соседних А вместе с другими атомами образует одно или два кольца, где каждое из колец является, необязательно, замещенным;

В представляет собой C, N, O, S, NR<sup>3</sup> или C(R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

J, K, L и M независимо представляют собой N или CR<sup>5</sup>;

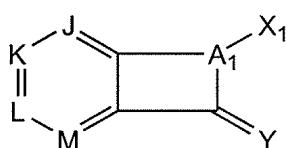
Y представляет собой O, S, NR<sup>6</sup> или C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>);

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, галоген, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил, -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил;

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил или, альтернативно, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклогетероалкильное кольцо, при условии, что R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> отличны от водорода.

В одном варианте осуществления формулы (I), где m=0, n=1 и A=A<sub>1</sub>-X<sub>1</sub>.

В одном варианте осуществления формулы (I), соединение, имеющее структурную формулу (II):



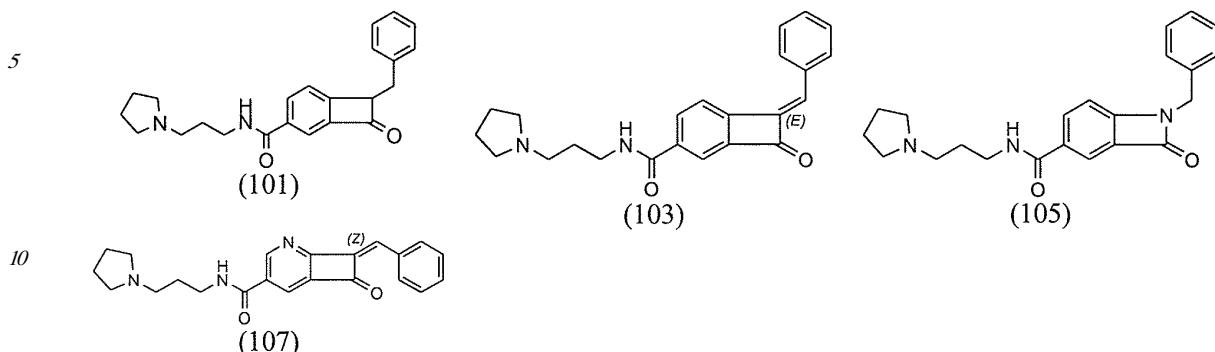
или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

A<sub>1</sub>-X<sub>1</sub> представляет собой NR<sup>1</sup>, C=CR<sup>1</sup> (E- и Z-изомеры), C=NR<sup>1</sup> (E- и Z-изомеры) или C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>).

В одном варианте осуществления формулы (II), соединение, имеющее структуру,

выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 1.1

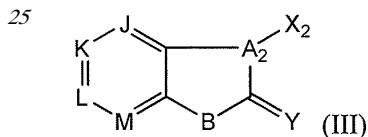


Соединения, перечисленные в Таблице 1.1, можно представлять их химическими 15 названиями, как следует ниже:

Идентификатор	Название согласно IUPAC
101	7-бензил-8-оксо-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-3-карбоксамид
103	(7E)-7-бензилиден-8-оксо-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-3-карбоксамид
105	7-бензил-8-оксо-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]-7-азабицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-3-карбоксамид
20 107	(8Z)-8-бензилиден-7-оксо-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]-2-азабицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-4-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (I), где  $m=1$ ,  $n=1$  и  $A=A_2-X_2$ .

В одном варианте осуществления формулы (I), соединение, имеющее структурную формулу (III):



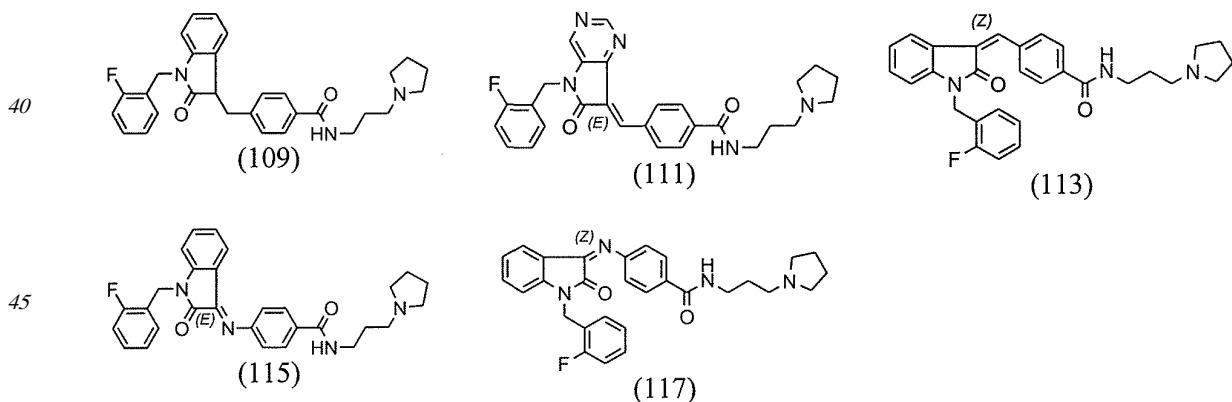
или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

30 где:

$A_2-X_2$  представляет собой  $NR^1$ ,  $C=CR^1$  (E- и Z-изомеры),  $C=NR^1$  (E- и Z-изомеры) или  $C(R^1R^2)$ .

35 В одном варианте осуществления формулы (III), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 1.2

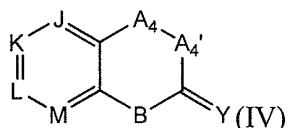


Соединения, перечисленные в Таблице 1.2, можно представлять их химическими названиями, как следует ниже:

	<u>Идентификатор</u>	<u>Название согласно IUPAC</u>
5	109	4-{[1-(2-фторбензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил]метил}-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
	111	4-{(E)-[5-(2-фторбензил)-6-оксо-5,6-дигидро-7Н-пирроло[3,2-d]пиридин-7-илиден]метил}-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
	113	4-{(Z)-[1-(2-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден]метил}-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
	115	4-{[(3E)-1-(2-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден]амино}-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
10	117	4-{[(3Z)-1-(2-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден]амино}-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид

В одном варианте осуществления формулы (I), где  $m=1$ ,  $n=2$ ,  $A=Z_1$  и  $A$  представлено группой  $A_4-A_4'$ .

15 В одном варианте осуществления формулы (I), соединение, имеющее структурную формулу (IV):

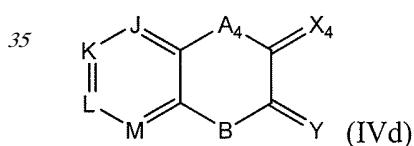


20 или его соль, сольват или физиологически функциональное производное; где:

25  $A_4$  и  $A_4'$  являются независимо выбранными из  $NR^1$ ,  $C=CR^1$  (E- и Z-изомеры),  $C=NR^1$  (E- и Z-изомеры) или  $C(R^1R^2)$ ; или, альтернативно,  $A_4$  и  $A_4'$  вместе с другими атомами образуют кольцо, которое, необязательно, является замещенным; и связь между  $A_4$  и  $A_4'$  может быть одинарной или двойной. Кольцо, образованное  $A_4$  и  $A_4'$  с другими атомами, может быть четырех-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

30 В одном варианте осуществления формулы (IV), где  $A_4'$  представляет собой  $C=X_4$  и связь между  $A_4$  и  $A_4'$  является одинарной связью.

В одном варианте осуществления формулы (IV), соединение, имеющее структурную формулу (IVd):



35 или его соль, сольват или физиологически функциональное производное, где:

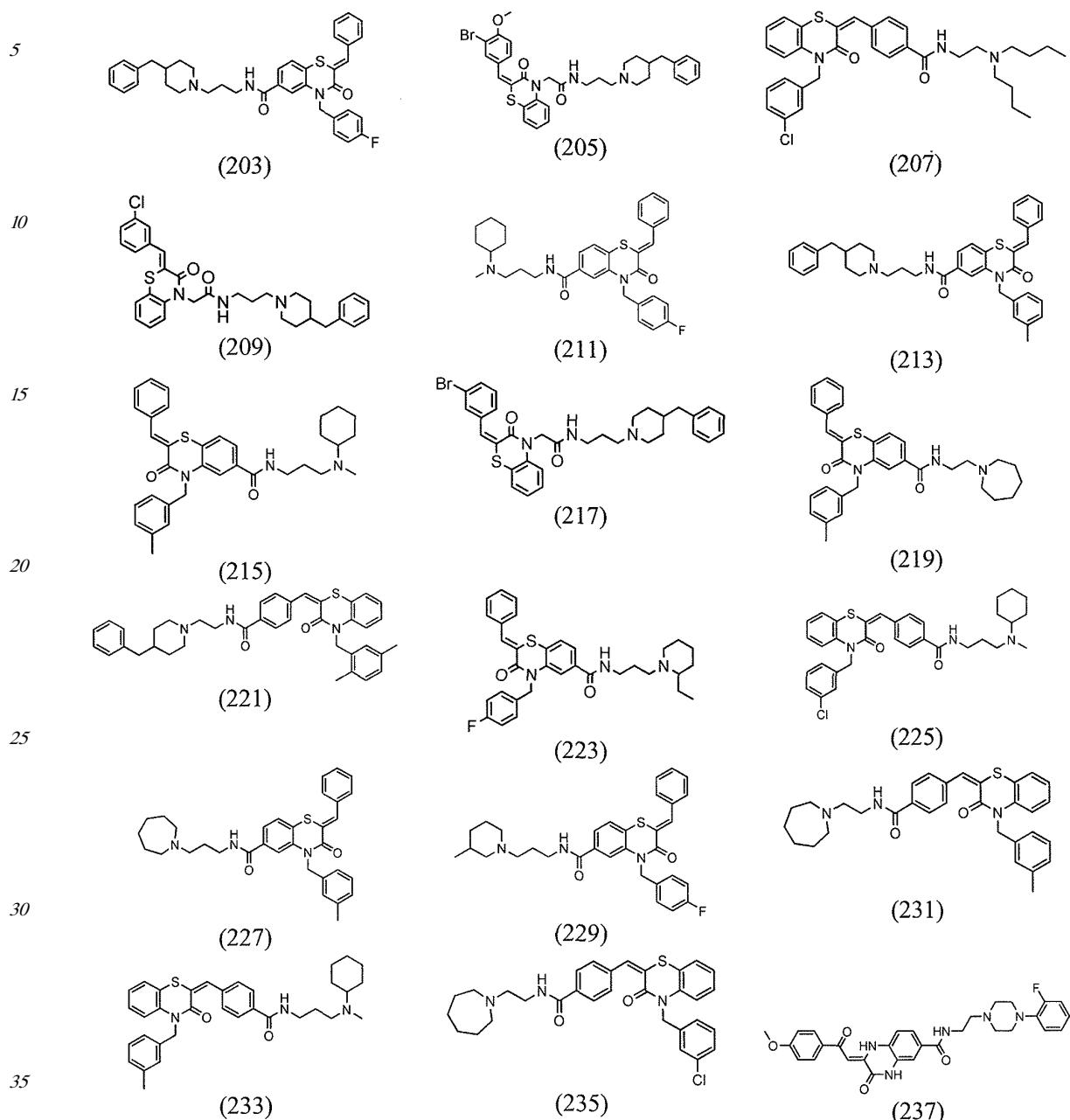
40  $A_4$  и  $X_4$  независимо представляют собой  $CR^{11}R^{12}$  или  $NR^{11}$ ;  $C=X_4$  может быть либо E-, либо Z-изомером;

45  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарил или замещенный гетероарилалкил.

В одном варианте осуществления, где соединение, имеющее структурную формулу

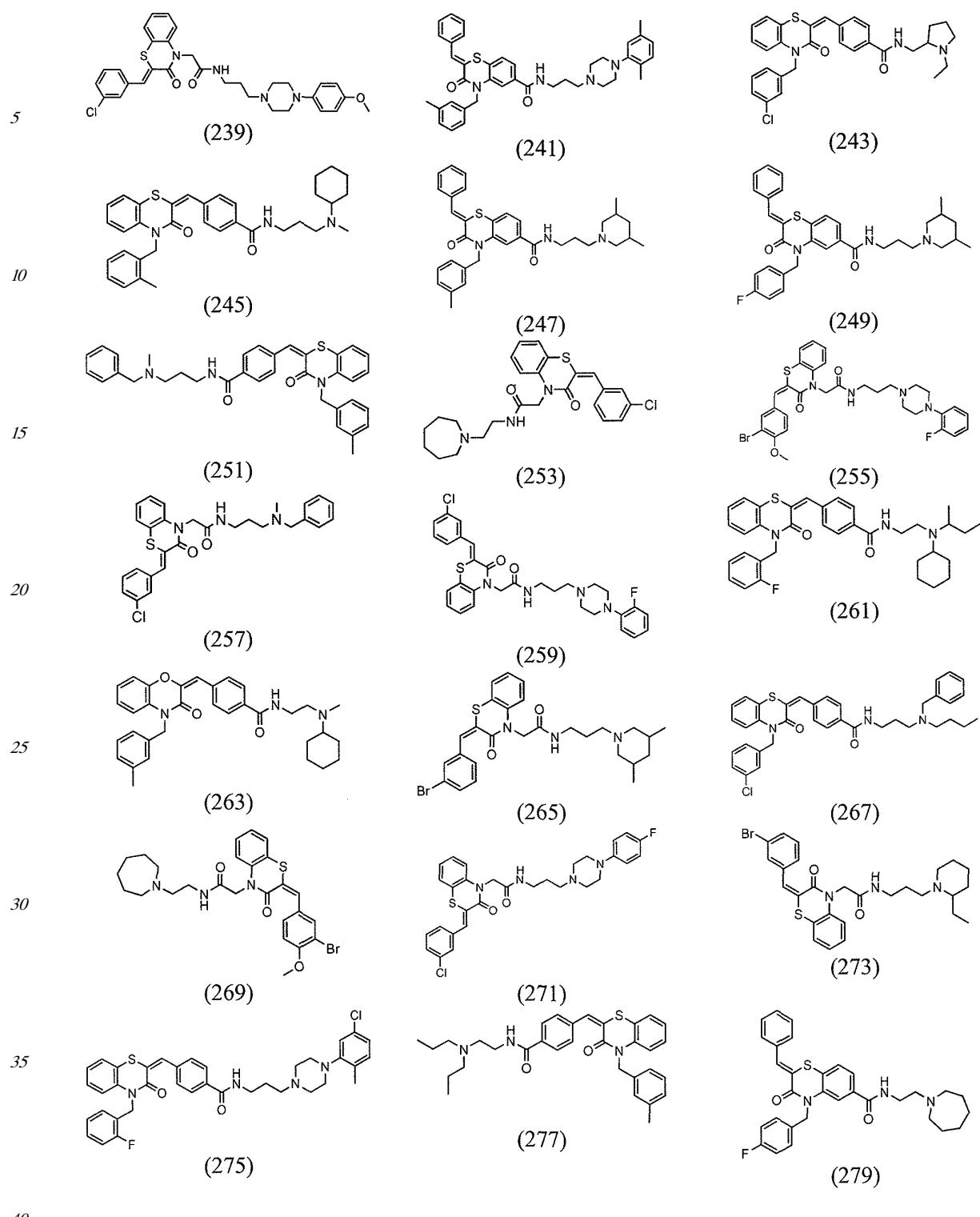
(IVd), является выбранным из группы, включающей в себя:

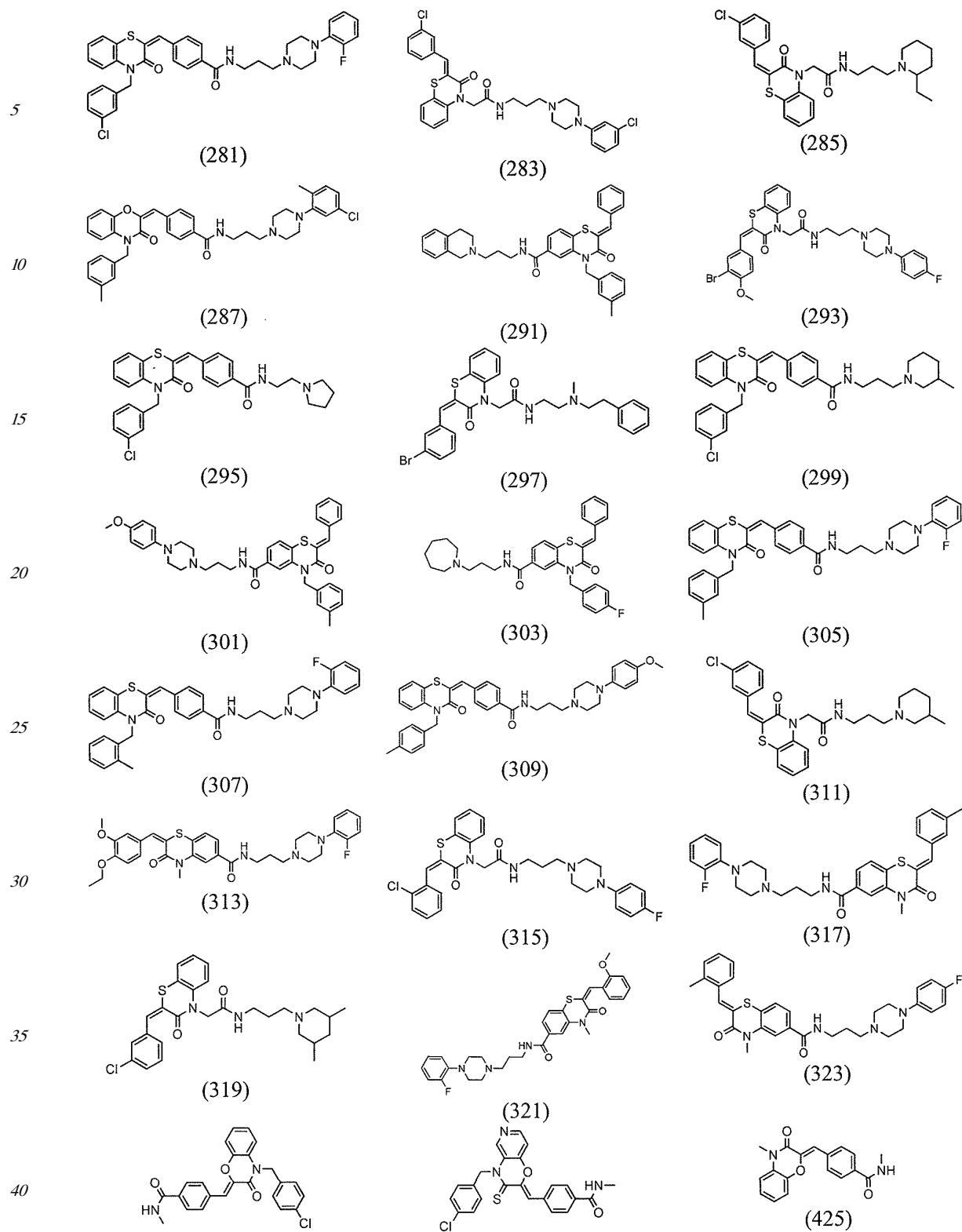
Таблица 1.3

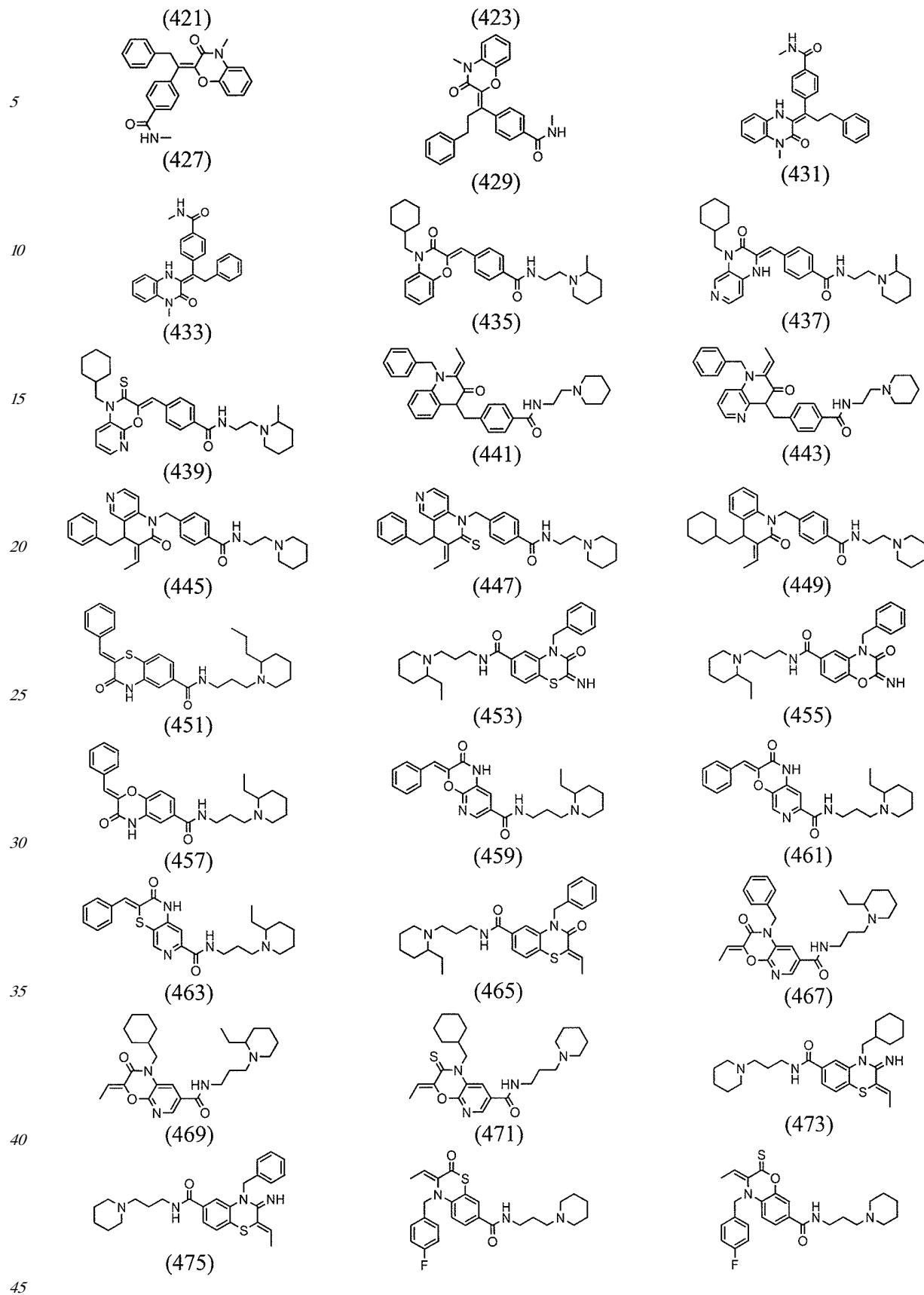


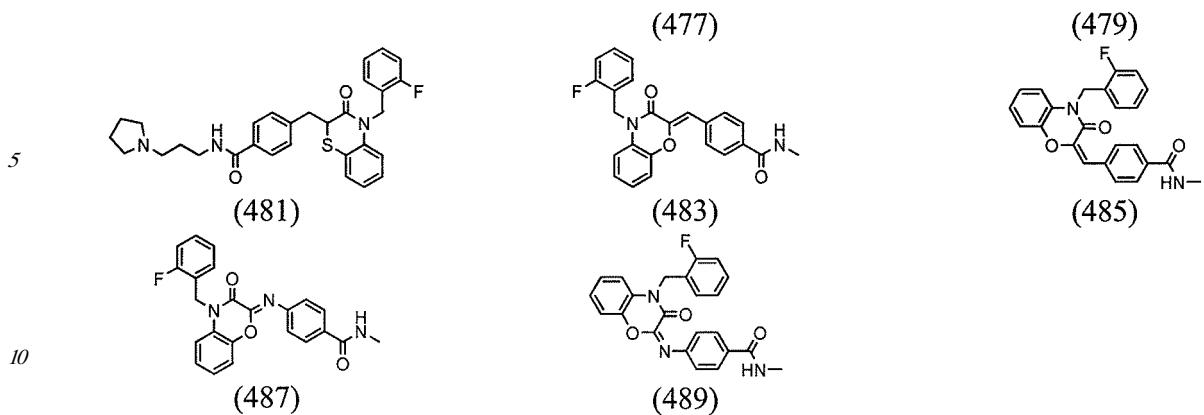
40

45









Соединения, перечисленные в Таблице 1.3, можно представлять их химическими названиями, как следует ниже:

