



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 401/14 (2020.08); C07D 405/14 (2020.08); C07D 403/04 (2020.08); C07D 403/14 (2020.08); C07D 409/14 (2020.08); A61K 31/4184 (2020.08); A61K 31/55 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2016141052, 19.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.03.2015

Дата регистрации:
29.01.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.03.2014 US 61/968,225

(43) Дата публикации заявки: 26.04.2018 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 29.01.2021 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.10.2016

(86) Заявка РСТ:
US 2015/021455 (19.03.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/143148 (24.09.2015)

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

(72) Автор(ы):

ЛУН Юнь (US)

(73) Патентообладатель(и):

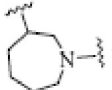
КАПЕЛЛА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2014036016 A1, 06.03.2014. WO
2013/184757 A1, 12.12.2013. WO 2013/184766 A1,
12.12.2013. EP 1218360 A1, 03.07.2002.

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА КАК ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ EGВВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

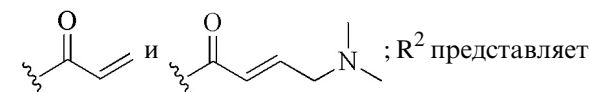
(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к гетероциклическому соединению формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли, где L¹-L²

представляет собой , где R¹

представляет собой заместитель у азота; Z

представляет собой -NH-; R¹ выбирают из:



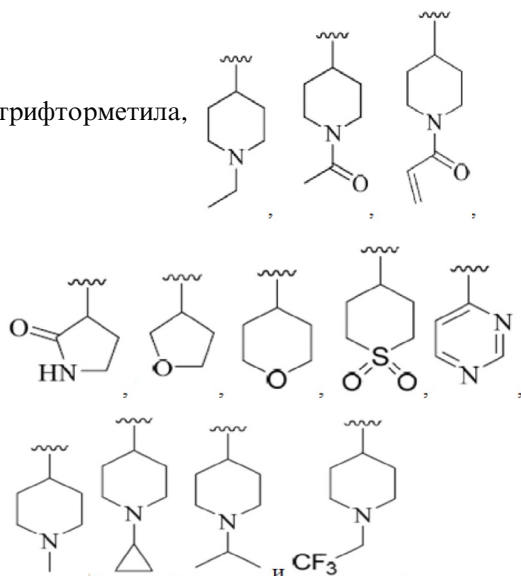
с собой метилпиридинил или

трифторметилпиридинил; R⁴ представляет собой

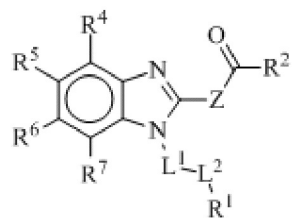
водород; R⁵, R⁶ и R⁷ выбирают из водорода, галогена и -OR^{1a}, при условии, что один из R⁵, R⁶

и R^7 представляет собой $-OR^{1a}$; и R^{1a} выбирают

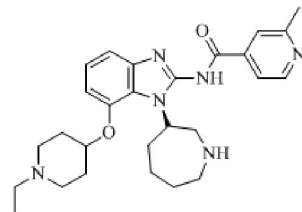
из трифтометила,



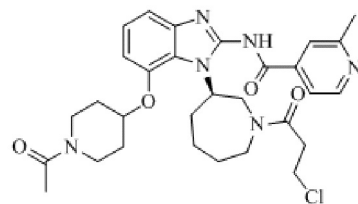
Также изобретение относится к конкретным соединениям формул D1 и D8, фармацевтической композиции на основе указанных соединений и способу лечения, предупреждения или облегчения указанных заболеваний. Технический результат: получены новые производные бензимидазола, полезные для лечения рака. 4 н. и 11 з.п. ф-лы, 2 табл., 30 пр.



(IV)



D1



D8

RU 2741914 C2

RU 2741914 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 401/14 (2020.08); *C07D 405/14* (2020.08); *C07D 403/04* (2020.08); *C07D 403/14* (2020.08); *C07D 409/14* (2020.08); *A61K 31/4184* (2020.08); *A61K 31/55* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08)

(21)(22) Application: **2016141052, 19.03.2015**

(24) Effective date for property rights:
19.03.2015

Registration date:
29.01.2021

Priority:

(30) Convention priority:
20.03.2014 US 61/968,225

(43) Application published: **26.04.2018 Bull. № 12**(45) Date of publication: **29.01.2021 Bull. № 4**(85) Commencement of national phase: **20.10.2016**

(86) PCT application:
US 2015/021455 (19.03.2015)

(87) PCT publication:
WO 2015/143148 (24.09.2015)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
 OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
 Partnery"**

(72) Inventor(s):

LONG, Yun (US)

(73) Proprietor(s):

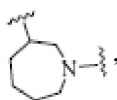
CAPELLA THERAPEUTICS, INC. (US)

(54) **BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS ERBB TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR TREATING CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a heterocyclic compound of formula IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L¹-L² is

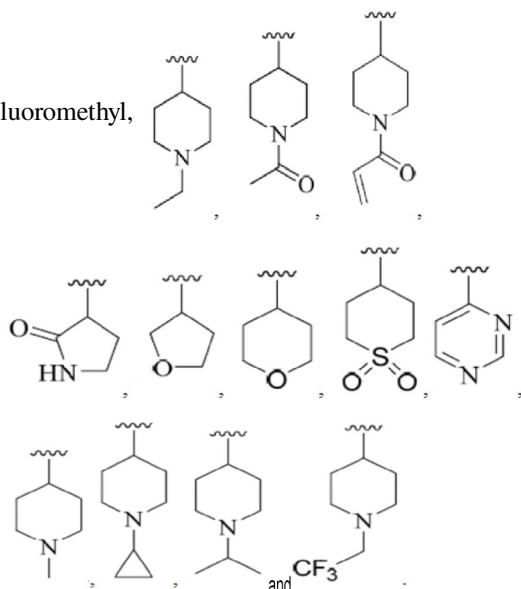


where R¹ is a substitute for nitrogen; Z is -NH-; R¹ is

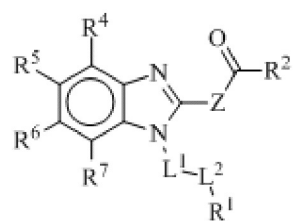
selected from: and ;

R² is methylpyridinyl or trifluoromethylpyridinyl; R⁴ denotes hydrogen; R⁵, R⁶ and R⁷ are selected from hydrogen, halogen and -OR^{1a}, provided that one of R⁵, R⁶ and R⁷ is -OR^{1a}; and R^{1a} is selected from

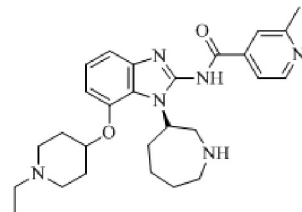
trifluoromethyl,



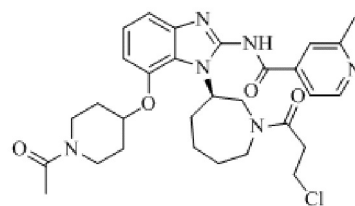
. Invention also relates to specific compounds of formulas D1 and D8, a pharmaceutical composition based on said compounds and a method of treating, preventing or alleviating said diseases.



(IV)



D1



D8

EFFECT: obtaining novel benzimidazole derivatives effective in treating cancer.

15 cl, 2 tbl, 30 ex

R U 2 7 4 1 9 1 4 C 2

R U 2 7 4 1 9 1 4 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] По этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 61/968225, поданной 20 марта 2014, полностью включенной в настоящее описание в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Изобретение относится к производным бензимидазола и их фармацевтическим композициям. Изобретение также относится к способам их применения для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов пролиферативного заболевания.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] В суперсемействе рецепторных тирозинкиназ человека семейство ERBB включает четыре члена: ERBB1 (рецептор эпидермального фактора роста или EGFR), ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3) и ERBB4 (HER4). Рецепторы ERBB в целом имеют структуру, схожую с лигандсвязывающим эктодоменом - единственным

трансмембранным доменом, и внутриклеточным киназным доменом, который активен в ERBB1, HER2 и ERBB4, но недостаточен в ERBB3. Разнотипная совокупность лигандов идентифицирована для эктодоменов ERBB1, ERBB3 и ERBB4, но не для HER2.

Связывание лиганда вызывает конформационное изменение в рецепторах с образованием гомо- и гетеродимеризации. Без связывания лигандов внеклеточный домен HER2 уже

фиксирован в конформации, которая имеет сходство с другими лигандактированными членами ERBB, делая его предпочтительным партнером димеризации для других

лигандсвязанных ERBB. Димеризованные рецепторы активируют присущую киназную активность, что ведет к фосфорилированию тирозинов в цитоплазматических концевых сегментах. Рецепторы ERBB различаются по силе киназ, сайтам фосфорилирования и

субстратной специфичности. Фосфорилированные тирозины служат в качестве стыкующих сайтов для рекрутинга нижних эффекторов и активируют многие каскады внутриклеточных путей передачи сигнала, включая пути антиапоптозный/выживания

P13K/АКТ и митогенный RAS/RAF/MEK/ERK. В здоровых клетках активность рецепторов ERBB находится под жестким контролем для регуляции различных

клеточных процессов, таких как рост, пролиферация, развитие и дифференцировка, выживание и апоптоз, форма и адгезия клеток, миграция и ангиогенез. Yarden et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2001, 2, 127-137; Hynes et al., Nat. Rev. Cancer, 2008, 5, 341-354.

[0004] Как главный механизм пролиферации и выживания клеток конститутивная активация рецепторов ERBB, в частности, ERBB1 и HER2, является онкогенной и может

являться мощным двигателем онкогенеза в культивированных клетках и у животных моделей. Кроме того, активированные рецепторы ускоряют развитие рака путем промотирования ангиогенеза и метастазирования. Постоянная активация может являться результатом сверхэкспрессии рецепторов, продуцирования избыточных лигандов или генерации активирующих мутаций в эктодоменах и киназных доменах рецепторов.

Yarden et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2001, 2, 127-137. У людей генетические изменения в генах ERBB и других генах, которые ведут к подобной разрегуляции рецепторов ERBB, обычно идентифицируются при большинстве карцином, таких как рак легких, молочной железы, толстой кишки, предстательной железы, головного мозга, головы и шеи, пищевода, яичников, шейки матки, мочевого пузыря, желудка и эндометрия.

Аберрантная активация рецепторов ERBB является общим и неблагоприятным прогностическим индикатором для частоты рецидивов и более короткого времени жизни. Nicholson et al., Eur. J. Cancer, 2001, 37, 9-15; Slamon et al., Science, 1997, 235, 177-182.

[0005] С учетом вынужденной ассоциации активации рецепторов ERBB с онкозаболеваниями человека, ERBB1 и HER2 находятся в числе киназ-мишеней для разработки лекарственных средств, имея целью смягчение путей трансдукции сигналов для лечения рака. Для того, чтобы повернуть обратно аномальную активность рецепторов ERBB в опухолях, разработаны моноклональные антитела, имеющие мишенью внеклеточные домены ERBB1 и HER2, и низкомолекулярные химические вещества, ингибирующие внутриклеточные киназные домены.

[0006] Лекарственные средства на основе моноклональных антител атакуют рецепторы ERBB с высокой специфичностью и ослабляют ERBB-опосредуемую передачу сигнала путем предотвращения связывания лиганда и димеризации рецепторов, элиминации рецепторов с поверхности клеток через эндоцитоз, ингибирования отталкивания внеклеточного домена и активации иммунной системы. Nicholson et al., Eur. J. Cancer, 2001, 37, 9-15; Slamon et al., Science, 1997, 235, 177-182. Два типа антител против ERBB1 цетуксимаб и панитумумаб показывают улучшение скорости реакции и коэффициента выживаемости без прогрессирования при лечении метастатического рака толстой кишки как монотерапия или в комбинации с химиотерапевтическими средствами. Кроме того, цетуксимаб также одобрен для лечения локально запущенной неоперабельной или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Ciardiello et al., N. Engl. J. Med., 2008, 358, 1160-1174. Антитела против HER2 трастузумаб связываются с доменом IV рецептора HER2 в позиции непосредственно рядом с мембраной. При клинической разработке трастузумаб показал повышенный общий коэффициент выживаемости у пациентов на стадии ранней дессиминации и метастатической стадии рака молочной железы с опухолями, показывающими сверхэкспрессию IHC+HER2 или отношение амплификации гена FISH по меньшей мере 2,0. С использованием таких же критериев для отбора пациентов показано, что пертузумаб, который связывается с отличающимся эпитопом в домене II рецептора HER2, дополнительно повышает полную скорость реакции путем добавления к схеме лечения трастузумабом и доцетакселом, как неоадьювантное лечение для пациентов с местно запущенным раком молочной железы на стадии ранней дессиминации. Gradishar, N. Engl. J. Med., 2012, 366, 176-178.

[0007] Разработка низкомолекулярных ингибиторов киназы ERBB1 становится развивающейся системой понятий для использования раковой геномики для руководства для разработки таргетных лекарственных средств и лечения ими. Гефитиниб и эрлотиниб - два первых лекарственных средства ERBB1 являются обратимо действующими миметическими ингибиторами АТФ, которые связываются с каталитическим доменом ERBB1 дикого типа с ингибированием тирозинкиназной активности. У взятых наугад пациентов с немелкоклеточным раком легких (NSCLC) или панкреатическим раком только эрлотиниб показал клиническое благоприятствование в виде умеренного повышения общего выживания. Ciardiello et al., N. Engl. J. Med., 2008, 358, 1160-1174. В подмножестве пациентов с NSCLC, которые имеют активирующие мутации в домене тирозинкиназы ERBB1, лечение как гефитинибом, так и эрлотинибом является весьма чувствительным и может достигать длительной эффективности как монотерапия. Такие реагирующие на лекарственное средство мутации обычно представляют собой делеции внутри рамки считывания, вложенные вблизи Leu-Arg-Glu-Ala от позиции 747 до 750 в экзоне 19 ERBB1, или замену лейцина на аргинин в позиции 858 (L858R) в экзоне 21.

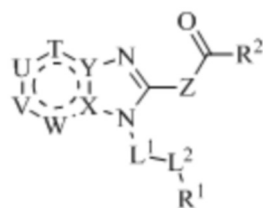
[0008] Однако начальная реакция на эрлотиниб или гефитиниб возвращается за 10-14 месяцев за счет развития в опухолях резистентных мутаций. Из них гейткиперная точечная мутация T790M в экзоне 20 ERBB1, которая является стерическим препятствием

для связывания лекарственного средства, обнаружена в свыше 50% приобретенных резистентных опухолей. Для того, чтобы преодолеть резистентность от мутации T790M и предоставить пролонгированное ингибирование ERBB1, разработаны ERBB1I второго поколения, из которых некоторые являются необратимыми двойными ингибиторами ERBB1 и HER2. Необратимые соединения преодолевают препятствие связыванию киназ от мутации T790M за счет более хорошей подгонки в мутированный связывающий карман и образования ковалентной связи с аминокислотными остатками белка. Кроме того, оказывается, что необратимые ERBB1I вызывают меньшую приобретенную резистентность к лечению, чем обратимые ингибиторы. Sharma et al., Nat. Rev. Cancer, 2007, 7, 169-181.

[0009] При преклиническом испытании афатиниб - ERBB1I второго поколения ингибировал рост клеток NSCLC HCC827, которые включают делецию чувствительного экзона 19, и был в 50 раз более сильным, чем эрлотиниб при ингибировании роста клеток NSCLC H1975, которые имеют мутацию T790M в дис с мутацией L858R. Однако афатиниб также ингибирует клетки A431, ростом которых управляет ERBB1 дикого типа, в 100 раз более сильные, чем H1975. Различие в силе указывает, что у больных раком соединение может ингибировать ERBB1 дикого типа полностью до того, как достигнет достаточного уровня в крови для фармакологического действия на мутанта ERBB1 с T790M. Так как сообщается, что ингибирование ERBB1 дикого типа вызывает ограничивающую дозу токсичность фактически всех предыдущих лекарственных средств ERBB1I, преимущественное ингибирование ERBB1 дикого типа относительно резистентного мутанта ставит под сомнение, что афатиниб достигнет достаточно высокой дозы для ингибирования мутанта T790M. Согласно преклиническим результатам, клиническая разработка обнаружила, что афатиниб показывает эффективность, эквивалентную эрлотинибу или gefitinибу, только у пациентов с чувствительными мутациями, но терпит неудачу при демонстрации статистически значимого превосходства над эрлотинибом и gefitinибом при лечении пациентов с приобретенной резистентной мутацией T790M даже при максимальной переносимой дозе. Langer, J. Clin. Oncol., 2013, 31, 3303-3330. Таким образом, существует отчетливая и неудовлетворенная потребность в разработке эффективных терапевтических средств для лечения пролиферативного заболевания, в особенности, резистентного к лекарственным средствам рака.

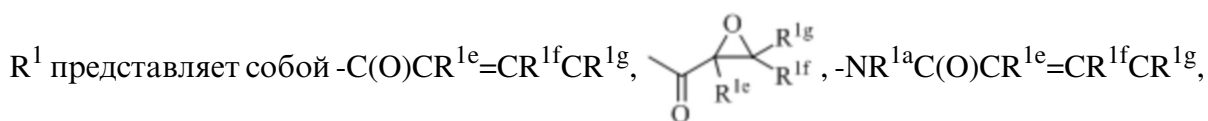
СУЩНОСТЬ РАСКРЫТИЯ

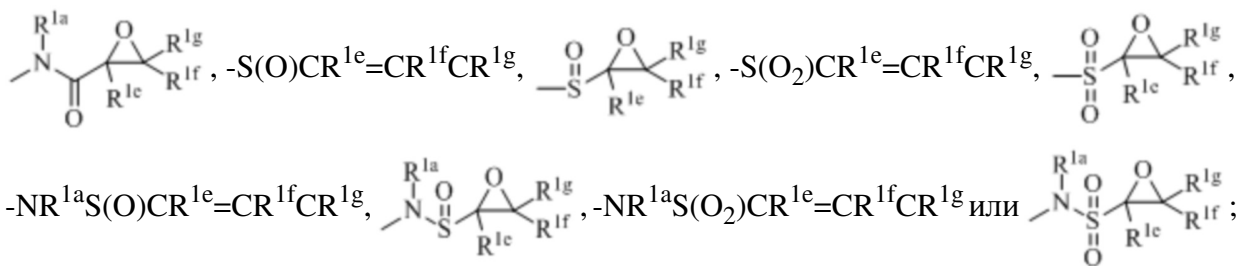
[0010] Изобретение относится к соединению формулы I



(I)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;





R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_6 -
14-арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

L^1 представляет собой связь, -O-, -S-, -N(R^{1A})- или -C($\text{R}^{1A}\text{R}^{1B}$)-, где каждый R^{1A} и R^{1B}
представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил,
 C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

L^2 представляет собой C_{3-10} -циклоалкилен, C_{6-14} -арилен, C_{7-15} -аралкилен,
гетероарилен или гетероциклилен;

T представляет собой связь, -O-, -S-, -N=, -N(R^4)-, -C(R^4)= или -C(R^4)₂-;

U представляет собой связь, -O-, -S-, -N=, -N(R^5)-, -C(R^5)= или -C(R^5)₂-;

V представляет собой связь, -O-, -S-, -N=, -N(R^6)-, -C(R^6)= или -C(R^6)₂-;

W представляет собой связь, -O-, -S-, -N=, -N(R^7)-, -C(R^7)= или -C(R^7)₂-;

X и Y представляют собой, каждый независимо, C или N;

Z представляет собой NR^{2A} или $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$, где каждый R^{2A} и R^{2B} представляет собой
независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил,
 C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляет собой независимо (a) водород, циано, галоген
или нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_7 -
15-аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O) R^{1a} , -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C
(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS
(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)
OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S
(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S
(O)₂NR^{1b}R^{1c};

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляет собой независимо водород, C_{1-6} -алкил,
 C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или
гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены,
образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены,
образуют гетероциклил; и

каждый R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил,
 C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или

гетероциклил;

при условии, что не более одного из T, U, V и W представляет собой связь; и

при условии, что когда L^1 представляет собой связь, по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляет собой бром, $-OR^{7a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$, где R^{7a} представляет собой C_{4-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, аралкилен, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен

необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя,

тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q выбирают независимо из (а) оксо,

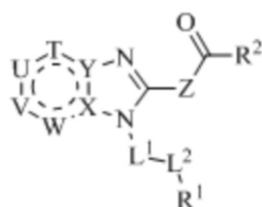
циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{6-14} -арила, C_{7-15} -аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых

дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении

одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a , R^b , R^c и R^d представляет собой независимо (i) водород; (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ;

причем каждый Q^a выбирают независимо из группы, включающей (а) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^gR^h$, $-C(NR^f)NR^gR^h$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ и $-S(O)_2NR^gR^h$; причем каждый R^f , R^g , R^h и R^k представляет собой независимо (i) водород; (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^g и R^h вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

[0011] Изобретение также относится к соединению формулы I



(I)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

R^1 представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл;

L^2 представляет собой C_{3-10} -циклоалкилен, C_{6-14} -арилен, C_{7-15} -аралкилен, гетероарилен или гетероциклилен;

T представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N=$, $-N(R^4)-$, $-C(R^4)=$ или $-C(R^4)_2-$;

U представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N=$, $-N(R^5)-$, $-C(R^5)=$ или $-C(R^5)_2-$;

V представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N=$, $-N(R^6)-$, $-C(R^6)=$ или $-C(R^6)_2-$;

W представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N=$, $-N(R^7)-$, $-C(R^7)=$ или $-C(R^7)_2-$;

X и Y представляют собой, каждый независимо, C или N;

Z представляет собой NR^{2A} или $CR^{2A}R^{2B}$, где каждый R^{2A} и R^{2B} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и L^1 представляют собой:

(i) каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой независимо (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

$(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

каждый R^7 представляет собой независимо бром, $-OR^{7a}$ или $-NR^{7b}R^{7c}$;

R^{7a} представляет собой C_{4-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

R^{7b} и R^{7c} представляют собой независимо водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; и

L^1 представляет собой связь; или

(ii) каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляет собой независимо (а) водород, циано, галоген или нитро; (б) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; при условии, что по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не является

водородом; и

L^1 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-N(R^{1A})-$ или $-C(R^{1A}R^{1B})-$, где каждый R^{1A} и R^{1B} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; и

каждый R^{1a} , $R^{1b}R^{1c}$, и R^{1d} представляет собой независимо водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

при условии, что не более одного из T, U, V и W представляет собой связь;

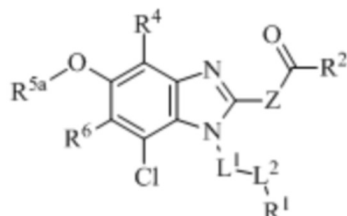
причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, аралкилен, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q выбирают независимо из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (б) C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{6-14} -арила, C_{7-15} -аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении

одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; и (с) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC$

(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c,
 -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b,
 R^c и R^d представляет собой независимо (i) водород; (ii) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил,
 C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл,
 каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном
 воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c
 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл,
 необязательно замещенный одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя,
 тремя или четырьмя, заместителями Q^a;

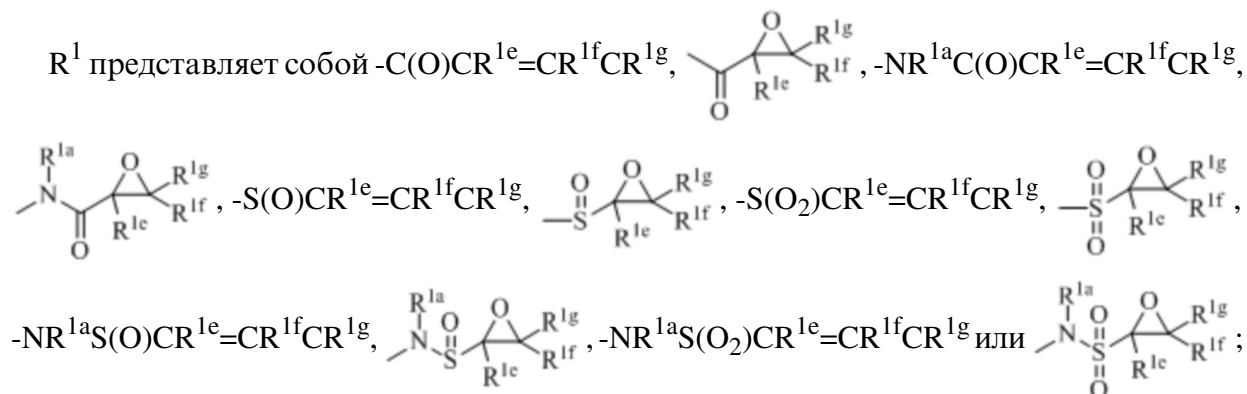
причем каждый Q^a выбирают независимо из группы, включающей (a) оксо, циано,
 галоген и нитро; (b) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил,
 C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил и гетероцикл; и (c) -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^gR^h, -C
 (NR^f)NR^gR^h, -OR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^gR^h, -OC(=NR^f)NR^gR^h, -OP(O)(OR^f)₂,
 -OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)NR^gR^h, -OS(O)₂NR^gR^h, -NR^gR^h, -NR^fC(O)R^k, -NR^fC(O)OR^k,
 -NR^fC(O)NR^gR^h, -NR^fC(=NR^k)NR^gR^h, -NR^fS(O)R^k, -NR^fS(O)₂R^k, -NR^fS(O)NR^gR^h, -NR^fS
 (O)₂NR^gR^h, -SR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)NR^gR^h и -S(O)₂NR^gR^h; причем каждый R^f, R^g, R^h
 и R^k представляет собой независимо (i) водород; (ii) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил,
 C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл;
 или (iii) R^g и R^h вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют
 гетероцикл.

[0012] Изобретение также относится к соединению формулы XXI



(XXI)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или
 изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или
 пролекарству;



R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

L^1 представляет собой связь, -O-, -S-, -N(R^{1A})- или -C($R^{1A}R^{1B}$)-, где каждый R^{1A} и R^{1B} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

L^2 представляет собой C_{3-10} -циклоалкилен, C_{6-14} -арилен, C_{7-15} -аралкилен, гетероарилен, или гетероциклилен;

Z представляет собой NR^{2A} или $CR^{2A}R^{2B}$, где каждый R^{2A} и R^{2B} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

R^4 и R^6 представляют собой, каждый независимо, (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O) R^{1a} , -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5a} представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляет собой независимо водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; и

каждый R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, аралкилен, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q выбирают независимо из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{6-14} -арила, C_{7-15} -аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)

NR^bR^c , $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, где каждый R^a , R^b , R^c и R^d представляет собой независимо (i) водород; (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ;

причем каждый Q^a выбирают независимо из группы, включающей (a) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{C}(\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC}(=\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^f)_2$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^f$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^k)\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SR}^f$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$; причем каждый R^f , R^g , R^h и R^k представляет собой независимо (i) водород; (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^g и R^h вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

[0013] Изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение, раскрытое в настоящем описании, например, соединение формулы I или XXI, или его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

[0014] Изобретение относится к способу лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов пролиферативного заболевания у субъекта, включающему введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, например, соединения формулы I или XXI, или его отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

[0015] Изобретение относится к способу лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов опосредуемого ERBB состояния, расстройства или заболевания у субъекта, включающему введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, например, соединения формулы I или XXI, или его отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

[0016] Изобретение относится к способу лечения, предупреждения или облегчения

одного или нескольких симптомов рака у субъекта, включающему введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, например, соединения формулы I или XXI, или его отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства. В одном воплощении рак является лекарственнорезистентным.