15

**Идентификатор**

**Название согласно IUPAC**

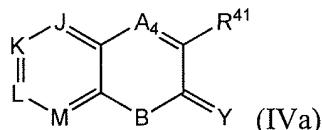
203	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-(4-бензилпиперидин-1-ил)пропил]-4-(4-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
205	N-[3-(4-бензилпиперидин-1-ил)пропил]-2-[(2E)-2-(3-бром-4-метоксибензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензотиазин-4-ил]ацетамид
207	4-{(E)-[4-(3-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}-N-[2-(дибутиламино)этил]бензамид
209	N-[3-(4-бензилпиперидин-1-ил)пропил]-2-[(2Z)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензотиазин-4-ил]ацетамид
211	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-[циклогексил(метил)амино]пропил]-4-(4-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
213	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-(4-бензилпиперидин-1-ил)пропил]-4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
215	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-[циклогексил(метил)амино]пропил]-4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
217	N-[3-(4-бензилпиперидин-1-ил)пропил]-2-[(2E)-2-(3-бромбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензотиазин-4-ил]ацетамид
219	(2Z)-N-[2-(азепан-1-ил)этил]-2-бензилиден-4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
221	N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-4-{(E)-[4-(2,5-диметилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
223	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-4-(4-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
225	4-{(E)-[4-(3-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}-N-[3-[циклогексил(метил)амино]пропил]бензамид
227	(2Z)-N-[3-(азепан-1-ил)пропил]-2-бензилиден-4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
229	(2Z)-2-бензилиден-4-(4-фторбензил)-N-[3-(3-метилпиперидин-1-ил)пропил]-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
231	N-[2-(азепан-1-ил)этил]-4-{(E)-[4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
233	N-[3-[циклогексил(метил)амино]пропил]-4-{(E)-[4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
235	N-[2-(азепан-1-ил)этил]-4-{(E)-[4-(3-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
237	(2Z)-N-[2-[4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил]этил]-2-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксамид
239	2-[(2Z)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]пропил]ацетамид
241	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-[4-(2,5-диметилфенил)пиперазин-1-ил]пропил]-4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
243	4-{(E)-[4-(3-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]бензамид
245	N-[3-[циклогексил(метил)амино]пропил]-4-{(E)-[4-(2-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
247	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)пропил]-4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид

	249	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)пропил]-4-(4-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	251	N-[3-[бензил(метил)амино]пропил]-4-{(E)-[4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
	253	N-[2-(азепан-1-ил)этил]-2-[(2E)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]ацетамид
5	255	2-[(2E)-2-(3-бром-4-метоксибензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-[4-(2-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]ацетамид
	257	N-[3-[бензил(метил)амино]пропил]-2-[(2Z)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]ацетамид
	259	2-[(2Z)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-[4-(2-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]ацетамид
10	261	N-[2-[бутан-2-ил(циклогексил)амино]этил]-4-{(E)-[4-(2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
	263	N-[2-[циклогексил(метил)амино]этил]-4-{(E)-[4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-илиден]метил}бензамид
	265	2-[(2E)-2-(3-бромбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)пропил]ацетамид
	267	N-[3-[бензил(бутил)амино]пропил]-4-{(E)-[4-(3-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
15	269	N-[2-(азепан-1-ил)этил]-2-[(2E)-2-(3-бром-4-метоксибензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]ацетамид
	271	2-[(2Z)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-[4-(4-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]ацетамид
	273	2-[(2E)-2-(3-бромбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]ацетамид
20	275	N-[3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-{(E)-[4-(2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
	277	N-[2-(дипропиламино)этил]-4-{(E)-[4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
	279	(2Z)-N-[2-(азепан-1-ил)этил]-2-бензилиден-4-(4-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	281	4-{(E)-[4-(3-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}-N-[3-[4-(2-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]бензамид
25	283	2-[(2Z)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-[4-(3-хлорфенил)пiperазин-1-ил]пропил]ацетамид
	285	2-[(2E)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]ацетамид
	287	N-[3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-{(E)-[4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-илиден]метил}бензамид
30	291	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил]-4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	293	2-[(2E)-2-(3-бром-4-метоксибензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-[4-(4-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]ацетамид
	295	4-{(E)-[4-(3-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}-N-[2-(пирролидин-1-ил)этил]бензамид
	297	2-[(2E)-2-(3-бромбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[2-[метил(2-фенилэтил)амино]этил]ацетамид
35	299	4-{(E)-[4-(3-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}-N-[3-(3-метилпиперидин-1-ил)пропил]бензамид
	301	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-[4-(4-метоксифенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	303	(2Z)-N-[3-(азепан-1-ил)пропил]-2-бензилиден-4-(4-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	305	N-[3-[4-(2-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-{(E)-[4-(3-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
40	307	N-[3-[4-(2-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-{(E)-[4-(2-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
	309	N-[3-[4-(4-метоксифенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-{(E)-[4-(4-метилбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-илиден]метил}бензамид
	311	2-[(2E)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-(3-метилпиперидин-1-ил)пропил]ацетамид
45	313	(2E)-2-(4-этокси-3-метоксибензилиден)-N-[3-[4-(2-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	315	2-[(2E)-2-(2-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-[4-(4-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]ацетамид
	317	(2Z)-N-[3-[4-(2-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-метил-2-(3-метилбензилиден)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид

	319	2-[(2E)-2-(3-хлорбензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензотиазин-4-ил]-N-[3-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)пропил]ацетамид
	321	(2E)-N-{3-[4-(2-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил}-2-(2-метоксибензилиден)-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	323	(2Z)-N-{3-[4-(4-фторфенил)пiperазин-1-ил]пропил}-4-метил-2-(2-метилбензилиден)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
5	421	4-{(Z)-[4-(4-хлорбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-илиден]метил}-N-метилбензамид
	423	4-{(Z)-[4-(4-хлорбензил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-2-илиден]метил}-N-метилбензамид
	425	N-метил-4-[(Z)-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-илиден]метил]бензамид
	427	N-метил-4-[(1Z)-1-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-илиден)-2-фенилэтил]бензамид
	429	N-метил-4-[(1Z)-1-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-илиден)-3-фенилпропил]бензамид
10	431	N-метил-4-[(1Z)-1-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-илиден)-3-фенилпропил]бензамид
	433	N-метил-4-[(1Z)-1-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-илиден)-2-фенилэтил]бензамид
	435	4-{(Z)-[4-(циклогексилметил)-3-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4- <i>b</i> ]пиразин-2(1Н)-илиден]метил}-N-[2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил]бензамид
	437	4-{(Z)-[4-(циклогексилметил)-3-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4- <i>b</i> ]пиразин-2(1Н)-илиден]метил}-N-[2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил]бензамид
15	439	4-{(Z)-[1-(циклогексилметил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-3Н-пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-3-илиден]метил}-N-[2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил]бензамид
	441	4-[(2Z)-1-бензил-2-этилиден-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил]метил}-N-[2-(пиперидин-1-ил)этил]бензамид
	443	4-[(2Z)-1-бензил-2-этилиден-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил]метил}-N-[2-(пиперидин-1-ил)этил]бензамид
	445	4-[(3E)-4-бензил-3-этилиден-2-оксо-3,4-дигидро-1,6-нафтиридин-1(2Н)-ил]метил}-N-[2-(пиперидин-1-ил)этил]бензамид
20	447	4-[(3E)-4-бензил-3-этилиден-2-тиоксо-3,4-дигидро-1,6-нафтиридин-1(2Н)-ил]метил}-N-[2-(пиперидин-1-ил)этил]бензамид
	449	4-[(3E)-4-(циклогексилметил)-3-этилиден-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил]метил}-N-[2-(пиперидин-1-ил)этил]бензамид
	451	(2Z)-2-бензилиден-3-оксо-N-[3-(2-пропилпиперидин-1-ил)пропил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	453	4-бензил-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-2-имино-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
25	455	4-бензил-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-2-имино-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбоксамид
	457	(2Z)-2-бензилиден-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбоксамид
	459	(3Z)-3-бензилиден-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-7-карбоксамид
30	461	(3Z)-3-бензилиден-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридо[3,4- <i>b</i> ][1,4]оксазин-7-карбоксамид
	463	(3Z)-3-бензилиден-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридо[3,4- <i>b</i> ][1,4]тиазин-7-карбоксамид
	465	(2Z)-4-бензил-2-этилиден-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	467	(3Z)-1-бензил-3-этилиден-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-7-карбоксамид
35	469	(3Z)-1-(циклогексилметил)-3-этилиден-N-[3-(2-этилпиперидин-1-ил)пропил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-7-карбоксамид
	471	(3Z)-1-(циклогексилметил)-3-этилиден-N-[3-(пиперидин-1-ил)пропил]-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-7-карбоксамид
	473	(2Z)-4-(циклогексилметил)-2-этилиден-3-имино-N-[3-(пиперидин-1-ил)пропил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
40	475	(2Z)-4-бензил-2-этилиден-3-имино-N-[3-(пиперидин-1-ил)пропил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-6-карбоксамид
	477	(3Z)-3-этилиден-4-(4-фторбензил)-2-оксо-N-[3-(пиперидин-1-ил)пропил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-7-карбоксамид
	479	(3Z)-3-этилиден-4-(4-фторбензил)-N-[3-(пиперидин-1-ил)пропил]-2-тиоксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-карбоксамид
	481	4-[(4-(2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-ил)метил]-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
45	483	4-{(Z)-[4-(2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-илиден]метил}-N-метилбензамид
	485	4-{(E)-[4-(2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-илиден]метил}-N-метилбензамид
	487	4-[(2Z)-4-(2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-илиден]амино}-N-метилбензамид
	489	4-[(2E)-4-(2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-илиден]амино}-N-метилбензамид

В одном варианте осуществления формулы (IV), где связь  $A_4$ - $A_4'$  является двойной связью и  $A_4'$  представляет собой  $CR^{41}$ .

В одном варианте осуществления формулы (IV), соединение, имеющее структурную формулу (IVa):



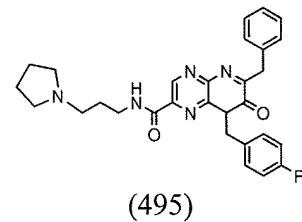
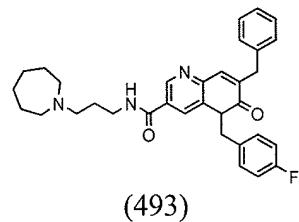
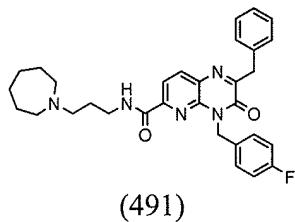
или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

$R^{41}$  представляет собой водород, галоген, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил,  $-C(O)NR^{42}R^{43}$ ,  $-NR^{42}R^{43}$ , алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил;

$R^{42}$  и  $R^{43}$  независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил или, альтернативно,  $R^{42}$  и  $R^{43}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклогетероалкильное кольцо.

В одном варианте осуществления формулы (IVa), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 1.4



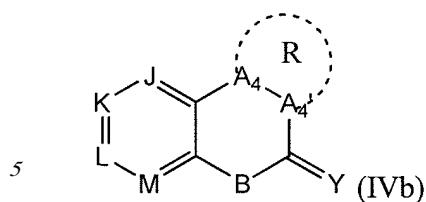
Соединения, перечисленные в Таблице 1.4, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

ИдентификаторНазвание согласно IUPAC

491	N-[3-(азепан-1-ил)пропил]-2-бензил-4-(4-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3- <i>b</i> ]пиразин-6-карбоксамид
493	N-[3-(азепан-1-ил)пропил]-7-бензил-5-(4-фторбензил)-6-оксо-5,6-дигидрохинолин-3-карбоксамид
495	6-бензил-8-(4-фторбензил)-7-оксо-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>b</i> ]пиразин-2-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (IV), где  $A_4$  и  $A_4'$  вместе с другими атомами образуют 5-, 6- или 7-членную кольцевую систему.

В одном варианте осуществления формулы (IV), соединение, имеющее структурную формулу (IVb):

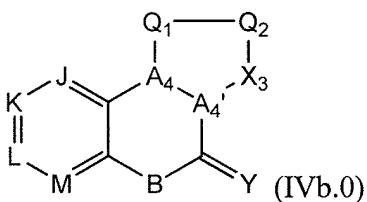


или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

10 кольцо R представляет собой арил, замещенный арил, циклоалкил, замещенный  
циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил или  
замещенное гетероарильное кольцо. Кольцо R может быть четырех-, пяти-, шести- или  
семичленным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

15 В одном варианте осуществления формулы (IVb), где кольцо R является 5-членной  
кольцевой системой.

20 В одном варианте осуществления формулы (IVb), соединение, имеющее структурную  
формулу (IVb.0):



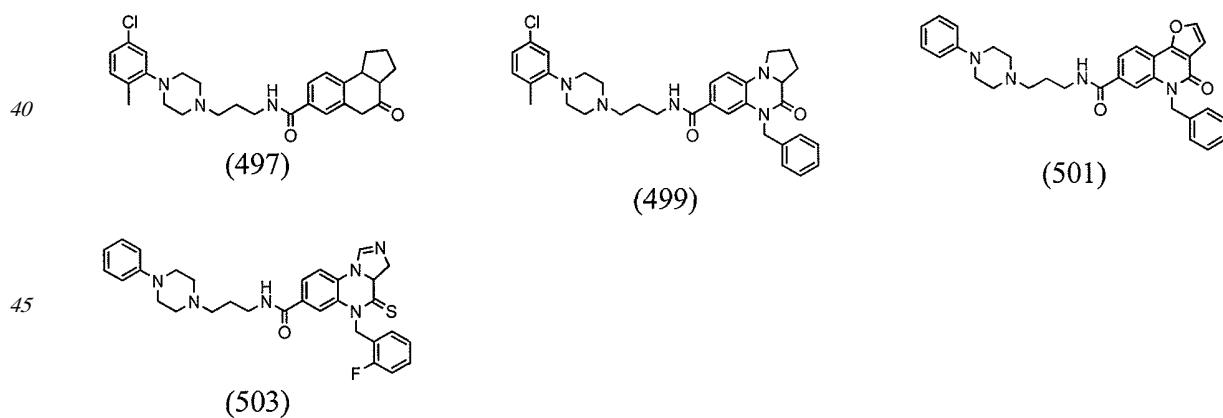
или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

25 A4-Q1, Q1-Q2, Q2-X3, A4'-X3, A4-A4' независимо представляют собой одинарную или  
двойную связь; Q1, Q2 и X3 независимо представляют собой S, O, N, N(R<sup>15</sup>), C(R<sup>15</sup>),  
C(R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>); A4 и A4' независимо представляют собой N, C или CR<sup>17</sup>;

30 R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> независимо представляют собой водород, галоген, ацил, замещенный  
ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный  
арилоксикарбонил, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил,  
замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил,  
замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил.

35 В одном варианте осуществления формулы (IVb.0), соединение, имеющее структуру,  
выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 1.5

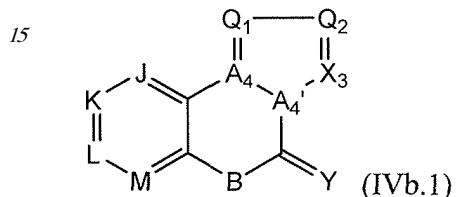


Соединения, перечисленные в Таблице 1.5, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

	<u>Идентификатор</u>	<u>Название согласно IUPAC</u>
5	497	N-[3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-оксо-2,3,3a,4,5,9b-гексагидро-1Н-цикlopента[a]нафталин-7-карбоксамид
	499	5-бензил-N-[3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пiperазин-1-ил]пропил]-4-оксо-1,2,3,3a,4,5-гексагидропироло[1,2-а]хиноксалин-7-карбоксамид
	501	5-бензил-4-оксо-N-[3-(4-фенилпiperазин-1-ил)пропил]-4,5-дигидрофуро[3,2-с]хинолин-7-карбоксамид
	503	5-(2-фторбензил)-N-[3-(4-фенилпiperазин-1-ил)пропил]-4-тиоксо-3,3a,4,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]хиноксалин-7-карбоксамид

10 В одном варианте осуществления формулы (IVb.0), где  $A_4$ - $Q_1$  и  $Q_2$ - $X_3$  представляют собой двойную связь и  $Q_1$ - $Q_2$ ,  $A_4'$ - $X_3$  и  $A_4$ - $A_4'$  представляют собой одинарную связь.

В одном варианте осуществления формулы (IVb.0), соединение, имеющее структурную формулу (IVb.1):



20 или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

$A_4$  представляет собой С;

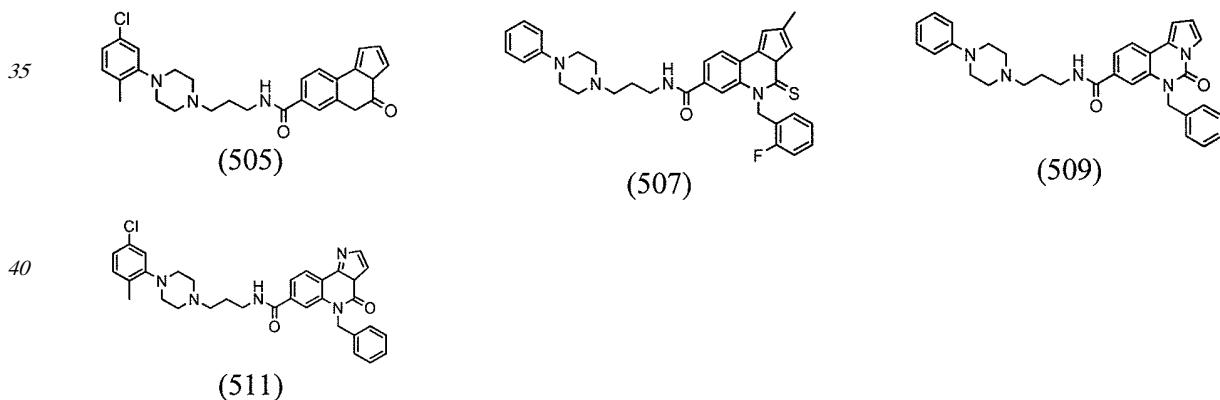
$A_4'$  представляет собой N или CR<sup>18</sup>;

25  $X_3$ ,  $Q_1$  и  $Q_2$  независимо представляют собой N или CR<sup>19</sup>;

$R^{18}$  и  $R^{19}$  независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил.

30 В одном варианте осуществления формулы (IVb.1), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 1.6



45 Соединения, перечисленные в Таблице 1.6, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

<u>Идентификатор</u>	<u>Название согласно IUPAC</u>
----------------------	--------------------------------

505 N-{3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пiperазин-1-ил]пропил}-4-оксо-4,5-дигидро-3aH-цикlopента[а]нафталин-7-карбоксамид

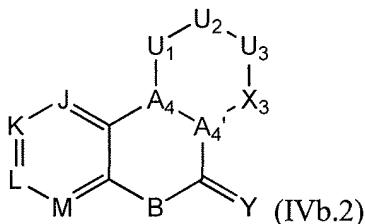
507 5-(2-фторбензил)-2-метил-N-[3-(4-фенилпiperазин-1-ил)пропил]-4-тиоксо-4,5-дигидро-3aH-цикlopента[с]хинолин-7-карбоксамид

509 6-бензил-5-оксо-N-[3-(4-фенилпiperазин-1-ил)пропил]-5,6-дигидропирроло[1,2-с]хиназолин-8-карбоксамид

5 511 5-бензил-N-{3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пiperазин-1-ил]пропил}-4-оксо-4,5-дигидро-3aH-пирроло[3,2-с]хинолин-7-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (IVb), где кольцо R представляет собой 6-членное кольцо.