[0017] Изобретение относится к способу ингибирования роста клетки, включающему контактирование клетки с соединением, раскрытым в настоящем описании, например, соединением формулы I или XXI, или его отдельным энантиомером, рацемической смесью, смесью диастереомеров или изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

[0018] Изобретение относится к способу ингибирования роста клетки у субъекта, включающему введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, например, соединения формулы I или XXI, или его отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

[0019] Изобретение относится к способу модуляции активности тирозинкиназы, в одном воплощении, киназы ERBB, включающему контактирование киназы ERBB с соединением, раскрытым в настоящем описании, например, соединением формулы I или XXI, или его отдельным энантиомером, рацемической смесью, смесью диастереомеров или изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

[0020] Изобретение относится к способу модуляции активности тирозинкиназы, в одном воплощении киназы ERBB, у субъекта, включающему введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, например, соединения формулы I или XXI, или его отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0021] Для того, чтобы облегчить понимание раскрытия, приведенного в настоящем описании, ниже приводятся определения ряда терминов.

[0022] Как правило, номенклатура, используемая в настоящем описании, и лабораторные процедуры в биологии, биохимии, медицинской химии, органической химии и фармакологии, описанные в настоящем описании, являются хорошо известными и обычно используемыми в технике. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, как правило, имеют такое же значение, какое им обычно придают специалисты в области техники, к которой относится настоящее раскрытие.

[0023] Термины «опухоль», «неоплазма» и «неопластическое расстройство или заболевание» в настоящем описании используются как взаимозаменяемые и, как подразумевается, относятся к нежелательной пролиферации клеток одного или нескольких подмножеств клеток в многоклеточном организме, приводящей к вреду (т.е., дискомфорту или уменьшению предполагаемой продолжительности жизни) для многоклеточного организма. В некоторых воплощениях опухоль может быть доброкачественной (неинвазивной) или злокачественной (инвазивной).

[0024] Термин «рак», как подразумевается, относится к злокачественной неоплазме, которая характеризуется нерегулируемой пролиферацией клеток, где клетки теряют обычный для них регулирующий контроль, который в ином случае может управлять скоростью роста клеток. Такие нерегулируемые делящиеся клетки могут

распространиться по организму и захватить здоровую ткань в процессе, который называется «метастазирование».

[0025] Термин «субъект» относится к животному, включая, но не ограничиваясь перечисленным, примата (например, человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу и мышь. Термины «субъект» и «пациент» в настоящем описании используются взаимозаменяемо при обращении, например, к субъекту млекопитающему, такому как человек, в одном воплощении, к человеку.

[0026] Термины «лечить», «лечащий» и «лечение», как подразумевается, включают облегчение или отмену состояния, расстройства или заболевания или одного или нескольких симптомов, связанных с состоянием, расстройством или заболеванием, или облегчение или ликвидацию причины(причин) самого состояния, расстройства или заболевания.

[0027] Термины «предупреждать», «предупреждающий» и «предупреждение», как подразумевается, включают способ задержки и/или предотвращения начала состояния, расстройства или заболевания и/или сопровождающих его симптомов; ограждения субъекта от приобретения состояния, расстройства или заболевания; или уменьшения опасности приобретения субъектом состояния, расстройства или заболевания.

[0028] Термин «контактирование» или «контакт», как подразумевается, относится к соединению терапевтического средства и клетки или ткани таким образом, что в результате такого контакта происходит физиологическое и/или химическое действие. Контактирование может происходить *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В одном воплощении терапевтическое средство приводят в контакт с клеткой в клеточной культуре (*in vitro*) для определения действия терапевтического средства на клетку. В другом воплощении контактирование терапевтического средства с клеткой или тканью включает введение терапевтического средства субъекту, имеющему клетку или ткань для контактирования.

[0029] Термин «терапевтически эффективное количество», как подразумевается, включает количество соединения, которое, когда введено, является достаточным для предупреждения развития или облегчения до некоторой степени одного или нескольких симптомов состояния, расстройства или заболевания, от которого лечат. Термин «терапевтически эффективное количество» также относится к количеству соединения, которое является достаточным для того, чтобы добиться биологической или медицинской реакции биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, которой добивается исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

[0030] Термин «IC₅₀» или «EC₅₀» относится к количеству, концентрации или дозировке соединения, которые требуются для 50% ингибирования максимальной реакции при анализе, в котором оценивают такую реакцию.

[0031] Термин «GC₅₀» относится к количеству, концентрации или дозировке соединения, которые требуются для снижения жизнеспособности клеток, обработанных соединением, на 50% по сравнению с клетками, необработанными соединением.

[0032] Термин «CC₅₀» относится к количеству, концентрации или дозировке соединения, которые приводят к 50% снижению жизнеспособности хозяина. В некоторых воплощениях CC₅₀ соединения представляет собой количество, концентрацию или дозировку соединения, которые требуются для снижения жизнеспособности клеток, обработанных соединением, на 50% по сравнению с клетками, необработанными соединением.

[0033] Термин «рецидивный» относится к ситуации, когда у субъекта, который имел

ремиссию рака после терапии, происходит возврат раковых клеток.

[0034] Термин «рефрактерный или резистентный» относится к состоянию, когда субъект даже после интенсивного лечения имеет в своем организме неудаленные раковые клетки.

5 [0035] Термин «устойчивость к лекарственному средству» относится к состоянию, когда заболевание не реагирует на лечение лекарственным средством или лекарственными средствами. Устойчивость к лекарственному средству может быть или присущей, что означает, что заболевание никогда не отвечает на лекарственное средство или лекарственные средства, или она может быть приобретенной, что означает, что заболевание прекращает реагировать на лекарственное средство или лекарственные средства, на которые заболевание ранее реагировало. В некоторых воплощениях устойчивость к лекарственному средству является присущей. В некоторых воплощениях устойчивость к лекарственному средству является приобретенной.

15 [0036] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемый эксципиент», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемый эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном воплощении каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтического препарата и подходит для применения в контакте с тканями или органами людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. См. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2012; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

25 [0037] Термин «примерно» или «приблизительно» обозначает приемлемую ошибку для определенной величины, которую определяет специалист, которая зависит частично от того, как величину измеряют или определяют. В некоторых воплощениях термин «примерно» или «приблизительно» предполагает интервал в 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонения. В некоторых воплощениях термин «примерно» или «приблизительно» предполагает интервал в 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% заданной величины или интервала.

35 [0038] Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое одно или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами вводят субъекту для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов состояния, расстройства или заболевания. «Активный ингредиент» и «активное вещество» при использовании в настоящем описании могут представлять собой оптически активный изомер или изотопный вариант соединения, описанного в настоящем описании.

40 [0039] Термины «лекарственное средство», «терапевтическое средство» и «химиотерапевтическое средство» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов состояния, расстройства или заболевания.

[0040] Термин «встречающийся в природе» или «нативный», когда используется в связи с биологическими материалами, такими как молекулы нуклеиновой кислоты,

полипептиды, клетки-хозяева и т.п., относится к материалам, которые обнаружены в природе и не подвергались действию человека. Подобным образом, «невстречающийся в природе» или «ненативный» относятся к материалу, который в природе не обнаружен или который структурно модифицирован или синтезирован человеком.

5 [0041] Термин «ERBB» или «киназа ERBB» относится к тирозинкиназе семейства ERBB или ее варианту, включая, но не ограничиваясь перечисленным, ERBB1 (EGFR или HER1), ERBB2 (HER2/c-neu), ERBB3 (HER3) и ERBB4 (HER4). Варианты ERBB включают белки, по существу гомологичные нативной киназе ERBB, т.е., белки, имеющие одну или несколько встречающихся или не встречающихся в природе делеций, вставок
10 или замен аминокислот (например, производные, гомологи и фрагменты ERBB) по сравнению с аминокислотной последовательностью нативной ERBB.

[0042] Термины «опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание» и «состояние, расстройство или заболевание, опосредуемое ERBB» относятся к состоянию, расстройству или заболеванию, которое характеризуется аномальной или
15 разрегулированной, например, превышающей нормальную, активностью ERBB.

Аномальная функциональная активность киназы ERBB может появиться в результате сверхэкспрессии киназы ERBB в клетках, экспрессии киназы ERBB в клетках, которые обычно не экспрессируют ERBB, или дисрегуляции из-за конститутивной активации, вызванной, например, мутацией в ERBB. Опосредуемое ERBB состояние, расстройство
20 или заболевание может быть полностью или частично опосредовано неподходящей активностью ERBB. В частности, опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание является состоянием, расстройством или заболеванием, при котором модуляция активности ERBB приводит к некоторому воздействию на лежащее в основе состояние, расстройство или заболевание, например, ингибитор ERBB приводит к
25 некоторому улучшению у по меньшей мере некоторых пациентов, которых лечат.

[0043] Термин «алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, где алкил необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. Например, C₁₋₆-алкил относится к линейному насыщенному одновалентному
30 углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых воплощениях алкил представляет собой линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который имеет 1-20 (C₁₋₂₀), 1-15 (C₁₋₁₅), 1-10 (C₁₋₁₀) или 1-6 (C₁₋₆) атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный
35 радикал с 3-20 (C₃₋₂₀), 3-15 (C₃₋₁₅), 3-10 (C₃₋₁₀) или 3-6 (C₃₋₆) атомами углерода. В настоящем описании линейные C₁₋₆- и разветвленные C₃₋₆-алкильные группы также называют «низшим алкилом». Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, метил, этил, пропил (включая все изомерные формы),
40 н-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы).

[0044] Термин «алкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, где алкилен необязательно может быть
45 замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. Например, C₁₋₆-алкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых

воплощениях алкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет 1-20 (C_{1-20}), 1-15 (C_{1-15}), 1-10 (C_{1-10}) или 1-6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 (C_{3-20}), 3-15 (C_{3-15}), 3-10 (C_{3-10}) или 3-6 (C_{3-6}) атомами углерода. В настоящем описании линейные C_{1-6} - и разветвленные C_{3-6} -алкиленовые группы также называют «низшим алкиленом». Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, метилен, этилен, пропилен (включая все изомерные формы), н-пропилен, изопропилен, бутилен (включая все изомерные формы), н-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, пентилен (включая все изомерные формы) и гексилен (включая все изомерные формы).

[0045] Термин «гетероалкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит один или несколько гетероатомов в углеводородной цепи, каждый из которых выбран независимо из атомов O, S и N. Например, C_{1-6} -гетероалкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых воплощениях гетероалкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный радикал, который имеет 1-20 (C_{1-20}), 1-15 (C_{1-15}), 1-10 (C_{1-10}) или 1-6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C_{3-20}), 3-15 (C_{3-15}), 3-10 (C_{3-10}) или 3-6 (C_{3-6}) атомами углерода. В настоящем описании линейные C_{1-6} - и разветвленные C_{3-6} -гетероалкиленовые группы также называют «низшим гетероалкиленом». Примеры гетероалкиленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$ и $-CH_2CH_2S-$. В некоторых воплощениях гетероалкилен также может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании.

[0046] Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном воплощении одну, две, три, четыре или пять, в другом воплощении одну или две, углерод-углеродных двойных связей. Алкенил необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. Термин «алкенил» включает радикалы, имеющие «цис» или «транс» конфигурацию или их смесь или, с другой стороны, «Z» или «E» конфигурацию или их смесь, как понимают специалисты в этой области техники. Например, C_{2-6} -алкенил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых воплощениях алкенил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал с 2-20 (C_{2-20}), 2-15 (C_{2-15}), 2-10 (C_{2-10}) или 2-6 (C_{2-6}) атомами углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 (C_{3-20}), 3-15 (C_{3-15}), 3-10 (C_{3-10}) или 3-6 (C_{3-6}) атомами углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил.

[0047] Термин «алкенилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном воплощении одну, две, три, четыре или пять, в другом воплощении одну или

две, углерод-углеродных двойных связей. Алкенилен необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. Термин «алкенилен» включает радикалы, имеющие «цис» или «транс» конфигурацию или их смесь или, с другой стороны, «Z» или «E» конфигурацию или их смесь, как понимают специалисты в этой области техники. Например, C₂₋₆-алкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых воплощениях алкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал с 2-20 (C₂₋₂₀), 2-15 (C₂₋₁₅), 2-10 (C₂₋₁₀) или 2-6 (C₂₋₆) атомами углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C₃₋₂₀), 3-15 (C₃₋₁₅), 3-10 (C₃₋₁₀) или 3-6 (C₃₋₆) атомами углерода. Примеры алкениленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен и 4-метилбутенилен.

[0048] Термин «гетероалкенилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном воплощении одну, две, три, четыре или пять, в другом воплощении одну или две, углерод-углеродных двойных связей, и который содержит один или несколько гетероатомов в углеводородной цепи, каждый из которых выбран независимо из атомов O, S и N. Гетероалкенилен необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. Термин «гетероалкенилен» включает радикалы, имеющие «цис» или «транс» конфигурацию или их смесь или, с другой стороны, «Z» или «E» конфигурацию или их смесь, как понимают специалисты в этой области техники. Например, C₂₋₆-гетероалкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых воплощениях гетероалкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал с 2-20 (C₂₋₂₀), 2-15 (C₂₋₁₅), 2-10 (C₂₋₁₀) или 2-6 (C₂₋₆) атомами углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C₃₋₂₀), 3-15 (C₃₋₁₅), 3-10 (C₃₋₁₀) или 3-6 (C₃₋₆) атомами углерода. Примеры гетероалкениленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, -CH=CHO-, -CH=CHOCH₂-, -CH=CHCH₂O-, -CH=CHS-, -CH=CHSCH₂-, -CH=CHCH₂S- или -CH=CHCH₂NH-.

[0049] Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном воплощении одну, две, три, четыре или пять, в другом воплощении одну или две, углерод-углеродных тройных связей. Алкинил необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. Например, C₂₋₆-алкинил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых воплощениях алкинил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал с 2-20 (C₂₋₂₀), 2-15 (C₂₋₁₅), 2-10 (C₂₋₁₀) или 2-6 (C₂₋₆) атомами углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 (C₃₋₂₀), 3-15 (C₃₋₁₅), 3-10 (C₃₋₁₀) или 3-6 (C₃₋₆) атомами углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, этинил (-C≡CH), пропинил (включая все изомерные формы, например,

1-пропинил ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$) и пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)), бутинил (включая все изомерные формы, например, 1-бутин-1-ил и 2-бутин-1-ил), пентинил (включая все изомерные формы, например, 1-пентин-1-ил и 1-метил-2-бутин-1-ил) и гексенил (включая все изомерные формы, например, 1-гексин-1-ил).

[0050] Термин «алкинилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном воплощении одну, две, три, четыре или пять, в другом воплощении одну или две, углерод-углеродных тройных связей. Алкинилен необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. Например, C_{2-6} -алкинилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых воплощениях алкинилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал с 2-20 (C_{2-20}), 2-15 (C_{2-15}), 2-10 (C_{2-10}) или 2-6 (C_{2-6}) атомами углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C_{3-20}), 3-15 (C_{3-15}), 3-10 (C_{3-10}) или 3-6 (C_{3-6}) атомами углерода. Примеры алкиниленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, этинилен, пропинилен (включая все изомерные формы, например, 1-пропинилен и пропаргилен), бутинилен (включая все изомерные формы, например, 1-бутин-1-ил и 2-бутин-1-ил), пентинилен (включая все изомерные формы, например, 1-пентин-1-ил и 1-метил-2-бутин-1-ил) и гексинилен (включая все изомерные формы, например, 1-гексин-1-ил).

[0051] Термин «циклоалкил» относится к циклическому одновалентному углеводородному радикалу, который необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. В одном воплощении циклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, но неароматическими, и/или мостиковыми, и/или немостиковыми, и/или конденсированными бициклическими группами. В некоторых воплощениях циклоалкил имеет от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептенил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил и адамантил.

[0052] Термин «циклоалкилен» относится к циклическому двухвалентному углеводородному радикалу, который необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании. В одном воплощении циклоалкиленовые группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, но неароматическими, и/или мостиковыми, и/или немостиковыми, и/или конденсированными бициклическими группами. В некоторых воплощениях циклоалкилен имеет от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. Примеры циклоалкиленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, циклопропилен (например, 1,1-циклопропилен и 1,2-циклопропилен), циклобутилен (например, 1,1-циклобутилен, 1,2-циклобутилен или 1,3-циклобутилен), циклопентил (например, 1,1-циклопентил, 1,2-циклопентил или 1,3-циклопентил), циклогексил (например, 1,1-циклогексил, 1,2-циклогексил, 1,3-циклогексил или 1,4-циклопентил), циклогептил (например, 1,1-циклогептил, 1,2-циклогептил, 1,3-циклогептил или 1,4-циклогептил), декалинил и

адамантилен.

[0053] Термин «арил» относится к одновалентному моноциклическому ароматическому углеводородному радикалу или одновалентному полициклическому ароматическому углеводородному радикалу, который содержит по меньшей мере один ароматический углеводородный цикл. В некоторых воплощениях арил имеет от 6 до 20 (C_{6-20}), от 6 до 15 (C_{6-15}) или от 6 до 10 (C_{6-10}) циклических атомов. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терпенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным циклам, где один из циклов является ароматическим, а другие циклы могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, как дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). В некоторых воплощениях арил необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании.

[0054] Термин «арилен» относится к двухвалентному моноциклическому ароматическому углеводородному радикалу или двухвалентному полициклическому ароматическому углеводородному радикалу, который содержит по меньшей мере один ароматический углеводородный цикл. В некоторых воплощениях арилен имеет от 6 до 20 (C_{6-20}), от 6 до 15 (C_{6-15}) или от 6 до 10 (C_{6-10}) циклических атомов. Примеры ариленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, фенилен, нафтилен, флуоренилен, азуленилен, антрилен, фенантрилен, пиренилен, бифенилен и терпенилен. Арилен также относится к бициклическим или трициклическим углеродным циклам, где один из циклов является ароматическим, а другие циклы могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, как дигидронафтилен, инденилен, инданилен или тетрагидронафтилен (тетралинилен). В некоторых воплощениях арилен необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании.

[0055] Термин «аралкил» или «арилалкил» относится к одновалентной алкильной группе, замещенной одной или несколькими арильными группами. В некоторых воплощениях аралкил имеет от 7 до 30 (C_{7-30}), от 7 до 20 (C_{7-20}) или от 7 до 16 (C_{7-16}) атомов углерода. Примеры аралкильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, бензил, 2-фенилэтил и 3-фенилпропил. В некоторых воплощениях аралкил необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании.

[0056] Термин «гетероарил» относится к одновалентной моноциклической ароматической группе или одновалентной полициклической ароматической группе, которая содержит по меньшей мере один ароматический цикл, где по меньшей мере один ароматический цикл содержит один или несколько гетероатомов в цикле, каждый из которых выбран независимо из атомов O, S и N. Гетероарильные группы соединяются с остальной частью молекулы через ароматический цикл. Каждый цикл гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S и/или один-четыре атома N, при условии, что общее число гетероатомов в каждом цикле равно четырем или меньше, и каждый цикл содержит по меньшей мере один атом углерода. В некоторых воплощениях гетероарил имеет от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 циклических атомов. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил,

тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазилил, и триазолил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуropипридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопириимидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназилин, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В некоторых воплощениях гетероарил необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании.

[0057] Термин «гетероарилен» относится к двухвалентной моноциклической ароматической группе или двухвалентной полициклической ароматической группе, которая содержит по меньшей мере один ароматический цикл, где по меньшей мере один ароматический цикл содержит один или несколько гетероатомов в цикле, каждый из которых выбран независимо из атомов O, S и N. Гетероариленовая группа имеет по меньшей мере одну связь с остальной частью молекулы через ее ароматический(е) цикл (ы). Каждый цикл гетероариленовой группы может содержать один или два атома O, один или два атома S и/или один-четыре атома N, при условии, что общее число гетероатомов в каждом цикле равно четырем или меньше, и каждый цикл содержит по меньшей мере один атом углерода. В некоторых воплощениях гетероарилен имеет от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 циклических атомов. Примеры моноциклических гетероариленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, фуранилен, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиазинил, пиазолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазилил и триазолил. Примеры бициклических гетероариленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуropипридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопириимидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероариленовых групп включают, но не ограничиваются перечисленным, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В некоторых воплощениях гетероарилен необязательно также может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании.

[0058] Термин «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к одновалентной моноциклической неароматической системе или одновалентной полициклической системе, которая содержит по меньшей мере один неароматический цикл, где один или несколько атомов неароматического цикла являются гетероатомами, выбранными независимо из атомов O, S и N; и остальные атомы цикла представляют собой атомы

углерода. В некоторых воплощениях гетероциклическая или гетероциклическая группа имеет от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 циклических атомов. Гетероциклические группы связываются с остальной частью молекулы через неароматический цикл. В некоторых воплощениях гетероциклическая группа представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую систему, которая может быть конденсированной или мостиковой, и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, атомы азота могут быть необязательно кватернизованы, и некоторые циклы могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероциклическая группа может присоединяться к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к образованию устойчивого соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают, но не ограничиваются перечисленным, азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротииенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридилил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротииенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-третианил. В некоторых воплощениях гетероциклическая группа также может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании.

[0059] Термин «гетероциклическая» относится к двухвалентной моноциклической неароматической системе или двухвалентной полициклической системе, которая содержит по меньшей мере один неароматический цикл, где один или несколько атомов неароматического цикла являются гетероатомами, выбранными независимо из атомов O, S и N; и остальные атомы цикла представляют собой атомы углерода. Гетероциклические группы соединяются с остальной частью молекулы через неароматический цикл. В некоторых воплощениях гетероциклическая группа имеет от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 атомов цикла. В некоторых воплощениях гетероциклическая группа представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую систему, которая может быть конденсированной или мостиковой, и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, атомы азота могут быть необязательно кватернизованы, и некоторые циклы могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероциклическая группа может присоединяться к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к образованию устойчивого соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают, но не ограничиваются перечисленным, азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротииенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил,

дигидропиридинилен, дигидропиримидинилен, дигидропирролилен, диоксоланилен, 1,4-дитианилен, фуранонилен, имидазолидинилен, имидазолинилен, индолинилен, изобензотетрагидрофуранилен, изобензотетрагидротиенилен, изохроманилен, изокумаринилен, изоиндолинилен, изотиазолидинилен, изоксазолидинилен, морфолинилен, октагидроиндолилен, октагидроизоиндолилен, оксазолидинонилен, оксазолидинилен, оксиранилен, пиперазинилен, пиперидинилен, 4-пиперидонилен, пиразолидинилен, пиразолинилен, пирролидинилен, пирролинилен, хинуклидинилен, тетрагидрофурилен, тетрагидроизохинолинилен, тетрагидропиранилен, тетрагидротиенилен, тиаморфолинилен, тиазолидинилен, тетрагидрохинолинилен и 1,3,5-тритианилен. В некоторых воплощениях гетероциклилен также может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем описании.

[0060] Термин «галоген», «галогенид» или «гало» относится к фтору, хлору, бром и/или иоду.

[0061] Имеется в виду, что термин «необязательно замещенный» означает, что группа или заместитель, такой как алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил, или гетероциклиленовая группа, может быть замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, каждый из которых выбран независимо из (а) оксо (=O), циано (-CN), галогена и нитро (-NO₂); (b) C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₇-циклоалкила, C₆₋₁₄-арила, C₇₋₁₅-аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (с) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OP(O)(OR^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d представляет собой независимо (i) водород; (ii) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₇-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a. Как используется в настоящем описании, все группы, которые могут быть замещенными, являются «необязательно замещенными», если не указано иное.

[0062] В одном воплощении каждый Q^a независимо выбирают из группы, включающей (а) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋

10-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (с) -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^gR^h, -C(NR^f)NR^gR^h, -OR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^gR^h, -OC(=NR^f)NR^gR^h, -OP(O)(OR^f)₂, -OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)NR^gR^h, -OS(O)₂NR^gR^h, -NR^gR^h,

$-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^k)\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$,
 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SR}^f$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$;

причем каждый R^f , R^g , R^h и R^k представляет собой независимо (i) водород; (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^g и R^h вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

[0063] Термины «оптически активный» и «энантиомерно активный» относятся к собранию молекул, которые имеют энантиомерный избыток не менее примерно 50%, не менее примерно 70%, не менее примерно 80%, не менее примерно 90%, не менее примерно 91%, не менее примерно 92%, не менее примерно 93%, не менее примерно 94%, не менее примерно 95%, не менее примерно 96%, не менее примерно 97%, не менее примерно 98%, не менее примерно 99%, не менее примерно 99,5% или не менее примерно 99,8%. В некоторых воплощениях соединение включает примерно 95% или больше одного энантиомера и примерно 5% или меньше другого энантиомера относительно общей массы обсуждаемого рацемата.

[0064] При описании оптически активного соединения используются префиксы R и S, которые обозначают абсолютную конфигурацию молекулы около ее хирального (ых) центра(ов). Для обозначения оптического вращения соединения, иными словами, направления, в котором вращается плоскость поляризованного света активным соединением, используются (+) и (-). Префикс (-) показывает, что соединение является левовращающим, т.е., соединение вращает плоскость поляризованного света влево или против часовой стрелки. Префикс (+) показывает, что соединение является правовращающим, т.е., соединение вращает плоскость поляризованного света вправо или по часовой стрелке. Однако знак оптического вращения (+) и (-) не относится к абсолютной конфигурации молекулы R и S.

[0065] Термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит неприродную пропорцию изотопа одного или нескольких атомов, которые составляют такое соединение. В некоторых воплощениях «изотопный вариант» соединения содержит неприродные пропорции одного или нескольких изотопов, в том числе, но без

ограничения, водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N),
 кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P),
 серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-35 (^{35}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), иод-123 (^{123}I), иод-125 (^{125}I), иод-127 (^{127}I), иод-129 (^{129}I) и иод-131 (^{131}I). В некоторых воплощениях «изотопный вариант» соединения представляет собой устойчивую форму, т.е., нерадиоактивную. В некоторых воплощениях «изотопный вариант» соединения содержит неприродные пропорции одного или нескольких изотопов, в том числе, но без ограничения, водород (^1H),
 дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фосфор-31 (^{31}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79

(^{79}Br), бром-81 (^{81}Br) и иод-127 (^{127}I). В некоторых воплощениях «изотопный вариант» соединения представляет собой неустойчивую форму, т.е., радиоактивную. В некоторых воплощениях «изотопный вариант» соединения содержит неприродные пропорции

одного или нескольких изотопов, в том числе, но без ограничения, тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), фтор-18 (^{18}F), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), иод-123 (^{123}I), иод-125 (^{125}I), иод-129 (^{129}I) и иод-131 (^{131}I). Следует иметь в виду, что в соединении, описанном в настоящем описании, любой атом водорода может представлять собой ^2H , например, или любой атом углерода может представлять собой ^{13}C , например, или любой атом азота может представлять собой ^{15}N , например, и любой атом кислорода может представлять собой ^{18}O , где по мнению специалиста это подходит. В некоторых воплощениях «изотопный вариант» соединения содержит неприродные пропорции дейтерия.