10 В одном варианте осуществления формулы (IVb), соединение, имеющее структурную формулу (IVb.2):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

где:

20 A<sub>4</sub>-U<sub>1</sub>, U<sub>1</sub>-U<sub>2</sub>, U<sub>2</sub>-U<sub>3</sub>, U<sub>3</sub>-X<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>'-C<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>-A<sub>4</sub>' независимо представляют собой одинарную или двойную связь;

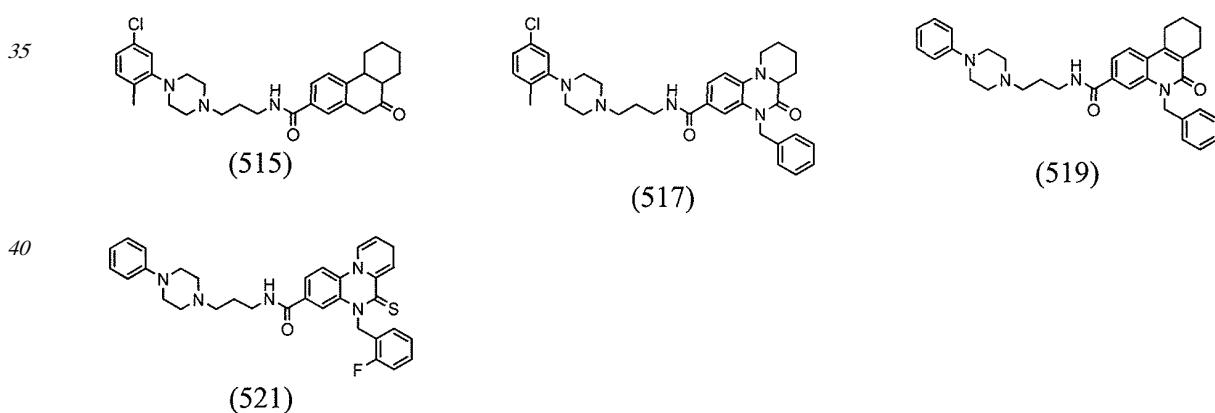
U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> и X<sub>3</sub> независимо представляют собой S, O, N, N(R<sup>20</sup>), C(R<sup>20</sup>), C(R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>);

A<sub>4</sub> и A<sub>4</sub>' независимо представляют собой N, C или CR<sup>22</sup>;

25 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> и R<sup>22</sup> независимо представляют собой водород, галоген, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил.

30 35 В одном варианте осуществления формулы (IVb.2), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 1.7



45 Соединения, перечисленные в Таблице 1.7, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

Идентификатор

Название согласно IUPAC

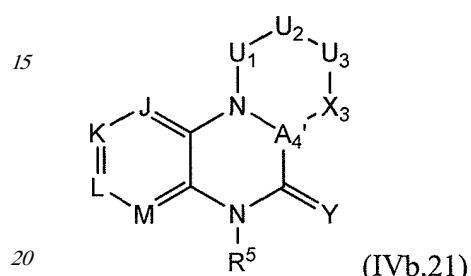
515	N-{3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-9-оксо-4b,5,6,7,8,8a,9,10-октагидрофенантрен-2-карбоксамид
517	5-бензил-N-{3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-6-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид
519	5-бензил-6-оксо-N-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропил]-5,6,7,8,9,10-гексагидрофенантридин-3-карбоксамид
5	5-(2-фторбензил)-N-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропил]-6-тиоксо-6,8-дигидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (IVb.2), где  $U_1$ ,  $U_2$ ,  $U_3$ ,  $X_3$ ,  $A_4'$  и  $A_4$  образуют 6-членное гетероциклическое кольцо.

В одном варианте осуществления формулы (IVb.2), где  $A_4$  представляет собой N, а

10 В представляет собой  $NR^5$ .

В одном варианте осуществления формулы (IVb.2), соединение, имеющее структурную формулу (IVb.21):

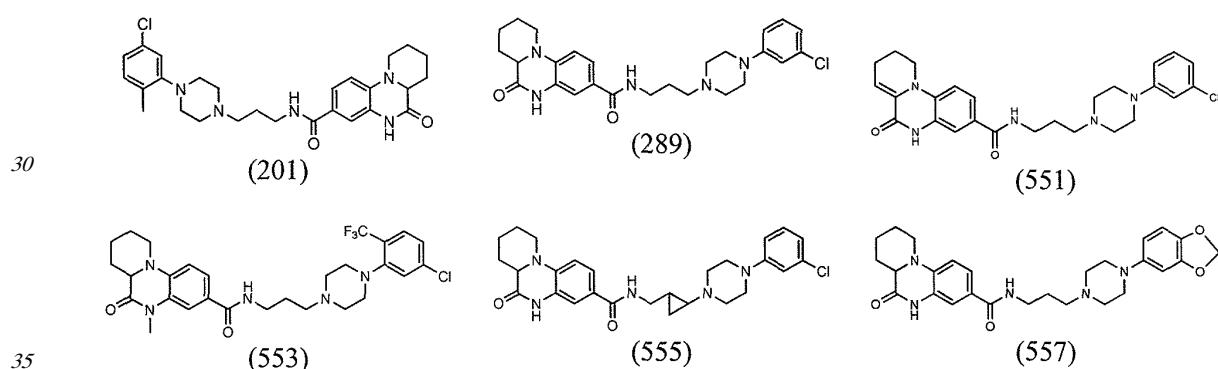


или его соль, сольват или физиологически функциональное производное.

В одном варианте осуществления формулы (IVb.21), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

25

Таблица 1.8

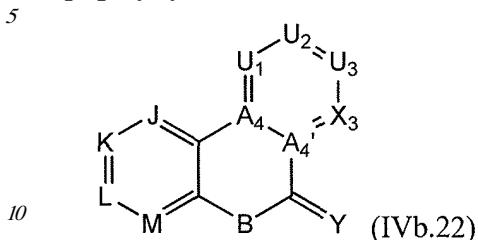


Соединения, перечисленные в Таблице 1.8, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

	<b>Идентификатор</b>	<b>Название согласно ПУРАС</b>
40	201	N-{3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-6-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид
	289	N-{3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-6-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид
	551	N-{3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-6-оксо-6,8,9,10-тетрагидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид
45	553	N-(3-{4-[5-хлор-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}пропил)-5-метил-6-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид
	555	N-{2-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]циклогексопропил}метил-6-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид
	557	N-{3-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперазин-1-ил]пропил}-6-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (IVb.2), где  $U_1$ ,  $U_2$ ,  $U_3$ ,  $X_3$ ,  $A_4'$  и  $A_4$  образуют бензольное кольцо.

В одном варианте осуществления формулы (IVb.2), соединение, имеющее структурную формулу (IVb.22):

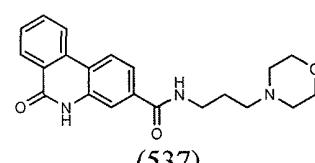
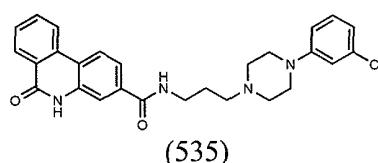
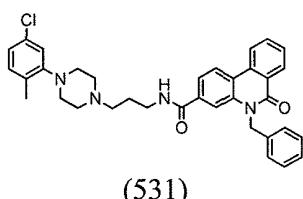
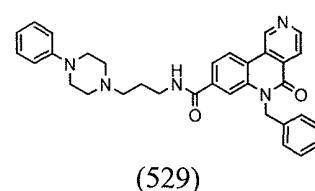
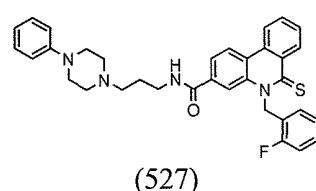
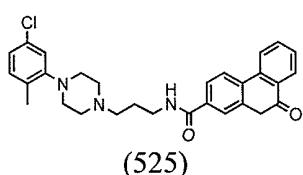


или его соль, сольват или физиологически функциональное производное.

В одном варианте осуществления формулы (IVb.22), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

15

Таблица 1.9



Соединения, перечисленные в Таблице 1.9, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

30

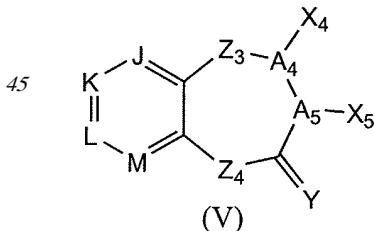
## Идентификатор

## Название согласно IUPAC

525	N-[3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил]пропил]-9-оксо-9,10-дигидрофенантрен-2-карбоксамид
527	5-(2-фторбензил)-N-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропил]-6-тиоксо-5,6-дигидрофенантридин-3-карбоксамид
529	6-бензил-5-оксо-N-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропил]-5,6-дигидробензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид
531	5-бензил-N-[3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил]пропил]-6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-3-карбоксамид
535	N-[3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил]-6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-3-карбоксамид
537	N-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-3-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (I), где  $m=1$ ;  $n=3$ ;  $A$  представляет собой “ $Z_3$ ,  $A_4$ - $X_4$  и  $A_5$ - $X_5$ ”;  $B$  представляет собой  $Z_4$ .

В одном варианте осуществления формулы (I), соединение, имеющее структурную формулу (V):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное; где:

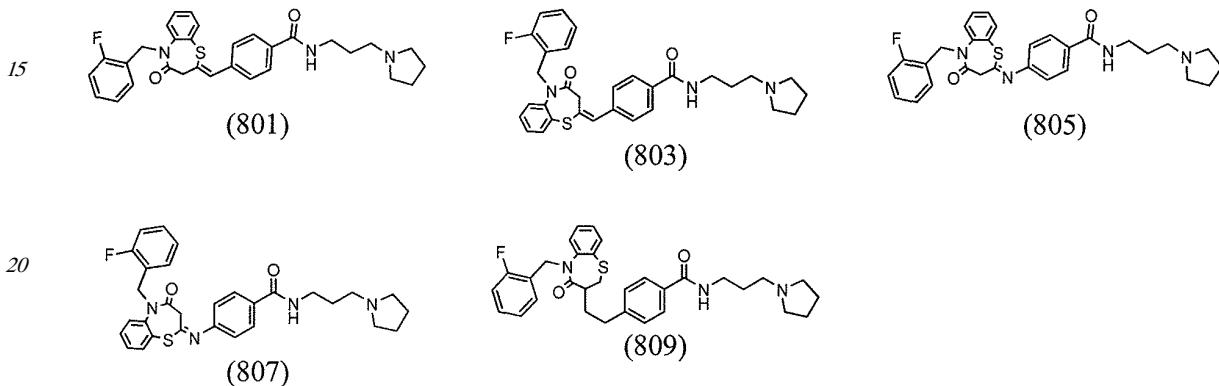
5  $A_4-X_4, A_5-X_5$  независимо представляют собой  $NR^1, C=CR^1$  (E- и Z-изомеры),  $C=NR^1$ ,

5  $C=(O)$  или  $C(R^1R^2)$ ;

10  $Z_3$  и  $Z_4$  независимо представляют собой O, S,  $NR^3$  или  $C(R^3R^4)$ ; или, альтернативно,  $Z_3-A_4-X_4$  или  $X_4-A_4-A_5-X_5$  вместе с другими атомами образуют шести- или семичленное кольцо, которое, необязательно, является замещенным.

10 В одном варианте осуществления формулы (V), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.0



25 Соединения, перечисленные в Таблице 2.0, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

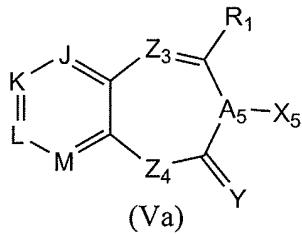
**Идентификатор**

**Название согласно IUPAC**

801	4-[(Z)-[5-(2-фторбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1,5-бензотиазепин-2(3Н)-илиден]метил]-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
30 803	4-[(E)-[5-(2-фторбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1,5-бензотиазепин-2(3Н)-илиден]метил]-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
805	4-[(2Z)-5-(2-фторбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1,5-бензотиазепин-2(3Н)-илиден]амино]-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
807	4-[(2E)-5-(2-фторбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1,5-бензотиазепин-2(3Н)-илиден]амино]-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид
809	4-{2-[5-(2-фторбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]этил}-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]бензамид

35 В одном варианте осуществления формулы (V), где  $Z_3-A_4$  представляет собой двойную связь,  $A_4-X_4$  представляет собой  $CR^1$ ,  $A_5-X_5$  представляет собой  $C(R^1R^2)$ ,  $NR^1$ ,  $C=CR^1$  (E- и Z-изомеры) или  $C=NR^1$  (E- и Z-изомеры).

40 В одном варианте осуществления формулы (V), соединение, имеющее структурную формулу (Va):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

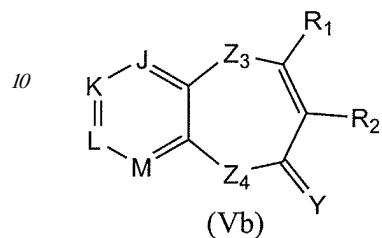
где:

$Z_3$  и  $Z_4$  независимо представляют собой O, N, S, N( $R^3$ ) или C( $R^3R^4$ );

В одном варианте осуществления формулы (V), где  $A_4-A_5$  представляет собой двойную

связь,  $A_4(X_4)$  представляет собой CR<sup>1</sup> и  $A_5(X_5)$  представляет собой CR<sup>2</sup>.

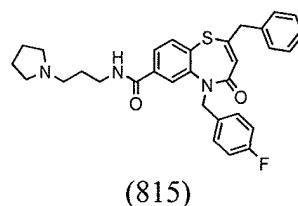
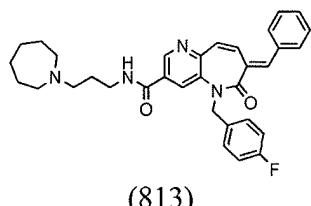
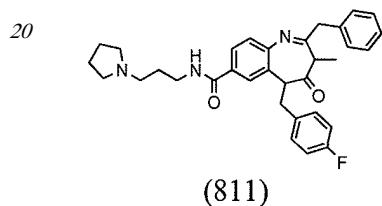
В одном варианте осуществления формулы (V), соединение, имеющее структурную формулу (Vb):



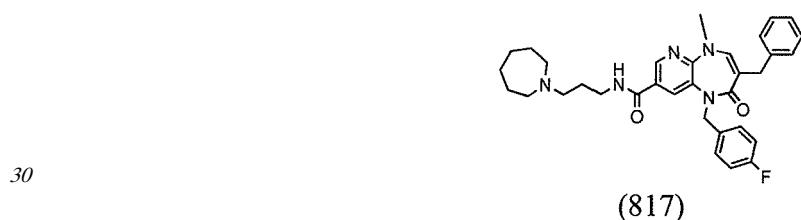
15 или его соль, сольват или физиологически функциональное производное.

В одном варианте осуществления формулы (V), соединения, имеющие структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.1



25



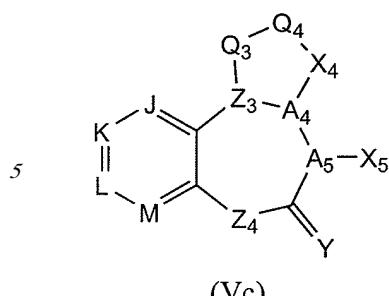
Соединения, перечисленные в Таблице 2.1, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

	<u>Идентификатор</u>	<u>Название согласно IUPAC</u>
	811	2-бензил-5-(4-фторбензил)-3-метил-4-оксо-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]-4,5-дигидро-3Н-1-бензазепин-7-карбоксамид
	813	(7E)-N-[3-(азепан-1-ил)пропил]-7-бензилиден-5-(4-фторбензил)-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пиридо[3,2- <i>b</i> ]азепин-3-карбоксамид
	815	2-бензил-5-(4-фторбензил)-4-оксо-N-[3-(пирролидин-1-ил)пропил]-4,5-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксамид
40	817	N-[3-(азепан-1-ил)пропил]-3-бензил-1-(4-фторбензил)-5-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]диазепин-8-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (V), где  $Z_3$  представляет собой NR<sup>3</sup> или C( $R^3R^4$ ).

45 В одном варианте осуществления формулы (V), где R<sup>3</sup> образует 5-членную кольцевую систему с A<sub>4</sub>-X<sub>4</sub>.

В одном варианте осуществления формулы (V), соединение, имеющее структурную формулу (Vc):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
10 где:

10  $Z_3$ - $Q_3$ ,  $Q_3$ - $Q_4$ ,  $Q_4$ - $X_4$ ,  $A_4$ - $X_4$ ,  $Z_3$ - $A_4$  независимо представляют собой одинарную или двойную связь;

15  $Q_3$ ,  $Q_4$  и  $X_4$  независимо представляют собой S, O, N,  $N(R^{16})$ ,  $C(R^{16})$ ,  $C(R^{16}R^{17})$ ;

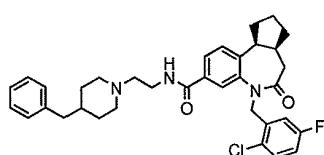
15  $Z_3$  и  $A_4$  независимо представляют собой N, C или CR<sup>18</sup>;

15  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо представляют собой водород, галоген, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил.

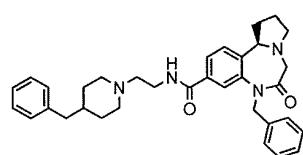
20 В одном варианте осуществления формулы (Vc), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

25

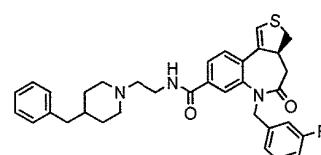
Таблица 2.2



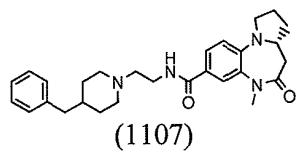
(1101)



(1103)



(1105)



(1107)

30

35

Соединения, перечисленные в Таблице 2.2, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

**Идентификатор**

**Название согласно IUPAC**

40	1101	(7aS,10aS)-N-[2-(4-benzylpiperidin-1-yl)ethyl]-5-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-6-oxo-5,6,7,7a,8,9,10,10a-octahydrobenzo[b]cycllopenta[d]azepin-3-carboxamid
	1103	(11bR)-7-benzyl-N-[2-(4-benzylpiperidin-1-yl)ethyl]-6-oxo-2,3,5,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-9-carboxamid
	1105	(3aS)-N-[2-(4-benzylpiperidin-1-yl)ethyl]-6-(3-fluorobenzyl)-5-oxo-3a,4,5,6-tetrahydro-3H-thieno[3,4-d][1]benzazepin-8-carboxamid
	1107	(7aR)-N-[2-(4-benzylpiperidin-1-yl)ethyl]-5-methyl-6-oxo-6,7,7a,8,9,10-hexahydro-5H-pyrrolo[1,2-a][1,5]benzodiazepin-3-carboxamid

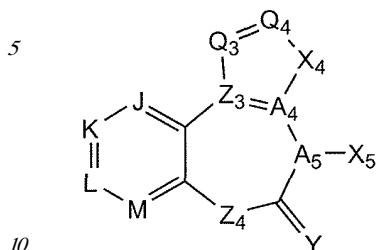
45

В одном варианте осуществления формулы (Vc), где  $Z_3$ - $Q_3$  и  $Q_4$ - $X_4$  представляют собой двойную связь.

В одном варианте осуществления формулы (Vc), где  $Z_3$ - $A_4$ ,  $Q_3$ - $Q_4$  и  $A_4$ - $X_4$

представляют собой одинарную связь.

В одном варианте осуществления формулы (Vc), соединение, имеющее структурную формулу (Vc.1):



(Vc.1)

или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

где:

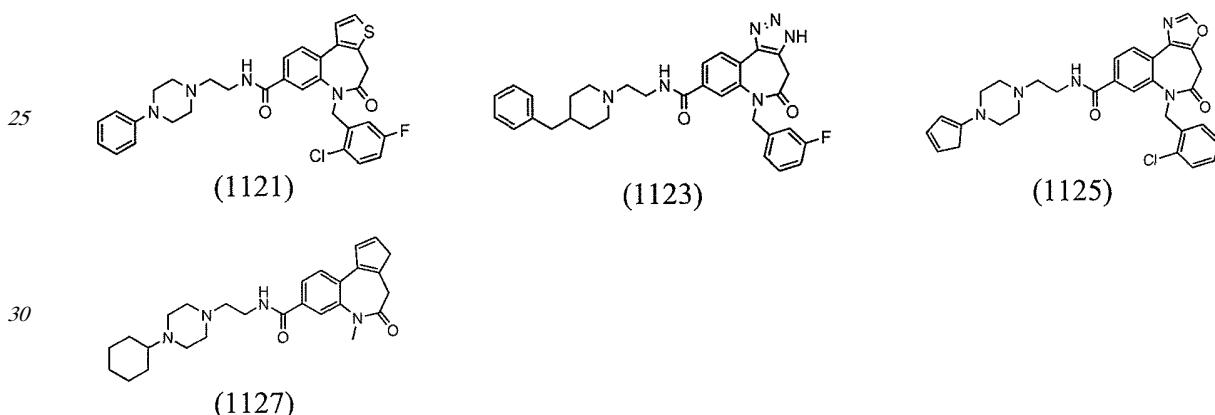
15  $Z_3$  представляет собой C;

$A_4$  представляет собой N или CR<sup>18</sup>;

$X_4$ ,  $Q_3$  и  $Q_4$  независимо представляют собой N или CR<sup>16</sup>.

20 В одном варианте осуществления формулы (Vc.1), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.3

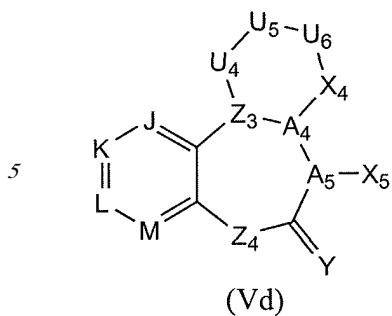


Соединения, перечисленные в Таблице 2.3, можно также представлять их химическими 35 названиями, как следует ниже.

Идентификатор	Название согласно IUPAC
1121	6-(2-хлор-5-фторбензил)-5-оксо-N-[2-(4-фенилпiperазин-1-ил)этил]-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3d][1]бензазепин-8-карбоксамид
1123	N-[2-(4-бензилпiperидин-1-ил)этил]-6-(3-фторбензил)-5-оксо-3,4,5,6-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-d][1]бензазепин-8-карбоксамид
40 1125	6-(2-хлорбензил)-N-[2-{4-(цикlopента-1,3-диен-1-ил)piperазин-1-ил}этил]-5-оксо-5,6-дигидро-4Н-[1,3]оксазоло[5,4d][1]бензазепин-8-карбоксамид
1127	N-[2-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)этил]-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидробензо[b]цикlopента[d]азепин-3-карбоксамид

45 В одном варианте осуществления формулы (V), где  $R^3$  образует 6-членную кольцевую систему с  $A_4$ - $X_4$ .

В одном варианте осуществления формулы (V), соединение, имеющее структурную формулу (Vd):



10 или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

15  $Z_3$ - $U_4$ ,  $U_4$ - $U_5$ ,  $U_5$ - $U_6$ ,  $U_6$ - $X_4$ ,  $A_4$ - $X_4$ ,  $Z_3$ - $A_4$  независимо представляют собой одинарную  
или двойную связь;

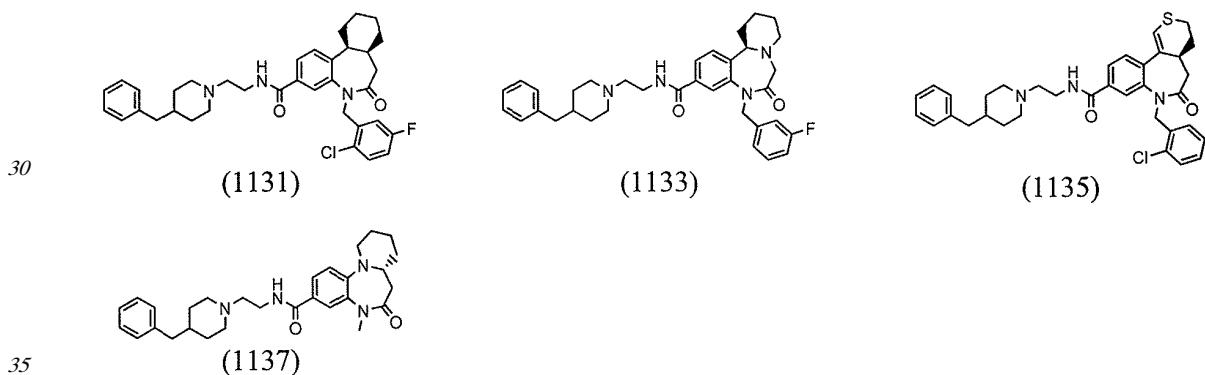
15  $U_4$ ,  $U_5$ ,  $U_6$  и  $X_4$  независимо представляют собой S, O, N, N( $R^{19}$ ), C( $R^{19}$ ), C( $R^{19}R^{20}$ );

15  $Z_3$  и  $A_4$  независимо представляют собой N, C или CR<sup>21</sup>;

20  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  и  $R^{21}$  независимо представляют собой водород, галоген, ацил, замещенный  
ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный  
арилоксикарбонил, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил,  
замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил,  
замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил.

25 В одном варианте осуществления формулы (Vd), соединение, имеющее структуру,  
выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.4



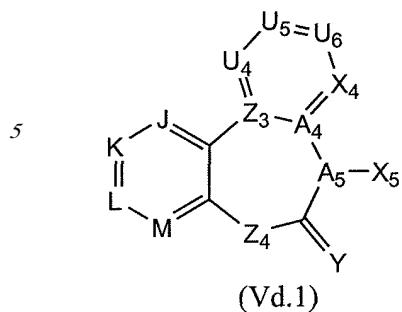
Соединения, перечисленные в Таблице 2.3, можно также представлять их химическими  
названиями, как следует ниже.

	<b>Идентификатор</b>	<b>Название согласно IUPAC</b>
40	1131	(7aS,11aS)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-6-оксо-6,7,7a,8,9,10,11,11a-октагидро-5Н-дibenzo[b,d]азепин-3-карбоксамид
	1133	(12aR)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-5-(3-фторбензил)-6-оксо-5,6,7,9,10,11,12,12a-октагидропиридо[1,2-d][1,4]бензодиазепин-3-карбоксамид
	1135	(4aR)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-7-(2-хлорбензил)-6-оксо-3,4,4a,5,6,7-гексагидротиопирано[4,3-d][1]бензодиазепин-9-карбоксамид
45	1137	(7aR)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,9,10,11-октагидропиридо[1,2-a][1,5]бензодиазепин-3-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (Vd), где  $Z_3$ - $U_4$ ,  $U_4$ - $U_5$ ,  $U_5$ - $U_6$ ,  $U_6$ - $X_4$ ,  
 $A_4$ - $X_4$ ,  $Z_3$ - $A_4$  совместно образуют ароматическую систему.

В одном варианте осуществления формулы (Vd), соединение, имеющее структурную

формулу (Vd.1):



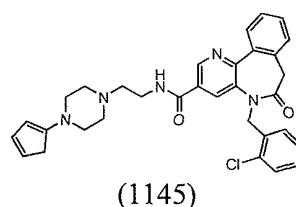
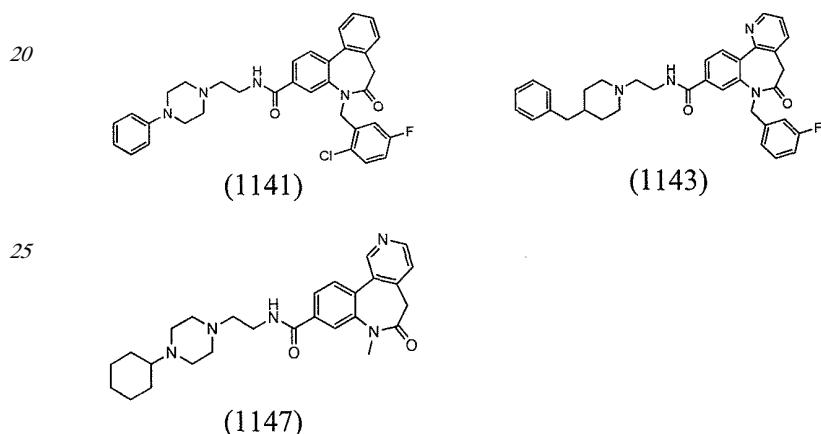
10 или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

Z<sub>3</sub> и A<sub>4</sub> представляют собой С;

15 U<sub>4</sub>, U<sub>5</sub>, U<sub>6</sub> и X<sub>4</sub> независимо представляют собой N или CR<sup>19</sup>.

В одном варианте осуществления формулы (Vd.1), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.5



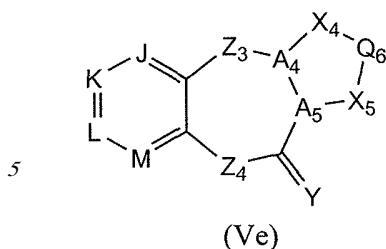
Соединения, перечисленные в Таблице 2.5, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

	<b>Идентификатор</b>	<b>Название согласно IUPAC</b>
35	1141	5-(2-хлор-5-фторбензил)-6-оксо-N-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]-6,7-дигидро-5H-дibenzo[b,d]азепин-3-карбоксамид
	1143	N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-7-(3-фторбензил)-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пиридо[3,2-d][1]бензазепин-9-карбоксамид
	1145	5-(2-хлорбензил)-N-[2-[4-(цикlopента-1,3-диен-1-ил)пиперазин-1-ил]этил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-a][3]бензазепин-3-карбоксамид
40	1147	N-[2-(4-циклогексилпиперазин-1-ил)этил]-7-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пиридо[4,3-d][1]бензазепин-9-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (V), где A<sub>4</sub>-X<sub>4</sub> и A<sub>5</sub>-X<sub>5</sub> образуют 5-членную кольцевую систему.

В одном варианте осуществления формулы (V), соединение, имеющее структурную формулу (Ve):

45



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

10  $A_4$ - $X_4$ ,  $X_4$ - $Q_6$ ,  $Q_6$ - $X_5$ ,  $A_5$ - $X_5$ ,  $A_4$ - $A_5$  независимо представляют собой одинарную или двойную связь;

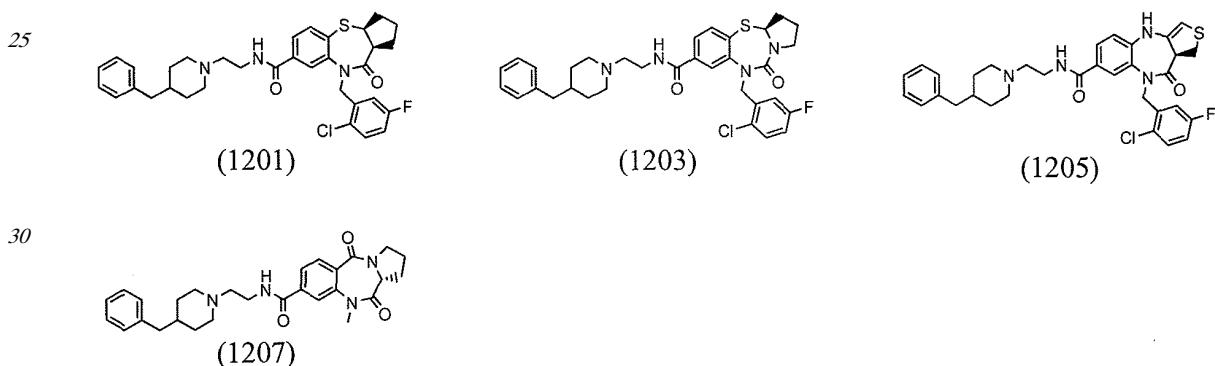
$X_4$ ,  $X_5$  и  $Q_6$  независимо представляют собой S, O, N,  $N(R^{22})$ ,  $C(R^{22})$  или  $C(R^{22}R^{23})$ ;

15  $A_4$  и  $A_5$  независимо представляют собой N, C или  $CR^{24}$ ;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$  независимо представляют собой водород, галоген, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил.

20 В одном варианте осуществления формулы (Ve), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.6



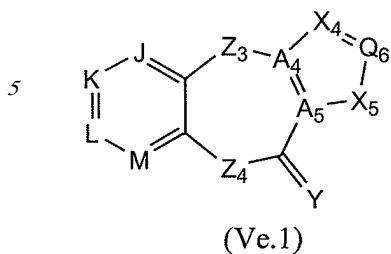
35 Соединения, перечисленные в Таблице 2.6, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

	<u>Идентификатор</u>	<u>Название согласно IUPAC</u>
	1201	(3aS,10aS)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-9-(2-хлор-5-фторбензил)-10-оксо-2,3,3a,9,10,10a-гексагидро-1Н-бензо[b]циклогента[f][1,4]тиазепин-7-карбоксамид
40	1203	(11aS)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-6-(2-хлор-5-фторбензил)-5-оксо-1,2,3,5,6,11a-гексагидропирроло[2,1-b][1,3,5]бензотиадиазепин-8-карбоксамид
	1205	(10aR)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-9-(2-хлор-5-фторбензил)-10-оксо-4,9,10,10a-тетрагидро-1Н-тиено[3,4-b][1,5]бензодиазепин-7-карбоксамид
	1207	(11aR)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-10-метил-5,11-диоксо-2,3,5,10,11,11a-гексагидро-1Н-пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-8-карбоксамид

45 В одном варианте осуществления формулы (Ve), где  $A_4$ - $X_4$  и  $Q_6$ - $X_5$  представляют собой двойную связь.

В одном варианте осуществления формулы (Ve), соединение, где  $A_4$ - $A_5$ ,  $X_4$ - $Q_6$  и  $A_5$ - $X_5$  представляют собой одинарную связь.

В одном варианте осуществления формулы (Ve), соединение, имеющее структурную формулу (Ve.1):



10 или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;  
где:

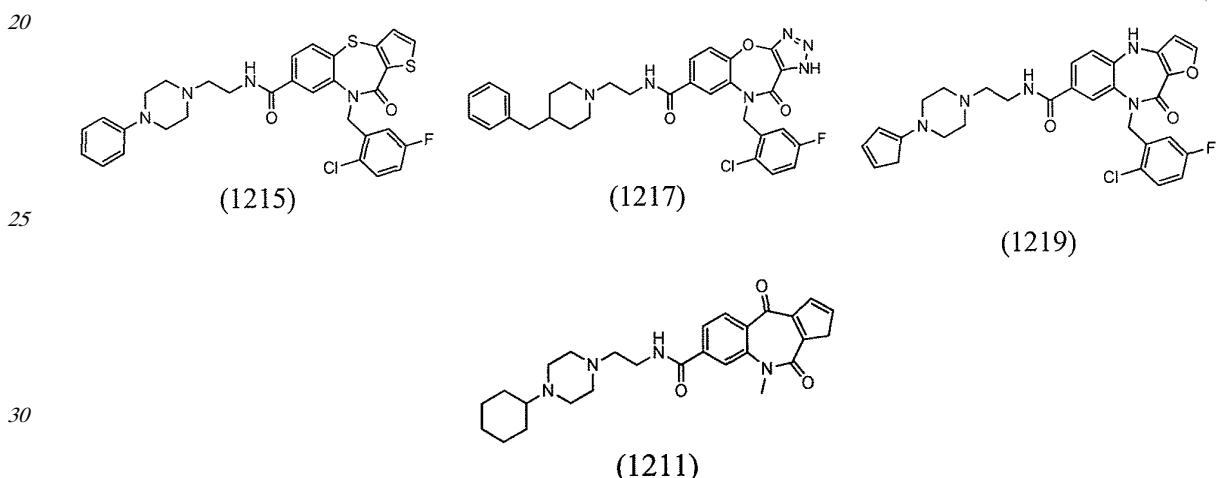
A<sub>4</sub> и A<sub>5</sub> представляют собой С;

X<sub>5</sub> представляет собой S, O, N, NR<sup>24</sup> или CR<sup>24</sup>;

15 X<sub>4</sub> и Q<sub>6</sub> независимо представляют собой N или CR<sup>20</sup>

В одном варианте осуществления формулы (Ve.1), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.7

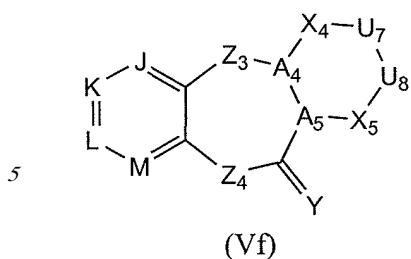


Соединения, перечисленные в Таблице 2.7, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

	Идентификатор	Название согласно IUPAC
35	1215	9-(2-хлор-5-фторбензил)-10-оксо-N-[2-(4-фенилпiperазин-1-ил)этил]-9,10-дигидротиено[3,2-b][1,5]бензотиазепин-7-карбоксамид
	1217	N-[2-(4-бензилпiperидин-1-ил)этил]-9-(2-хлор-5-фторбензил)-10-оксо-9,10-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b][1,5]бензоксазепин-7-карбоксамид
40	1219	9-(2-хлор-5-фторбензил)-N-{2-[4-(цикlopента-1,3-диен-1-ил)piperазин-1-ил]этил}-10-оксо-9,10-дигидро-4Н-фуро[3,2-b][1,5]бензодиазепин-7-карбоксамид
	1221	N-[2-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)этил]-5-метил-4,10-диоксо-3,4,5,10-тетрагидробензо[b]цикlopента[e]азепин-7-карбоксамид

В одном варианте осуществления формулы (V), где A<sub>4</sub>-X<sub>4</sub> и A<sub>5</sub>-X<sub>5</sub> образуют 6-членную кольцевую систему.

45 В одном варианте осуществления формулы (V), соединение, имеющее структурную формулу (Vf):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

где:

<sup>10</sup> А<sub>4</sub>-Х<sub>4</sub>, Х<sub>4</sub>-У<sub>7</sub>, У<sub>7</sub>-У<sub>8</sub>, У<sub>8</sub>-Х<sub>5</sub>, А<sub>5</sub>-Х<sub>5</sub> и А<sub>4</sub>-А<sub>5</sub> независимо представляют собой одинарную или двойную связь;

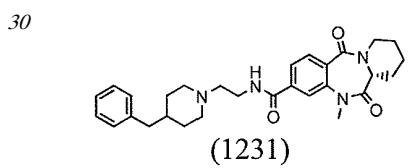
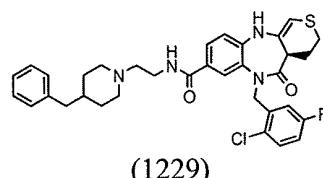
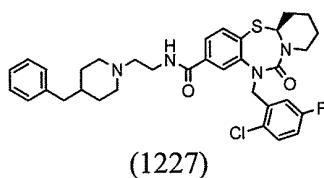
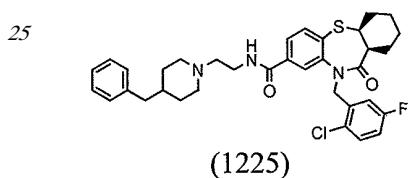
$X_4, U_7, U_8$  и  $X_5$  независимо представляют собой  $S, O, N, N(R^{25}), C(R^{25})$  или  $C(R^{25}R^{26})$ ;

$A_4$  и  $A_5$  независимо представляют собой N, C или CR<sup>27</sup>;

<sup>15</sup>  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  и  $R^{27}$  независимо представляют собой водород, галоген, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил;

В одном варианте осуществления формулы (Vf), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.8

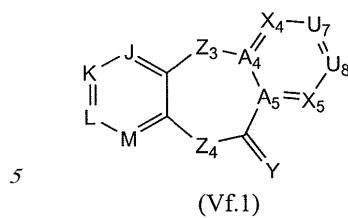


35 Соединения, перечисленные в Таблице 2.8, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

<u>Идентификатор</u>	<u>Название согласно IUPAC</u>
40	<p>1225 (4aS,11aS)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-10-(2-хлор-5-фторбензил)-11-оксо-1,2,3,4,4a,10,11,11a-октагидродибензо[b,f][1,4]тиазепин-8-карбоксамид</p> <p>1227 (11aS)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-6-оксо-5,6,9,10,11,11a-гексагидро-8Н-пиридо[2,1-b][1,3,5]бензотиадиазепин-3-карбоксамид</p> <p>1229 (4aR)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-6-(2-хлор-5-фторбензил)-5-оксо-3,4,4a,5,6,11-гексагидротиопирано[3,4-b][1,5]бензодиазепин-8-карбоксамид</p> <p>1231 (6aR)-N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-5-метил-6,12-диоксо-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидропиридо[2,1-c][1,4]бензодиазепин-3-карбоксамид</p>

45 В одном варианте осуществления формулы (Vf), где  $A_4-X_4, X_4-U_7, U_7-U_8, U_8-X_5, A_5-X_5$  и  $A_4-A_5$  совместно образуют ароматическую систему.

В одном варианте осуществления формулы (Vf), соединение, имеющее структурную формулу (Vf.1):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

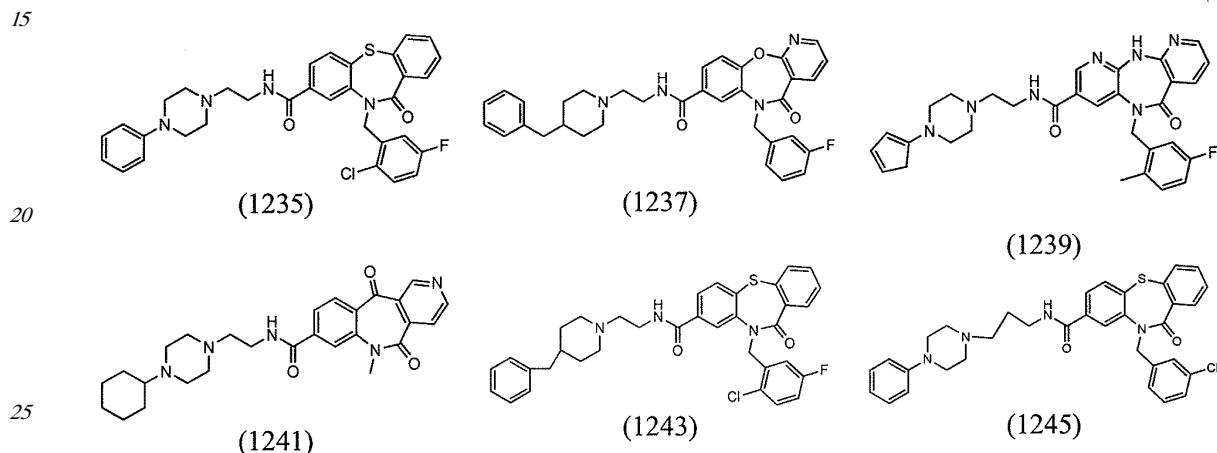
где:

A<sub>4</sub> и A<sub>5</sub> представляют собой С;

10 X<sub>4</sub>, U<sub>7</sub>, U<sub>8</sub> и X<sub>5</sub> независимо представляют собой N или CR<sup>25</sup>.

В одном варианте осуществления формулы (Vf.1), соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

Таблица 2.9

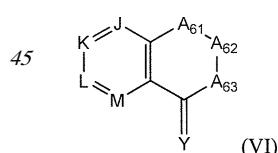


Соединения, перечисленные в Таблице 2.9, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

	<u>Идентификатор</u>	<u>Название согласно IUPAC</u>
30	1235	10-(2-хлор-5-фторбензил)-11-оксо-N-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]тиазепин-8-карбоксамид
	1237	N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-6-(3-фторбензил)-5-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b][1,5]бензоксазепин-8-карбоксамид
	1239	N-[2-[4-(циклогексилпиперазин-1-ил)этил]-5-(5-фтор-2-метилбензил)-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-дипиридо[3,2-b;2',3'-e][1,4]диазепин-3-карбоксамид
35	1241	N-[2-(4-циклогексилпиперазин-1-ил)этил]-6-метил-5,11-диоксо-6,11-дигидро-5Н-пиридо[4,3-c][1]бензазепин-8-карбоксамид
	1243	N-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]-10-(2-хлор-5-фторбензил)-11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]тиазепин-8-карбоксамид
	1245	10-(3-хлорбензил)-11-оксо-N-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропил]-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]тиазепин-8-карбоксамид

40 В одном варианте осуществления формулы (I), где n=3, m=0 и A представляет собой «A<sub>61</sub>-A<sub>62</sub>-A<sub>63</sub>».

В одном варианте осуществления формулы (I), соединение, имеющее структурную формулу (VI):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

где:

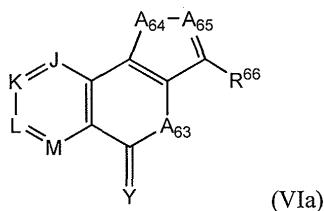
$A_{61}, A_{62}$  и  $A_{63}$  независимо представляют собой C, N, O, S,  $NR^1$ ,  $C=CR^1$  (E- и Z-изомеры),

$C=NR^1$  (E- и Z-изомеры) или  $C(R^1R^2)$ ;

5  $A_{61}-A_{62}$  и  $A_{62}-A_{63}$  независимо представляют собой одинарную или двойную связь.

В одном варианте осуществления формулы (VI), где  $A_{61}$  и  $A_{62}$  представляют собой С и где они вместе с тремя другими атомами образуют 5-членное кольцо.

В одном варианте осуществления формулы (VI), соединение, имеющее структурную формулу (VIa):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

где:

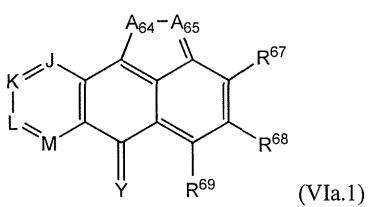
$A_{64}$  представляет собой O или S;

20  $A_{65}$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$R^{66}$  представляет собой водород, алкил или замещенный алкил.