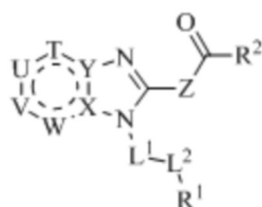
[0066] Термин «сольват» относится к комплексу или совокупности, образованным одной или несколькими молекулами растворенного вещества, например, соединения по настоящему изобретению, и одной или несколькими молекулами растворителя, который присутствует в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются перечисленным, воду, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В некоторых воплощениях растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном воплощении комплекс или совокупность находится в кристаллической форме. В другом воплощении комплекс или совокупность находится в некристаллической форме. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Примеры гидратов включают, но не ограничиваются перечисленным, гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

[0067] Фраза «отдельный энантиомер, рацемическая смесь, смесь диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство» означает то же самое, что фраза «(i) отдельный энантиомер, рацемическая смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант соединения, упоминаемого в настоящем описании; (ii) фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство соединения, упоминаемого в настоящем описании; или (iii) фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта соединения, упоминаемого в настоящем описании».

[0068] Используемые в настоящем описании аббревиатуры для защитных групп, аминокислот и других соединений согласуются, если не указано иное, с их обычным использованием или общепризнанными сокращениями, включая аббревиатуры, найденные в J. Org. Chem., 2007, 72, 23A-24A, или аббревиатуры, утвержденные Комиссией IUPAC IUB по биохимической номенклатуре (Biochem., 1972, 11, 942 944).

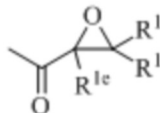
Соединения

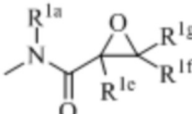
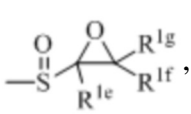
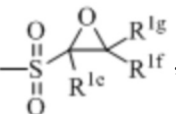
[0069] В одном воплощении изобретение относится к соединению формулы I

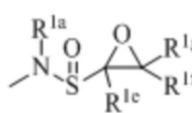
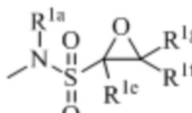


(I)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

R^1 представляет собой $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, , $-NR^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$,

, $-S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, , $-S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, ,

$-NR^{1a}S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, , $-NR^{1a}S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ или ;

R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл;

L^1 представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{1A})-$ или $-C(R^{1A}R^{1B})-$, где каждый R^{1A} и R^{1B} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл;

L^2 представляет собой C_{3-10} -циклоалкилен, C_{6-14} -арилен, C_{7-15} -аралкилен, гетероарилен или гетероциклилен;

T представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N=$, $-N(R^4)-$, $-C(R^4)=$ или $-C(R^4)_2-$;

U представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N=$, $-N(R^5)-$, $-C(R^5)=$ или $-C(R^5)_2-$;

V представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N=$, $-N(R^6)-$, $-C(R^6)=$ или $-C(R^6)_2-$;

W представляет собой связь, $-O-$, $-S-$, $-N=$, $-N(R^7)-$, $-C(R^7)=$ или $-C(R^7)_2-$;

X и Y представляют собой, каждый независимо, C или N ;

Z представляет собой NR^{2A} или $CR^{2A}R^{2B}$, где каждый R^{2A} и R^{2B} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл;

каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляет собой независимо (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S$

$(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляет собой независимо водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами С и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; и

каждый R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

при условии, что не более одного из T, U, V и W представляет собой связь; и

при условии, что когда L^1 представляет собой связь, по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляет собой бром, $-\text{OR}^{1a}$ или $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где R^{1a} представляет собой C_{4-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

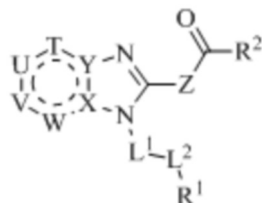
причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, аралкилен, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q выбирают независимо из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{6-14} -арила, C_{7-15} -аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; и (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, где каждый R^a , R^b ,

R^c и R^d представляет собой независимо (i) водород; (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ;

причем каждый Q^a выбирают независимо из группы, включающей (а) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{C}(\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC}(=\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^f)_2$,

-OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)NR^gR^h, -OS(O)₂NR^gR^h, -NR^gR^h, -NR^fC(O)R^k, -NR^fC(O)OR^k,
 -NR^fC(O)NR^gR^h, -NR^fC(=NR^k)NR^gR^h, -NR^fS(O)R^k, -NR^fS(O)₂R^k, -NR^fS(O)NR^gR^h, -NR^fS
 (O)₂NR^gR^h, -SR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)NR^gR^h и -S(O)₂NR^gR^h; причем каждый R^f, R^g, R^h
 и R^k представляет собой независимо (i) водород; (ii) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил,
 C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл;
 или (iii) R^g и R^h вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют
 гетероцикл.

[0070] В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I



(I)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или
 изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или
 пролекарству;

R¹ представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C₁₋₆-алкил,
 C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или
 гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC
 (O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)
 NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c},
 -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S
 (O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R² представляет собой C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил,
 C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл;

L² представляет собой C₃₋₁₀-циклоалкилен, C₆₋₁₄-арилен, C₇₋₁₅-аралкилен,
 гетероарилен или гетероциклилен;

T представляет собой связь, -O-, -S-, -N=, -N(R⁴)-, -C(R⁴)= или -C(R⁴)₂-;

U представляет собой связь, -O-, -S-, -N=, -N(R⁵)-, -C(R⁵)= или -C(R⁵)₂-;

V представляет собой связь, -O-, -S-, -N=, -N(R⁶)-, -C(R⁶)= или -C(R⁶)₂-;

W представляет собой связь, -O-, -S-, -N=, -N(R⁷)-, -C(R⁷)= или -C(R⁷)₂-;

X и Y представляют собой, каждый независимо, C или N;

Z представляет собой NR^{2A} или CR^{2A}R^{2B}, где каждый R^{2A} и R^{2B} представляет собой
 независимо водород, галоген, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил,
 C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и L¹ представляют собой:

(i) каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой независимо (а) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

каждый R^7 представляет собой независимо бром, $-OR^{7a}$ или $-NR^{7b}R^{7c}$;

R^{7a} представляет собой C_{4-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил;

R^{7b} и R^{7c} представляют собой независимо водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; и

L^1 представляет собой связь; или

(ii) каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляет собой независимо (а) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; при условии, что по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не является водородом; и

L^1 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-N(R^{1A})-$ или $-C(R^{1A}R^{1B})-$, где каждый R^{1A} и R^{1B} представляет собой независимо водород, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; и

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} представляет собой независимо водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

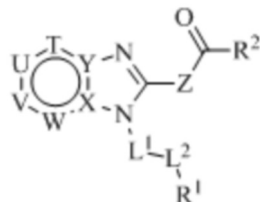
при условии, что не более одного из T, U, V и W представляет собой связь;

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, аралкилен, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен

необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q выбирают независимо из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₆₋₁₄-арила, C₇₋₁₅-аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых
 5 дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (с) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OP(O)(OR^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d представляет собой независимо (i) водород; (ii) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a;

причем каждый Q^a выбирают независимо из группы, включающей (а) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил и гетероцикл; и (с) -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^gR^h, -C(NR^f)NR^gR^h, -OR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^gR^h, -OC(=NR^f)NR^gR^h, -OP(O)(OR^f)₂, -OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)NR^gR^h, -OS(O)₂NR^gR^h, -NR^gR^h, -NR^fC(O)R^k, -NR^fC(O)OR^k, -NR^fC(O)NR^gR^h, -NR^fC(=NR^k)NR^gR^h, -NR^fS(O)R^k, -NR^fS(O)₂R^k, -NR^fS(O)NR^gR^h, -NR^fS(O)₂NR^gR^h, -SR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)NR^gR^h и -S(O)₂NR^gR^h; причем каждый R^f, R^g, R^h и R^k представляет собой независимо (i) водород; (ii) C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^g и R^h вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

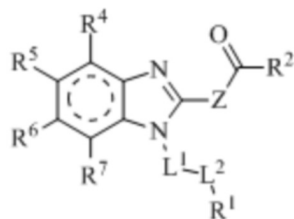
[0071] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы II



(II)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R¹, R², L¹, L², T, U, V, W, X, Y, и Z имеет значения, установленные в настоящем описании.

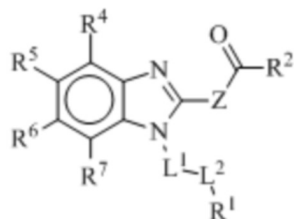
[0072] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы III



(III)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 и Z имеет значения, установленные в настоящем описании.

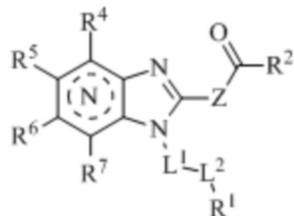
[0073] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы IV



(IV)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 и Z имеет значения, установленные в настоящем описании.

[0074] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы V

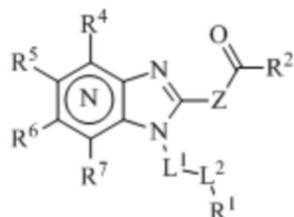


(V)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 и Z имеет значения,

установленные в настоящем описании, и символ  показывает, что 6-членный цикл содержит один атом N в цикле.

[0075] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы VI

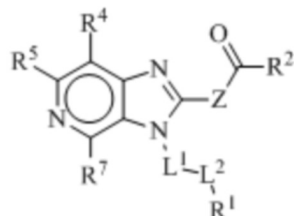


(VI)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или

изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 и Z имеет значения, установленные в настоящем описании, и символ  показывает, что 6-членный цикл содержит один атом N в цикле.

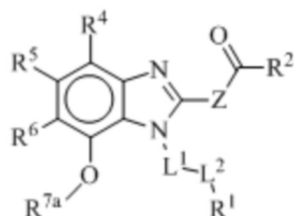
[0076] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы VII



(VII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 и Z имеет значения, установленные в настоящем описании.

[0077] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы VIII



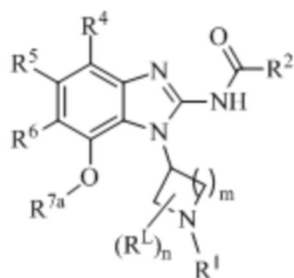
(VIII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем

R^{7a} представляет собой (i) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил, или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (ii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и

каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , L^1 , L^2 , Q и Z имеет значения, установленные в настоящем описании.

[0078] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы IX



(IX)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем

m равен целому числу 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

n равен целому числу 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

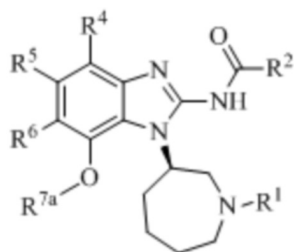
каждый R^L представляет собой независимо (i) водород; или (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (iii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или

два R^L вместе, когда имеются два или больше R^L , присоединенных к одному и тому же циклу, соединяются с образованием (i) связи, $-O-$, $-NRN-$ или $-S-$; или (ii) C_{1-6} -алкилена, C_{1-6} -гетероалкилена, C_{2-6} -алкенилена или C_{2-6} -гетероалкенилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q;

R^N представляет собой (a) водород; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; (c) $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и

каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{7a} и Q имеет значения, установленные в настоящем описании.

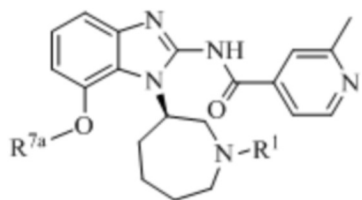
[0079] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы X



(X)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{7a} имеет значения, установленные в настоящем описании.

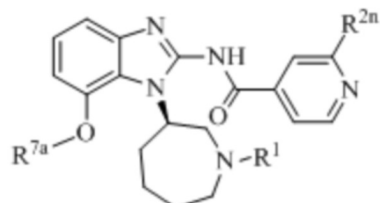
[0080] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XI



(XI)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R¹ и R^{7a} имеет значения, установленные в настоящем описании.

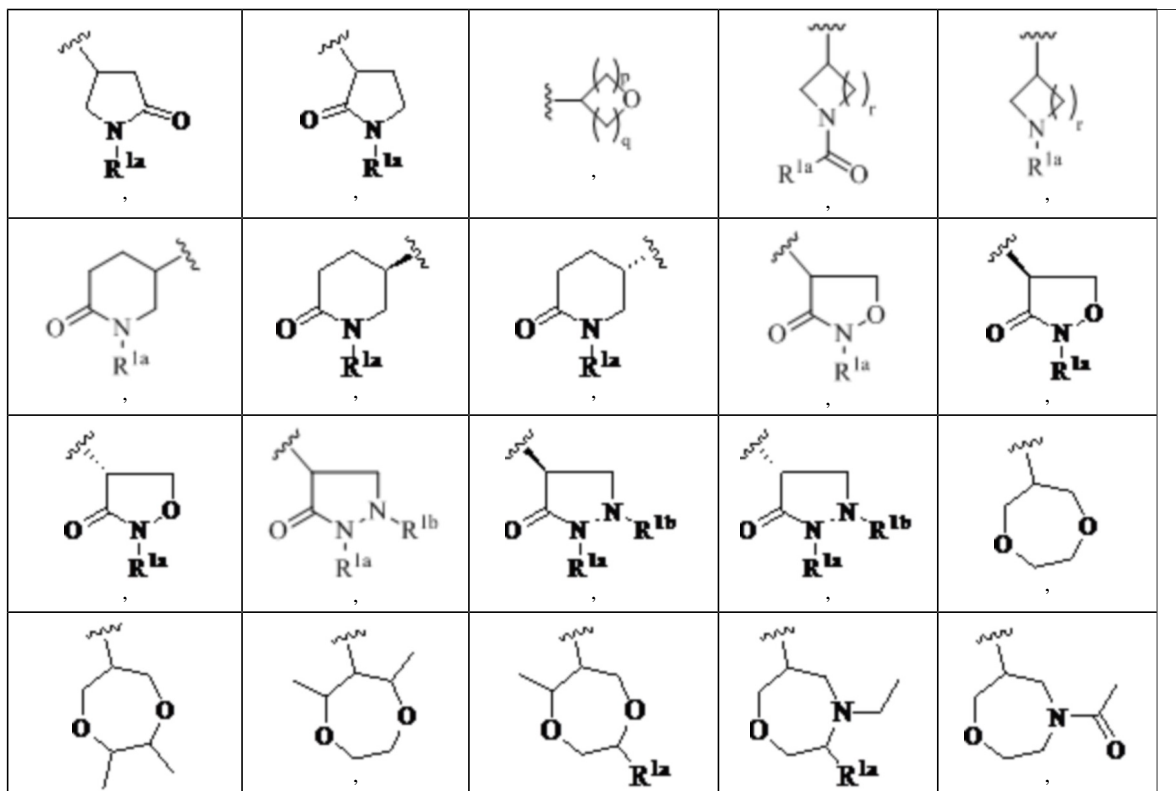
[0081] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIa



(XIa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем R²ⁿ представляет собой C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q или -OR^{1a}, и каждый из R¹, R^{1a}, R^{7a} и Q имеет значения, установленные в настоящем описании; в одном воплощении R²ⁿ представляет собой метил, монофторметил, дифторметил, трифторметил -ОН, или -ОСН₃.

[0082] В некоторых воплощениях в формуле VIII, IX, X, XI или XIa R^{7a} представляет собой



5				
10				
15			или 	

причем

каждый R^{1a} и R^{1b} имеет значения, установленные в настоящем описании; в одном воплощении R^{1a} представляет собой водород, метил, этил, дифторметил, или трифторметил; в другом воплощении R^{1b} представляет собой водород, метил, этил, дифторметил, трифторметил, 2-гидроксиэтил или этенил;

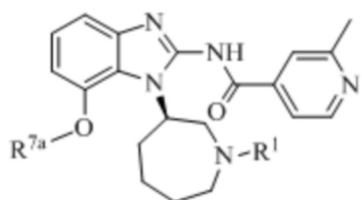
p и q , каждый независимо, равны целому числу 0, 1 или 3, при условии, что сумма p и q не меньше 1;

каждый r равен независимо целому числу 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[0083] В некоторых воплощениях в формуле VIII, IX, X, XI или XIa R^{7a} представляет собой

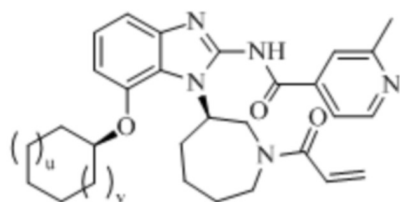
		или		

[0084] В одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIb



изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

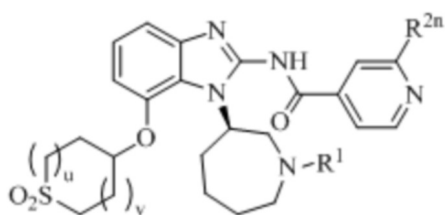
[0089] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIg



(XIg)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

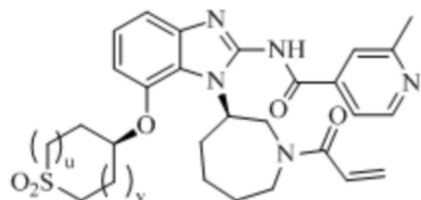
[0090] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIh



(XIh)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

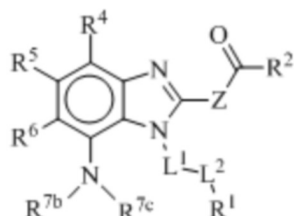
[0091] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIi



(XIi)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

[0092] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XII



(XII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем

R^{7b} представляет собой (i) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых

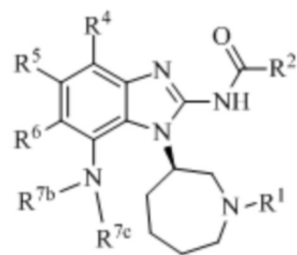
необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (ii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{7c} представляет собой (i) водород; или (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (iii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или

R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q; и

каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , L^1 , L^2 , Q и Z имеет значения, установленные в настоящем описании.

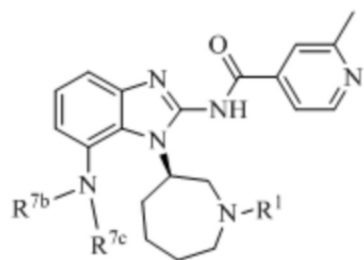
[0093] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIII



(XIII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7b} и R^{7c} имеет значения, установленные в настоящем описании.

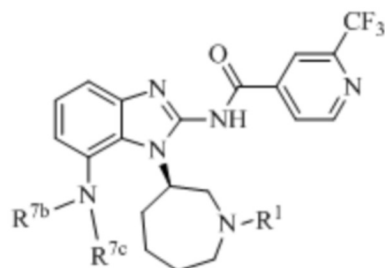
[0094] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIV



(XIV)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R¹, R^{7b} и R^{7c} имеет значения, установленные в настоящем описании.

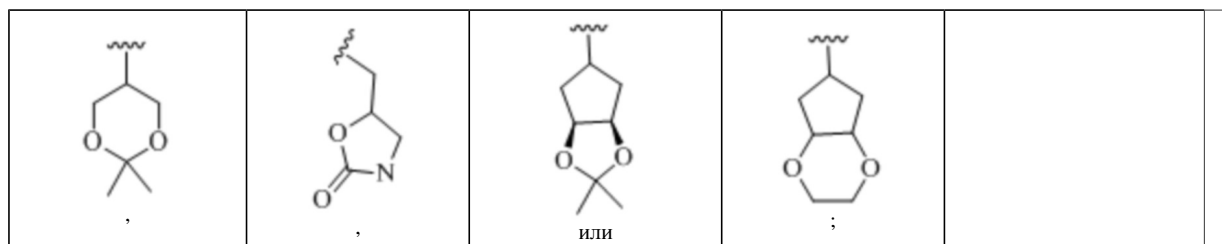
[0095] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIVa



(XIVa)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R¹, R^{7b} и R^{7c} имеет значения, установленные в настоящем описании.

[0096] В некоторых воплощениях в формуле XII, XIII, XIV, или XIVa R^{7b} представляет собой



причем

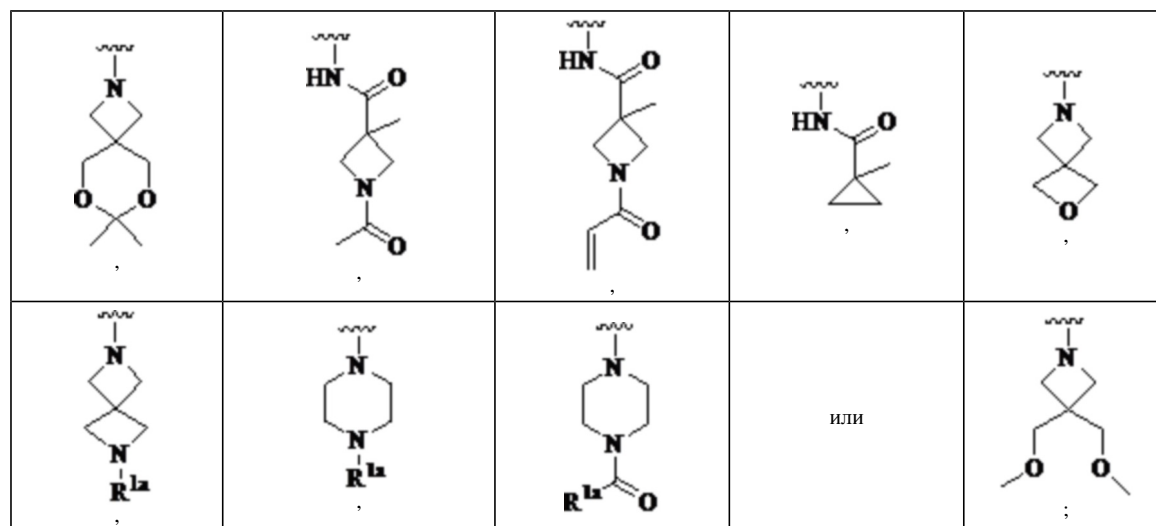
каждый из R^{1a} и R^{1b} имеет значения, установленные в настоящем описании; в одном воплощении R^{1a} представляет собой водород, метил, этил, диформетил или трифторметил; в другом воплощении R^{1b} представляет собой водород, метил, этил, диформетил, трифторметил, 2-гидроксиэтил или этенил;

каждый p и q равен независимо целому числу 0, 1, 2 или 3, при условии, что сумма p и q не меньше 1; и

каждый r равен независимо целому числу 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

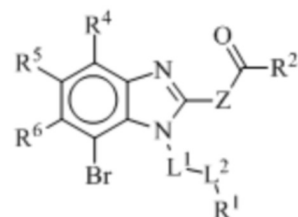
[0097] В некоторых воплощениях в формуле XII, XIII, XIV или XIVa R^{7c} представляет собой водород, метил, этил, диформетил или трифторметил.

[0098] В некотором воплощении в формуле XII, XIII, XIV или XIVa группа $-NR^{7a}R^{7b}$ представляет собой



причем каждый R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании; в одном воплощении R^{1a} представляет собой водород, метил, этил, диформетил или трифторметил.

[0099] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XV

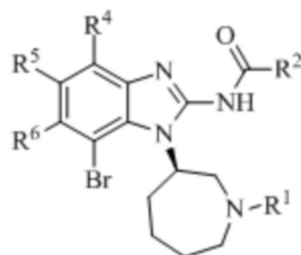


(XV)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или

пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 и L^2 и Z имеет значения, установленные в настоящем описании.

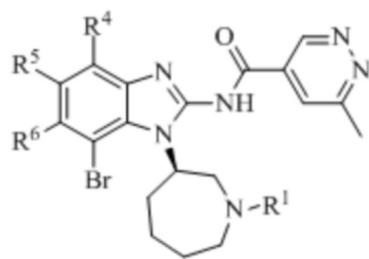
[00100] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XVI



(XVI)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 и R^6 имеет значения, установленные в настоящем описании.

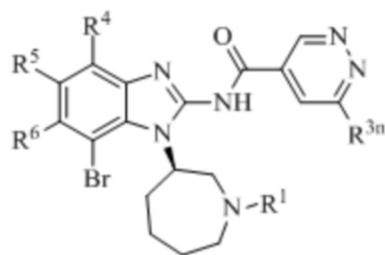
[00101] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XVII



(XVII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^4 , R^5 и R^6 имеет значения, установленные в настоящем описании.

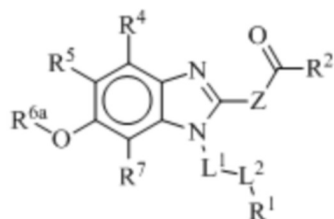
[00102] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XVIIa



(XVIIa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем R^{3n} представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q или $-OR^{1a}$, и каждый из R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{1a} и Q имеет значения, установленные в настоящем описании; в одном воплощении R^{3n} представляет собой метил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, -ОН или -OCH₃.

[00103] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XVIII



(XVIII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем

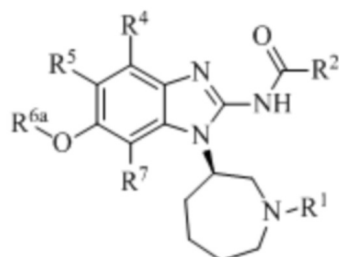
R^{6a} представляет собой (i) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых

необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (ii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$,

$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и

каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , L^1 , L^2 , Q и Z имеет значения, установленные в настоящем описании.

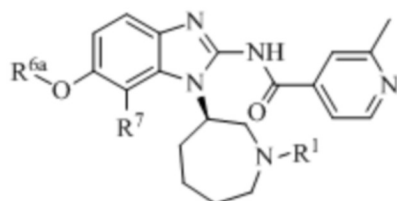
[00104] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XIX



(XIX)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{6a} и R^7 имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00105] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XX

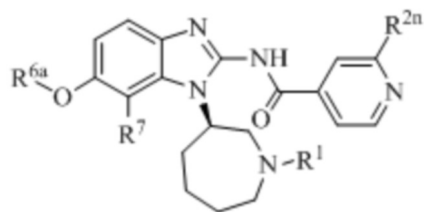


(XX)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^7 и R^{6a} имеет значения, установленные в настоящем описании; в одном воплощении R^7 представляет собой метил, дифторметил,

трифторметил или $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании.

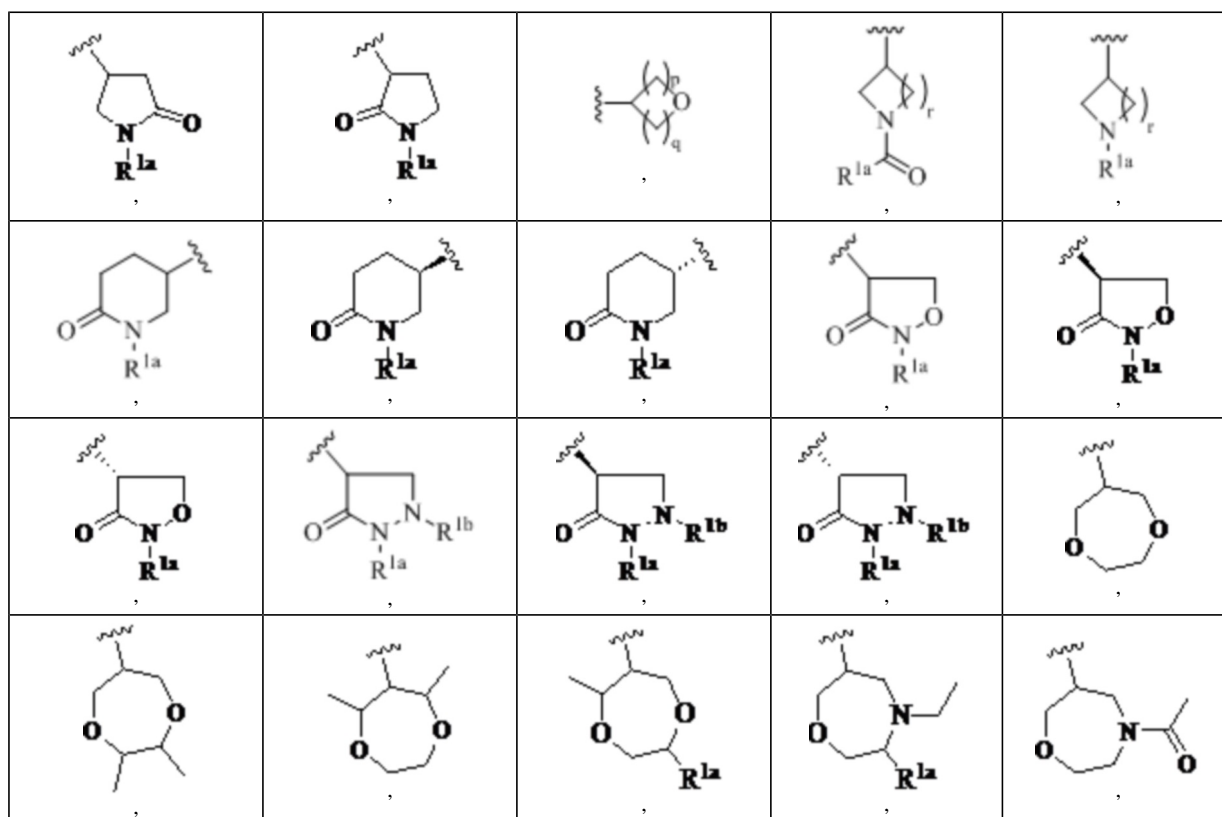
[00106] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXa



(XXa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем R^{2n} представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q или $-OR^{1a}$, и каждый из R^1 , R^7 , R^{1a} , R^{6a} и Q имеет значения, установленные в настоящем описании; в одном воплощении R^7 представляет собой хлор, метил, монофторметил, дифторметил, трифторметил или $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании; в другом воплощении R^{2n} представляет собой метил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, $-OH$ или $-OCH_3$.

[00107] В некоторых воплощениях в формуле XVIII, XIX, XX или XXa R^{6a} представляет собой





10

15



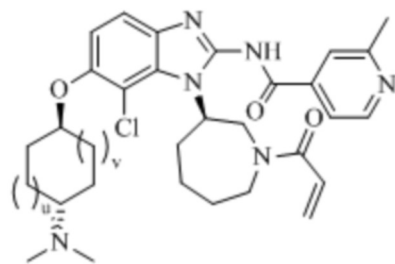
35



45

настоящем описании.

[00110] В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы XXc

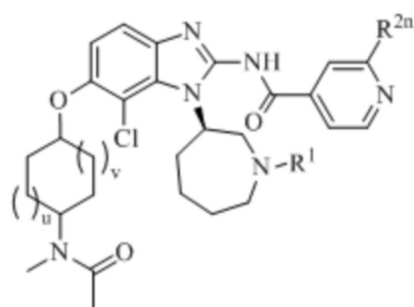


(XXc)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00111] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы

XXd

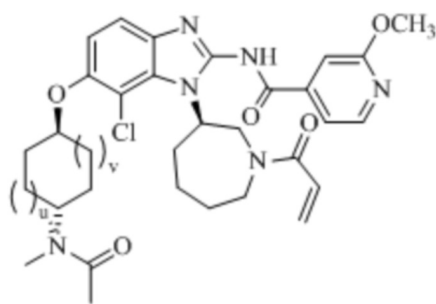


(XXd)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00112] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы

XXe

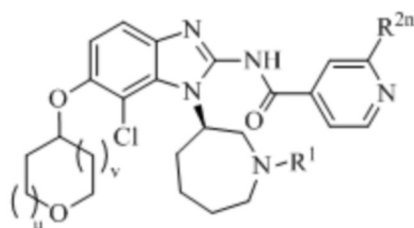


(XXe)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00113] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы

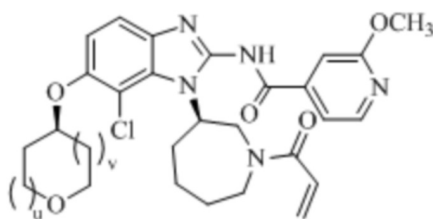
XXf



(XXf)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

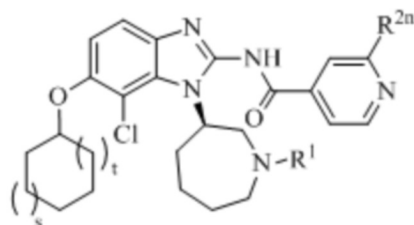
[00114] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXg



(XXg)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

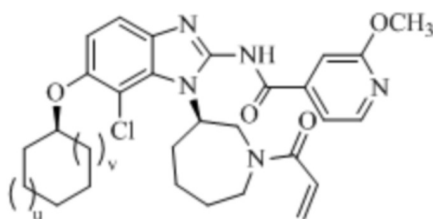
[00115] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXh



(XXh)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00116] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXi

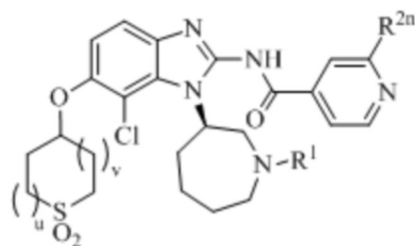


(XXi)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем

описании.

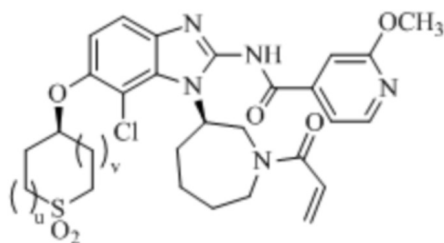
[00117] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXj



(XXj)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

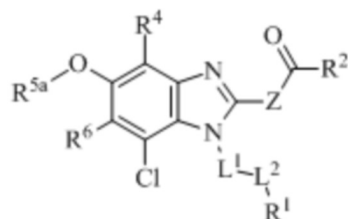
[00118] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXk



(XXk)

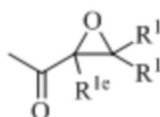
или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

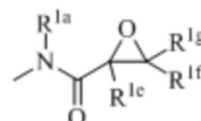
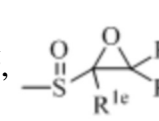
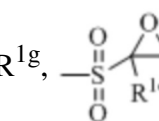
[00119] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXI

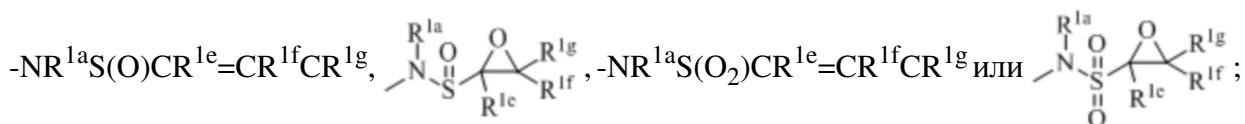


(XXI)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

R^1 представляет собой $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, , $-NR^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$,

, $-S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, , $-S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, ,



5 R² представляет собой C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероциклил;

L^1 представляет собой связь, -O-, -S-, -N(R^{1A})- или -C(R^{1A}R^{1B})-, где каждый R^{1A} и R^{1B} представляет собой независимо водород, галоген, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл;

L² представляет собой C₃₋₁₀-циклоалкилен, C₆₋₁₄-арилен, C₇₋₁₅-аралкилен, гетероарилен, или гетероциклилен;

¹⁵ Z представляет собой NR^{2A} или CR^{2A}R^{2B}, где каждый R^{2A} и R^{2B} представляет собой независимо водород, галоген, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероцикл;

R^4 и R^6 представляют собой, каждый независимо, (а) водород, циано, галоген или нитро; (б) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

³⁰ R^{5a} представляет собой C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляет собой независимо водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; и

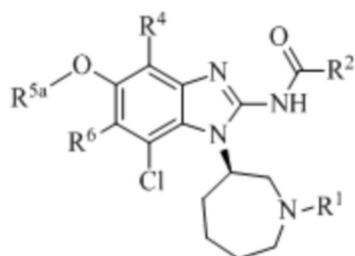
каждый R^{1e}, R^{1f} и R^{1g} представляет собой независимо водород, галоген, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₆₋₁₄-арил, C₇₋₁₅-аралкил, гетероарил или гетероциклил;

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, аралкилен, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен
45 необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q выбирают независимо из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₆₋₁₄-арила, C₇₋₁₅-аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых

дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; и (с) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a , R^b , R^c и R^d представляет собой независимо (i) водород; (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном воплощении одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ;

причем каждый Q^a выбирают независимо из группы, включающей (а) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил и гетероцикл; и (с) $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^gR^h$, $-C(NR^f)NR^gR^h$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ и $-S(O)_2NR^gR^h$; причем каждый R^f , R^g , R^h и R^k представляет собой независимо (i) водород; (ii) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{6-14} -арил, C_{7-15} -аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^g и R^h вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

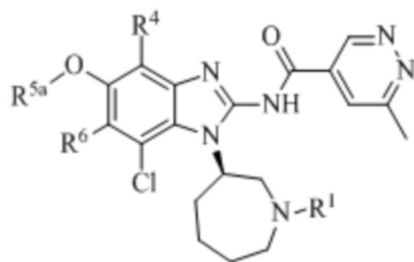
[00120] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXII



(XXII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^2 , R^4 , R^6 и R^{5a} имеет значения, установленные в настоящем описании.

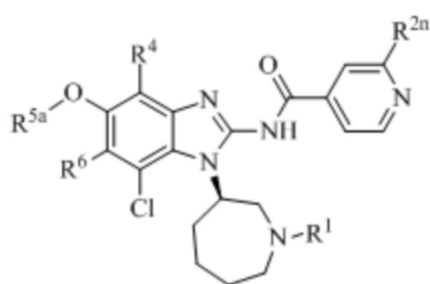
[00121] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIII



(XXIII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^4 , R^6 и R^{5a} имеет значения, установленные в настоящем описании.

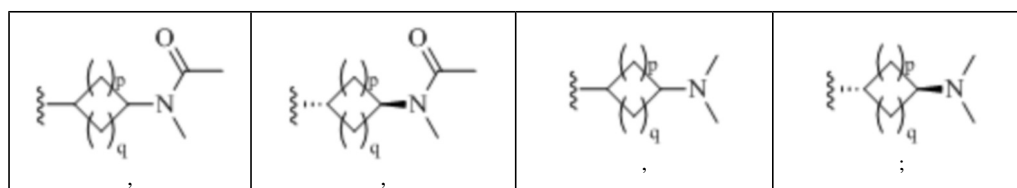
[00122] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIII



(XXIV)

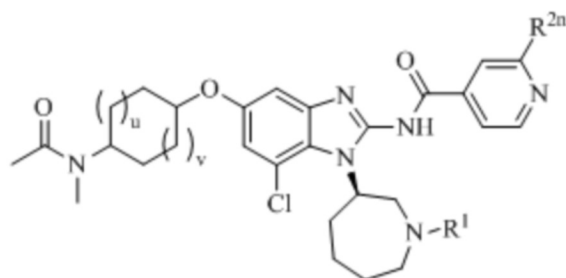
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^4 , R^6 , R^{2n} и R^{5a} имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00123] В некоторых воплощениях в любой из формул XXI-XXIV R^{5a} представляет собой



причем каждый из p и q имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00124] В одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIVa

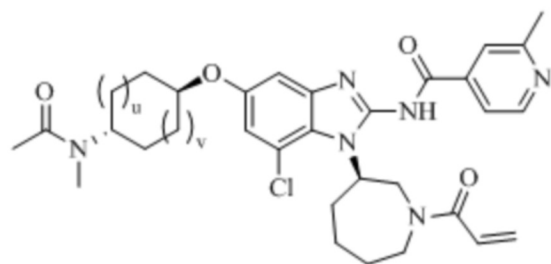


(XXIVa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или

пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

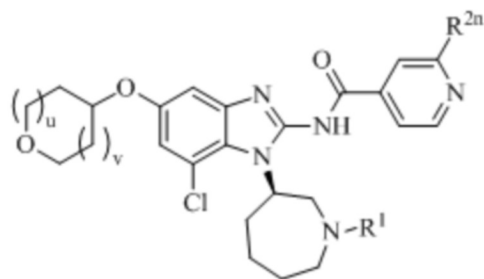
[00125] В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIVb



(XXIVb)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

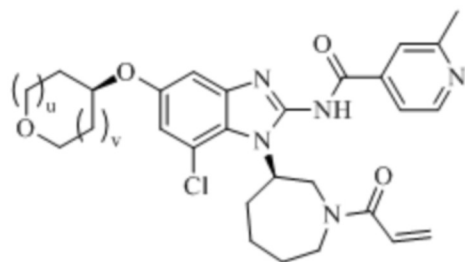
[00126] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIVc



(XXIVc)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

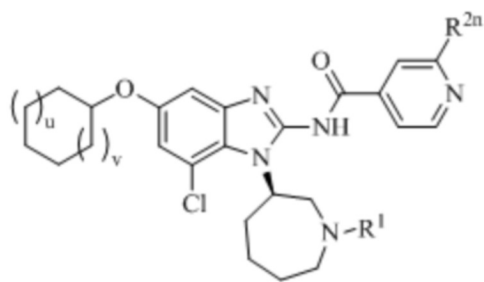
[00127] В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIVd



(XXIVd)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

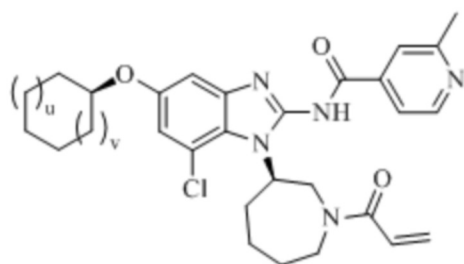
[00128] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIVe



(XXIVe)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

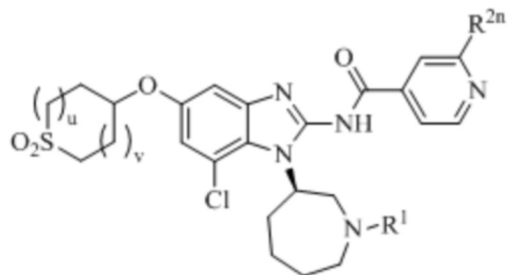
[00129] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIVf



(XXIVf)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

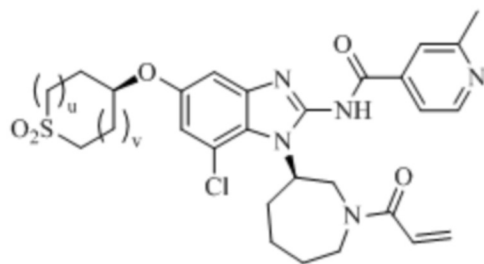
[00130] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIVg



(XXIVg)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из R^1 , R^{2n} , u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00131] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы XXIVh



(XXIVh)

или его изотопному варианту; или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; причем каждый из u и v имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00132] Группы R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{2n} , R^{3n} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , L^1 , L^2 , T , U , V , W , X , Y , Z , m , n , p , q , r , u и v в формулах, описанных в настоящем описании, включая формулы I-XXIV, XIa-XIi, XVIIa, XXa-XXk и XXIVa-XXIVh, определяются в настоящем описании дополнительно. Все комбинации воплощений, приведенных в настоящем описании для таких групп, входят в объем настоящего раскрытия.

[00133] В некоторых воплощениях R^1 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой циано. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой фтор, хлор, бром или иод. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой фтор или хлор. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой нитро. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями

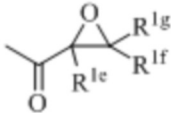
Q . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{2-6} -алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{2-6} -алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{6-14} -арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{7-15} -аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q .

[00134] В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c}

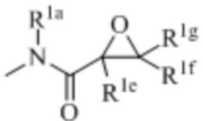
[illegible]

значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании.

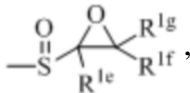
[00135] В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, где каждый из R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании. В

некоторых воплощениях R^1 представляет собой , где каждый из R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании.

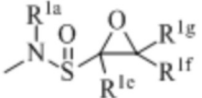
В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-NR^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, где каждый из R^{1a} , R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1

представляет собой , где каждый из R^{1a} , R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании.

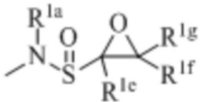
В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, где каждый из R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой

, где каждый из R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-NR^{1a}S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, где каждый из R^{1a} , R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой

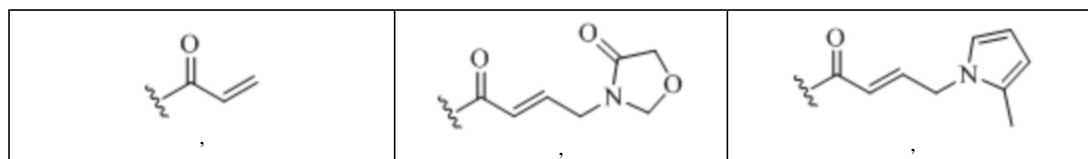
, где каждый из R^{1a} , R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-NR^{1a}S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, где каждый из R^{1a} , R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^1

представляет собой , где каждый из R^{1a} , R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} имеет значения, установленные в настоящем описании.

В некоторых воплощениях R^{1a} , R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} - все являются атомами водорода.

[00136] В некоторых воплощениях R^1 выбирают из



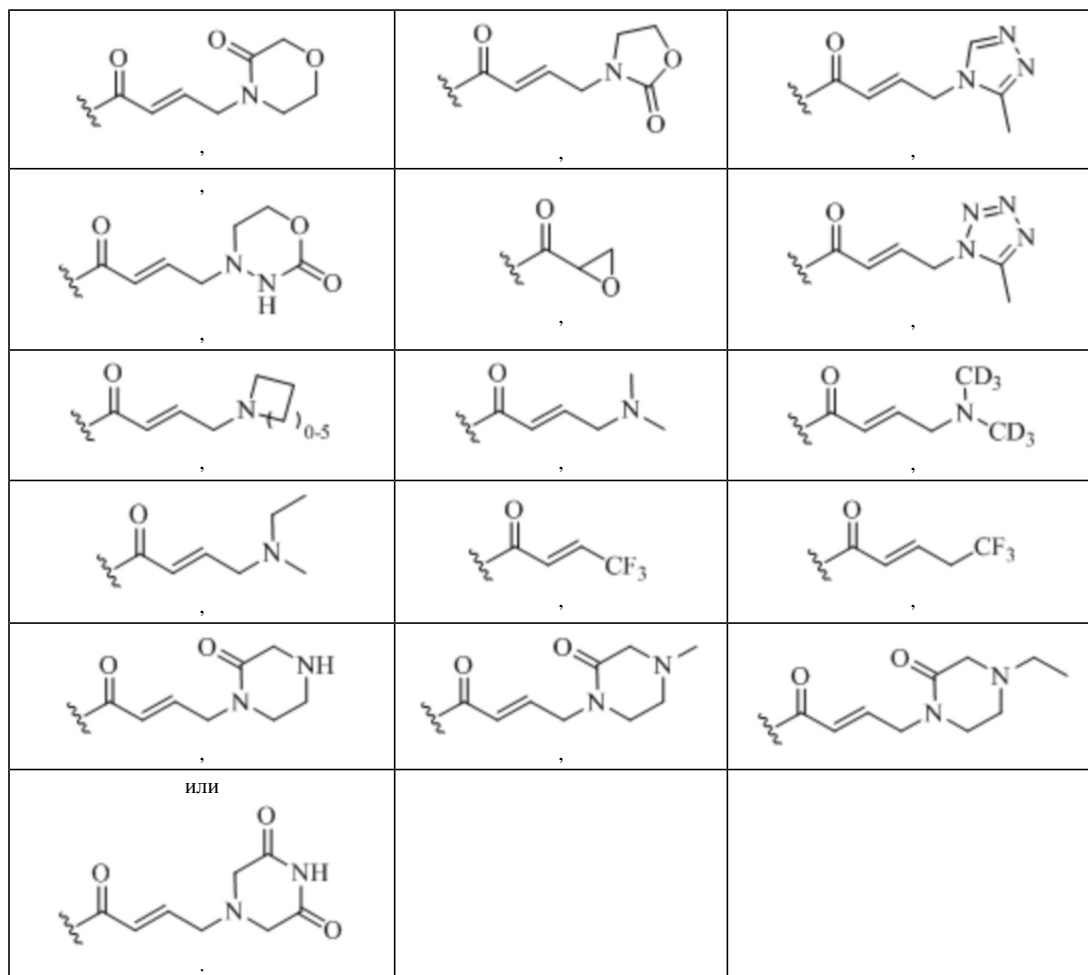
5

10

15

20

25

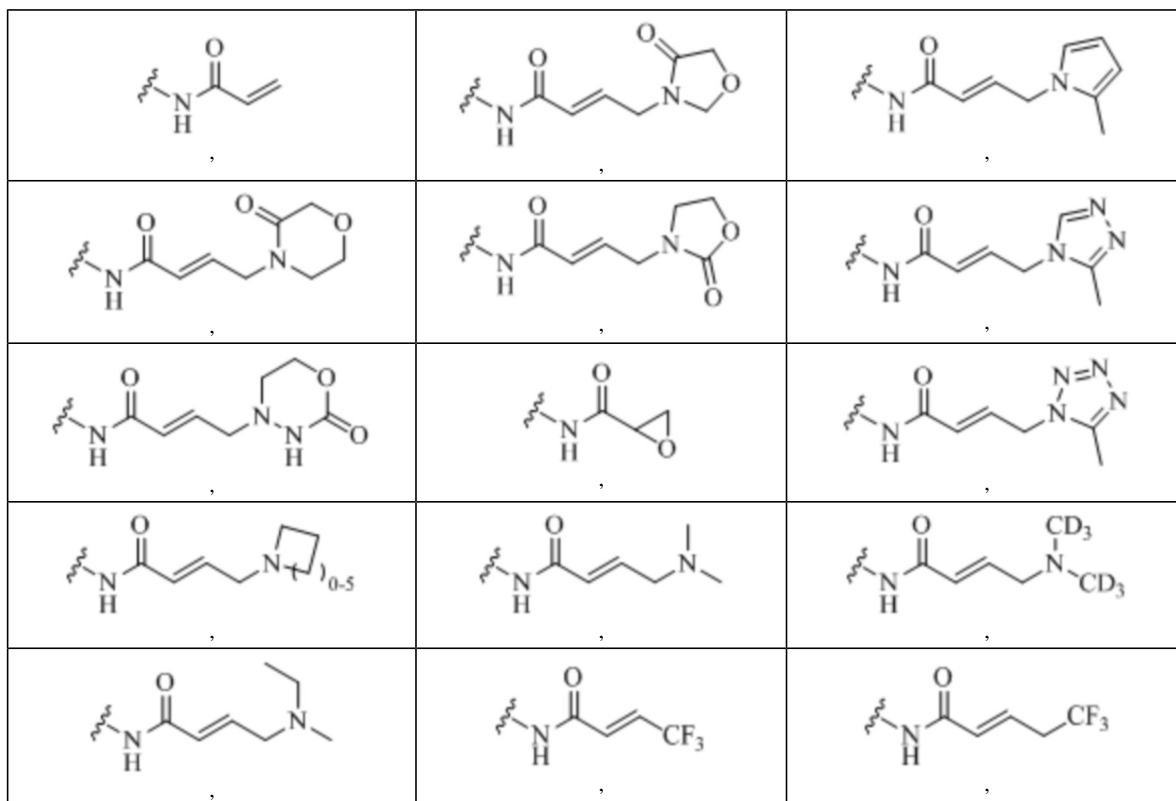
[00137] В некоторых воплощениях R¹ выбирают из

30

35

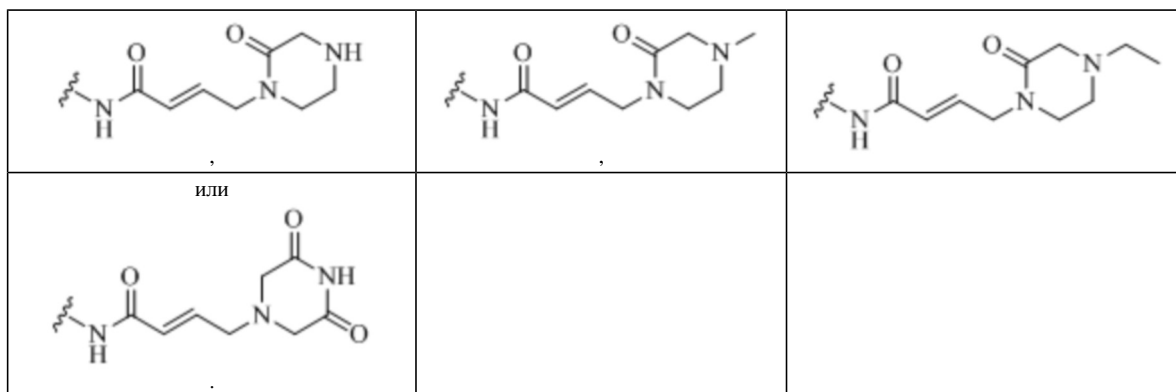
40

45



5

10



15

20

25

30

35

40

45

[00138] В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях, R^2 представляет собой C_{2-6} -алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{2-6} -алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{6-14} -арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 6-10-членный моноциклический или бициклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой фенил или метилфенил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой фенил, 3-метилфенил или 4-((2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)окси)фенил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{7-15} -аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, включающий 1-4 гетероатома, выбранные из атомов N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой пиридинил или пиридазинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой гидроксипиридинил, метоксипиридинил, метилпиридинил, дифторметилпиридинил, трифторметилпиридинил,

метиламинокарбонилпиридинил или метилпиридазинил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 2-гидроксипиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-монофторметилпиридин-4-ил, 2-дифторметилпиридин-4-ил, 2-трифторметилпиридин-4-ил, 2-метиламинокарбонилпиридин-4-ил или 3-метилпиридазин-

5-ил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 5,6-конденсированный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой бензо[c][1,2,5]оксодиазолил или бензо[c][1,2,5]тиодиазолил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В

некоторых воплощениях R^2 представляет собой бензо[c][1,2,5]оксодиазол-5-ил или бензо[c][1,2,5]тиодиазол-5-ил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 4-12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, включающий 1-4 гетероатома, выбранные из атомов N, O, и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00139] В некоторых воплощениях R^4 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой циано. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой фтор, хлор, бром или иод. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой нитро. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой C_{2-6} -алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой C_{2-6} -алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой C_{6-14} -арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой C_{7-15} -аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00140] В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых

[illegible]

описании. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях два R^4 соединены вместе с образованием $=O$.

[00141] В некоторых воплощениях R^5 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой циано. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой фтор, хлор, бром или иод. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой нитро. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{2-6} -алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{2-6} -алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{6-14} -арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{7-15} -аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой 4-ацетилпиперазинил.