25 В одном варианте осуществления формулы (VIa), где  $A_{63}$  представляет собой C,  $A_{63}$  и  $R^{66}$  вместе с четырьмя другими атомами образуют замещенное 6-членное ароматическое кольцо.

В одном варианте осуществления формулы (VIa), соединение, имеющее структурную формулу (VIa.1):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное;

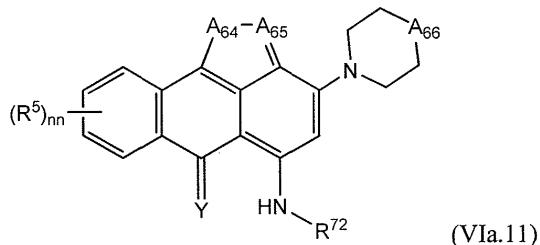
где:

35  $R^{67}$ ,  $R^{68}$  и  $R^{69}$  независимо представляют собой водород, галоген, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил,  $-CONR^{70}R^{71}$ ,  $-NR^{70}R^{71}$ , алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил;

40  $R^{70}$  и  $R^{71}$  независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил или, альтернативно,  $R^{70}$  и  $R^{71}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклогетероалкильное кольцо;

В одном варианте осуществления формулы (VIa.1), где J, K, L и M представляют собой CR<sup>5</sup>, R<sup>68</sup> представляет собой H, R<sup>67</sup> представляет собой замещенное 6-членное циклогетероалкильное кольцо, а R<sup>69</sup> представляет собой -NHR<sup>70</sup>.

5 В одном варианте осуществления формулы (VIa.1), соединение, имеющее структурную формулу (VIa.11):



или его соль, сольват или физиологически функциональное производное; где  
15 nn представляет собой целое число от 0 до 4;

A<sub>66</sub> представляет собой NR<sup>73</sup> или CR<sup>73</sup>R<sup>74</sup>;

20 R<sup>72</sup>, R<sup>73</sup> и R<sup>74</sup> независимо представляют собой водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, замещенную аминогруппу, сульфонил, замещенный сульфонил, ацил, замещенный ацил, алcoxикарбонил, замещенный алcoxикарбонил, арилоксикарбонил, замещенный арилоксикарбонил, -CONR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил;

25 R<sup>75</sup> и R<sup>76</sup> независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил или, альтернативно, R<sup>75</sup> и R<sup>76</sup> вместе с атомом азота, к 30 которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклогетероалкильное кольцо.

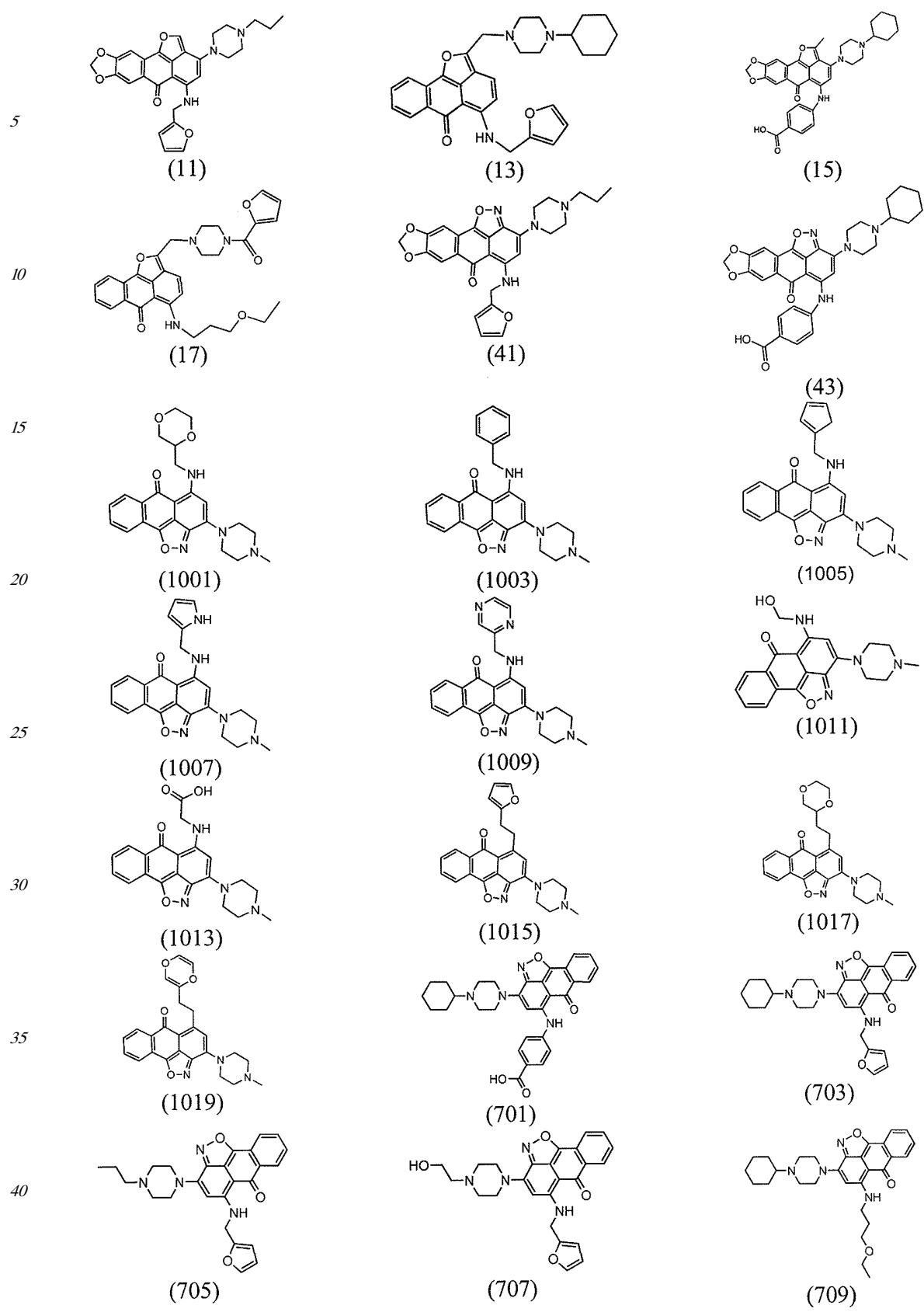
В одном варианте осуществления формулы (VIa.11), соединение, имеющее следующие структуры:

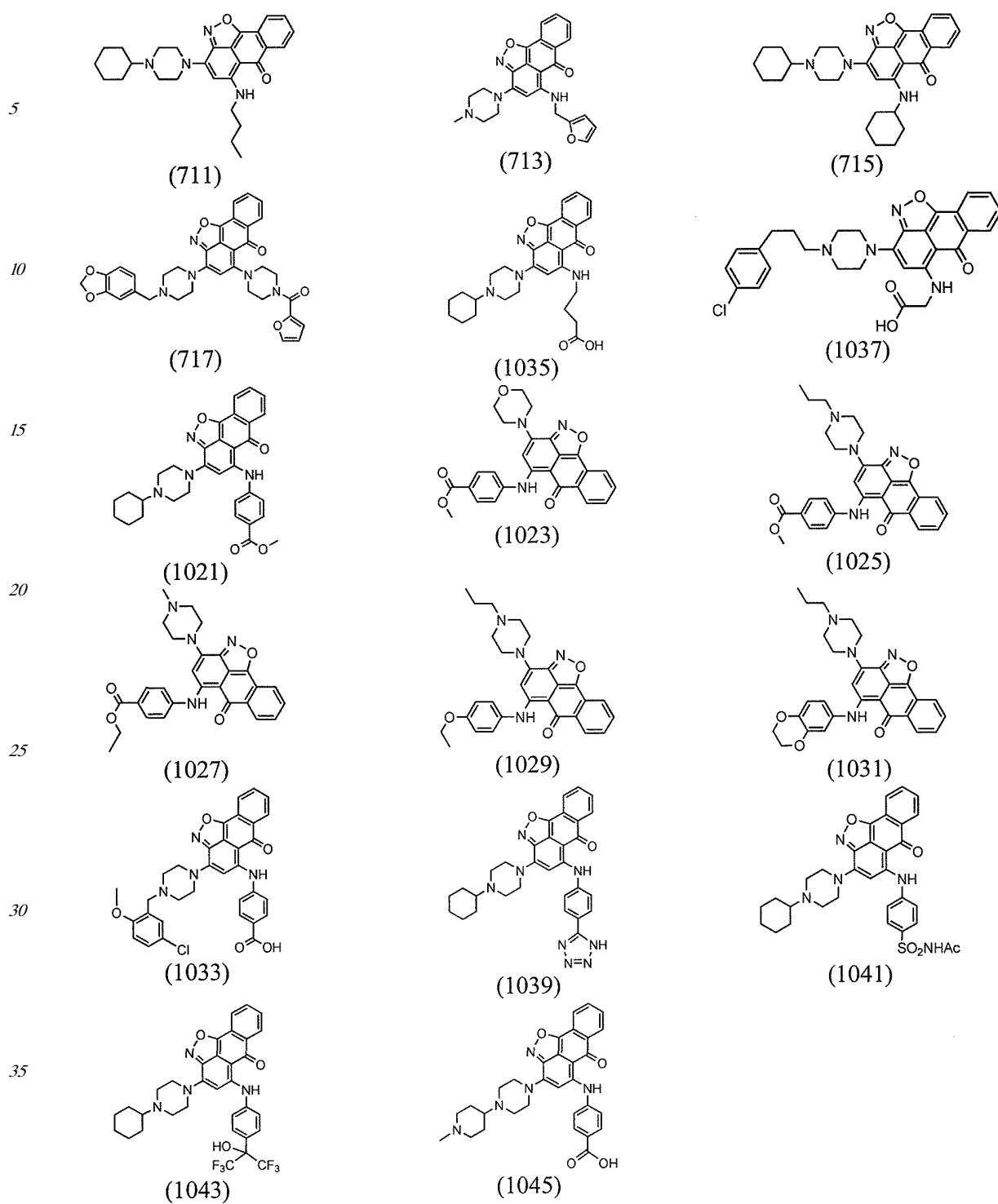
Таблица 3.0

35

40

45





40 Соединения, перечисленные в Таблице 3.0, можно также представлять их химическими названиями, как следует ниже.

Идентификатор	Название согласно IUPAC
45 11	5-[(фуран-2-илметил)амино]-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6Н-фуро[4',3',2':5,10]антра[2,3-д][1,3]диоксол-6-он
13	2-[(4-циклогексилпиперазин-1-ил)метил]-5-[(фуран-2-илметил)амино]-6Н-антра[9,1-бс]фуран-6-он
15	4-[(3-(4-циклогексилпиперазин-1-ил)-2-метил-6-оксо-6Н-фуро[4',3',2':5,10]антра[2,3-д][1,3]диоксол-5-ил)амино]бензойная кислота
17	5-[(3-этоксипропил)амино]-2-[(4-(фуран-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил)метил]-6Н-антра[9,1-бс]фуран-6-он

41	5-[(фуран-2-илметил)амино]-3-(4-пропилпiperазин-1-ил)-6H-[1,3]диоксоло[6,7]антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
43	4-{[3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-6-оксо-6H-[1,3]диоксоло[6,7]антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил]амино} бензойная кислота
5	1001 5-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1003 5-(бензиламино)-3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1005 5-[(цикlopента-1,3-диен-1-илметил)амино]-3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1007 3-(4-метилпiperазин-1-ил)-5-[(1Н-пиррол-2-илметил)амино]-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1009 3-(4-метилпiperазин-1-ил)-5-[(пиразин-2-илметил)амино]-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1011 5-[(гидроксиметил)амино]-3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
10	1013 N-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил]глицин
	1015 5-[2-(фуран-2-ил)этил]-3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1017 5-[2-(1,4-диоксан-2-ил)этил]-3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1019 5-[2-(1,4-диоксин-2-ил)этил]-3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	701 4-{[3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил]амино} бензойная кислота
	703 3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-5-[(фуран-2-илметил)амино]-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	705 5-[(фуран-2-илметил)амино]-3-(4-пропилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
15	707 5-[(фуран-2-илметил)амино]-3-[4-(2-гидроксиэтил)пiperазин-1-ил]-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	709 3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-5-[(3-этоксипропил)амино]-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	711 5-(бутиламино)-3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	713 5-[(фуран-2-илметил)амино]-3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	715 5-(циклогексиламино)-3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
20	717 3-[4-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)пiperазин-1-ил]-5-[4-(фуран-2-илкарбонил)пiperазин-1-ил]-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1021 метил-4-{[3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил]амино}бензоат
	1023 метил-4-{[3-(морфолин-4-ил)-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил]амино}бензоат
	1025 метил-4-{[6-оксо-3-(4-пропилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил]амино}бензоат
	1027 этил-4-{[3-(4-метилпiperазин-1-ил)-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил]амино}бензоат
	1029 5-[(4-этоксифенил)амино]-3-(4-пропилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
25	1031 5-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-иламино)-3-(4-пропилпiperазин-1-ил)-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1033 4-({3-[4-(5-хлор-2-метоксибензил)пiperазин-1-ил]-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил}амино) бензойная кислота
	1035 4-{[3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил]амино}бутановая кислота
	1037 N-(3-[4-[3-(4-хлорфенил)пропил]пiperазин-1-ил]-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил)глицин
30	1039 3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-5-{[4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]амино}-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1041 N-[4-({3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил}амино)фенил]сульфонил]ацетамид
	1043 3-(4-циклогексилпiperазин-1-ил)-5-{[4-(1,1,1,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]амино}-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-6-он
	1045 4-({3-[4-(1-метилпiperидин-4-ил)пiperазин-1-ил]-6-оксо-6H-антра[1,9-cd]изоксазол-5-ил}амино) бензойная кислота

### **5.3 Синтез соединений**

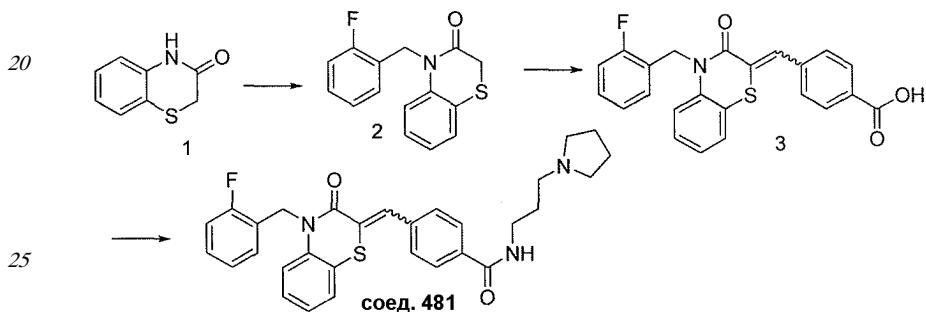
Ниже следующие Схемы и Примеры иллюстрируют несколько способов получения соединений согласно настоящему изобретению. Исходные материалы изготавливают согласно процедурам, известным в данной области техники, или так, как

40 проиллюстрировано в настоящем документе. В настоящем документе использованы следующие аббревиатуры: Me: метил; Et: этил; t-Bu: трет-бутил; Ar: арил; Ph: фенил; Bn: бензил; BuLi: бутиллитий; Piv: пивалоил; Ac: ацетил; THF: тетрагидрофуран; DMSO: диметилсульфоксид; EDC: N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид; Boc: трет-бутилоксикарбонил; Et<sub>3</sub>N: триэтиламин; DCM: дихлорметан; DCE: дихлорэтан; DME: 45 диметоксистан; DBA: диэтиламин; DAST: трифторид диэтиламиносеры; EtMgBr: этилмагнийбромид; BSA: бычий сывороточный альбумин; TFA: трифторуксусная кислота; DMF: N,N-диметилформамид; SOCl<sub>2</sub>: тионилхлорид; CDI: карбонилдииimidазол; rt (комн.т): комнатная температура; HPLC (ВЭЖХ): высокоэффективная жидкостная

хроматография; TLC (ТСХ): тонкослойная хроматография. Соединения, описанные в настоящем документе, можно получать разнообразными способами, известными квалифицированному специалисту в данной области техники.

Процедуры синтеза соединений согласно настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, могут включать в себя одну или более стадий помещения и снятия защиты (например, образования и удаления ацетальных групп). Кроме того, процедуры синтеза, раскрытие которых ниже, могут включать в себя разнообразные операции очистки, такие как колоночная хроматография, фланш-хроматография, тонкослойная хроматография (TLC), перекристаллизация, перегонка, жидкостная хроматография 10 высокого давления (HPLC) и т.п. Можно также применять разнообразные способы, хорошо известные в химии, для идентификации и количественного определения продуктов химических реакций, такие как протонный и  $^{13}\text{C}$ -ядерный магнитный резонанс ( $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР), инфракрасная и ультрафиолетовая спектроскопия (ИК и УФ), 15 рентгеновская кристаллография, элементный анализ (ЭА), HPLC и масс-спектрометрия (MS). В химии также хорошо известны способы установки и снятия защиты, очистки, идентификации и количественного определения.

Схема 1. Примеры общей схемы реакций для формулы IVd (соединение 481)



4-(2-фторбензил)-2Н-бензо[b][1,4]тиазин-3(4Н)-он (2)

К смеси 2Н-бензо[b][1,4]тиазин-3(4Н)-она (1,0 г, 6,1 ммоль) и 1-(бромметил)-2-фторбензола (0,76 мл, 1,05 экв) в DMF (10 мл) добавляли t-BuOK (0,75 г) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 ночи. Добавляли воду, и твердое вещество, полученное в результате этого, отфильтровывали, ополаскивали водой и сушили в вакууме, получая 4-(2-фторбензил)-2Н-бензо[b][1,4]тиазин-3(4Н)-он (1,51 г, 91%).

4-((Z)-4-(2-фторбензил)-3,4-дигидро-3-оксобензо[b][1,4]тиазин-2-илиден)метил)бензойная кислота (3)

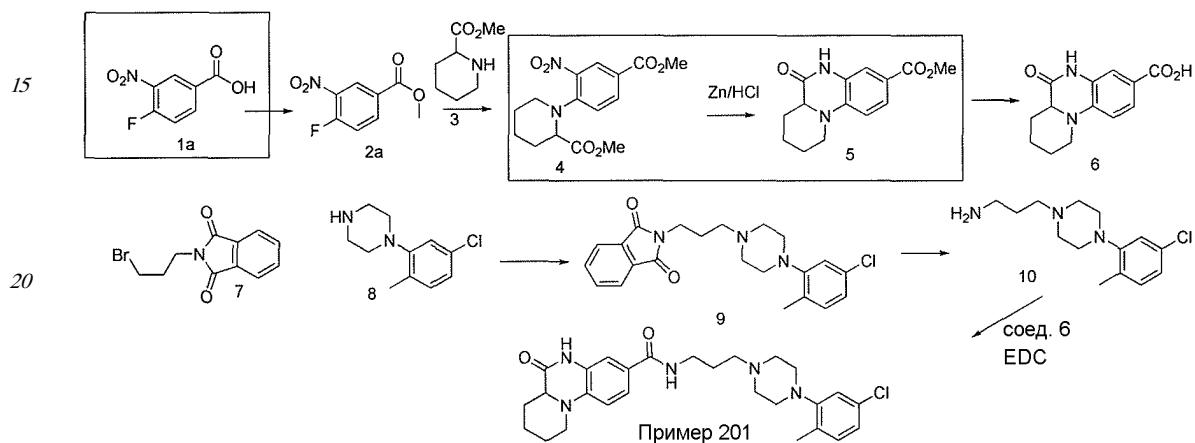
4-(2-фторбензил)-2Н-бензо[b][1,4]тиазин-3(4Н)-он (1 г, 3,66 ммоль) и метил-4-формилбензоат (1,2 г) растворяли в THF (20 мл) и к раствору добавляли NaOEt (1 г). Реакционный раствор нагревали при 70°C в течение ночи и, чтобы погасить реакцию, добавляли водную HCl (5%, 10 мл). Смесь дважды экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли в вакууме, получая 4-((Z)-4-(2-фторбензил)-3,4-дигидро-3-оксобензо[b][1,4]тиазин-2-илиден)метил)бензойную кислоту (1,13 г, 71%).

4-((Z)-4-(2-фторбензил)-3,4-дигидро-3-оксобензо[b][1,4]тиазин-2-илиден)метил)-N-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)бензамил (соединение 481)

К раствору 4-((Z)-4-(2-фторбензил)-3,4-дигидро-3-оксобензо[b][1,4]тиазин-2-илиден)метил)бензойной кислоты (704 мг, 1,74 ммоль) и DMF (2 капли) в метиленхлориде (10 мл) по каплям добавляли (COCl)<sub>2</sub> (0,23 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и растворитель выпаривали, получая хлорангидрид

кислоты. К другому раствору 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-амина (267 мг) и DIPEA (0,3 мл) в метиленхлориде (10 мл) добавляли вышеуказанный хлорангидрид кислоты в метиленхлориде (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Раствор промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), водой (50 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования остаток очищали посредством хроматографии (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 5:1), получая 4-((Z)-(4-(2-фторбензил)-3,4-дигидро-3-оксобензо[b][1,4]тиазин-2-илиден)метил)-N-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)бензамид (797 мг, 89%). <sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD), м.д.: 7,94 (д, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,36-7,25 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,12-7,02 (м, 4H), 5,44 (с, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,14 (т, 2H), 2,15-1,98 (м, 6H). LCMS (ESI+) M/z: 516 (M+H)

**Схема 2. Примеры общей схемы реакций для формулы IVb (соединение 289)**



**Метил-1-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)пиперидин-2-карбоксилат (4)**

К смеси метил-4-фтор-3-нитробензоата (6,46 г, 32,5 ммоль) и метилпиперидин-2-карбоксилата (5,57 г, 1,2 экв) в DMF (80 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,7 г). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток перекристаллизовывали со смесью EtOAc/гексан, получая метил-1-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)пиперидин-2-карбоксилат (9,4 г, 90%).

**Метил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-6-оксо-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксилат (5)**

Метил-1-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)пиперидин-2-карбоксилат (1,3 г, 4,0 ммоль) растворяли в EtOAc (20 мл) с 1 н HCl (20 мл) и к раствору добавляли цинк (0,80 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли, получая метил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-6-оксо-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксилат (0,92 г, 88%).

**6,6a,7,8,9,10-гексагидро-6-оксо-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоновая кислота (6)**

Метил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-6-оксо-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксилат (0,762 г, 0,29 ммоль) и LiOH (0,25 г) суспендировали в MeOH (5 мл), THF (5 мл) и воде (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали почти досуха и добавляли 2 н HCl, доводя pH примерно до 2. Твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая 6,6a,7,8,9,10-гексагидро-6-оксо-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,72 г, 100%).

2-(3-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (9)

Смесь 2-(3-бромпропил)изоиндолин-1,3-диона (2,68 г, 10 ммоль) и NaI (20 ммоль) в ацетоне кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, затем к ней добавляли 1-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин (2,11 г, 10,0 ммоль). Кипячение с обратным

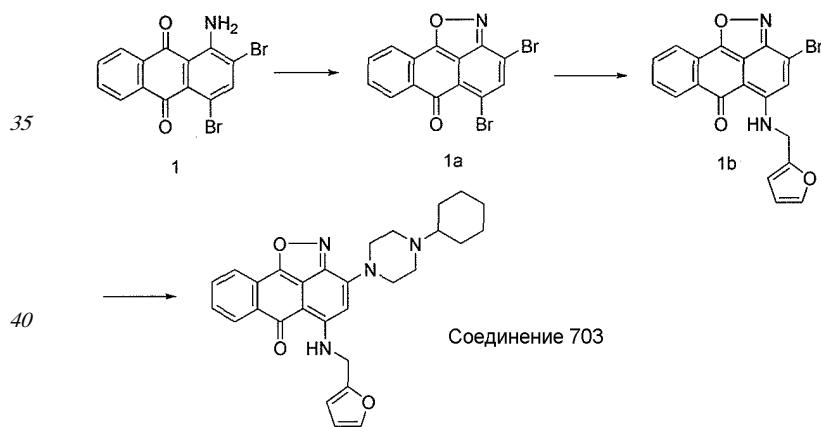
холодильником продолжали в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из ацетона, получая соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (3,21 г, 81%).

3-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-амин (10)

Раствор 2-(3-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона (397 мг, 1,0 ммоль) и моногидрата гидразина (52 мг, 1,04 ммоль) в этаноле (5 мл) нагревали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, твердое вещество отфильтровывали и фильтрат выпаривали, получая соединение, указанное в заголовке, которое применяли без дальнейшей очистки.

(6aS/R)-N-{3-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид (соединение 201)

К раствору 6,6a,7,8,9,10-гексагидро-6-оксо-5Н-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,80 ммоль), 3-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-амина (1,0 ммоль), DMAP (10 мг) и DIPEA (0,30 мл) в DMF (5 мл) добавляли EDC (0,377 г, 2,0 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и добавляли EtOAc (60 мл). Органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл), водой (10 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования остаток очищали посредством колоночной хроматографии с 0-10% метанола в дихлорметане, получая N-(3-(4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)пропил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-6-оксо-5Н-пиридо[1,2-а]хиноксалин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (6,28 г, 78%). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), м.д.: 10,48 (с, 1H), 8,27 (т, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,83 (д, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,57 (дд, 1H), 3,26 (кв., 2H), 2,84 (м, 4H), 2,73 (дт, 1H), 2,40 (т, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,00 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,69 (м, 3H), 1,52-1,33 (м, 3H). MS (ESI+) M/z: 496, 498 (M+H).

**Схема 3. Пример общей схемы реакций для соединения 703 формулы VI**

Синтез соединения 703 проводили следующим образом: В течение 20 минут при 30-40°C к 5,2 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> добавляли NaNO<sub>2</sub> (0,57 г, 8,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем к раствору добавляли 2,9 г соединения 1 и раствор перемешивали в течение 4 часов при 50-55°C. Раствор, полученный в результате этого, выливали в дробленый лед (50 г) и отфильтровывали желтый осадок, который

промывали ледяной водой (50 мл), затем смесью этанол-эфир (1:1, 150 мл). Влажный осадок, собранный на фильтре, добавляли к раствору NaN<sub>3</sub> (0,78 г, 12 ммоль) в 100 мл воды и перемешивали в течение 30 минут. Продукт отфильтровывали, промывали 100 мл воды, затем 50 мл смеси ацетона с водой (9:1). Продукт суспендировали в 30 мл толуола и нагревали при 70°C в течение 8 часов. Затем отфильтровывали суспендированное вещество, промывали 50 мл метанола и сушили, получая твердое вещество желтого цвета.

<sup>5</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub> и DMSO-d6), м.д.: 10,31 (шир.т, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,06 (д, 1H),

<sup>10</sup> 7,63 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,75 (д, 2H), 3,94 (м, 4H), 2,59 (м, 4H), 2,38 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 0,89 (т, 3H).

**Примеры спектральной информации для других соединений**

Соединение 205: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub> и DMSO-d6), м.д.: 7,87 (д, 1H), 7,69 (с, 1H),

<sup>15</sup> 7,66 (дд, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,20 (м, 3H), 7,13-6,96 (м, 7H), 4,50 (с, 2H) 3,94 (с, 3H), 3,18 (кв., 2H), 2,83 (м, 2H), 2,49 (т, 2H), 2,26 (м, 2H), 1,80-1,11 (м, 9H).

Соединение 207: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub> и DMSO-d6), м.д.: 8,00 (шир.с, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,32-6,94 (м, 8H), 5,32 (с, 2H), 3,33 (кв., 2H), 2,55 (т, 2H), 2,43 (м, 4H), 1,45-1,25 (м, 8H), 0,82 (т, 6H).

<sup>20</sup> Соединение 209: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub> и DMSO-d6), м.д.: 77,95 (шир.с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55 (д, 1H) 7,43 (т, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,22-7,14 (м, 3H), 7,10-6,95 (м, 5H), 4,52 (с, 2H), 3,14 (кв., 2H), 2,80 (м, 2H), 2,47 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,43 (м, 1H), 1,18 (м, 2H).

<sup>25</sup> Соединение 211: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6), м.д.: 8,23 (т, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,42 (м, 3H), 7,34 (м, 3H), 7,26 (д, 1H), 7,01 (т, 2H), 5,40 (с, 2H), 3,23 (кв., 2H), 2,40 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,75-1,50 (м, 7H), 1,20-1,00 (м, 5H).

<sup>30</sup> Соединение 213: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub> и DMSO-d6), м.д.: 8,31 (шир.с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,50-7,25 (м, 5H), 7,21-6,95 (м, 9H), 5,37 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,70-1,35 (м, 5H), 1,19 (м, 2H).

<sup>35</sup> Соединение 215: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6), м.д.: 8,29 (шир.с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,30 (м, 7,33 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,10-6,93 (м, 3H), 5,33 (с, 2H), 3,18 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,69 (м, 4H), 1,57 (м, 3H), 1,20-1,00 (м, 5H).

<sup>40</sup> Соединение 217: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub> и DMSO-d6), м.д.: 7,95 (т, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 7,12-6,98 (м, 5H), 4,54 (с, 2H), 3,17 (кв., 2H), 2,81 (м, 2H), 2,47 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,45 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).

Соединение 219: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6), м.д.: 8,06 (шир.с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,44 (м, 3H), 7,35 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,32 (м, 2H), 2,65 (м, 6H), 2,31 (с, 3H), 1,55 (м, 8H).

<sup>45</sup> Соединение 701: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6), м.д.: 10,16 (шир.с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 3,79 (м, 4H), 3,54 (м, 6H), 2,69 (м, 4H), 2,31 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,61 (м, 4H), 1,62 (м, 1H), 1,20 (м, 8H).

Соединение 709: <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub> и DMSO-d6), м.д.: 10,31 (шир.т, 1H), 8,45 (д,

1H), 8,06 (д, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,74 (д, 2H), 3,94 (м, 4H), 2,73 (м, 4H), 2,31 (м, 1H), 1,81 (м, 4H), 1,62 (м, 1H), 1,15 (м, 5H).

Соединение 705:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CCl}_4$  и  $\text{DMSO-d}6$ ), м.д.: 10,31 (шир.т, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,78 (д, 2H), 3,94 (м, 4H), 3,84 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 2,67 (м, 4H), 2,52 (м, 2H).

Соединение 707:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDC13}$ ), м.д.: 11,92 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,14 (м, 3H), 7,76 (т, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,47 (д, 2H), 6,40 (с, 1H), 3,94 (м, 7H), 2,78 (м, 4H), 2,32 (м, 1H), 1,90 (м, 4H), 1,69 (м, 1H), 1,23 (м, 5H).

Соединение 711:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}6$ ), м.д.: 10,14 (т, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,89 (т, 1H), 7,83 (т, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,95 (м, 4H), 3,56 (м, 2H), 2,70 (м, 4H), 2,31 (м, 1H), 2,85-2,40 (м, 9H), 1,24 (м, 4H), 1,10 (м, 1H), 0,97 (т, 3H).

Соединение 1021:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CCl}_4$  и  $\text{DMSO-d}6$ ), м.д.: 11,70 (шир.с, 1H), 10,38 (д, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,64 (м, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,38 (т, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,11 (м, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,14 (м, 2H).

Соединение 1033:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}6$ ), м.д.: 11,85 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,79 (т, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,92 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,62 (м, 4H).

Соединение 1035:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}6$ ), м.д.: 10,16 (с, 1H), 8,42 (м, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,01 (м, 4H), 3,58 (м, 2H), 2,79 (м, 5H), 2,37 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 6H), 1,63 (м, 1H), 1,28 (м, 4H), 1,10 (м, 1H).

Соединение 1243:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CCl}_4$  и  $\text{DMSO-d}6$ ), м.д.: 8,11 (шир.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 4H), 6,94 (дт, 1H), 5,72 (д, 1H), 5,00 (д, 1H), 3,31 (кв., 2H), 2,82 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 2,35 (т, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,47 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).

### 5.3 Биологические активности

Ингибиование испытуемыми соединениями, исследованное в радиометрическом тесте со смешанными мицеллами: В конечном реакционном объеме 25 мкл, TrkA (чел.) (3 нМ) инкубируют с буфером киназной реакции (20 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1 мМ EGTA, 0,02% Br<sup>ij</sup> 35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 2 мМ DTT, 1% DMSO), 0,2

мг/мл субстрата поли-EY (4:1), 2 нМ  $\text{MnCl}_2$  и [ $^{33}\text{P}$ -ATP] (удельная активность прибл. 500 просчитанных импульсов в минуту на пмоль, концентрация по потребности).

Реакцию запускали, добавляя смесь MgATP. После инкубации в течение, по меньшей мере, 40 минут при комнатной температуре, реакцию останавливали, добавляя 5 мкл 3%-ного раствора фосфорной кислоты. Затем 10 мкл реакционной смеси наносили на Filtermat P30, три раза по 5 минут промывали в 75 мМ фосфорной кислоте и один раз в метаноле, затем сушили и просчитывали в сцинтилляционном счетчике. TrkA - рекомбинантный человеческий цитоплазматический домен (аминокислоты 441-796) с олигогистидиновым фрагментом, экспрессированный в клетках насекомого.

Активированный *in vitro* посредством аутофосфорилирования. Мол. м. - 42,8 кД.

Субстраты для киназ: поли(EY) для TrkA - поли(EY) (4:1) с 2 мМ  $\text{MnCl}_2$ , средняя мол. м. - 16 кД. Стандартные условия (если не указано иначе): 30 нМ TrkA, 0,2 мг/мл поли

(EY)+2 мМ MnCl<sub>2</sub> и 10 мкМ ([ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]) АТР. Применяя сходные условия анализа с другими киназами рекомбинантного человеческого цитоплазматического домена, можно так же измерять активности других киназ.

Активность соединения, которое можно применять согласно настоящему изобретению в качестве антагониста киназы TrkA, можно определять посредством этих тестов. В частности, соединения согласно настоящему изобретению из вышеуказанных примеров, включая таблицы 1.1-3.0, в вышеуказанных тестах обычно имели антагонизирующую активность в отношении активности киназы TrkA со значением IC<sub>50</sub>, не превосходящим примерно 25 мкМ. Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению в вышеуказанных тестах имели антагонизирующую активность в отношении активности киназы TrkA со значением IC<sub>50</sub>, не превосходящим примерно 2,5 мкМ. Более предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению в вышеуказанных тестах имели антагонизирующую активность в отношении активности киназы TrkA со значением IC<sub>50</sub>, не превосходящим примерно 0,25 мкМ. Намного более предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению в вышеуказанных тестах имели антагонизирующую активность в отношении активности киназы TrkA со значением IC<sub>50</sub>, не превосходящим примерно 0,1 мкМ. Например, Соединение A согласно настоящему изобретению (т.е. соединение 201) имеет IC<sub>50</sub>, равную 0,085 мкМ; Соединение B согласно настоящему изобретению имеет IC<sub>50</sub>, равную 0,007 мкМ, и имеет значения IC<sub>50</sub>, превышающие примерно 10 мкМ, в качестве антагониста, например, следующих структурно родственных протеинкиназ: TrkB, TrkC, ABL1, AKT1, ALK5/TGFB-R1, ARAF, AXL, BMX, BTK, CDK1/циклинB, CDK2/циклинA, CDK2/циклинE, с-MET, с-Src, EPHA1, FES/FPS, FGFR1, FGR, FLT1, FLT3 (CD), FMS, FYN, IGF-1R, IR, ITK, JAK3, JNK3, LCK, LYN, MEK1, MEK2, MLK1/MAP3K9, MUSK, P38a/MAPK14, P38b/MAPK11, PDGFRa, PDGFRb, РКА, РКС-альфа, РКС-бета-I, РКС-бета-II, РКС-дельта, РКС-эпсилон, РКС-эта, РКС-гамма, РКС-йота, РКС-мю/PKD1, РКС-тета, РКС-дзета, PKD2/PRKD2, PKG1a, PKG1b, RAF1, RET, TEC, TGFbR2, TIE2/TEK, VEGFR2/KDR, VEGFR3/FLT4 (в дупликатах, с использованием в качестве соединений положительного контроля таких ингибиторов всей группы киназ, как стауроспорин или K-252a). Такой результат показывает собственную активность применяемых соединений как изоформно-избирательную антагонистическую активность в отношении активности киназы TrkA.

Ингибирующий эффект испытуемых соединений, исследованный в функциональном тесте с живыми целыми клетками: Имеется несколько способов измерения активации полноразмерной TrkA, стимулированной ее естественным лигандом или агонистом NGF в живых клетках. Например, методики профилирования PathHunter, которые предлагает DiscoveRx (Fremont, CA). Технология PathHunter представляет собой адаптацию процедуры комплементации фрагментов ферментов, предоставляющую новый универсально-функциональный аналитический формат для детектирования межбелковых взаимодействий, проводимого на клетках.

В этом клеточно-аналитическом подходе, использующем клетки U2OS, малый пептидный эпитоп (РК) рекомбинантно экспрессируют на внутриклеточном С-конце человеческой полноразмерной TrkA. Эту конструкцию соэкспрессируют с большей последовательностью, называемой ферментным акцептором (EA), которую присоединяют к цитоплазматическому белку SHC1, который будет внутриклеточно взаимодействовать с TrkA. NGF-индуцированная активация рецептора TrkA вызывает гомо- или гетеродимеризацию TrkA, результатом чего является перекрестное

фосфорилирование. Затем составной белок SHC1-ЕА связывается с фосфорилированным рецептором TrkA, стимулируя комплементацию РК и фрагмента ЕА. Это взаимодействие генерирует активный фермент бета-галактозидазу, которую детектируют, используя хемилюминисцентный субстрат.

5 В этих функциональных тестах на клеточной основе соединение С согласно настоящему изобретению ингибирует NGF-стимулированную активацию TrkA при низкой наномолярной концентрации (клеточная  $IC_{50}=0,047$  мкМ, среднее по трем измерениям), не оказывая при этом практически никакого эффекта ни на BDNF-  
10 стимулированную активацию TrkB, ни на NT3-стимулированную активацию TrkC (в обоих случаях  $IC_{50}>10$  мкМ - по трем измерениям, с использованием в качестве соединений положительного контроля таких ингибиторов всей группы киназ, как стауроспорин или K-252a, с агонистом внутреннего контроля и соединением отрицательного контроля).

15 Характер ингибирования относительно АТР. Определения активности киназы TrkA проводили при комнатной температуре. В смесь фермента с субстратом добавляли испытуемые соединения в четырех концентрациях (0, 0,037, 0,11 и 0,33 мкМ), обрабатывали ультразвуком и инкубировали в течение 40 мин для уравновешивания всех соединений и связывания с ферментом. Затем для запуска реакции добавляли различные концентрации АТР (10, 100, 200, 350 и 500 мкМ АТР с 0,2 мг/мл поли(EY)).  
20 Активность регистрировали каждые 5-15 мин для мониторинга протекания реакции во времени. Такой кинетический анализ показывает, что соединение D, например, ингибирует TrkA неконкурентно в отношении АТР: график Лайнуивера-Берка в двойных обратных координатах показывает различия  $V_{max}$ , но неизменную  $K_M$  для четырех концентраций.  
25

30 Характер ингибирования относительно субстрата. Определение активности киназы проводили так же, как и при исследовании с АТР. В смесь фермента с субстратом добавляли испытуемые соединения в четырех концентрациях (0, 0,037, 0,11 и 0,33 мкМ), обрабатывали ультразвуком и инкубировали в течение 40 мин для уравновешивания всех соединений и связывания с ферментом. Затем для запуска реакции добавляли 10 мкМ АТР и различные концентрации субстрата (0,02, 0,05, 0,1, 0,2 и 0,5 мг/мл поли(EY)).  
35 Активность регистрировали каждые 5-15 мин для мониторинга протекания реакции во времени. Такой кинетический анализ показывает, что соединение D, например, ингибирует TrkA неконкурентно в отношении субстрата: график Лайнуивера-Берка в двойных обратных координатах показывает различия  $V_{max}$ , но неизменную  $K_M$  для четырех концентраций.

40 Модель невропатической боли при хронической компрессионной травме (CCI) у крыс. Модель CCI является одной из наиболее часто применяемых моделей мононевропатической боли, которую впервые подробно описали Bennett и Xie (Bennett GJ, Xie YK. Pain. 1988; 33 (1): 87-107). Она имитирует важные клинические симптомы хронической боли, такие как механическая аллодиния и термическая гипералгезия. Хроническую компрессионную травму седалищного нерва создавали наложением четырех слабых лигатур вокруг левого седалищного нерва по методу Bennett и Xie. Результатом этой процедуры была тактильная аллодиния в левой задней конечности.  
45 Для определения нижнего механического (тактильного) порога, необходимого для того, чтобы вызвать рефлекс отдергивания задней лапы у крысы, использовали калиброванные нити фон Фрея. Крысам давали возможность акклиматизироваться в проволочных сетчатых клетках в течение 15-20 мин перед тестом по фон Фрею.

Используя нити фон Фрея, перед CCI оценивали порог отдергивания лапы (PWT) (предоперационный базальный уровень в нулевой день). Перед введением лекарственного средства в 14-й день для каждой крысы регистрировали базальный уровень перед введением дозы. В исследование включали только крыс без признаков 5 двигательной дисфункции (например, волочения лап или падений) и с PWT ниже 4 г. Использовали крыс с CCI, не получавших никаких лекарственных средств (n=4-6 животных в группе). Средой для перорального введения был раствор 0,5% СМС-На и 0,1% Tween 80 в дистиллированной воде. Габапентин, использованный в качестве положительного контроля, растворяли в этой среде и вводили перорально в дозе 100 10 мг/кг (через желудочный зонд). Испытуемое соединение суспендировали в том же растворителе и вводили перорально в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг. За 2 часа перед проведением оценки PWT каждой крысе с CCI вводили испытуемое соединение, габапентин или контрольный растворитель.

Результаты показали, что пероральное введение, например, соединения D согласно 15 настоящему изобретению дозозависимым образом значительно уменьшало механическую аллодинию у крыс с CCI в модели невропатической боли. Кроме того, при одной и той же пероральной дозе 100 мг/кг, соединение D является примерно на 98% более эффективным в подавлении механической аллодинии при невропатической боли, обусловленной CCI, чем габапентин, который в настоящее время считают 20 стандартным препаратом для лечения невропатической боли, причем даже пероральная доза соединения D, равная 50 мг/кг, примерно на 28% эффективнее пероральной дозы габапентина, равной 100 мг/кг. Следует отметить, что крысы с CCI, которым вводили габапентин, показывали сонливость или отсутствие моторной координации, что согласуется в известным побочными эффектом габапентина. Однако при введении 25 крысам с CCI соединения D никакого такого эффекта или других отклонений от нормы не наблюдали. Более того, нет никакого статистически достоверного различия эффектов против аллодинии, измеренных в 14-й и 20-й день в одной и той же группе крыс с CCI, которым вводили одну и ту же однократную пероральную дозу соединения D, равную 100 мг/кг, что указывает на отсутствие проблемы привыкания.

30 Модель мононевропатической боли с лигатурой спинального нерва (SNL) у крыс. Хирургическая процедура будет проведена по способу, который впервые описали Kim и Chung (Kim SH, Chung JM. Pain. 1992; 50 (3): 355-63.). Результатом этой процедуры будет тактильная аллодиния в левой задней лапе. В исследование будут включены 35 только крысы без признаков двигательной дисфункции (например, волочения лап или падений) и с PWT ниже 4 г. Зависимость эффектов против аллодинии от дозы испытуемого соединения: в 14-й день после операции крысы через желудочный зонд получат испытуемое соединение в одной из четырех доз, растворитель или положительный контроль, и калиброванными нитями фон Фрея будут определены значения PWT в нулевой момент (непосредственно перед введением дозы - базальный 40 уровень перед введением дозы) и спустя 0,5, 1, 2, 4 и 6 часов. Эффекты привыкания: спустя 6 дней после теста, проведенного в 14-й день, т.е. в 20-й день после операции, процедура 14-го дня будет повторена с той же группой крыс с SNL, получавших такую же (эффективную) дозу, что и в 14-й день. Результаты эффектов против аллодинии, производимых испытуемым соединением в тестах 14-го и 20-го дня, будут сравниваться 45 для выявления любых эффектов привыкания животных к испытуемому соединению. Эффекты против аллодинии, производимые при повторном введении испытуемого соединения: Введение испытуемого соединения будет начато на 7-й день после операции, один раз в день, и продолжено в течение 7 дней. Один раз в день, через 2 часа после

введения дозы, калиброванными нитями фон Фрея будет определяться PWT. После 7 дней введения препарата, измерения, проводимые через день, будут продолжены еще в течение 7 дней без введения испытуемого соединения. PWT будет определяться в моменты времени, указанные выше. Эффекты термической гипералгезии. Термическую гипералгезию можно оценивать у крыс с SNL посредством подошвенного теста с единичной дозой испытуемого соединения в моменты времени, указанные выше.