[00142] В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-OC_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-OCH_3$, необязательно замещенный одним или несколькими

заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой трифторметокси.
 В некоторых воплощениях R^5 представляет собой -О-гетероцикл, необязательно
 замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5
 5 представляет собой -О-пиперидил, необязательно замещенный одним или несколькими
 заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой пиперид-4-илокси,
 необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых
 воплощениях R^5 представляет собой 1-этилпиперид-4-илокси. В некоторых воплощениях
 10 R^5 представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем
 описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, где R^{1a} имеет
 значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5
 представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения,
 15 установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет
 собой $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные
 в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$,
 где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях
 20 R^5 представляет собой $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем
 описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый
 из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых
 25 воплощениях R^5 представляет собой $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет
 значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5
 представляет собой $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные
 в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$,
 30 где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В
 некоторых воплощениях R^5 представляет собой -NHC(O)- C_{1-6} -алкил, необязательно
 замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5
 представляет собой -NHC(O)-метил, необязательно замещенный одним или несколькими
 35 заместителями Q. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой ацетамидо. В
 некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, где каждый из R^{1a} и
 R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях
 40 R^5 представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения,
 установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет
 собой $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} имеет значения,
 установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет
 45 собой $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем
 описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, где каждый
 из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых

воплощениях R^5 представляет собой $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях два R^5 соединены вместе с образованием $=O$.

[00143] В некоторых воплощениях R^6 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой циано. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фтор, хлор, бром или иод. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой нитро. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой C_{2-6} -алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой C_{2-6} -алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой C_{6-14} -арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой C_{7-15} -аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00144] В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c}

имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-O-C_{1-6}$ -алкил, необязательно

5 замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-O$ -этил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой 2-метоксиэтоксид.

10 В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-O$ -гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-O$ -пиперидил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиперид-4-илокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых

15 воплощениях R^6 представляет собой 1-этил-пиперид-4-илокси. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-OC(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-OC(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6

20 представляет собой $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-OS(O)R^{1a}$,

25 где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-OS(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых

30 воплощениях R^6 представляет собой $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях

40 R^6 представляет собой $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, где каждый

из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях два R^6 соединены вместе с образованием $=O$.

[00145] В некоторых воплощениях R^7 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой циано. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой фтор, хлор, бром или иод. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой хлор. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой бром. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой нитро. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_{2-6} -алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_{2-6} -алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_{6-14} -арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_{7-15} -аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00146] В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый

из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-O$ -этил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой 2-метоксиэтокси. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-O$ -гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-O$ -пиперидил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой пиперид-4-илокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой 1-этилпиперид-4-илокси, 1-ацетилпиперид-4-илокси или 1-акрилоилпиперид-4-илокси. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OC(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OC(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OS(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OS(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} имеет значения, установленные в

настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях два R^7 соединены вместе с образованием $=O$.

[00147] В некоторых воплощениях R^{2n} представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{2n} представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{2n} представляет собой метил, монофторметил, дифторметил или трифторметил. В некоторых воплощениях R^{2n} представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{2n} представляет собой $-OH$. В некоторых воплощениях R^{2n} представляет собой $-O-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{2n} представляет собой метокси.

[00148] В некоторых воплощениях R^{3n} представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{3n} представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{3n} представляет собой метил, монофторметил, дифторметил или трифторметил. В некоторых воплощениях R^{3n} представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{3n} представляет собой $-OH$. В некоторых воплощениях R^{3n} представляет собой $-O-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{3n} представляет собой метокси.

заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой пиперид-4-ил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой 1-этилпиперид-4-ил.

5 [00151] В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый
10 из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные
15 в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях
20 R^{6a} представляет собой $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет
25 собой $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c}
30 имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В
35 некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях R^{6a} представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый
40 из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, установленные в настоящем описании.

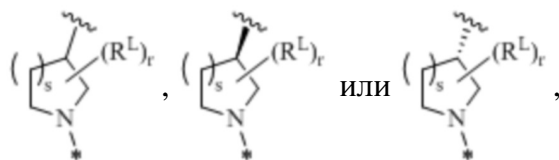
45 [00152] В некоторых воплощениях R^{7a} представляет собой C_{4-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях R^{7a} представляет собой C_{2-6} -алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими

[00155] В некоторых воплощениях R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00156] В некоторых воплощениях L^1 представляет собой связь. В некоторых воплощениях L^1 представляет собой -O-. В некоторых воплощениях L^1 представляет собой -S-. В некоторых воплощениях L^1 представляет собой -N(R^{1A})-, где R^{1A} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях L^1 представляет собой -N(R^{1A})-, где R^{1A} представляет собой водород или метил. В некоторых воплощениях L^1 представляет собой -C($R^{1A}R^{1B}$)-, где каждый из R^{1A} и R^{1B} имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях L^1 представляет собой -CH₂-.

[00157] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой C₃₋₁₀-циклоалкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях L^2 представляет собой C₆₋₁₄-арилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях L^2 представляет собой C₇₋₁₅-аралкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях L^2 представляет собой гетероарилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых воплощениях L^2 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00158] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой

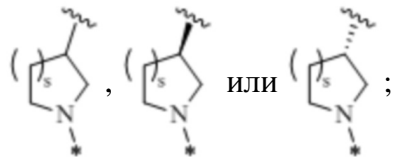


причем

s равен целому числу 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

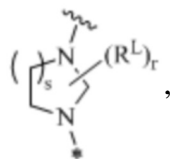
каждый из RL и r имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00159] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой



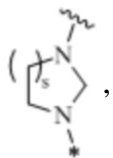
причем s имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00160] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой



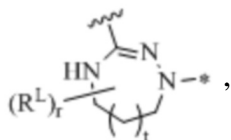
причем каждый из R^L , r и s имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00161] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой



причем s имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00162] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой

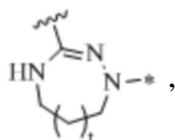


причем

t равен целому числу 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

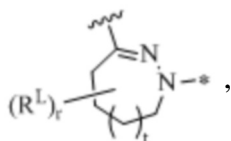
каждый из R^L и r имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00163] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой



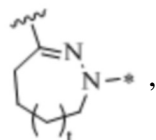
причем t имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00164] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой



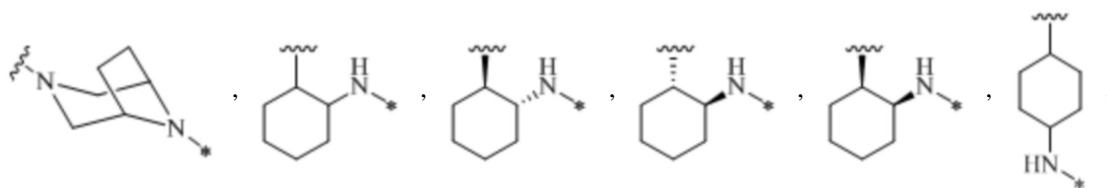
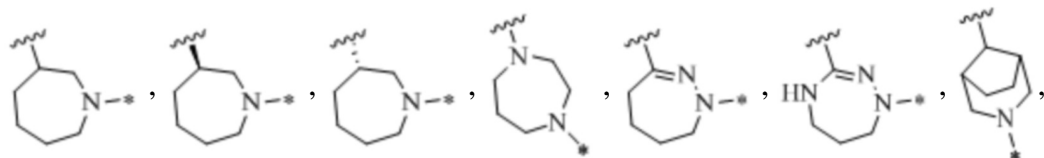
причем каждый из R^L , r и t имеет значения, установленные в настоящем описании.

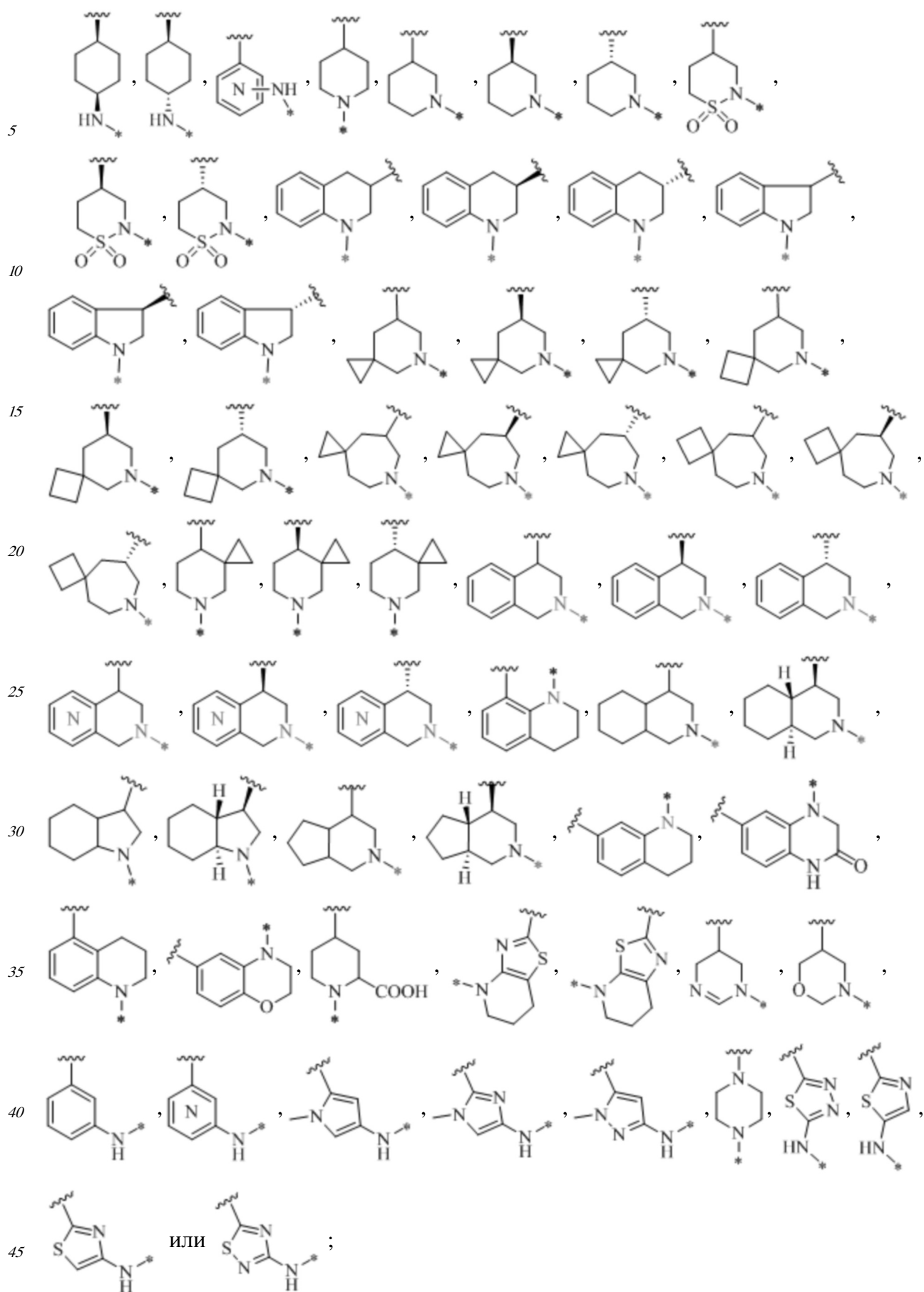
[00165] В некоторых воплощениях L^2 представляет собой



причем t имеет значения, установленные в настоящем описании.

[00166] В некоторых воплощениях L^1 - L^2 представляет собой

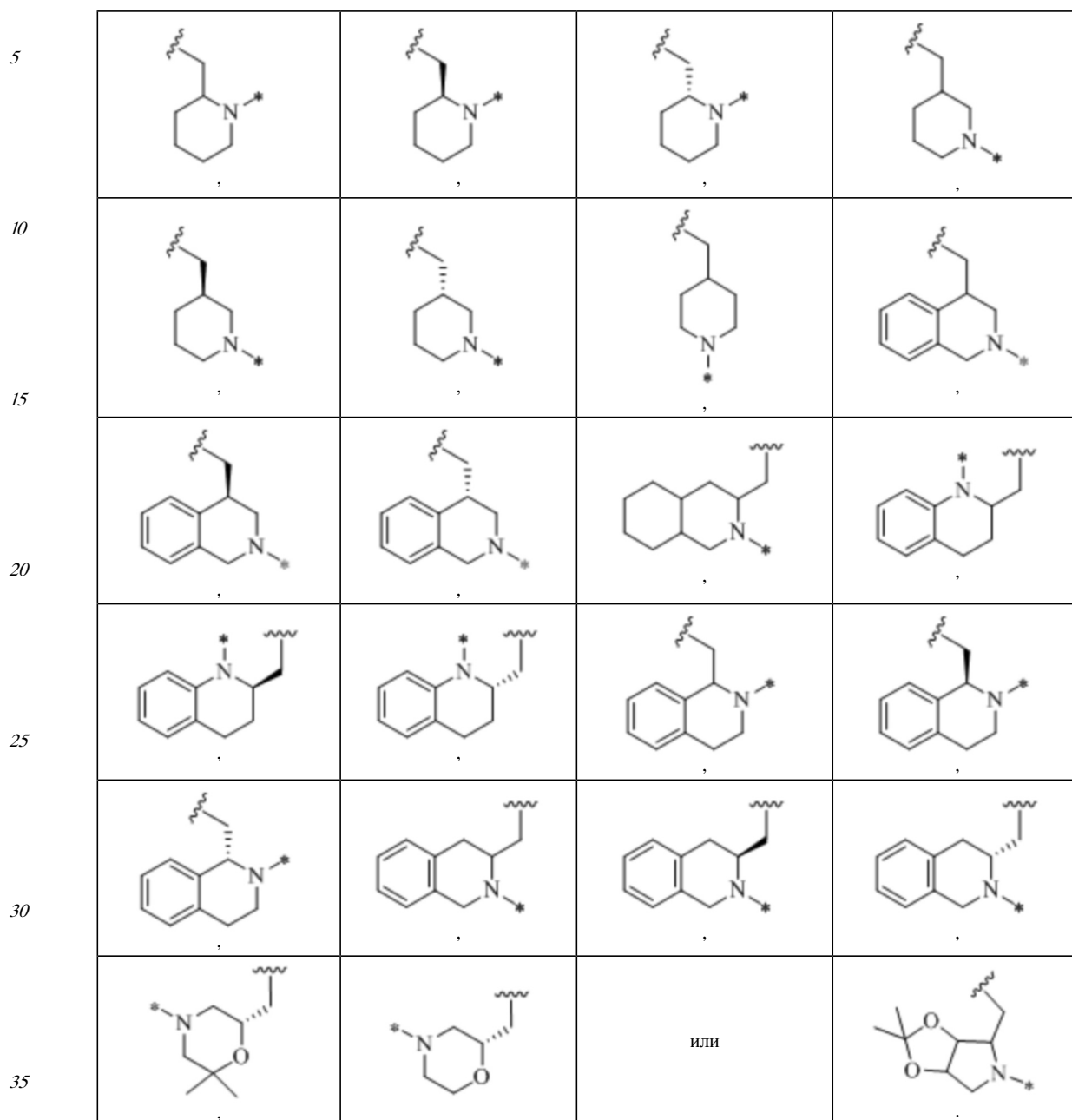




причем символ  означает, что 6-членный цикл содержит один-три атома N в

цикле, и каждый атом серы необязательно окислен в виде сульфоксида или сульфона.

[00167] В некоторых воплощениях L^1 - L^2 представляет собой



[00168] В некоторых воплощениях Т представляет собой связь. В некоторых воплощениях Т представляет собой -O-. В некоторых воплощениях Т представляет собой -S-. В некоторых воплощениях Т представляет собой -N=. В некоторых воплощениях Т представляет собой -N(R⁴)-, где R⁴ имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях Т представляет собой -C(R⁴)=, где R⁴ имеет значения, установленные в настоящем описании. В некоторых воплощениях Т представляет собой -C(R⁴)₂-, где R⁴ имеет значения, установленные в настоящем описании.

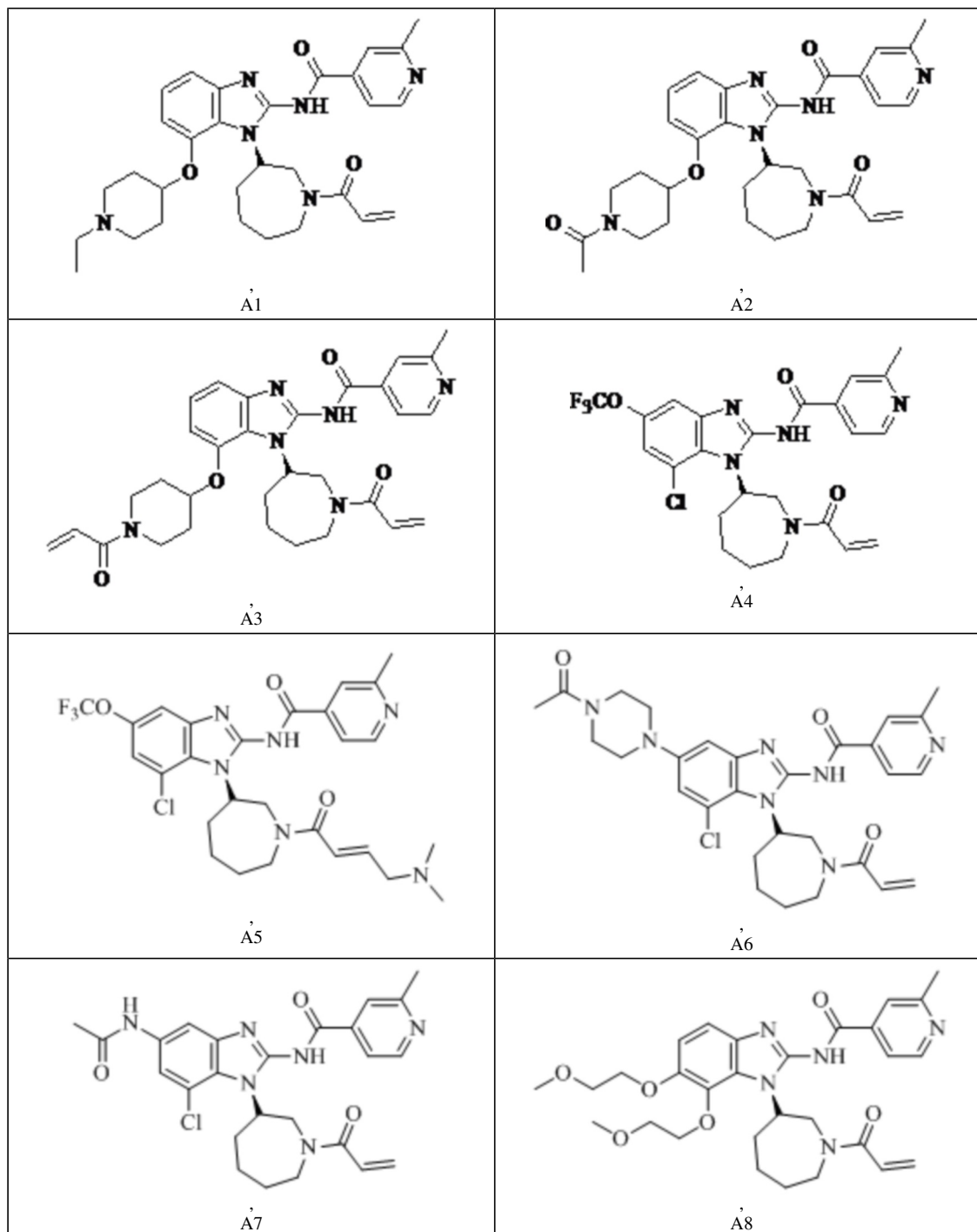
[00169] В некоторых воплощениях U представляет собой связь. В некоторых воплощениях U представляет собой -O-. В некоторых воплощениях U представляет собой -S-. В некоторых воплощениях U представляет собой -N=. В некоторых

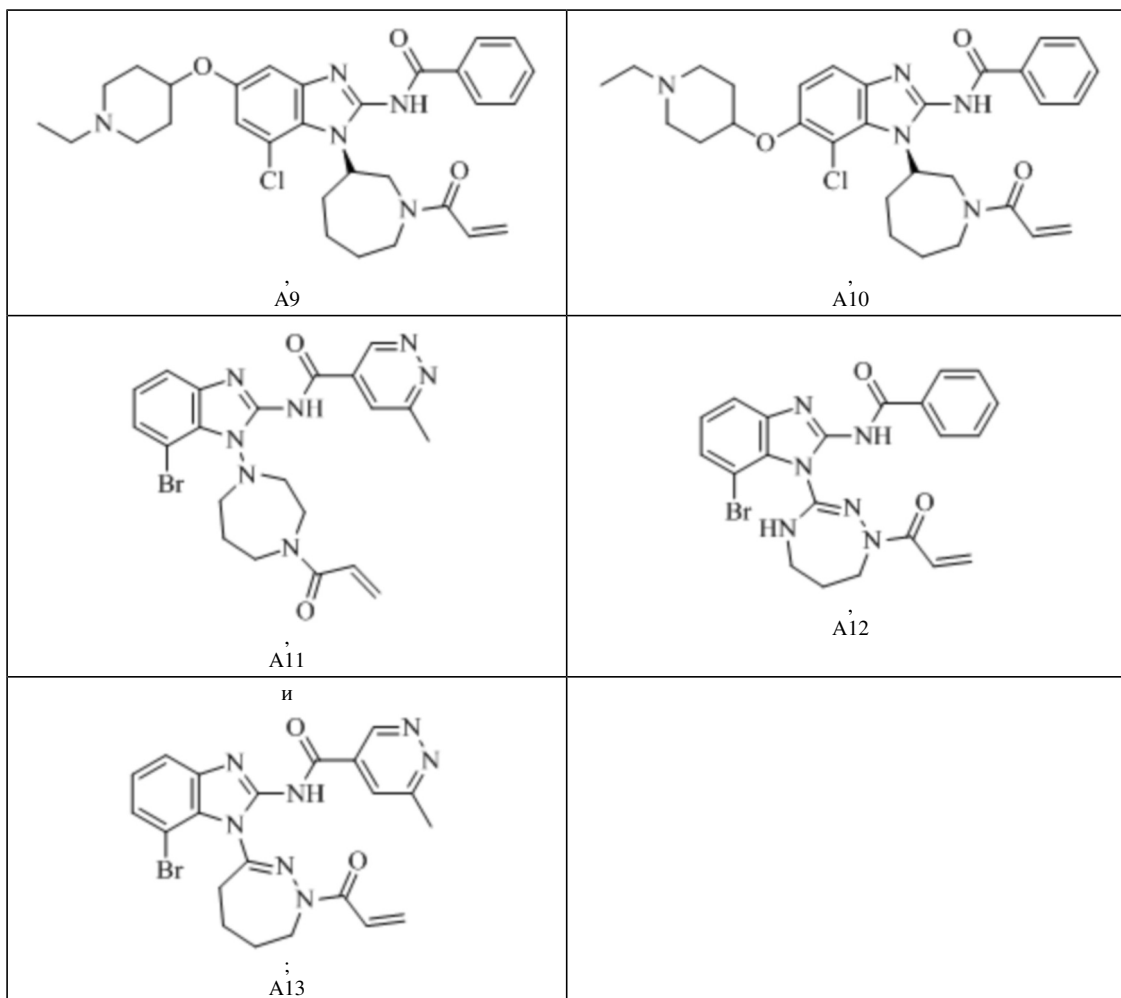
[00179] В некоторых воплощениях r равен 0. В некоторых воплощениях r равен 1. В некоторых воплощениях r равен 2. В некоторых воплощениях r равен 3. В некоторых воплощениях r равен 4. В некоторых воплощениях r равен 5. В некоторых воплощениях r равен 6.

[00180] В некоторых воплощениях u равен 0. В некоторых воплощениях u равен 1. В некоторых воплощениях u равен 2. В некоторых воплощениях u равен 3.

[00181] В некоторых воплощениях v равен 0. В некоторых воплощениях v is 1. В некоторых воплощениях v равен 2. В некоторых воплощениях v равен 3.

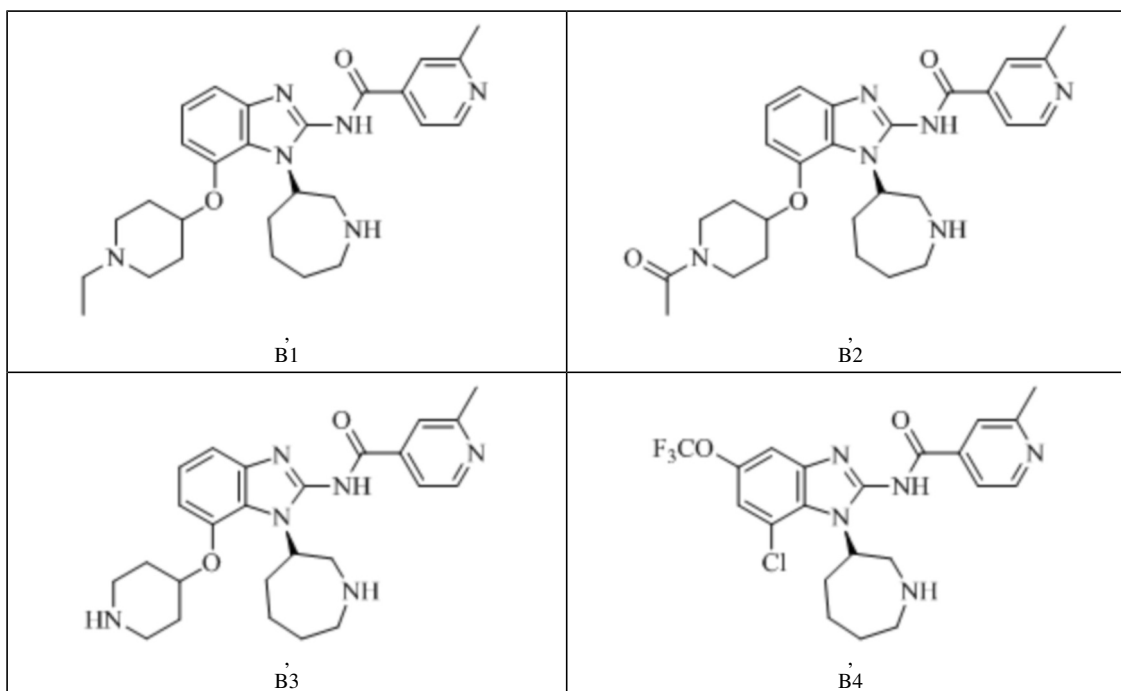
[00182] В одном воплощении изобретение относится к соединению, выбранному из группы, включающей

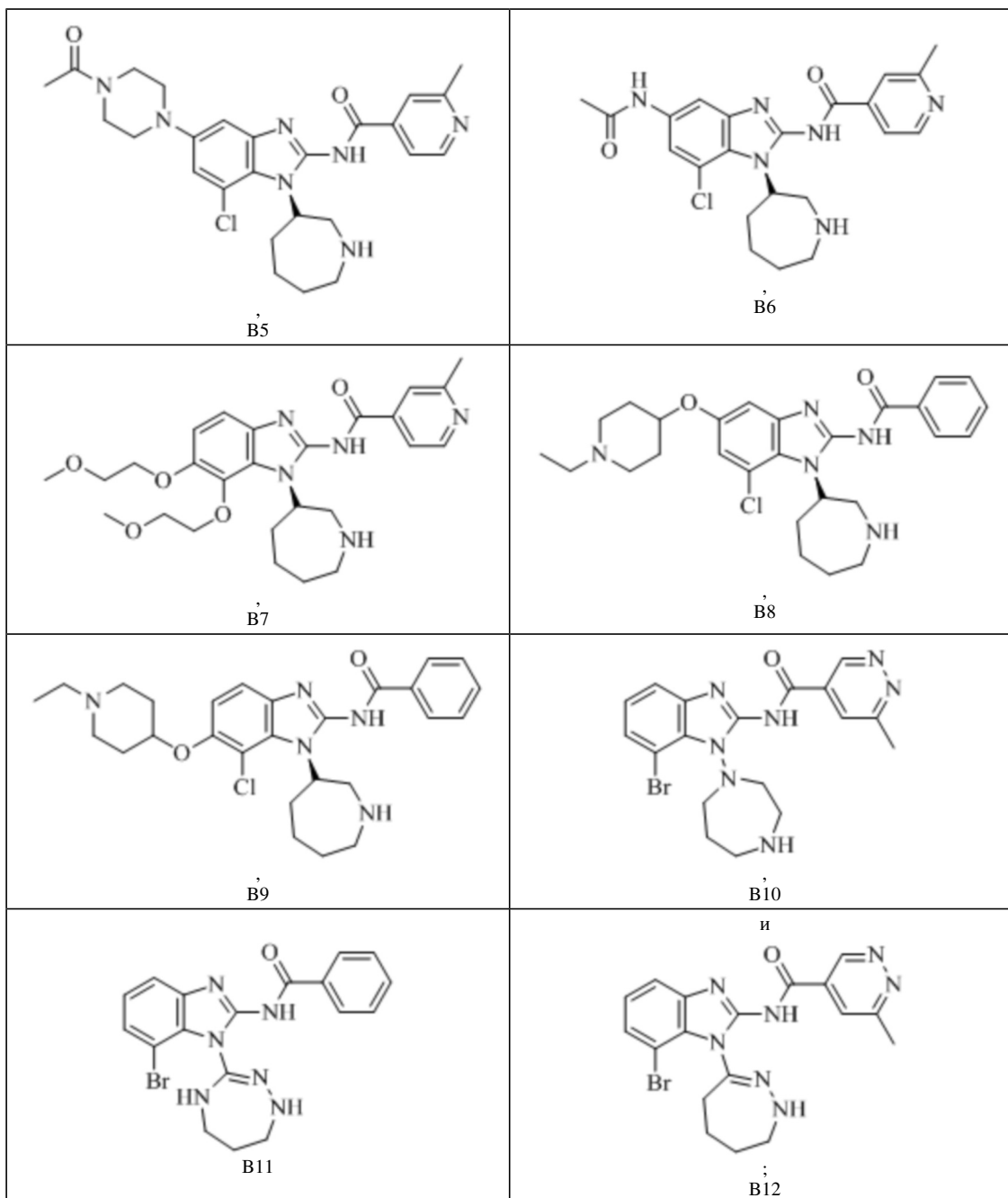




и их изотопные варианты; и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и пролекарства.