**D2.2.3. Модель<sup>(a)</sup> полиневротической боли при диабете, индуцированном**

**стрептозотоцином.** Диабетическая периферическая невропатия является долговременным осложнением сахарного диабета. Для того, чтобы индуцировать инсулинозависимый сахарный диабет и вызвать тактильную аллодинию у крыс, им будут вводить внутрибрюшинные инъекции стрептозотоцина (STZ, 50 мг/кг, растворенного в цитратном буфере при pH 4,5 непосредственно перед инъекцией). Спустя одну неделю будет определен уровень глюкозы в образцах крови, взятой из хвостовой вены, с использованием стандартных тестовых полосок и колориметра. Наличие диабета будет признано только у крыс с уровнем глюкозы в крови выше 350 мг/дл, и только эти животные будут включены в испытания. Типичные признаки невропатической боли (тактильной аллодинии) разовьются в задних лапах, начиная примерно со 2-3-й недели после инъекции STZ. Как правило, стабильный уровень аллодинии будет достигнут через 4 недели. В тестирование испытуемых соединений будут включены крысы, у которых в этот момент PWT не превышает 4,5 г. Состояние аллодинии не изменится до 8-й недели после инъекции STZ. В течение периода испытания все животные будут ежедневно обследоваться и регулярно взвешиваться. Эта модель невропатической боли имитирует симптомы невропатии у пациентов с диабетом (Lynch JJ, 3rd, et al Eur J Pharmacol. 1999; 364 (2-3): 141-6; Calcutt NA, J Neurol Sci. 2004; 220 (1-2): 137-9).

**25 Зависимость эффектов против аллодинии от дозы испытуемого соединения:** На 28-й день после инъекции STZ крысам через желудочный зонд будут введены испытуемые соединения в одной из четырех доз или контроли (растворитель и положительный контроль) и калиброванными нитями фон Фрея будут определены значения PWT в нулевой момент (базальный уровень до введения дозы) и спустя 0,5, 1, 2, 4 и 6 часов.

**30 Эффекты привыкания:**

спустя 6 дней после теста, проведенного в 28-й день, т.е. в 34-й день после инъекции STZ, процедура 28-го дня будет повторена с той же группой крыс, инъецированных STZ, получавших такую же (эффективную) дозу, что и в 28-й день. Два результата, полученные при определении эффектов против аллодинии, производимых испытуемым соединением в тестах 28-го и 34-го дня, будут сравниваться для выявления любых эффектов привыкания животных к испытуемому соединению. Эффекты против аллодинии, производимые при повторном введении испытуемого соединения: Введение (пероральное) испытуемого соединения будет начато в 21-й день после инъекции STZ, один раз в день и продолжено в течение 7 дней. Один раз в день, через 1 час после введения дозы испытуемого соединения, калиброванными нитями фон Фрея будет определяться PWT. После 7 дней введения препарата, измерения, проводимые через день, будут продолжены еще в течение 7 дней без введения испытуемого соединения. PWT будет определяться в моменты времени, указанные выше. Термическую гипералгезию в моделях с STZ можно оценивать посредством подошвенного теста с единичной дозой, определяя PWT в моменты времени, указанные выше.

**5.4 Терапевтическое применение**

Согласно настоящему изобретению, соединение настоящего изобретения или его соль, сольват, сложный эфир и/или пролекарство или фармацевтическая композиция,

содержащая это соединение или его соль, сольват, сложный эфир и/или пролекарство, вводят пациенту, предпочтительно, человеку, страдающему от разнообразных расстройств. Эти расстройства включают в себя различные формы рака, тревожное расстройство, генерализованное болевое расстройство, острую боль, хроническую

5 боль, воспалительную боль и невропатическую боль.

Хотя настоящее изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылками на определенные предпочтительные варианты его осуществления, квалифицированные специалисты в данной области техники признают, что в настоящем изобретении могут

10 быть сделаны разнообразные изменения, модификации и замены без выхода за пределы

сущности и объема настоящего изобретения.

### 5.5 Терапевтическое/профилактическое введение

Соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства или фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или

15 пролекарства, можно с пользой применять в медицине для людей. Как было описано ранее в приведенном выше Разделе 6.4, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения и предупреждения разнообразных заболеваний.

При применении для лечения или предупреждения вышеуказанных заболеваний или

20 расстройств соединения согласно настоящему изобретению можно вводить или наносить по отдельности или в комбинации с другими активными средствами (например, с другими

болеутоляющими средствами).

Настоящее изобретение предоставляет способы лечения и профилактики посредством

введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного

25 количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению или их

солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств. Пациентом может быть животное,

более предпочтительно, млекопитающее и, наиболее предпочтительно, человек.

Соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные

эфиры и/или пролекарства можно вводить перорально. Соединения согласно настоящему

изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства можно также

30 вводить любым другим подходящим путем, например, посредством инфузии или

бюллюсной инъекции, посредством абсорбции через эпителиальные или слизисто-кожные

поверхности (например, через слизистую оболочку полости рта, слизистые оболочки

прямой кишки и других отделов кишечника и т.д.). Введение может быть системным

или местным. Известно множество систем доставки (например, инкапсулирование в

35 липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы и т.д.), которые можно применять

для введения соединения и/или его фармацевтической композиции. Способы введения

включают в себя, но не ограничиваются ими, внутрикожное, внутримышечное,

внутрибрюшинное, внутривенное, подкожное, интраназальное, эпидуральное,

пероральное, сублингвальное, внутричерепное, интравагинальное, чрескожное,

40 ректальное, ингаляционное или местное введение, в частности, в ухо, в нос, в глаза или

на кожу. Предпочтительный способ введения остается на усмотрение практикующего

врача, он будет частично зависеть от конкретных медицинских условий. В большинстве

случаев результатом введения будет высвобождение соединений согласно настоящему

изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств в кровоток

45 пациента.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения может быть

желательным местное введение одного или более из соединений согласно настоящему

изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств в область,

нуждающуюся в лечении. Это может быть достигнуто, например, следующими способами (но не ограничиваясь ими): вместе с перевязочным материалом после хирургической операции, посредством инъекции, с применением катетера, посредством суппозитория или импланта, причем указанный имплант может представлять собой

5 пористый, непористый или желатинообразный материал, включая мембранны, такие как силиконовые мембранны, или волокна. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение можно осуществлять посредством прямой инъекции в область (настоящую или прежнюю) злокачественного образования или артрита.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения может быть

10 желательным введение одного или более соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств в центральную нервную систему пациента подходящим образом, включая интравентрикулярную, интракраниальную и эпидуральную инъекцию. Интравентрикулярную инъекцию можно выполнять интравентрикулярным катетером, например, присоединенным к резервуару, 15 такому как резервуар Ottmaya.

Соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства можно также вводить прямо в легкое посредством ингаляции. Соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства удобно доставлять в легкое, применяя ряд различных устройств.

20 Например, для доставки соединений согласно настоящему изобретению прямо в легкое можно применять ингалятор отмеренных доз («MDI»), в котором применяют баллоны, содержащие подходящий низкокипящий пропеллент (например, дихлордиформетан, трихлордиформетан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или любой другой подходящий газ).

25 Альтернативно, для введения соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств в легкое можно применять устройство в виде ингалятора сухого порошка («DPI»). В устройствах DPI обычно используют такой механизм, как резкий выброс газа, для создания внутри контейнера облака сухого порошка, которое затем вдыхает пациент. Устройства DPI также хорошо известны в данной области техники. Их популярным вариантом является система многодозового DPI («MDDPI»), которая дает возможность доставлять более одной терапевтической дозы. Например, для применения в ингаляторе или вдувателе можно изготавливать капсулы и патроны из желатина, содержащие порошкообразную смесь соединения согласно настоящему изобретению и подходящей для этих систем 30 порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

35 Другим типом устройства, которое можно применять для доставки в легкое соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств, является жидкое аэрозольное устройство, поставляемое, например, Aradigm Corporation, Hayward, CA. В жидких аэрозольных системах применяют крайне 40 малые отверстия сопла для создания аэрозолей жидких лекарственных препаратов, которые затем можно ингаляционно вводить прямо в легкое.

45 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения для доставки соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств в легкое применяют небулайзер. Небулайзеры создают аэрозоли из жидких лекарственных препаратов, применяя, например, ультразвуковую энергию для образования тонких частиц, которые можно легко вдыхать (см. например, Verschoyle et al., British J. Cancer, 1999, 80, Suppl. 2, 96). Небулайзеры доступны из ряда коммерческих источников, таких как Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. Aventis and Batelle

## Pulmonary Therapeutics.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения применяют электрогидродинамическое («EHD») аэрозольное устройство для доставки в легкое соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств. EHD-аэрозольные устройства используют электрическую энергию для перевода в аэрозольное состояние жидких растворов или супензий лекарственных веществ (см. например, Noakes et al., Патент США № 4765539). Электрохимические свойства препарата могут быть параметрами, важными для оптимизации при доставки в легкое соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств с использованием EHD-аэрозольного устройства, и такую оптимизацию обычно проводит квалифицированный специалист в данной области техники. EHD-аэрозольные устройства могут доставлять лекарственные средства в легкое более эффективно, чем существующие технологии доставки в легкое.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения соединения согласно

настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства можно доставлять в везикулярных системах, в частности, в липосомах (см. Langer, 1990, Science, 249: 1527-1533; Treat et al., in «Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer», Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); более широкую информацию см. в «Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer», Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989)).

В других вариантах осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства можно доставлять посредством систем с замедленным высвобождением. В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения система с замедленным высвобождением является пероральной системой с замедленным высвобождением. В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения можно применять насос (см, Langer, вышеуказанное соч.; Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng. 14: 201; Saudek et al, 1989, N. Engl. J Med. 321: 574).

В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения, в

фармацевтических композициях, содержащих соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства, можно применять полимерные материалы (типичные полимерные материалы см. в «Medical Applications of Controlled Release», Langer и Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); «Controlled Drug Bioavailability», Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger и Peppas, 1983, J Macromol. ScL Rev. Macromol. Chem. 23: 61; см. также Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71: 105). В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения применяют полимерные материалы для доставки пероральных фармацевтических композиций с замедленным высвобождением. Типичные такие полимеры включают в себя, но не ограничиваются ими, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксиэтилцеллюлозу (наиболее предпочтительно, гидроксипропилметилцеллюлозу). Описаны и другие простые эфиры целлюлозы (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5 (3) 1-9). Факторы, влияющие на высвобождение лекарственного средства, хорошо известны квалифицированному специалисту; они описаны в литературе по данной области техники (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

В других вариантах осуществления настоящего изобретения, для перорального

введения с замедленным высвобождением можно применять препараты с кишечнорастворимой оболочкой. Покровные материалы включают в себя, но не ограничиваются ими, полимеры с pH-зависимой растворимостью (т.е. с pH-контролируемым высвобождением), полимеры с медленным набуханием или pH-зависимой скоростью набухания, растворения и разрушения (т.е. с высвобождением, зависимым от времени), полимеры, разрушающиеся ферментами (т.е. с высвобождением, контролируемым энзиматически), и полимеры, которые образуют прочные слои, разрушающиеся при повышении давления (т.е. с высвобождением, контролируемым давлением).

10 В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения, для перорального введения с замедленным высвобождением применяют осмотические системы доставки (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения, для перорального введения с замедленным высвобождением применяют осмотические устройства OROS™ (Theeuwes et al., патент США № 3845770; Theeuwes et al, патент США № 3916899).

15 В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения систему с контролируемым высвобождением можно помещать вблизи места назначения соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств, вследствие чего требуется лишь часть системной дозы (см. например, вышеуказанную работу, которую опубликовал Goodson в «Medical Applications of Controlled Release», vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Можно также применять и другие системы с контролируемым высвобождением, которые обсуждает Langer, 1990, Science 249: 1527-1533.

### 5.6 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению

20 В одном аспекте настояще изобретение предоставляет фармацевтические композиции, содержащие одно или более из соединений согласно настоящему изобретению, включая соединение, имеющее структурную формулу (I)-(VI), и любую из групп их подтипов и конкретные варианты осуществления, описанные выше в разделе 5.2.

25 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество одного или более из соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств, предпочтительно, в очищенной форме, вместе с подходящим количеством фармацевтически приемлемого носителя, так чтобы предоставлять форму для адекватного введения пациенту. Соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые носители, вводимые пациенту, предпочтительно, являются стерильными. При внутривенном введении предпочтительным носителем является вода. В качестве жидких носителей можно также применять растворы соли, водную декстрозу и растворы глицерина, особенно для инъецируемых растворов. Подходящие фармацевтические носители также включают в себя эксципиенты, такие как крахмал, 30 глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, обезжиренное сухое молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т.п. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, если желательно, могут также содержать небольшие количества увлажнителей, эмульгаторов или pH-буферных средств. Кроме того, можно 35 применять вспомогательные вещества, стабилизаторы, загустители, смазывающие вещества и красители.

40 Фармацевтические композиции можно изготавливать посредством традиционных процессов смещивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в

порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения в гели или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно составлять традиционным образом, применяя один или более из физиологически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных веществ, которые облегчают переработку соединений согласно 5 настоящему изобретению в препараты, которые можно применять фармацевтически. Конкретная форма препарата зависит от выбранного пути введения.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут принимать форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, гранул, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, препаратов с замедленным высвобождением,

10 суппозиториев, аэрозолей, спреев, любых других форм, подходящих для применения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель представляет собой капсулу (см., например, Grosswald et al.,

Патент США № 5698155). В данной области техники описаны и другие примеры 15 подходящих фармацевтических носителей (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20<sup>th</sup> Edition, 2000). Для местного применения соединение может быть приготовлено в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., как хорошо известно в данной области техники.

Системные препараты включают в себя такие препараты, которые разработаны для введения посредством инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, 20 интракальвариальной или внутрибрюшинной инъекции, а также препараты, разработанные для чрескожного, чресслизистого, перорального или внутрилегочного введения.

Системные препараты можно изготавливать в комбинации с дополнительным активным веществом, таким как другое противоопухолевое средство.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения препараты

25 соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств готовят по традиционным процедурам приготовления фармацевтической композиции, предназначеннной для внутривенного введения человеку. Обычно соединения для внутривенного введения представляют собой растворы в

30 стерильном изотоническом водном буфере. Для инъекции препараты соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств можно готовить в водных растворах, предпочтительно, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический буферный раствор соли. Раствор может содержать вспомогательные вещества, такие как супсендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. При

35 необходимости фармацевтические композиции могут также включать в себя солюбилизирующее средство. Фармацевтические композиции для внутривенного введения, необязательно, могут включать в себя местный анестетик, такой как лигнокайн для ослабления боли в месте инъекции. Как правило, ингредиенты поставляют либо разделенными, либо смешанными друг с другом в единичных дозированных формах,

40 например, в виде лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметически закрытом контейнере, таком как ампула или небольшой пакет, с указанием количества активного вещества. Когда соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства вводят посредством инфузии, их можно развести, например, в инфузионном сосуде, содержащем стерильную воду

45 или раствор соли фармацевтической категории. Когда соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства вводят посредством инъекции, может быть предоставлена ампула со стерильной водой для инъекций или стерильным раствором соли, чтобы ингредиенты можно было смешивать

перед введением.

В препарате для чресслизистого введения применяют средства, способствующие проникновению через барьер, который требуется преодолеть в конкретном случае. Такие средства широко известны в данной области техники.

5 Фармацевтические композиции для пероральной доставки могут быть, например, в форме таблеток, ромбовидных рассасываемых таблеток-леденцов, водных или масляных супензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Перорально вводимые фармацевтические композиции могут содержать одно или более из необязательных веществ, например, подсластители, такие как фруктоза, аспартам или 10 сахарин; ароматизаторы, такие как перечная мятта, винтегриновое масло или вишневые красители и консерванты, для создания фармацевтического препарата с привлекательным вкусом. Кроме того, композиции в форме таблеток или пилюль могут быть покрыты оболочками, задерживающими разрушение и всасывание в желудочно-кишечном тракте, чем обеспечивается продленное действие в течение продолжительного 15 периода времени. Для перорально вводимых соединений согласно настоящему изобретению, подходят также избирательно проницаемые мембранны, окружающие осмотически активное вытесняющее соединение. В последних системах жидкость из среды, окружающей капсулы, впитывается вытесняющим соединением, которое, набухая, вытесняет лекарственное средство или композицию лекарственного средства через 20 отверстие. Эти системы могут создавать профиль доставки существенно нулевого порядка, в отличие от профилей с резкими всплесками концентрации, характерными для препаратов с немедленным высвобождением. Можно также применять материалы, обеспечивающие задержку во времени, такие как моностеарат глицерина или стеарат глицерина. Пероральные композиции могут включать в себя стандартные носители, 25 такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, натрий-сахарин, целлюлоза, карбонат магния и т.д. Такие носители, предпочтительно, относятся к фармацевтической категории качества.

К носителям, эксципиентам или разбавителям, подходящим для пероральных жидкых препаратов, таких как, например, супензии, эликсиры и растворы, относятся вода, 30 физиологический раствор соли, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль), полиалкиленгликоли (например, полиэтиленгликоль), масла, спирты, слабокислотные буферные растворы с pH 4-6 (например, ацетатный, цитратный, аскорбатный, в концентрации от примерно 5,0 mM до примерно 50,0 mM) и т.д. Кроме того, можно добавлять отдушки, консерванты, красители, соли желчных кислот, ацилкарнитины и 35 т.п.

Фармацевтические композиции для буккального введения могут принимать форму таблеток, ромбовидных рассасываемых таблеток-леденцов и т.д., составленных традиционным образом.

Жидкие лекарственные препараты, подходящие для применения с небулайзерами и 40 жидкими пульверизирующими устройствами и EHD-аэрозольными устройствами будут, как правило, включать в себя соединение согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель представляет собой жидкость, такую как спирт, вода, полиэтиленгликоль или перфторуглерод. 45 Необязательно, для изменения аэрозольных свойств раствора или супензии соединений, раскрытых в настоящем документе, можно добавлять другой материал.

Предпочтительно, этим материалом является жидкость, такая как спирт, гликоль, полигликоль или жирная кислота. Квалифицированным специалистам в данной области

техники известны и другие способы составления жидких растворов или супензий лекарственных средств, подходящий для применения в аэрозольных устройствах (см., например, Biesalski, Патент США № 5112598; Biesalski, Патент США № 5556611).

Соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные

5 эфиры и/или пролекарства можно также включать в ректальные или вагинальные фармацевтические композиции, такие как, например, суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие традиционные основы суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения согласно настоящему

10 изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства можно также изготавливать в виде препаратов-депо. Такие долгодействующие препараты можно вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Так, например, соединения согласно 15 настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства можно включать в препараты с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или с ионообменными смолами, или в виде слаборастворимых производных, например, в виде слаборастворимой соли.

### **5.7 Терапевтические дозы**

20 Соединения согласно настоящему изобретению или соль, пролекарство или мягкое лекарство, соль пролекарства или мягкого лекарства, их сольват или гидрат и предоставленный фармацевтически приемлемый носитель обычно будут применять в количестве, эффективном для достижения заданной цели. Соединения и/или их фармацевтические композиции, применяемые для лечения или предупреждения 25 заболеваний или расстройств, характеризующихся апоптозом, регулируемым по типу отрицательной обратной связи, вводят или наносят в терапевтически эффективном количестве.

Количество соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств, которое будет эффективным при лечении 30 конкретного расстройства или состояния, раскрытое в настоящем документе, будет зависеть от природы расстройства или состояния; его можно определить стандартными клиническими способами, известными в данной области. Кроме того, необязательно, для помощи в определении оптимальных диапазонов дозирования можно применять тесты, проводимые *in vitro* или *in vivo*. Конечно, вводимое количество соединений 35 согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств будет зависеть, наряду с прочими факторами, от конкретного субъекта, подвергающегося лечению, массы этого субъекта, тяжести заболевания, способа введения и мнения врача, назначающего лекарственный препарат.

Например, доза может быть доставлена в фармацевтической композиции посредством 40 однократного введения, многократных приемов или при контролируемом высвобождении. В некотором варианте осуществления, соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства доставляют посредством перорального введения с замедленным высвобождением. Введение дозы можно повторять периодически, отдельно или в комбинации с другими лекарственными 45 средствами и продолжать настолько долго, насколько это потребуется для эффективного лечения состояния болезни или расстройства.

Подходящие диапазоны доз для перорального введения зависят от эффективности конкретных соединений, но обычно они составляют от примерно 0,001 мг до примерно

200 мг соединения согласно настоящему изобретению на килограмм массы тела. Специалист с обычной квалификацией в данной области может легко определить диапазоны доз.

Подходящие диапазоны доз для внутривенного (в/в) введения составляют от 5 примерно 0,01 мг до примерно 100 мг на килограмм массы тела. Подходящие диапазоны доз для интраназального введения составляют от примерно 0,01 мг/кг массы тела до примерно 1 мг/кг массы тела. Суппозитории обычно содержат от 0,01 мг до примерно 50 мг соединения согласно настоящему изобретению на килограмм массы тела при концентрации активного ингредиента в диапазоне от примерно 0,5% до примерно 10% 10 по массе. Рекомендуемые дозы для внутрикожного, внутримышечного, внутрибрюшинного, подкожного, эпидурального, сублингвального или внутричерепного введения находятся в диапазоне от примерно 0,001 мг до примерно 200 мг на килограмм массы тела. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости 15 эффекта от дозы, полученных *in vitro* или в модельных системах испытаний на животных.

15 Такие модели и системы с животными хорошо известны в данной области.

Предпочтительно, перед применением для людей соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства испытывают *in vitro* и *in vivo* для определения желательной терапевтической или профилактической активности. Например, исследования *in vitro* можно применять для определения того, 20 насколько введение конкретного соединения согласно настоящему изобретению или комбинации соединений является предпочтительным для индукции апоптоза в клетках с гиперэкспрессией белков bc1-2. Используя модельные системы с животными, можно также продемонстрировать, что соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства являются эффективными и 25 безопасными.

Предпочтительно, терапевтически эффективная доза соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств будет терапевтически полезной, не вызывая существенной токсичности. Токсичность соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров 30 и/или пролекарств можно определять, применяя стандартные фармацевтические процедуры, и квалифицированный специалист может легко оценить ее. Отношение доз, соответствующих токсическому и терапевтическому эффекту, называют терапевтическим индексом. Соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства, как правило, демонстрируют особенно высокие 35 терапевтические индексы при лечении заболеваний и расстройств, сопряженных с апоптозом. Предпочтительно, дозы соединений согласно настоящему изобретению или их солей, сольватов, сложных эфиров и/или пролекарств будут находиться в диапазоне их концентраций в кровотоке, включающем в себя эффективную дозу с низкой токсичностью или совсем без нее.