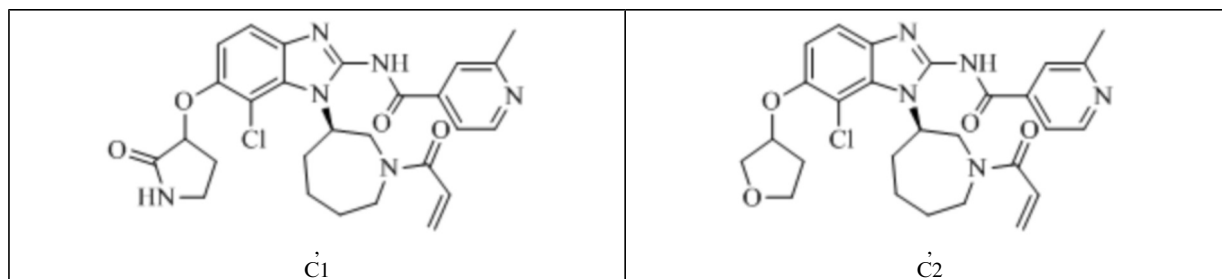
[00183] В другом воплощении изобретение относится к соединению, выбранному из группы, включающей

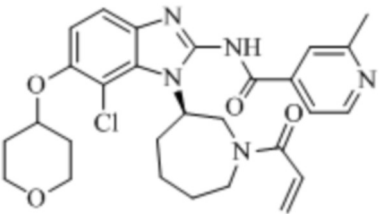
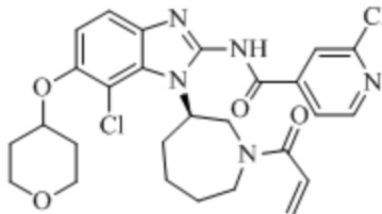
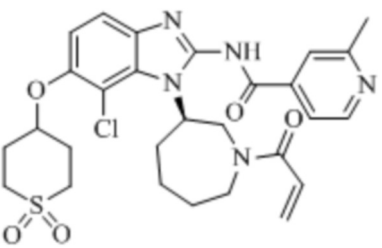
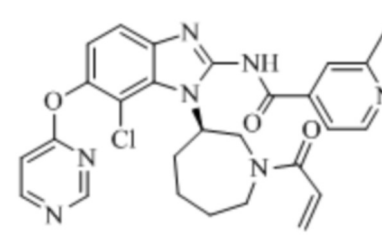
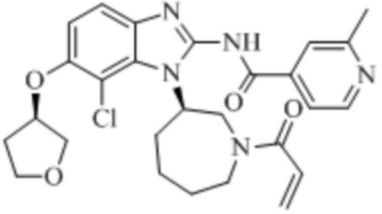
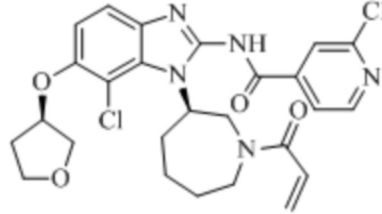
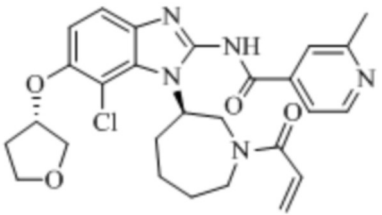
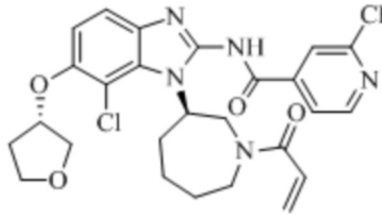
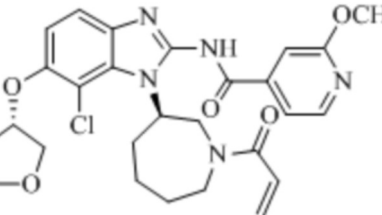
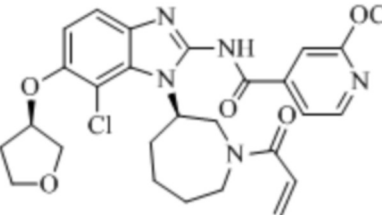
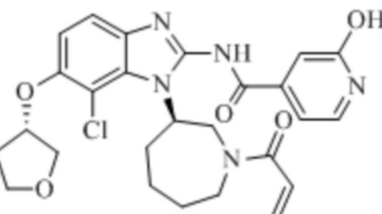
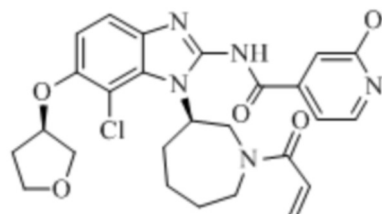




и их изотопные варианты; и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и пролекарства.

[00184] В еще одном воплощении изобретение относится к соединению, выбранному из группы, включающей



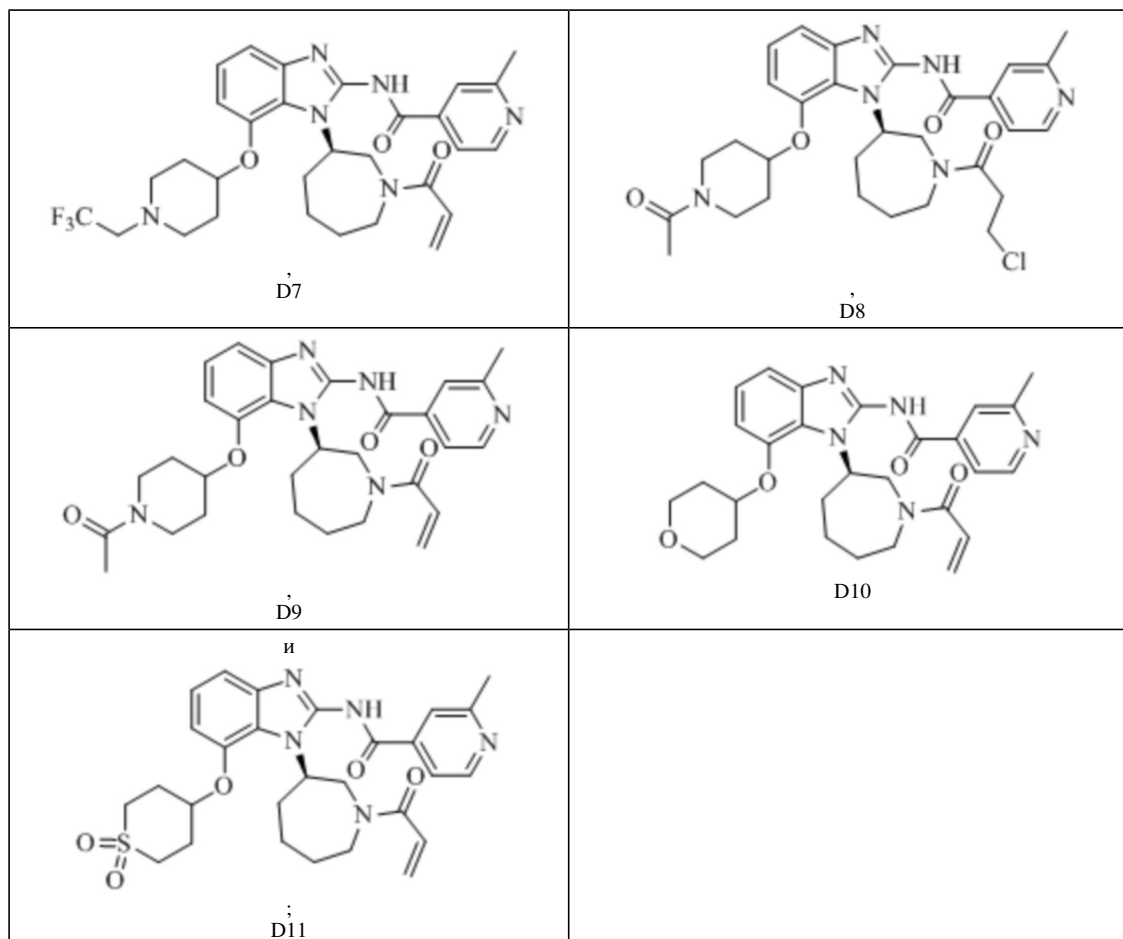
5	 C3	 C4
10	 C5	 C6
15		
20	 C7	 C8
25	 C9	 C10
30		
35	 C11	 C12
40	 C13	 C14
45		



15

20

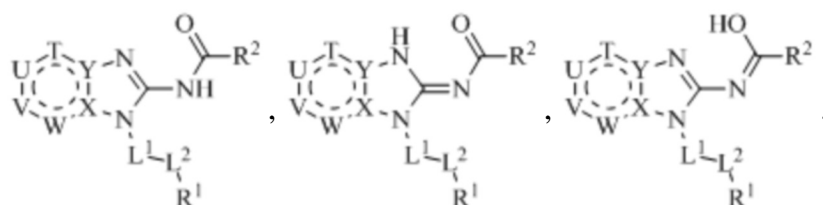




и их изотопные варианты; и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и пролекарства.

[00186] Предполагается, что соединения по настоящему изобретению включают все возможные стереоизомеры, если не конкретизирована определенная стереохимия. Когда соединение по изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, соединение может существовать в виде одного или смеси геометрических цис-/транс- (или Z/E) изомеров. Когда структурные изомеры являются взаимопревращаемыми, соединение может существовать в виде одного таутомера или смеси таутомеров. Это может принимать форму протонной таутомерии в соединении, которое содержит, например, имино-, кето- или оксимовую группу; или так называемой валентной таутомерии в соединении, которое содержит ароматическую группу. Из этого следует, что отдельное соединение может проявлять более одного типа таутомерии.

[00187] Например, соединение формулы I, когда Z представляет собой -NH-, может существовать в любой из следующих таутомерных форм, показанных ниже.



(i) (ii) (iii)

[00188] Соединения по настоящему изобретению могут быть энантиомерно чистыми, например, в виде одного энантиомера или одного диастереомера, или представлять собой смесь стереоизомеров, такую как смесь энантиомеров, например, рацемическую

смесь двух энантиомеров; или смесь двух или больше диастереомеров. По существу специалист в данной области техники будет понимать, что введение соединения в его (R) форме эквивалентно, в случае соединений которые претерпевают эпимеризацию *in vivo*, введению соединения в его (S) форме. Обычные методы получения/выделения отдельных энантиомеров включают синтез из подходящего оптически чистого предшественника, асимметричный синтез из ахиральных исходных материалов или расщепление энантиомерной смеси, например, хиральной хроматографией, перекристаллизацией расщеплением, образованием диастереомерной соли или дериватизацией в диастереомерные аддукты с последующим разделением.

[00189] Когда соединение по изобретению содержит кислотную или основную группу, оно также может быть представлено в виде фармацевтически приемлемой соли. См. Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19; и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use; Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, Switzerland, 2002.

[00190] Подходящие кислоты для применения при получении фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются перечисленным, уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, борную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламную кислоту, циклогексансульфамовую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутамовую кислоту, α -оксoglутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромоводородную кислоту, хлороводородную кислоту, иодоводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, ($\pm$)-DL-лактобионовую кислоту, молочную кислоту, лауриновую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-малеиновую кислоту, малоновую кислоту, ($\pm$)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, перхлорную кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутамовую кислоту, сахарную кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, ундециленовую кислоту и валериановую кислоту.

[00191] Подходящие основания для применения при получении фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются перечисленным, неорганические основания, такие как гидроксид магния, гидроксид кальция, гидроксид калия, гидроксид цинка или гидроксид натрия; и органические основания, такие как первичные, вторичные, третичные и четвертичные алифатические и ароматические амины, в том числе, L-аргинин, бенетамин, бензатин, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, диметиламин, дипропиламин, диизопропиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этиламин, этилендиамин, изопропиламин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, морфолин, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, метиламин, пиперидин, пиперазин, пропиламин, пирролидин, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, пиридин, хинуклидин, хинолин, изохинолин,

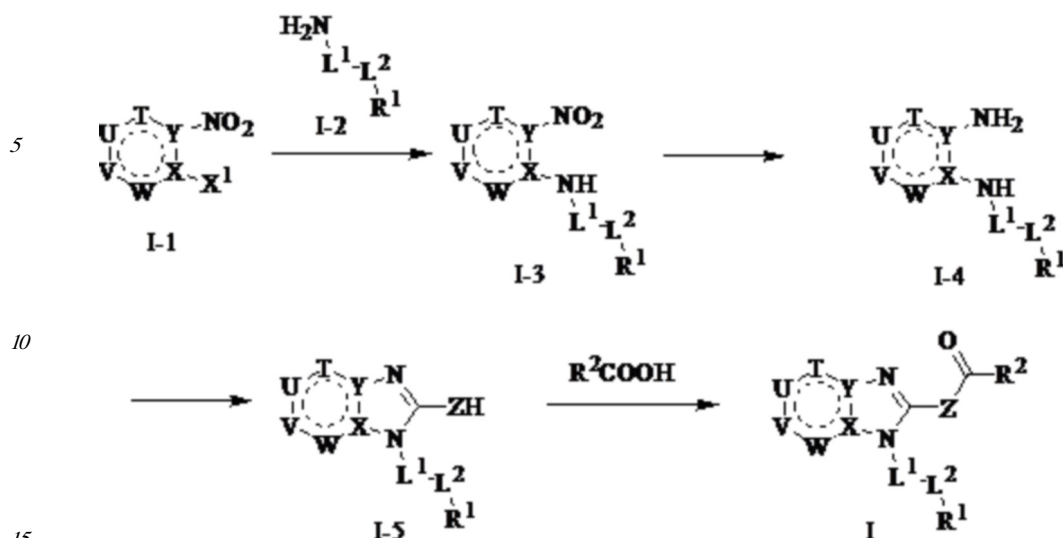
вторичные амины, триэтаноламин, триметиламин, триэтиламин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол и трометамин.

[00192] Соединение по изобретению также может быть представлено в виде пролекарства, которое является функциональным производным соединения, например, формулы I, IA или IB, и легко превращается в исходное соединение *in vivo*. Пролекарства часто применимы, поскольку, в некоторых ситуациях, могут быть легче введены, чем исходное соединение. Они могут быть, например, биодоступными при пероральном введении, в то время как исходное соединение недоступно. Пролекарство также может иметь растворимость в фармацевтических композициях, превосходящую исходное соединение. Пролекарство может превращаться в исходное лекарственное средство по различным механизмам, включая ферментативные процессы и метаболический гидролиз. См. Harper, *Progress in Drug Research*, 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. in *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*; Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.*, 1979, 86, 1-39; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.*, 1983, 72, 324-325; Wernuth in *Drug Design: Fact or Fantasy*; Jolles et al. Eds.; Academic Press: London, 1984; pp 47-72; *Design of Prodrugs*; Bundgaard et al. Eds.; Elsevier: 1985; Fleisher et al., *Methods Enzymol.*, 1985, 112, 360-381; Stella et al., *Drugs*, 1985, 29, 455-473; *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*; Roche Ed.; APHA Acad. Pharm. Sci.: 1987; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery*, 1987, 17, 179-96; Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, 28, 497-507; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 1990, 15, 143-53; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 875-877; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1992, 8, 1-38; Nathwani and Wood, *Drugs*, 1993, 45, 866-94; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1996, 4, 49-59; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1996, 19, 115-130; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1996, 19, 241-273; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1996, 19, 131-148; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.*, 1996, 671-696; Browne, *Clin. Neuropharmacol.*, 1997, 20, 1-12; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today*, 1997, 2, 148-155; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.*, 1997, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.*, 1998, 11, 345-365; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1999, 39, 63-80; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1999, 39, 117-151; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1999, 39, 183-209; Wang et al., *Curr. Pharm. Design*, 1999, 5, 265-287; Han et al., *AAPS Pharmsci.*, 2000, 2, 1-11; Asgharnejad in *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*; Amidon et al., Eds.; Marcel Dekker: 2000; pp 185-218; Sinha et al., *Pharm. Res.*, 2001, 18, 557-564; Anand et al., *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2002, 2, 607-620; Rao, *Resonance*, 2003, 19-27; Sloan et al., *Med. Res. Rev.*, 2003, 23, 763-793; Patterson et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2003, 9, 2131-2154; Hu, *IDrugs*, 2004, 7, 736-742; Robinson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, 101, 14527-14532; Erion et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, 312, 554-560; Fang et al., *Curr. Drug Discov. Technol.*, 2006, 3, 211-224; Stanczak et al., *Pharmacol. Rep.*, 2006, 58, 599-613; Sloan et al., *Pharm. Res.*, 2006, 23, 2729-2747; Stella et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2007, 59, 677-694; Gomes et al., *Molecules*, 2007, 12, 2484-2506; Krafz et al., *ChemMedChem*, 2008, 3, 20-53; Rautio et al., *AAPS J.*, 2008, 10, 92-102; Rautio et al., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2008, 7, 255-270; Pavan et al., *Molecules*, 2008, 13, 1035-1065; Sandros et al., *Molecules*, 2008, 13, 1156-1178; Singh et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, 1802-1826; Onishi et al., *Molecules*, 2008, 13, 2136-2155; Huttunen et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, 2346-2365; и Serafin et al., *Mini Rev. Med. Chem.*, 2009, 9, 481-497.

Способы синтеза

[00193] Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены, выделены или получены любым способом, известным специалисту в данной области техники. Например, соединение формулы I можно получить так, как показано на схеме I.

Схема I



[00194] Соединение I-1 обрабатывают нуклеофильным амином I-2 с образованием соединения I-3, в котором X1 представляет собой удаляемую группу, включая, но без ограничения, фтор, хлор, бром, метокси, этокси и нитро. Нитрогруппу соединения I-3 восстанавливают восстановителем, например, цинком, FeCl₂, NiCl₂ или Na₂S₂O₃, с образованием соединения I-4. Восстановление также можно осуществить через гидрирование с использованием, например, формиата аммония или водорода в присутствии Pd/C. Затем соединение I-4 циклизуют с образованием соединения I-5 с одновременным встраиванием группы Z. Когда Z представляет собой NH, тогда соединение I-5 вводят в сочетание с кислотой (R²COOH) с использованием реагента сочетания, например, NATU, HBTU, PyBroP, PyBOP или EDCI, с образованием соединения формулы I.

Фармацевтические композиции

[00195] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим в качестве активного ингредиента соединение по изобретению, например, соединение формулы I или XXI, включая его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; и фармацевтически приемлемую среду, носитель, разбавитель или эксципиент или их смесь.

[00196] Подходящие эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники, и в настоящем описании приводятся неограничивающие примеры подходящих эксципиентов. Подходит ли определенный эксципиент для включения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, зависит от многих факторов, хорошо известных в технике, включая, но не ограничиваясь, способ введения. Например, пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, могут содержать эксципиенты, которые не подходят для применения в парентеральных лекарственных формах. Пригодность определенного эксципиента также может зависеть от конкретных активных ингредиентов в лекарственной форме. Например, разложение некоторых активных ингредиентов может ускоряться некоторыми эксципиентами, такими как лактоза, или при воздействии воды. Активные ингредиенты, которые включают первичные или вторичные амины, особенно чувствительны к такому ускоренному разложению. В результате в настоящем описании предлагаются фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат немного, если вообще содержат, лактозы или других моно- и дисахаридов. Используемый в настоящем описании термин

«безлактозный» означает, что количество присутствующей лактозы, если она присутствует, является недостаточным для существенного повышения степени разложения активного ингредиента.

[00197] Соединение по изобретению можно вводить одно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по изобретению. Фармацевтические композиции, которые включают соединение по изобретению, например, соединение формулы I или XXI, или его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастериомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, могут быть получены в различных лекарственных формах для перорального, парентерального и топического введения. Фармацевтические композиции также могут быть получены в модифицированных лекарственных формах с высвобождением лекарственного средства, включая лекарственные формы с отсроченным, протяженным, пролонгированным, пульсирующим, регулируемым, ускоренным, быстрым, нацеленным, запрограммированным высвобождением и удерживаемые в желудке. Такие лекарственные формы можно получить согласно обычным способам и методам, известным специалистам в данной области техники (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, цит. выше; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd ed.; Rathbone et al., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

[00198] Одно воплощение относится к фармацевтическим композициям в лекарственной форме для перорального введения, которые включают соединение по изобретению, например, соединение формулы I или XXI или его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастериомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; и его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

[00199] Другое воплощение относится к фармацевтическим композициям в лекарственной форме для парентерального введения, которые включают соединение по изобретению, например, соединение формулы I или XXI или его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастериомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; и его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

[00200] Еще одно воплощение относится к фармацевтическим композициям в лекарственной форме для топического введения, которые включают соединение по изобретению, например, соединение формулы I или XXI или его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастериомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; и его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

[00201] Фармацевтические композиции по изобретению могут предлагаться в стандартной лекарственной форме или многодозовой лекарственной форме.

Стандартной лекарственной формой, как используется в настоящем описании, называется физически дискретная единица, подходящая для введения больному человеку или животному, и упакованная отдельно, что известно в технике. Каждая стандартная доза содержит предварительно установленное количество активного(ых) ингредиента(ов), подходящее для получения желательного терапевтического действия, в сочетании с нужными фармацевтическими носителями или эксципиентами. Примеры стандартной лекарственной формы включают ампулу, шприц и отдельно упакованную таблетку или капсулу. Например, 100-мг стандартная доза содержит примерно 100 мг активного ингредиента в упакованной таблетке или капсуле. Стандартную лекарственную форму можно вводить по частям или несколько единиц. Многодозовая лекарственная форма

представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, которые можно вводить в отдельной стандартной лекарственной форме. Примеры многодозовой лекарственной формы включают флакон, пузырек с таблетками или капсулами или пузырек с миллилитрами или бутылку с литрами

5 содержащего.

[00202] Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить один раз или несколько раз с временными интервалами. Понятно, что точная дозировка и длительность лечения могут изменяться с возрастом, массой и состоянием пациента, которого лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных

10

протоколов лечения или путем экстраполяции из испытаний *in vivo* или *in vitro* или диагностических данных. Также понятно, что для любого отдельного индивидуума специфические схемы лечения должны подгоняться со временем согласно

индивидуальной потребности и профессиональному мнению лица, назначающего или контролирующего введение препаратов.

15

А. Пероральное введение

[00203] Фармацевтические композиции по изобретению для перорального введения могут быть предоставлены в твердых, полутвердых или жидких лекарственных формах для перорального введения. При использовании в настоящем описании пероральное введение также включает трансбуккальное и сублингвальное введение. Подходящие

20

пероральные лекарственные формы включают, но не ограничиваются перечисленным, таблетки, жевательные таблетки, *fastmelts*, капсулы, пилюли, стрипы, пастилки, лепешки, ароматизированные таблетки, шарики, жевательную резинку, пропитанную лекарственным средством, нерасфасованные порошки, шипучие и нешипучие порошки или гранулы, пероральные аэрозоли, растворы, эмульсии, суспензии, облатки, спринклы,

25

эликсиры и сиропы. Кроме активного(ых) ингредиента(ов) фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов, включая, но без ограничения, связующие, наполнители, разбавители, дезинтеграторы, смачиватели, лубриканты, глиданты, красители, ингибиторы миграции красителя, подслащивающие вещества, отдушки, эмульгаторы,

30

суспендирующие и диспергирующие вещества, консерванты, растворители, неводные жидкости, органические кислоты и источники диоксида углерода.

[00204] Связующие и грануляторы придают таблетке когезионную способность для уверенности в том, что таблетка останется интактной после прессования. Подходящие связующие и грануляторы включают, но не ограничиваются перечисленным, крахмалы,

35

такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (например, STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза; природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, камедь *rapra*, камедь гхатти, растительный клей из шелухи семян подорожника,

40

карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), вигум, арабиногалактан лиственницы, измельченный трагакант и гуаровая камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза кальций, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (HEC),

45

гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают, но не ограничиваются перечисленным, тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, измельченную целлюлозу, декстраты, каолин,

маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. Количество связующего или наполнителя в фармацевтических композициях по изобретению изменяется с типом препарата и легко определяется специалистом в данной области техники. Связующее или наполнитель в фармацевтических композициях по изобретению может составлять от примерно 50 до примерно 99 мас.%. 5

[00205] Подходящие разбавители включают, но не ограничиваются перечисленным, дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и измельченный сахар. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, когда присутствуют в достаточном 10 количестве, могут придавать некоторым прессованным таблеткам свойства, которые делают возможным рассыпание во рту при жевании. Такие прессованные таблетки можно использовать как жевательные таблетки. Количество разбавителя в фармацевтических композициях по изобретению изменяется с типом препарата и легко различимо для специалистов в данной области техники.

[00206] Подходящие дезинтеграторы включают, но не ограничиваются перечисленным, агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; древесные продукты; природную губку; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и вегум HV; цитрусовую мякоть; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, 20 такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натрийкархмалгликолят; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, тапиоковый крахмал и прежелатинизированный крахмал; и их смеси. Количество дезинтегратора в фармацевтических композициях по изобретению изменяется с типом препарата и легко различимо для специалистов в данной области техники. Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать от примерно 0,5 до примерно 15 мас.% или от примерно 1 до примерно 5 мас.% дезинтегратора. 25

[00207] Подходящие лубриканты включают, но не ограничиваются перечисленным, стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло; 30 глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как бегенат глицерина и полиэтиленгликоль (ПЭГ); стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия; тальк; гидрогенизированное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллаурат; агар; крахмал; ликоподий; диоксид кремния или силикагели, 35 такие как AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); и их смеси. Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать примерно 0,1 - примерно 5 мас.% лубриканта.

[00208] Подходящие глиданты включают, но не ограничиваются перечисленным, коллоидный диоксид кремния CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) и безасбестовый 40 тальк. Подходящие красители включают, но не ограничиваются перечисленным, любой из одобренных сертифицированных водорастворимых красителей FD&C и водонерастворимых красителей FD&C, суспендированных на гидрате оксида алюминия, и красочные лаки и их смеси. Красочный лак представляет собой комбинацию в результате адсорбции водорастворимого красителя на гидроксиде тяжелого металла, 45 что приводит к нерастворимой форме красителя. Подходящие отдушки включают, но не ограничиваются перечисленным, природные ароматизаторы, экстрагированные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые вызывают приятное вкусовое ощущение, такие как перечная мята и метилсалицилат. Подходящие

подслащивающие вещества включают, но не ограничиваются перечисленным, сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подслащивающие средства, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгаторы включают, но не ограничиваются перечисленным, желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как моноолеат полиэтиленсорбитана (твин® 20), моноолеат полиэтиленсорбитана (твин® 80) и олеат триэтаноламина. Подходящие суспендирующие и диспергирующие вещества включают, но не ограничиваются перечисленным, натрий карбоксиметилцеллюлозу, пектин, трагакант, вигум, аравийскую камедь, натрий карбометилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и полвинилпирролидон.

Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются перечисленным, глицерин, метил- и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Подходящие смачиватели включают, но не ограничиваются перечисленным, моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и лауриловый эфир полиоксиэтилена. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются перечисленным, глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Подходящие неводные жидкости, используемые в эмульсиях, включают, но не ограничиваются перечисленным, минеральное масло и хлопковое масло. Подходящие органические кислоты включают, но не ограничиваются перечисленным, лимонную и винную кислоту. Подходящие источники диоксида углерода включают, но не ограничиваются перечисленным, бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[00209] Следует иметь в виду, что многие носители и эксципиенты могут обслуживать несколько функций даже в пределах одного и того же препарата.

[00210] Фармацевтические композиции по изобретению для перорального введения могут предоставляться в виде прессованных таблеток, таблеток, измельченных в порошок, жевательных лепешек, быстрорастворяющихся таблеток, многослойных прессованных таблеток или таблеток с энтеросолюбильным покрытием, сахарным покрытием или пленочным покрытием. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием представляют собой прессованные таблетки с покрытием из веществ, которые устойчивы к действию кислоты желудка, но растворяются или рассыпаются в кишечнике, где таким образом активные ингредиенты защищаются от кислой среды в желудке.

Энтеросолюбильные покрытия включают, но не ограничиваются перечисленным, жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, аммонированный шеллак и фталаты ацетата целлюлозы. Таблетки с сахарным покрытием представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарным покрытием, которое может быть благоприятным для сокрытия неприятного вкуса или запаха и для защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочным покрытием представляют собой прессованные таблетки, на которые нанесен тонкий слой или пленка водорастворимого материала. Пленочные покрытия включают, но не ограничиваются перечисленным, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и фталат ацетата целлюлозы. Пленочное покрытие придает такие же общие свойства, что и сахарное покрытие. Многослойные таблетки представляют собой прессованные таблетки, полученные более чем одним циклом прессования, включая слоистые таблетки и таблетки с прессованным или сухим покрытием.

[00211] Таблеточные лекарственные формы можно получить из активного ингредиента в измельченной, кристаллической или гранулированной формах одного или в комбинации с одним или несколькими носителями или эксципиентами, описанными в настоящем описании, включая связующие, дезинтеграторы, полимеры, регулирующие высвобождение, лубриканты, разбавители и/или красители. Корригенты и

подслащивающие вещества особенно применимы при получении жевательных таблеток и лепешек.

[00212] Фармацевтические композиции по изобретению для перорального введения могут предоставляться в виде мягких или твердых капсул, которые можно получить из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как наполненная сухим содержимым капсула (DFC), состоит из двух частей, из которых одна вставляется в другую, где таким образом полностью окружается активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую сферическую оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицирована путем добавления глицерина, сорбита или подобного полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты являются такими, как описанные в настоящем описании, в том числе, метил- и пропилпарабены и сорбиновая кислота. Жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы по изобретению могут быть инкапсулированы в капсуле. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы, содержащие такие растворы, можно получить так, как описано в патентах США №№ 4328245, 4409239 и 4410545. Капсулы также могут быть с покрытием, что известно специалистам в данной области техники, для того, чтобы изменить или пролонгировать растворение активного ингредиента.

[00213] Фармацевтические композиции по изобретению для перорального введения могут предоставляться в жидких и полутвердых лекарственных формах, включая эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в форме мелких шариков в другой жидкости, и может быть типа масло-в-воде или вода-в-масле. Эмульсии могут включать фармацевтически приемлемую неводную жидкость или растворитель, эмульгатор и консервант. Суспензии могут включать фармацевтически приемлемое суспендирующее вещество и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкилальдегида, например, ацетальдегид диэтилацетала; и смешивающийся с водой растворитель с одной или несколькими гидроксильными группами, такой как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры представляют собой прозрачные подслащенные и водноспиртовые растворы. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, и также могут содержать консервант. В случае жидкой лекарственной формы ее, например, раствор в полиэтиленгликоле, можно разбавить достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, воды, отмеренным для удобного введения.

[00214] Другие применимые жидкие и полутвердые лекарственные формы включают, но не ограничиваются перечисленным, формы, содержащие активный(е) ингредиент (ы) по изобретению и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-750, где цифры 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля. Такие препараты дополнительно могут включать один или несколько антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (БНТ), бутилированный гидроксианизол (БНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия,

тиодипропионовая кислота и ее эфиры и дитиокарбаматы.

[00215] Фармацевтические композиции по изобретению для перорального введения также могут быть предоставлены в формах липосом, мицелл, микросфер или наносистем. Мицеллярные лекарственные формы можно получить так, как описано в пат. США № 6350458.

[00216] Фармацевтические композиции по изобретению для перорального введения также могут быть предоставлены в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков, которые восстанавливаются в жидкую лекарственную форму. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать разбавители, подслащивающие вещества и смачиватели. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать органические кислоты и источник диоксида углерода.

[00217] Красители и корригены могут использоваться во всех описанных выше лекарственных формах.

[00218] Фармацевтические композиции по изобретению для перорального введения также могут быть составлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с замедленным, пролонгированным, пульсирующим, регулируемым, нацеленным и запрограммированным высвобождением лекарственного средства.

В. Парентеральное введение

[00219] Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение в настоящем описании включает внутривенное, интраартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интравезикулярное и подкожное введение.

[00220] Фармацевтические композиции по изобретению для парентерального введения могут быть получены в любой лекарственной форме, которая подходит для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы можно получить согласно обычным способам, известным специалистам в области фармации (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, цит. выше).

[00221] Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов, включая, но не ограничиваясь перечисленным, водные среды, смешивающиеся с водой среды, неводные среды, антимикробные средства и консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферирующие вещества, антиоксиданты, смачиватели или эмульгаторы, комплексообразователи, секвестранты и хелатообразователи, крипротекторы, лиопротектанты, загустители, регуляторы pH и инертные газы.

[00222] Подходящие водные среды включают, но не ограничиваются перечисленным, воду, физиологический раствор и забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS), инъекцию хлорида натрия, инъекцию Рингера, изотоничную инъекцию декстрозы, инъекцию стерильной воды, инъекцию декстрозы и лактированного раствора Рингера. Подходящие неводные среды включают, но не ограничиваются перечисленным, нелетучие масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло из мяты перечной,

сафлоровое масло, сезамовое масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла и среднецепные триглицериды кокосового масла и пальмового масла. Подходящие смешивающиеся с водой среды включают, но не ограничиваются перечисленным, этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон, N,N-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[00223] Подходящие антимикробные средства и консерванты включают, но не ограничиваются перечисленным, фенолы, крезолы, ртутные препараты, бензиловый спирт, метил- и пропил-п-гидроксibenзоаты, тимеросал, хлорид бензалкония (например, хлорид бензетония), метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические агенты включают, но не ограничиваются перечисленным, хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферирующие вещества включают, но не ограничиваются перечисленным, фосфат и цитрат. Подходящими антиоксидантами являются антиоксиданты, описанные в настоящем описании, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, но не ограничиваются, гидрохлорид прокаина. Подходящими суспендирующими и диспергирующими веществами являются вещества, описанные в настоящем описании, в том числе натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон. Подходящими эмульгаторами являются эмульгаторы, описанные в настоящем описании, в том числе монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, моноолеат 80 полиоксиэтиленсорбитана и олеат триэтаноламина. Подходящие секвестранты или хелатообразователи включают, но не ограничиваются, ЭДТК. Подходящие регуляторы pH включают, но не ограничиваются перечисленным, гидроксид натрия, хлороводородную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразователи включают, но не ограничиваются перечисленным, циклодекстрины, включая α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутилэфир- β -циклодекстрин и сульфобутилэфир-7- β -циклодекстрин (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

[00224] Когда фармацевтические композиции по изобретению получены для введения нескольких доз, многодозовые парентеральные препараты должны содержать антимикробное средство в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные препараты должны быть стерильными, как известно и практикуется в технике.

[00225] В одном воплощении фармацевтические композиции для парентерального введения предоставляются в виде готовых к применению стерильных растворов. В другом воплощении фармацевтические композиции предоставляются в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и гиподермальные таблетки, которые перед применением восстанавливают средой. В еще одном воплощении фармацевтические композиции предоставляются в виде готовых к применению стерильных суспензий. В еще одном воплощении фармацевтические композиции предоставляются в виде стерильных сухих растворимых продуктов, которые перед применением восстанавливают средой. В еще одном воплощении фармацевтические композиции предоставляются в виде готовых к применению стерильных эмульсий.

[00226] Фармацевтические композиции по изобретению для парентерального введения могут быть получены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с замедленным, пролонгированным, пульсирующим, регулируемым, нацеленным и

запрограммированным высвобождением лекарственного средства.

[00227] Фармацевтические композиции по изобретению для парентерального введения могут быть получены в виде суспензии, в твердом, полутвердом виде или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо. В одном воплощении фармацевтические композиции по изобретению диспергированы в твердой внутренней матрице, которая окружена наружной полимерной мембраной, которая не растворяется в жидкостях организма, но позволяет активному ингредиенту в фармацевтических композициях диффундировать сквозь нее.

[00228] Подходящие внутренние матрицы включают, но не ограничиваются перечисленным, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, природный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, полисилоксанкарбонаты, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, сшитый поливиниловый спирт и сшитый частично гидролизированный поливинилацетат.

[00229] Подходящие наружные полимерные мембраны включают, но не ограничиваются перечисленным, полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида и винилацетата, винилиденхлорида, этилена и пропилена, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта и сополимер этилена и винилоксиэтанола.

С. Топическое введение

[00230] Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить топически в кожу, проходы и слизистую оболочку. Топическое введение в настоящем описании включает (интра)дермальное, конъюнктивальное, интракорнеальное, внутриглазное, офтальмическое, аурикулярное, трансдермальное, назальное, вагинальное, уретральное введение, введение в дыхательные пути и ректальное введение.

[00231] Фармацевтические композиции по изобретению можно получить в любых лекарственных формах, которые подходят для топического введения для местного или системного действия, включая эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, порошки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, тинктуры, пасты, пенки, пленки, аэрозоли, промывания, спреи, суппозитории, бандажи и дермальные пэтки. Топический препарат фармацевтических композиций по изобретению также может включать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

[00232] Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, подходящие для применения в топических препаратах по изобретению, включают, но не ограничиваются перечисленным, водные среды, смешивающиеся с водой среды, неводные среды, антимикробные средства или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферирующие вещества, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие вещества, смачиватели или эмульгаторы, комплексообразователи, секвестранты или хелатообразователи, криопротектанты, лиопротектанты, загустители и инертные газы.

[00233] Фармацевтические композиции также можно вводить топически путем электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза или инъекцией микроиглой или

безигольной инъекции, такой как POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

[00234] Фармацевтические композиции по изобретению могут быть предоставлены в формах мазей, кремов и гелей. Подходящие среды для мазей включают маслянистые или углеводородные среды, включая лярд, бензоинированный лярд, оливковое масло, хлопковое масло и другие масла, белый вазелин; способные образовывать эмульсию или поглощающие среды, такие как гидрофильный вазелин, гидроксистеаринсульфат и безводный ланолин; удаляемые водой среды, такие как гидрофильная мазь; смешивающиеся с водой среды для мазей, включающие полиэтиленгликоли различной молекулярной массы; эмульсионные среды, эмульсии типа вода-в-масле (W/O) или эмульсии типа масло-в-воде (O/W), включающие цетиловый спирт, моностеарат глицерина, ланолин и стеариновую кислоту (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, цит. выше). Такие среды являются смягчительными, но как правило требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

[00235] Подходящая основа для крема может представлять собой масло-в-воде или воду-в-масле. Подходящие среды для кремов могут быть смываемыми водой и содержать масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляную фазу также называют «дисперсной» фазой, которая обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт. Водная фаза, как правило, хотя и необязательно, больше масляной фазы по объему и обычно содержит влагоудерживающее вещество. Эмульгатор в кремовом препарате может представлять собой неионогенное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество.

[00236] Гели представляют собой полутвердые системы типа суспензий. Однофазные гели содержат органические макромолекулы, распределенные по существу равномерно в жидком носителе. Подходящие желирующие компоненты включают, но не ограничиваются перечисленным, сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксипропилалкилены и CARBOPOL®; гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и поливиниловый спирт; полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлоза; камеди, такие как трагакантовая и ксантановая камедь; альгинат натрия и желатин. Для того, чтобы получить однородный гель, можно добавлять диспергаторы, такие как спирт или глицерин, или желирующий компонент можно диспергировать растиранием, механическим смешиванием и/или перемешиванием.

[00237] Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить ректально, уретрально, вагинально или перивагинально в формах суппозиториев, пессариев, палочек, припарок, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пенок, спреев или клизм. Такие лекарственные формы можно получить с использованием обычных способов, описанных в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, цит. выше.

[00238] Ректальные, уретральные и вагинальные суппозитории представляют собой твердые предметы для введения в проходы в теле, которые являются твердыми при обычных температурах, но плавятся при температуре тела с высвобождением активного (ых) ингредиента(ов) в проходах. Фармацевтически приемлемые носители, применяемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают основы или среды, такие как загущающие вещества, которые создают температуру плавления, близкую к температуре тела, когда вводятся в препарат с фармацевтическими композициями по изобретению;

и антиоксиданты, описанные в настоящем описании, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие среды включают, но не ограничиваются перечисленным, масло какао (theobroma oil), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск и соответствующие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот и гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксиэтилметакрилат и полиакриловая кислота. Также можно использовать комбинации различных сред. Ректальные и вагинальные суппозитории можно получить прессованием или формованием. Типичная масса ректального и вагинального суппозитория составляет примерно 2 - примерно 3 г.

[00239] Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить в глаза в формах растворов, суспензий, мазей, эмульсий, гелеобразующих растворов, порошков для растворов, гелей, глазных вставок и имплантов.

[00240] Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить интраназально или ингаляцией в дыхательные пути. Фармацевтические композиции могут быть предоставлены в форме аэрозоля или раствора для доставки с использованием аэрозольной тары, насоса, аэрозоля, пульверизатора, такого как пульверизатор с использованием электрогидродинамики для получения тонкого аэрозоля, или небулайзера, одного или в комбинации с подходящим пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также могут быть предоставлены в виде сухого порошка для инсуффляции, одного или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; и капель в нос. Для интраназального применения порошок может включать биоадгезивный компонент, включающий хитозан или циклодекстрин.

[00241] Растворы или суспензии для применения в аэрозольной таре, насосе, аэрозоле, пульверизаторе или небулайзере могут быть получены с содержанием этанола или подходящего другого компонента для диспергирования, растворения или длительного высвобождения активного ингредиента по изобретению; пропеллента в качестве растворителя и/или поверхностно-активного вещества, такого как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

[00242] Фармацевтические композиции по изобретению могут быть измельчены до размера, подходящего для доставки ингаляцией, такого как 50 микрон или меньше или примерно 10 микрон или меньше. Частицы таких размеров можно получить способом, известным в технике, таким как размол на винтовой мельнице, размол в мельнице с измельчением в псевдоожиженном слое, обработка сверхкритической жидкостью, гомогенизация высокого давления или сушка распылением.

[00243] Капсулы, блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть получены как содержащие порошковую смесь фармацевтических композиций по изобретению, подходящую основу-порошок, такую как лактоза или крахмал, и модификатор эффективности, такой как l-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата. Другие подходящие эксципиенты или носители включают, но не ограничиваются перечисленным, декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Фармацевтические композиции по изобретению для введения ингаляцией/интраназального введения могут дополнительно включать подходящий корригент, такой как ментол и левоментол; и/или подслащивающие вещества, такие как сахарин и сахарин натрий.

[00244] Фармацевтические композиции по изобретению для топического введения могут быть получены для немедленного высвобождения или модифицированного

высвобождения, включая замедленное, пролонгированное, пульсирующее, регулируемое, нацеленное и запрограммированное высвобождение.

D. Модифицированное высвобождение

[00245] Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены в лекарственной форме с модифицированным высвобождением. В настоящем описании термин «модифицированное высвобождение» относится к лекарственной форме, в которой скорость или место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) отличаются от скорости и места лекарственной формы с немедленным высвобождением при введении одним и тем же путем. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают, но не ограничиваются перечисленным, лекарственные формы с замедленным, продленным, пролонгированным, длительным, пульсирующим, регулируемым, ускоренным и быстрым, нацеленным и запрограммированным высвобождением и удерживанием в желудке лекарственного средства. Фармацевтические композиции в лекарственных формах с модифицированным высвобождением можно получить с использованием различных устройств для модифицированного высвобождения и способов, известных специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь перечисленным, матричные устройства с регулируемым высвобождением, осмотические устройства с регулируемым высвобождением, высокомолекулярные устройства с регулируемым высвобождением, ионообменные смолы, энтеросолюбильные покрытия, многослойные покрытия, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного(ых) градиента(ов) также можно изменить, изменяя размеры частиц и полиморфизм активного(ых) градиента(ов).

[00246] Примеры модифицированного высвобождения включают, но не ограничиваются перечисленным, примеры, описанные в пат. США №№ 3845770, 3916899, 3536809, 3598123, 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, 5639480, 5733566, 5739108, 5891474, 5922356, 5958458, 5972891, 5980945, 5993855, 6045830, 6087324, 6113943, 6197350, 6248363, 6264970, 6267981, 6270798, 6375987, 6376461, 6419961, 6589548, 6613358, 6623756, 6699500, 6793936, 6827947, 6902742, 6958161, 7255876, 7416738, 7427414, 7485322; Bussemer et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 2001, 18, 433-458; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd ed.; Rathbone et al., Eds.; Marcel Dekker AG: 2005; Maroni et al., Expert. Opin. Drug Deliv., 2005, 2, 855-871; Shi et al., Expert Opin. Drug Deliv., 2005, 2, 1039-1058; Polymers in Drug Delivery; Ijeoma et al., Eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006; Badawy et al., J. Pharm. Sci., 2007, 9, 948-959; Modified-Release Drug Delivery Technology, цит. выше; Conway, Recent Pat. Drug Deliv. Formul., 2008, 2, 1-8; Gazzaniga et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 2008, 68, 11-18; Nagarwal et al., Curr. Drug Deliv., 2008, 5, 282-289; Gallardo et al., Pharm. Dev. Technol., 2008, 13, 413-423; Chrzanowski, AAPS PharmSciTech., 2008, 9, 635-638; Chrzanowski, AAPS PharmSciTech., 2008, 9, 639-645; Kalantzi et al., Recent Pat. Drug Deliv. Formul., 2009, 3, 49-63; Saigal et al., Recent Pat. Drug Deliv. Formul., 2009, 3, 64-70; и Roy et al., J. Control Release, 2009, 134, 74-80.

1. Матричные устройства для регулируемого высвобождения

[00247] Фармацевтические композиции по изобретению в лекарственной форме с модифицированным высвобождением могут быть изготовлены с использованием матричного устройства для регулируемого высвобождения, известного специалистам в данной области техники. См. Takada et al. в Encyclopedia of Controlled Drug Delivery; Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999; Vol 2.

[00248] В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по изобретению в лекарственной форме с модифицированным высвобождением получают с использованием постепенно разрушающегося матричного устройства, которое

представляет собой набухающие в воде постепенно разрушающееся или растворимые полимеры, включая, но не ограничиваясь перечисленным, синтетические полимеры и встречающиеся в природе полимеры и производные, такие как полисахариды и белки.

[00249] Материалы, применимые при образовании постепенно разрушающейся матрицы, включают, но не ограничиваются перечисленным, хитин, хитозан, декстран и пуллулан; камедь агар, аравийскую камедь, камедь карайи, рожковую камедь, трагакантовую камедь, каррагенан, камедь гхатти, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин, альгинаты; альгинат пропиленгликоля; желатин; коллаген; целлюлозные материалы, такие как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), СМЕС, гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), ацетат целлюлозы (СА), пропионат целлюлозы (СР), бутират целлюлозы (СВ), ацетобутират целлюлозы (СAB), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, ацетотримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАТ) и этилгидроксиэтилцеллюлоза (ЕНЕС); поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; поливинилацетат; глицериновые эфиры жирных кислот; полиакриламид; полиакриловую кислоту; сополимеры этакриловой кислоты и метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); поли(2-гидроксиэтилметакрилат); полилактиды; сополимеры L-глутамовой кислоты и этил-L-глутамата; разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты; поли-D-(-)-3-гидроксигидроксимасляную кислоту и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и хлорида (трииметиламиноэтил)метакрилата.

[00250] В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по изобретению получают с устройством с неразрушающейся матрицей. Активный(ые) ингредиент(ы) растворяют или диспергируют в инертной матрице, и он(они) высвобождается(ются) в основном путем диффузии через инертную матрицу только что введенную. Материалы, подходящие для применения в качестве устройства с неразрушающейся матрицей, включают, но не ограничиваются перечисленным, нерастворимые пластики, такие как полиэтилен, полипропилен, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры метилакрилата и метилметакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры винилхлорида и винилацетата, иономерный полиэтилентерефталат, бутиловые кучуки, эпихлоргидриновые каучуки, сополимеры этилена и винилового спирта, терполимеры этилена, винилацетата и винилового спирта, сополимер этилена и винилоксиэтанола, поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный терефталат, натуральный каучук, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны и силозанкарбонатные сополимеры; гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кросповидон и сшитый частично гидролизированный поливинилацетат; и жирные соединения, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды.

[00251] В матричной системе для регулируемого высвобождения желательную кинетику высвобождения можно регулировать, например, через тип используемого полимера, вязкость полимера, размеры частиц полимера и/или активного(ых) ингредиента(ов), отношение активного(ых) ингредиента(ов) к полимеру и другим эксципиентам или носителям в композициях.

[00252] Фармацевтические композиции по изобретению в лекарственной форме с модифицированным высвобождением можно получить способами, известными специалистам в данной области техники, включая прямое прессование, сухую или мокрую грануляцию с последующим прессованием и грануляцию расплава с последующим прессованием.

2. Осмотические устройства с регулируемым высвобождением

[00253] Фармацевтические композиции по изобретению в лекарственной форме с модифицированным высвобождением можно изготовить с использованием осмотического устройства с регулируемым высвобождением, включая, но не ограничиваясь перечисленным, однокамерную систему, двухкамерную систему, технологию асимметричных мембран (АМТ) и систему экструзии сердцевин (ЕКС). Как правило, такие устройства имеют по меньшей мере два компонента: (а) сердцевину, которая содержит активный ингредиент; и (b) полупроницаемую мембрану с по меньшей мере одним отверстием, которая инкапсулирует сердцевину. Полупроницаемая мембрана при применении регулирует приток воды к сердцевине из водной окружающей среды таким образом, чтобы вызывать высвобождение лекарственного средства путем экструзии через отверстие(я).

[00254] Кроме активного(ых) ингредиента(ов) сердцевина осмотического устройства необязательно включает осмотический агент, который при применении создает движущую силу для переноса воды из окружающей среды в сердцевину устройства. Один класс осмотических агентов составляют набухающие в воде гидрофильные полимеры, которые также называют «осмополимерами» и «гидрогелями». Подходящие в качестве осмотических агентов набухающие в воде гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются перечисленным, гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (ПЭО), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль (ППГ), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), полиакриловую кислоту, полиметакриловую кислоту, поливинипирролидон (PVP), сшитый PVP, поливиниловый спирт (PVA), сополимеры PVA/PVP, сополимеры PVA/PVP и гидрофильных мономеров, таких как метилметакрилат и винилацетат, гидрофильные полиуретаны, содержащие крупные блоки ПЭО, натрий кроскармелозу, каррагенан, гидроксиэтилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), карбоксиметилцеллюлозу (СМС) и карбоксиэтилцеллюлозу (СЕС), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановую камедь и натрия крахмалгликолят.

[00255] Другим классом осмотических агентов являются осмогены, которые способны впитывать воду, воздействуя на градиент осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Подходящие осмогены включают, но не ограничиваются перечисленным, неорганические соли, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, фосфаты калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия; сахара, такие как декстроза, фруктоза, глюкоза, инозит, лактоза, мальтоза, маннит, раффиноза, сорбит, сахароза, трегалоза и ксилит; органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, бензойная кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, себадиновая кислота, сорбиновая кислота, адипиновая кислота, эдетовая кислота, глутамовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота и винная кислота; мочевины и их смеси.

[00256] Осмотические агенты с различной скоростью растворения можно использовать для влияния на скорость, с которой активный(е) ингредиент(ы) изначально

доставляется(ются) из лекарственной формы. Например, аморфные сахара, такие как MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE), можно использовать для обеспечения более быстрой доставки во время первых нескольких часов для немедленного получения желательного терапевтического действия и постепенного и продолжительного высвобождения оставшегося количества для поддержания желательного уровня терапевтического или профилактического действия на протяжении длительного периода времени. В таком случае активный(е) ингредиент(ы) высвобождается(ются) с такой скоростью, что замещает(ют) метаболизированное и удаленное количество активного ингредиента.

[00257] Сердцевина также может включать широкое разнообразие других эксципиентов и носителей, описанных в настоящем описании, для усиления эффективности лекарственной формы или для промотирования устойчивости или обработки.