#### 40 **5.8 Комбинированная терапия**

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства можно применять в комбинированной терапии, по меньшей мере, с одним дополнительным активным или терапевтическим веществом. Соединения согласно 45 настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства и указанное, по меньшей мере, одно дополнительное активное или терапевтическое вещество могут действовать аддитивно или, более предпочтительно, синергично. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения согласно

настоящему изобретению или их соли, сольваты, сложные эфиры и/или пролекарства вводят одновременно, последовательно или раздельно с введением другого терапевтического вещества. Примеры активных или химиотерапевтических веществ включают в себя, но не ограничиваются ими, ацеглатон, акларубицин, алтretамин, 5 аминоглутетимид; 5-аминолевулиновую кислоту, амсакрин, анастразол, гидрохлорид анцитабина, антитело 17-1а, антилимфоцитарные иммуноглобулины, антинеопластон а10, аспарагиназу, пегаспаргазу, азацитидин, азатиоприн, батимастат, производные бензопорфирина, бикалутамид, гидрохлорид бизантрена, сульфат блеомицина, брехинар-натрий, броксуридин, бусульфан, кампрат-ИН, карацемид, карбетимер, карбоплатин, 10 карбохон, кармофур, кармустин, хлорамбуцил, хлорозотоцин, хромомицин, цисплатин, кладрибин, Согупевбактериум рагвум, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, гидрохлорид даунорубицина, децитабин, диазихон, дихлордиэтилсульфид, дидемнин В, доцетаксел, доксифлуридин, гидрохлорид доксорубицина, дролоксифен, эхиномицин, эдатрексат, эллиптиний, элмустин, 15 энлоплатин, эноцитабин, гидрохлорид эпирубицина, эстрамустина фосфат натрия, этанидазол, этоглюцид, этопозид, гидрохлорид фадрозола, фазарабин, фенретинид, флоксуридин, фосфат флударабина, фторурацил, флутамид, форместан, фотемустин, нитрат галлия, генцитабин, гусперимус, гомохаррингтонин, гидроксимочевину, гидрохлорид идарубицина, ифосфамид, илмофозин, тозилат импресульфана, 20 инолимомаб, интерлейкин-2; иринотекан, JM-216, летрозол, гамоленат лития, лобаплатин, ломустин, лонидамин, мафосфамид, мелфалан, меногарил, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрия, мибоплатин, милтефосин, мизонидазол, митобронитол, дигидрохлорид митогуазона, митолактол, митомицин, митотан, гидрохлорид митозантрана, мизорибин, мопидамол, мультиалкилпептид, муромонаб-CD3, 25 гидрохлорид мустамина, миофеноловую кислоту, миофенолат мофетила, недаплатин, нилутамид, гидрохлорид нимустина, оксалиплатин, паклитаксел, PCNU, пеностатин, сульфат пепломицина, пипоброман, пирамицин, изетионат пиритрексима, гидрохлорид пироксантрона, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, гидрохлорид прокарбазина, ралтитрексед, ранимустин, разоксан, роглетимид, рохинимекс, 30 себриплатин, семустин, сиролимус, сизофиран, собузоксан, бромебрат натрия, спарфозовую кислоту, спарфозат натрия, стрептозоцин, сулофенур, такролимус, тамоксифен, тегафур, гидрохлорид телоксантрона, темозоломид, тенипозид, тестолактон, тетранатриевая соль мезотетрафенилпорфинсульфоната, тиогуанин, тиоинозин, тиотепа, топотекан, торемифен, треосульфан, триметрексат, трофосфамид, фактор некроза 35 опухолей, убенимекс, урамустин, сульфат винбластина, сульфат винкристина, сульфат виндезина, тартрат винорелбина, ворозол, зиностатин, золимомаб аритокс и гидрохлорид зорубицина и т.п., либо индивидуально, либо в любой комбинации, ингибитор протеинкиназы А (РКА), ингибитор сАМР-сигнальной системы, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, ингибитор синтеза простагландинов, 40 местный анестетик, антиконвульсант, антидепрессант, агонист опиоидных рецепторов и нейролептик, бензодиазепин, барбитурат, нестероидный и ингаляционный анестетик, анестетик и другое болеутоляющее средство.

Все публикации и патентные заявки, указанные в настоящем документе, включены посредством ссылки в такой же степени, в какой для каждой индивидуальной публикации 45 или патентной заявки было бы конкретно и индивидуально заявлено о её включении посредством ссылки. Предшествующее подробное описание дано только для ясности понимания, и его не следует понимать как основание для излишних ограничений, хотя некоторые возможные модификации будут очевидны квалифицированным специалистам

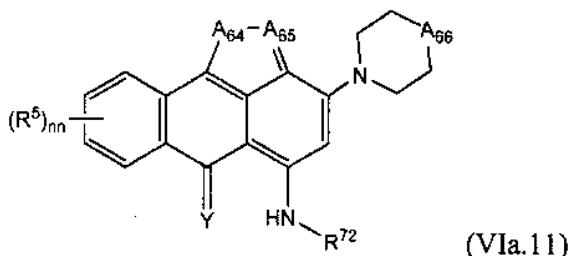
в данной области техники. Допущение, что любая информация, предоставленная в настоящем документе, относится к прототипам или имеет отношение к изобретениям, заявленным в последнее время, или что любая указанная публикация прямо или косвенно признается относящейся к прототипам, не соответствует действительности.

5 В настоящем документе описаны варианты осуществления настоящего изобретения, включая наилучшие способы осуществления настоящего изобретения, известные авторам настоящего изобретения. После ознакомления с приведенным выше описанием специалисты с обычной квалификацией в данной области техники смогут представить себе возможные изменения указанных предпочтительных вариантов осуществления 10 настоящего изобретения. Авторы настоящего изобретения ожидают, что квалифицированные специалисты в данной области техники признают такие вариации уместными; авторы настоящего изобретения также желали бы, чтобы настоящее изобретение осуществлялось на практике иначе, чем конкретно описано в настоящем документе. Согласно этому, настоящее изобретение включает в себя все модификации 15 и эквиваленты предмета изобретения, заявленного в пунктах формулы изобретения, прилагаемой к настоящему документу, как допускает применяемая правовая норма. Более того, любая комбинация вышеуказанных элементов во всех возможных их вариациях является охваченной настоящим изобретением, если не указано иначе в настоящем документе или если нет иного ясного противоречия с контекстом.

20

### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для ингибирования или антагонизма TrkA киназы, содержащая терапевтически эффективное количество соединения структурной формулы (VIa.11) или его фармацевтически приемлемую соль или эфир и по меньшей мере один 25 фармацевтически приемлемый носитель



где

nn представляет собой 0;

35 A<sub>64</sub> представляет собой O;

A<sub>65</sub> представляет собой N;

A<sub>66</sub> представляет собой NR<sup>73</sup>;

Y представляет собой O;

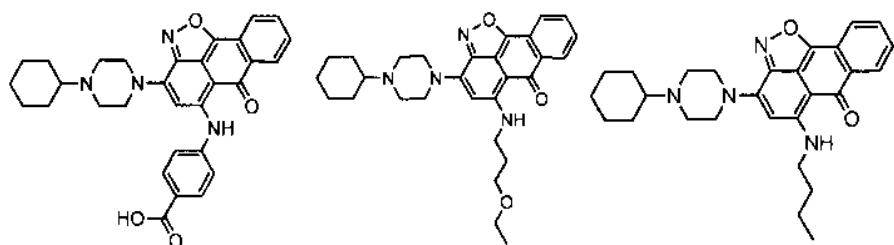
40 R<sup>72</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил;

где замещающая группа выбрана из -OR<sup>b</sup> и -C(O)OR<sup>b</sup>,

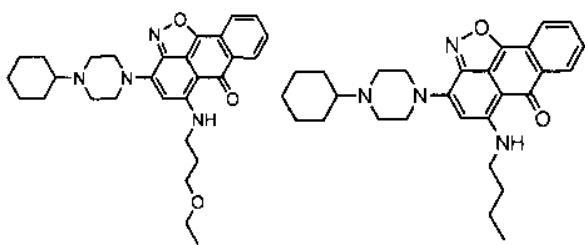
где каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; и

45 R<sup>73</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где соединение структурной формулы (VIa.11) выбирают из группы, состоящей из:



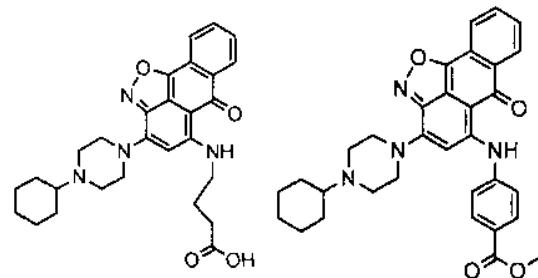
(701),



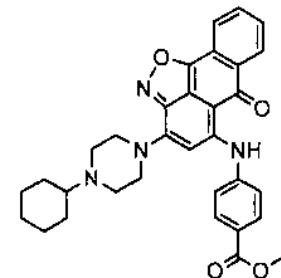
(709),

(711),

10

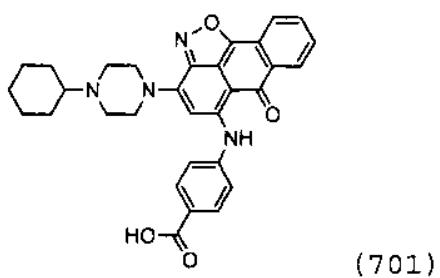


(1035) и



(1021).

20 3. Фармацевтическая композиция по п.1, где соединение структурной формулы (VIIa.11) представляет собой



(701)

30 или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая композиция по пп.1-3 в дозированной форме, выбранной из группы, состоящей из: пероральной единичной дозированной формы, внутривенной единичной дозированной формы, интраназальной единичной дозированной формы, суппозиторной единичной дозированной формы, внутрикожной единичной дозированной формы, внутримышечной единичной дозированной формы, 35 внутрибрюшинной единичной дозированной формы, подкожной единичной дозированной формы, эпидуральной единичной дозированной формы, сублингвальной единичной дозированной формы и внутричерепной единичной дозированной формы.

5. Фармацевтическая композиция по пп.1-3 в пероральной единичной дозированной форме, выбранной из: таблеток, пилюль, пеллет, капсул, порошков, ромбовидных 40 рассасываемых таблеток-леденцов, гранул, растворов, супспензий, эмульсии, сиропов, эликсиров, составов с замедленным высвобождением, аэрозолей и спреев.

6. Фармацевтическая композиция по пп.1-3 в пероральной единичной дозированной форме, выбранной из таблетки или капсулы.

7. Фармацевтическая композиция по пп.1-3 в пероральной единичной дозированной форме, содержащей жидкий пероральный препарат.

8. Фармацевтическая композиция в пероральной единичной дозированной форме по пп.5-7, дополнительно содержащая: один или более дополнительных агентов, выбранных из подсластителей, ароматизаторов, красителей, консервантов, материалов,

задерживающих время дезинтеграции, стандартных пероральных средств, подходящих носителей, наполнителей или разбавителей.

9. Фармацевтическая композиция по п.1 в пероральной единичной дозированной форме, содержащей от 0,001 мг соединения на килограмм массы тела до 200 мг соединения на килограмм массы тела.

10. Фармацевтическая композиция по п.1 в виде внутривенной единичной дозированной лекарственной формы, содержащей от 0,01 мг соединения на килограмм массы тела до 100 мг соединения на килограмм массы тела.

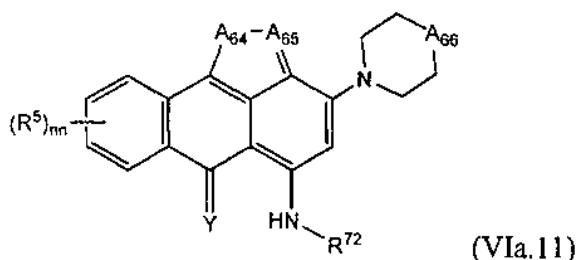
11. Фармацевтическая композиция по п.10, где внутривенная единичная дозированная лекарственная форма находится в виде водного раствора.

12. Фармацевтическая композиция по п.1 в интраназальной единичной дозированной форме, содержащей от 0,01 мг соединения на килограмм массы тела до 1 мг соединения на килограмм массы тела.

13. Фармацевтическая композиция по п.1 в суппозиторной единичной дозированной форме, содержащей от 0,01 мг соединения на килограмм массы тела до 50 мг соединения на килограмм массы тела и содержащей активный ингредиент в диапазоне от 0,5% до 10% по весу.

14. Фармацевтическая композиция по п.1 в единичной дозированной форме, выбранной из группы, состоящей из: внутркожной единичной дозированной формы, внутримышечной единичной дозированной формы, внутрибрюшинной единичной дозированной формы, подкожной единичной дозированной формы, эпидуральной единичной дозированной формы, сублингвальной единичной дозированной формы и внутричерепной единичной дозированной формы, отличающаяся тем, что единичные лекарственные формы содержат от 0,001 мг соединения на килограмм массы тела до 200 мг соединения на килограмм массы тела.

15. Применение соединения, имеющего структурную формулу (VIa.11), или его фармацевтически приемлемой соли или эфира для лечения боли у пациента



35 где

nn представляет собой 0;

A<sub>64</sub> представляет собой O;

A<sub>65</sub> представляет собой N;

40 A<sub>66</sub> представляет собой NR<sup>73</sup>;

Y представляет собой O;

R<sup>72</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил;

45 где замещающая группа выбрана из -OR<sup>b</sup> и -C(O)OR<sup>b</sup>,

R<sup>73</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

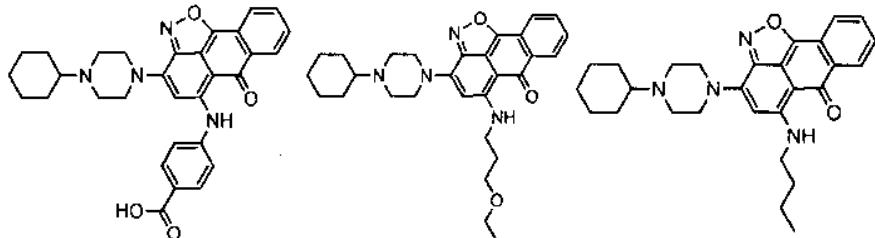
16. Применение соединения по п.15, где указанная боль выбрана из группы, состоящей

из: острой боли, хронической боли, воспалительной боли, невропатической боли, тонической боли, постоянной боли, послеоперационной боли, боли, вызванной химическими реагентами, боли, вызванной химиотерапевтическими средствами, боли при раке, боли, вызванной лекарственными средствами, костной боли, боли, связанной с гипералгезией, индуцированной алкоголем, и их комбинаций.

17. Применение соединения по п.16, где указанная боль представляет собой хроническую боль.

18. Применение соединения по п.16, где указанная боль представляет собой невропатическую боль.

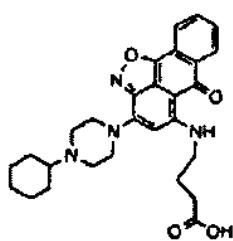
19. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) выбрано из группы, состоящей из:



20 (701),

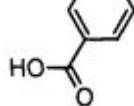
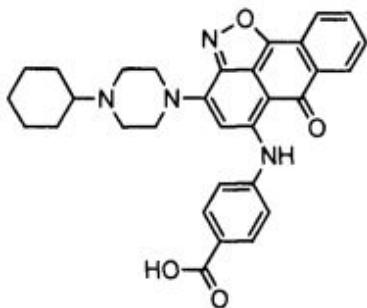
(709),

(711),



(1035)

20. Применение соединения по п.15, где соединение представляет собой



(701)

40 или его фармацевтически приемлемую соль и где боль выбрана из группы, состоящей из: острой боли, хронической боли, воспалительной боли, невропатической боли, тонической боли, постоянной боли, послеоперационной боли, боли, вызванной химическими реагентами, боли, вызванной химиотерапевтическими средствами, боли при раке, боли, вызванной лекарственными средствами, костной боли, боли, связанной с гипералгезией, индуцированной алкоголем, и их комбинаций.

45 21. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в виде единичной дозированной формы, выбранной из группы, состоящей из: пероральной единичной

дозированной формы, внутривенной единичной дозированной формы, интраназальной единичной дозированной формы, суппозиторной единичной дозированной формы, внутркожной единичной дозированной формы, внутримышечной единичной дозированной формы, внутрибрюшинной единичной дозированной формы, подкожной единичной дозированной формы, эпидуральной единичной дозированной формы, сублингвальной единичной дозированной формы и внутричерепной единичной дозированной формы.

22. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в пероральной дозированной лекарственной форме, содержащей от 0,001 мг соединения на кг массы тела до 200 мг соединения на килограмм массы тела.

23. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в пероральной единичной дозированной форме, которую выбирают из группы, состоящей из: таблеток, пилюль, пеллет, капсул, порошков, ромбовидных рассасываемых таблеток-леденцов, гранул, растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров, составов с замедленным высвобождением, аэрозолей и спреев.

24. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в пероральной дозированной лекарственной форме, включающей таблетку или капсулу.

25. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в пероральной единичной дозированной форме, включающей жидкий препарат.

26. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в пероральной единичной дозированной форме, которая дополнительно содержит один или более необязательных агентов, выбираемых из группы, состоящей из: подсластителей, ароматизаторов, красителей, консервантов, материалов, задерживающих время дезинтеграции, стандартных пероральных средств, подходящих носителей, наполнителей и разбавителей.

27. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в виде внутривенной единичной дозированной формы, содержащей от 0,01 мг соединения на кг массы тела до 100 мг соединения на килограмм массы тела.

28. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в интраназальной единичной дозированной форме, содержащей от 0,01 мг соединения на кг массы тела до 1 мг соединения на килограмм массы тела.

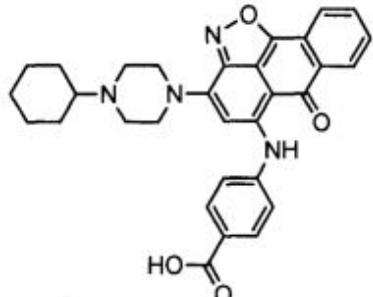
29. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в виде суппозиторной единичной дозированной формы, содержащей от 0,01 мг соединения на кг массы тела до 50 мг соединения на килограмм массы тела и включающей активный ингредиент в диапазоне от 0,5% до 10% по весу.

30. Применение соединения по п.15, в котором соединение структурной формулы (VIa.11) вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в единичной дозированной форме, выбранной из группы, состоящей из внутркожной единичной дозированной формы, внутримышечной единичной дозированной формы, внутрибрюшинной единичной дозированной формы, подкожной единичной дозированной формы, эпидуральной единичной дозированной формы, сублингвальной единичной

дозированной формы и внутричерепной единичной дозированной формы, отличающееся тем, что указанные единичные дозированные формы содержат от 0,001 мг соединения на килограмм массы тела до 200 мг соединения на килограмм массы тела.

31. Применение соединения, имеющего структуру

5



10

(701)

15

или его фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции для лечения боли у пациента.

32. Применение по п.31, где указанная боль представляет собой острую боль.

33. Применение по п.31, где указанная боль представляет собой хроническую боль.

20

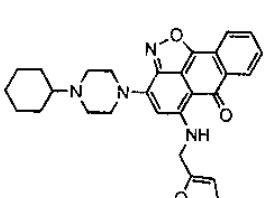
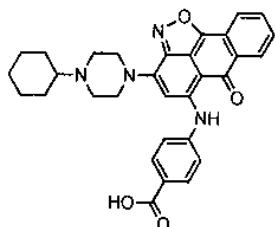
34. Применение по п.31, где указанная боль представляет собой невропатическую

боль.

35. Применение по п.31, где указанная боль представляет собой воспалительную боль.

36. Применение по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из:

25

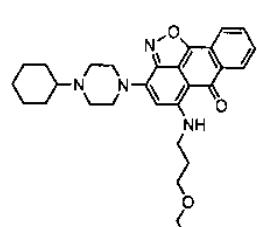
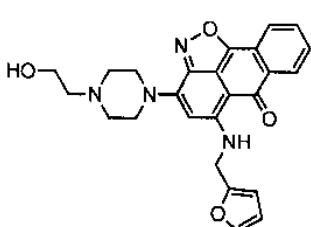
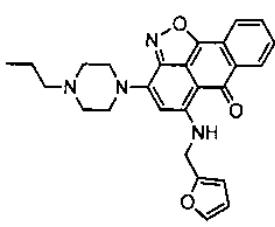


30

(701),

(703),

35



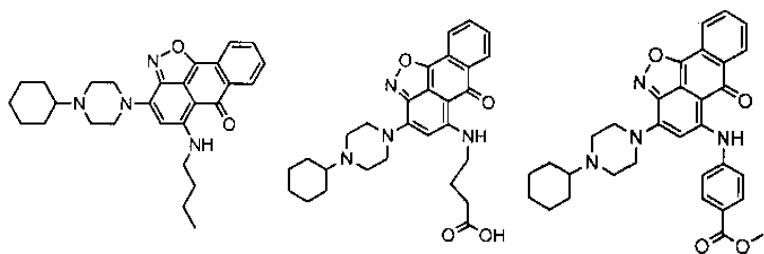
40

(705),

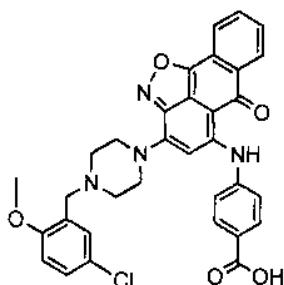
(707),

(709),

45



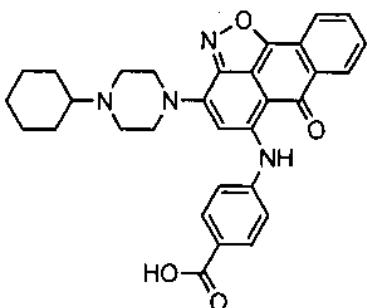
(711), (1035), (1021) и



(1033).

или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира для лечения пациента по меньшей мере от одного из следующего: острой боли, хронической боли, воспалительной боли, невропатической боли, тонической боли, постоянной боли, послеоперационной боли, боли, вызванной химическими реагентами, боли, вызванной химиотерапевтическими средствами, боли при раке, боли, вызванной лекарственными средствами, костной боли, боли, связанной с гипералгезией, индуцированной алкоголем.

25 37. Применение соединения по п.36, где соединение представляет собой



(701)

35 или его фармацевтически приемлемую соль.