[00258] Материалы, применимые при формировании полупроницаемой мембраны, включают различные виды акриловых, виниловых соединений, простых эфиров, полиамидов, сложных полиэфиров и производных целлюлозы, которые являются водонепроницаемыми и нерастворимыми в воде при физиологически релевантных pH или являются восприимчивыми к приданию нерастворимости в воде путем химического изменения, такого как сшивание. Примеры подходящих полимеров, применимых при формировании покрытия, включают пластифицированный, непластифицированный и упрочненный ацетат целлюлозы (CA), диацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, пропионат CA, нитрат целлюлозы, ацетобутират целлюлозы, этилкарбамат CA, метилкарбамат CA, сукцинат CA, ацетотримеллитат целлюлозы (CAT), диметиламиноацетат CA, этилкарбонат CA, хлорацетат CA, этилоксалат CA, метилсульфонат CA, бутилсульфонат CA, п-толуолсульфонат CA, ацетатный агар, триацетат амилозы, ацетат бета-глюкана, триацетат бета-глюкана, диметилацетат ацетальдегида, триацетат рожковой камеди, гидроксилированный этиленвинилацетат, ЕС, ПЭГ, ППГ, сополимеры ПЭГ/ППГ, PVP, НЕС, НРС, СМС, СМЕС, НРМС, НРМСР, НРМСАС, НРМСАТ, полиакриловые кислоты и эфиры и полиметакриловые кислоты и эфиры и их сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, простые полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливиниловые сложные и простые эфиры, натуральные воски и синтетические воски.

[00259] Полупроницаемая мембрана также может представлять собой гидрофобную микропористую мембрану, в которой поры по существу заполнены газом и не смачиваются водной средой, но проницаемы для водяного пара, как раскрыто в пат. США № 5798119. Такие гидрофобные, но проницаемые для водяного пара мембраны типично состоят из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, простые полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливинилиденфторид, поливиниловые сложные и простые эфиры, натуральные воски и синтетические воски.

[00260] Отверстие(я) в полупроницаемой мембране можно сформировать после нанесения покрытия механическим или лазерным сверлением. Отверстие(я) также можно сформировать *in situ* путем эрозии слоя водорастворимого материала или разрушения более тонкой части мембраны над углублением в сердцевине. Кроме того, отверстия можно сформировать во время нанесения покрытия, как в случае нанесения асимметричных мембранных покрытий типа, раскрытого в пат. США № 5612059 и

5698220.

[00261] Общее количество высвобождаемого(ых) активного(ых) ингредиента(ов) и скорость высвобождения по существу модулируются через толщину и пористость полупроницаемой мембраны, состав сердцевины и число, размер и положение отверстий.

5 [00262] Фармацевтические композиции в лекарственной форме с осмотически регулируемым высвобождением дополнительно могут включать другие обычные эксципиенты или носители, описанные в настоящем описании, для промотирования эффективности или обработки препарата.

10 [00263] Лекарственные формы с осмотически регулируемым высвобождением можно получить согласно обычным способам и методам, известным специалистам в данной области техники. См. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, цит. выше; Santus and Baker, J. Controlled Release, 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000, 26, 695-708; и Verma et al., J. Controlled Release, 2002, 79, 7-27.

15 [00264] В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по изобретению получают в виде лекарственной формы с регулируемым АМТ высвобождением, которая включает асимметричную осмотическую мембрану, которая покрывает сердцевину, включающую активный(е) ингредиент(ы) и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты и носители. См. пат. США № 5612059 и публ. Международной заявки на патент № WO 2002/17918. Лекарственные формы с регулируемым АМТ высвобождением
20 можно получить согласно обычным способам и методам, известным специалистам в данной области техники, включая прямое прессование, сухую грануляцию, мокрую грануляцию и способ нанесения покрытия погружением.

[00265] В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по изобретению получают в виде лекарственной формы с регулируемым ESC высвобождением, которая
25 включает осмотическую мембрану, которая покрывает сердцевину, включающую активный(е) ингредиент(ы), гидроксипропилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты и носители.

3. Устройства с регулируемым высвобождением из множества частиц

30 [00266] Фармацевтические композиции по изобретению в лекарственной форме с модифицированным высвобождением можно получить в виде устройства с регулируемым высвобождением из множества частиц, которое включает множество частиц, гранул или шариков диаметром, колеблющимся от примерно 10 мкм до примерно 3 мм, от примерно 50 мкм до примерно 2,5 мм или от примерно 100 мкм до примерно 1 мм. Такие множества частиц можно получить способами, известными специалистам
35 в данной области техники, включая мокрую и сухую грануляцию, экструзию/сферонизацию, уплотнение валиком, затвердевание расплава и нанесение покрытия распылением на мелкие частицы. См., например, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1994; и Pharmaceutical Pelletization Technology; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1989.

40 [00267] С фармацевтическими композициями можно смешивать другие эксципиенты или носители, описанные в настоящем описании, для того, чтобы способствовать обработке и формированию множества частиц. Полученные частицы могут сами составлять мультипартикулатное устройство или могут быть покрыты различными пленкообразующими материалами, такими как энтеросолубильные полимеры, набухающие в воде и водорастворимые полимеры. Множество частиц может быть
45 дополнительно обработано в виде капсулы или таблетки.

4. Таргетная доставка

[00268] Фармацевтические композиции по изобретению также можно получить как

нацеленные на определенную ткань, рецептор или другую часть организма субъекта, включая системы доставки на основе липосом, лигированных эритроцитов и антител. Примеры включают, но не ограничиваются перечисленным, системы, раскрытые в пат. США №№ 5709874, 5759542, 5840674, 5900252, 5972366, 5985307, 6004534, 6039975, 6048736, 6060082, 6071495, 6120751, 6131570, 6139865, 6253872, 6271359, 6274552, 6316652 и 7169410.

Способы применения

[00269] В одном воплощении изобретение относится к способу лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов опосредуемого ERBB состояния, расстройства или заболевания у субъекта, включающему введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, например, соединения формулы I или XXI, или его отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

[00270] В некоторых воплощениях ERBB представляет собой ERBB дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант ERBB.

[00271] В некоторых воплощениях ERBB представляет собой EGFR. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой EGFR дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант EGFR. В некоторых воплощениях вариант EGFR содержит делецию, вставку или замену. В некоторых воплощениях вариант EGFR содержит одну или несколько делеций, вставок или замен в аминокислотных позициях 689, 700, 709, 715, 719, 720, 746-759, 761-765, 767-775, 783, 784, 790, 796, 826, 839, 846, 858, 861 и 863. В некоторых воплощениях вариант EGFR содержит одну, две или больше делеций, вставок и/или замен, каждая из которых независимо выбрана из V689M, N700D, E709K, E709Q, E709V, E709A, E709G, I715S, G719C, G719S, G719A, S720P, ΔE746-A750, ΔE746-T751, ΔE746-A750 (вст. RP), ΔE746-T751 (вст. A/I), ΔE746-T751 (вст. VA), ΔE746-S752 (вст. A/V), L747S, ΔL747-E749 (A750P), ΔL747-A750 (вст. P), ΔL747-T751, ΔL747-T751 (вст. P/S), ΔL747-S752, ΔL747-752 (E746V), ΔL747-752 (P753S), ΔL747-S752 (вст. Q), ΔL747-P753, ΔL747-P753 (вст. S), ΔS752-I759, D761Y, ΔD761-E762 (вст. EAFQ), ΔA763-Y764 (вст. FQEA), V765A, ΔM766-A767 (вст. AI), ΔA767-S768 (вст. TLA), ΔA767-S768 (вст. SVA), S768I, ΔS768-D770 (дуп. SVD), V769L, ΔV769-D770 (вст. ASV), ΔD770-N771 (вст. NPG), ΔD770-N771 (вст. SVQ), ΔD770-N771 (вст. SVD), ΔD770-N771 (вст. G), ΔD770-P772 (вст. ASV), N771T, ΔP772-H773 (вст. PR), ΔP772-H773 (вст. YNP), ΔH773-V774 (вст. NPH), ΔH773-V774 (вст. NP), ΔH773-V774 (вст. H), ΔH773-V774 (вст. PH), ΔH773-V774 (вст. GNPH), ΔV774-C775 (вст. HV), H775Y, P782R, T783A, T784A, T790M, G796A, N826S, A839T, K846R, L858R, L861Q и G863D, при условии, что в варианте EGFR в данной аминокислотной позиции существует только одна делеция и/или вставка или замена. В некоторых воплощениях вариант EGFR содержит одну, две или больше делеций, вставок и/или замен, каждая из которых независимо выбрана из G719C, G719S, G719A, ΔE746-A750, ΔE746-T751, ΔE746-A750 (вст. RP), T790M и L858R. В некоторых воплощениях вариант EGFR содержит T790M и/или L858R. В некоторых воплощениях вариант EGFR содержит одну, две или больше делеций, вставок и/или замен, каждая из которых независимо выбрана из ΔD761-E762 (вст. EAFQ), ΔS768-D770 (дуп. SVD), ΔV769-D770 (вст. ASV), ΔD770-N771 (вст. SVQ), ΔP772-H773 (вст. PR), ΔH773-V774 (вст. NPH), ΔH773-V774 (вст. H), ΔH773-V774 (вст. PH) и ΔH773-V774 (вст. GNPH). В некоторых воплощениях вариант EGFR содержит делецию, вставку или замену в экзоне 19. В некоторых воплощениях вариант EGFR содержит делецию, вставку или замену в экзоне 20.

[00272] В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER2. В некоторых

воплощениях ERBB представляет собой HER2 дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант HER2. В некоторых воплощениях вариант HER2 содержит делецию, вставку или замену. В некоторых воплощениях вариант HER2 содержит одну или несколько делеций, вставок или замен в аминокислотных позициях 5 309, 310, 630, 717, 719, 726, 733, 755-759, 767, 769, 775-778, 780, 781, 783, 785, 798, 803, 812, 821, 835, 839, 842, 896 и 915. В некоторых воплощениях вариант HER2 содержит одну, две или больше делеций, вставок и/или замен, каждая из которых выбрана независимо из G309A, G309E, S310F, C630Y, E717K, E719G, E719K, L726F, T733I, L755S, L755W, ΔL755-T759, I767M, D769H, D769Y, ΔA775-G776 (вст. YVMA), G776VC, G776LC, 10 ΔV777-G778 (вст. CG), V777L, P780L, ΔP780-Y781 (вст. GSP), S783P, L785F, T798I, Y803N, E812K, D821N, Y835F, V839G, V842I, R896C и L915M, при условии, что в варианте HER2 в данной аминокислотной позиции существует только одна делеция и/или вставка или замена. В некоторых воплощениях вариант HER2 содержит одну, две или больше делеций, вставок и/или замен, каждая из которых выбрана независимо из G309A, L755S, 15 ΔL755-T759, ΔA775-G776 (вст. YVMA), V777L, ΔP780-Y781 (вст. GSP), V842I и R896C.

[00273] В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER3. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER3 дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант HER3. В некоторых воплощениях вариант HER3 содержит делецию, вставку или замену.

20 [00274] В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER4. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER4 дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант HER4. В некоторых воплощениях вариант HER4 содержит делецию, вставку или замену.

[00275] В некоторых воплощениях ERBB представляет собой димер. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой гомодимер. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой гетеродимер. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой гетеродимер EGFR, HER2, HER3, HER4 и их варианты.

[00276] В некоторых воплощениях соединение по изобретению представляет собой селективный ингибитор мутантного ERBB. В некоторых воплощениях соединение по изобретению обладает селективностью против мутантного ERBB сравнительно с ERBB 30 дикого типа примерно 2-кратной, примерно 4-кратной, примерно 8-кратной, примерно 20-кратной, примерно 50-кратной, примерно 100-кратной, примерно 200-кратной, примерно 500-кратной или примерно 1000-кратной.

[00277] В некоторых воплощениях соединение по изобретению представляет собой селективный ингибитор мутантного EGFR. В некоторых воплощениях соединение по изобретению обладает селективностью против мутантного EGFR сравнительно с EGFR 35 дикого типа примерно 2-кратной, примерно 4-кратной, примерно 8-кратной, примерно 20-кратной, примерно 50-кратной, примерно 100-кратной, примерно 200-кратной, примерно 500-кратной или примерно 1000-кратной.

40 [00278] В некоторых воплощениях соединение по изобретению представляет собой селективный ингибитор мутантного HER2. В некоторых воплощениях соединение по изобретению обладает селективностью против мутантного HER2 сравнительно с HER2 дикого типа примерно 2-кратной, примерно 4-кратной, примерно 8-кратной, примерно 20-кратной, примерно 50-кратной, примерно 100-кратной, примерно 200-кратной, 45 примерно 500-кратной или примерно 1000-кратной.

[00279] В некоторых воплощениях соединение по изобретению представляет собой селективный ингибитор мутантного HER3. В некоторых воплощениях соединение по изобретению обладает селективностью против мутантного HER3 сравнительно с HER3

дикого типа примерно 2-кратной, примерно 4-кратной, примерно 8-кратной, примерно 20-кратной, примерно 50-кратной, примерно 100-кратной, примерно 200-кратной, примерно 500-кратной или примерно 1000-кратной.

5 [00280] В некоторых воплощениях соединение по изобретению представляет собой селективный ингибитор мутантного HER4. В некоторых воплощениях соединение по изобретению обладает селективностью против мутантного HER4 сравнительно с HER4 дикого типа примерно 2-кратной, примерно 4-кратной, примерно 8-кратной, примерно 20-кратной, примерно 50-кратной, примерно 100-кратной, примерно 200-кратной, примерно 500-кратной или примерно 1000-кратной.

10 [00281] В других воплощениях изобретение относится к способу лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов пролиферативного заболевания у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения раскрытого в настоящем описании, например, соединения формулы I или XXI, или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или больше 15 диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00282] В некоторых воплощениях субъектом является млекопитающее. В некоторых воплощениях субъектом является человек. В некоторых воплощениях субъектом является примат иной, чем человек, сельскохозяйственное животное, такое как крупный 20 рогатый скот, спортивное животное или домашнее животное, такое как лошадь, собака или кошка.

[00283] В некоторых воплощениях опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание является пролиферативным заболеванием. В некоторых воплощениях опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание представляет собой рак. 25 В некоторых воплощениях опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание представляет собой рак, резистентный к лекарственному средству. В некоторых воплощениях опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание представляет собой полирезистентный рак. В некоторых воплощениях опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание представляет собой рецидивный полирезистентный рак. 30 В некоторых воплощениях опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В некоторых воплощениях опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание представляет собой иммунное расстройство.

[00284] В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой 35 рак. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к лекарственному средству. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к лекарственному средству. В некоторых воплощениях рак представляет собой полирезистентный рак. В некоторых воплощениях рак представляет собой 40 рецидивный полирезистентный рак.

[00285] В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к ингибиторам ERBB. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к обратимым ингибиторам ERBB. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к необратимым ингибиторам ERBB. В некоторых 45 воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к ингибиторам ERBB. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к обратимым ингибиторам ERBB. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к необратимым ингибиторам ERBB. В некоторых

воплощениях рак является резистентным к афатинибу, канертинибу, дакомитинибу, эрлотинибу, гефитинибу, икотинибу, лапатинибу, нератинибу, пелитинибу, варлитинибу или их комбинации.

[00286] В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к ингибиторам EGFR. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к обратимым ингибиторам EGFR. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к необратимым ингибиторам EGFR. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к ингибиторам EGFR. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к обратимым ингибиторам EGFR. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к необратимым ингибиторам EGFR.

[00287] В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к ингибиторам HER2. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к обратимым ингибиторам HER2. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к необратимым ингибиторам HER2. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к ингибиторам HER2. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к обратимым ингибиторам HER2. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к необратимым ингибиторам HER2.

[00288] В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к ингибиторам HER3. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к обратимым ингибиторам HER3. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к необратимым ингибиторам HER3. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к ингибиторам HER3. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к обратимым ингибиторам HER3. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к необратимым ингибиторам HER3.

[00289] В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к ингибиторам HER4. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к обратимым ингибиторам HER4. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак, резистентный к необратимым ингибиторам HER4. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к ингибиторам HER4. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к обратимым ингибиторам HER4. В некоторых воплощениях рак представляет собой рецидивный рак, резистентный к необратимым ингибиторам HER4.

[00290] В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой иммунное расстройство.

[00291] Состояния, расстройства или заболевания, которые можно лечить соединением по изобретению, включают, но не ограничиваются перечисленным, (1) воспалительные или аллергические заболевания, включая системные анафилактические и гиперчувствительные расстройства, атопический дерматит, крапивницу, лекарственные аллергии, аллергические реакции на укусы насекомых, пищевые аллергии (включая глютенную болезнь и т.п.) и мастоцитоз; (2) воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, илеит и энтерит; (3) васкулиты и синдром Бехета; (4) псориаз и воспалительные дерматозы, включая дерматит, экзему, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивницу, вирусные кожные патологии, включая происходящие от вируса папилломы

человека, ВИЧ или RLV-инфекцию, бактериальные, грибковые и другие паразитарные кожные патологии, и кожную красную волчанку; (5) астму и респираторные аллергические заболевания, включая аллергическую астму, астму, вызванную физическими нагрузками, аллергический ринит, средний отит, аллергический конъюнктивит, аллергические болезни легких и хроническую обструктивную болезнь легких; (6) аутоиммунные заболевания, включая артрит (в том числе ревматоидный и псориатический), системную красную волчанку, диабет I типа, тяжелую псевдопаралитическую миастению, рассеянный склероз, болезнь Грейвса и гломерулонефрит; (7) отторжение трансплантата (включая отторжение аллотрансплантата и болезнь трансплантата против хозяина), например, отторжение кожного трансплантата, отторжение пересаженного твердого органа, отторжение трансплантата костного мозга; (8) лихорадку; (9) сердечно-сосудистые расстройства, включая острую сердечную недостаточность, гипотензию, гипертензию, стенокардию, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, коронарную болезнь, рестеноз и стеноз сосудов; (10) расстройства мозгового кровообращения, включая травматическое повреждение головного мозга, удар, ишемическое реперфузионное повреждение и аневризму; (11) раковые заболевания молочной железы, кожи, предстательной железы, шейки матки, матки, яичников, яичек, мочевого пузыря, легких, печени, гортани, ротовой полости, толстой кишки и желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, желудка, поджелудочной железы), головного мозга, щитовидной железы, крови и лимфатической системы; (12) фиброз, болезнь соединительной ткани и саркоидоз; (13) состояния гениталиев и репродуктивной системы, включая эректильную дисфункцию; (14) желудочно-кишечные расстройства, включая гастрит, язвы, тошноту, панкреатит и рвоту; (15) неврологические расстройства, включая болезнь Альцгеймера; (16) расстройства сна, включая инсомнию, нарколепсию, синдром апноэ во сне и синдром Пиквика; (17) боль; (18) почечные расстройства; (19) глазные расстройства, включая глаукому; и (20) инфекционные заболевания, включая ВИЧ.

[00292] В некоторых воплощениях рак, который можно лечить соединением по изобретению, включает, но не ограничивается перечисленным, (1) лейкозы, в том числе, но без ограничения, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, такой как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный, эритролейкозный лейкозы и миелодиспластический синдром или его симптом (такой как анемия, тромбоцитопения, нейтропения, бицитопения или панситопения), рефрактерную анемию (RA), RA с кольцевыми сидеробластами (RARS), RA с избытком бластов (RAEB), RAEB с избытком бластов в трансформации (RAEB-T), предлейкоз и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), (2) хронические лейкозы, в том числе, но без ограничения, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и лейкомиический ретикулез; (3) истинную полицитемию; (4) лимфомы, в том числе, но без ограничения, болезнь Ходжкина и не-ходжкинскую болезнь; (5) множественную миелому, в том числе, но без ограничения, тлеющую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, плазмоцитарный лейкоз, солитарную плазмочитому и экстрамедуллярную плазмочитому; (6) макроглобулинемию Вальденстрема; (7) моноклональную гаммапатию неопределенного значения; (8) доброкачественную моноклональную гаммапатию; (9) болезнь тяжелых цепей; (10) саркомы костной и соединительной ткани, в том числе, но без ограничения, костную саркому, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную

гигантоклеточную опухоль, фибросаркому кости, хордому, периостальную саркому, саркомы мягких тканей, ангиосаркому (гемангиосаркому), фибросаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, метастазирующие онкозаболевания, неврилеммону, рабдомиосаркому и синовиальную саркому; (11) 5 опухоли головного мозга, в том числе, но без ограничения, глиому, астроцитому, глиому мозгового ствола, эпендимому, олигодендроглиому, неглиальную опухоль, невримону слухового нерва, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому и первичную лимфому головного мозга; (12) рак молочной железы, в том числе, но без ограничения, лобулярную (мелкоклеточную) карциному, 10 интрадуктальную карциному, медулярный рак молочной железы, слизеобразующий рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичные раковые заболевания, болезнь Педжета и воспалительный рак молочной железы; (13) рак надпочечников, в том числе, но без ограничения, феохромоцитому и адренокортикальную карциному; (14) рак щитовидной железы, в том числе, но без ограничения, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной 15 железы; (15) рак поджелудочной железы, в том числе, но без ограничения, инсулиному, гастриному, глюкагоному, випому, соматостатин-секретирующую опухоль и карциноидную опухоль или инсулому; (16) рак гипофиза, в том числе, но без ограничения, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующую опухоль, акромегалию и 20 несахарный диабет; (17) рак глаза, в том числе, но без ограничения, меланому глаза, такую как меланома радужки, хориоидальная меланома и меланома ресничного тела, и ретинобластому; (18) вагинальный рак, в том числе, но без ограничения, плоскоклеточный рак, аденокарциному и меланому; (19) рак вульвы, в том числе, но без ограничения, плоскоклеточный рак, меланому, аденокарциному, базально-клеточный 25 рак, саркому и болезнь Педжета; (20) цервикальный рак, в том числе, но без ограничения, плоскоклеточный рак и аденокарциному; (21) рак матки, в том числе, но без ограничения, эндометриальную карциному и саркому матки; (22) рак яичников, в том числе, но без ограничения, эпителиальный рак яичников, предраковую опухоль, половоклеточную опухоль и стромальную опухоль; (23) эзофагеальный рак, в том 30 числе, но без ограничения, сквамозный рак, аденокарциному, аденокистозную карциному, мукоэпидермоидную карциному, аденосквамозную карциному, саркому, меланому, плазмоцитому, веррукозную карциному и овсяно-клеточную (мелкоклеточную) карциному; (24) рак желудка, в том числе, но без ограничения, аденокарциному, грибовидно разрастающийся (полипоидный), ulcerативный, 35 поверхностный, диффузный рак, злокачественную лимфому, липосаркому, фибросаркому и карциносаркому; (25) рак толстой кишки; (26) ректальный рак; (27) рак печени, в том числе, но без ограничения, гепатоцеллюлярный рак и гепатобластому; (28) рак желчного пузыря, в том числе, но без ограничения, аденокарциному; (29) холангиокарциномы, в том числе, но без ограничения, папиллярную, нодозную и 40 диффузную холангиокарциному; (30) рак легких, в том числе, но без ограничения, не-мелкоклеточный рак легких, плоскоклеточный рак (эпидермоидный рак), аденокарциному, крупноклеточный рак и мелкоклеточный рак; (31) рак яичка, в том числе, но без ограничения, герминому, семиному, анапластическую, классическую (типичную), сперматоцитарную семиному, не-семиному, эмбриональный рак, тератому 45 и хориокарциному (опухоль желточного пузыря); (32) рак предстательной железы, в том числе, но без ограничения, аденокарциному, лейомиосаркому и рабдомиосаркому; (33) тюремный (penal) рак; (34) оральный рак, в том числе, но без ограничения, плоскоклеточную карциному; (35) базальный рак; (36) рак слюнных желез, в том числе,

но без ограничения, аденокарциному, мукоэпидермоидную карциному и аденокистозную карциному; (37) рак глотки, в том числе, но без ограничения, плоскоклеточный рак и веррукозный рак; (38) рак кожи, в том числе, но без ограничения, базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак и меланому, поверхностную меланому, нодозную меланому, злокачественную меланому лентиго и акральную лентигенозную меланому; (39) рак почек, в том числе, но без ограничения, почечно-клеточный рак, аденокарциному, гипернефрому, фибросаркому и переходно-клеточный рак (почечной лоханки и/или мочеточника); (40) опухоль Вильмса; (41) рак мочевого пузыря, в том числе, но без ограничения, переходно-клеточный рак, плоскоклеточный рак, аденокарциному и карциносаркому; и другие раковые заболевания, включая, но не ограничиваясь перечисленным, миксосаркому, остеогенную саркому, эндотилеосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальный рак, цистаденокарциному, бронхогенный рак, рак потовых желез, рак сальных желез, папиллярный рак и папиллярные аденокарциномы (см. Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

[00293] В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак полости рта и гортани, колоректальный рак, рак легких и рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка или рак матки.

[00294] В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рак легких. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рак легких, резистентный к лекарственному средству. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой полирезистентный рак легких. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивный рак легких, резистентный к лекарственному средству. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивный полирезистентный рак легких. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивный полирезистентный рак легких. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легких. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легких, резистентный к лекарственному средству. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой полирезистентный немелкоклеточный рак легких. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивный немелкоклеточный рак легких. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивный немелкоклеточный рак легких, резистентный к лекарственному средству. В некоторых воплощениях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивный полирезистентный немелкоклеточный рак легких.

[00295] В зависимости от расстройства, заболевания или состояния, от которого лечат, и состояния субъекта соединения или фармацевтические композиции по изобретению можно вводить пероральным, парентеральным путями (например, внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, ICV, интрацестеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или имплантом), ингаляцией, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или топическим (например, трансдермальным или локальным) путями введения, и они могут быть получены, одни или вместе, в подходящей стандартной лекарственной форме с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, носителями, адъювантами и средами, соответствующими каждому пути введения. Также предлагается введение соединений или фармацевтических

композиций по изобретению в препарате депо, из которого активный ингредиент высвобождается в течение предварительно установленного времени.

[00296] При лечении, предупреждении или облегчении одного или нескольких симптомов расстройств, заболеваний или состояний, описанных в настоящем описании, подходящий уровень дозировки, как правило, колеблется от примерно 0,001 до 100 мг на кг массы субъекта в сутки (мг/кг в сутки), от примерно 0,01 до 75 мг/кг в сутки, от примерно 0,1 до 50 мг/кг в сутки, от примерно 0,5 до 25 мг/кг в сутки или от примерно 1 до 20 мг/кг в сутки, которые можно вводить в одной или нескольких дозах. В пределах этого интервала дозировка может колебаться от примерно 0,005 до примерно 0,05, от примерно 0,05 до примерно 0,5, от примерно 0,5 до примерно 5,0, от примерно 1 до примерно 15, от примерно 1 до примерно 20 или от примерно 1 до примерно 50 мг/кг в сутки.

[00297] Для перорального введения фармацевтические композиции по изобретению получают в форме таблеток, содержащих от примерно 1,0 до примерно 1000 мг активного ингредиента, в одном воплощении примерно 1, примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 50, примерно 75, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 250, примерно 300, примерно 400, примерно 500, примерно 600, примерно 750, примерно 800, примерно 900 и примерно 1000 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки для пациента, которого лечат. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме 1-4 раза в сутки, в том числе, один, два, три раза и четыре раза в сутки.

[00298] Однако следует иметь в виду, что конкретный уровень дозы и частота дозировки для отдельного пациента может изменяться и будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую устойчивость и длительность действия этого соединения, возраста, массы тела, состояния здоровья, пола, питания пациента, типа и времени введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных средств, тяжести определенного состояния и терапии, которую претерпевает реципиент.

[00299] В одном воплощении изобретение относится к способу ингибирования роста клетки, включающему контактирование клетки с соединением по изобретению, например, соединением формулы I или XXI, или его отдельным энантиомером, рацемической смесью, смесью диастереомеров или изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

[00300] В другом воплощении изобретение относится к способу ингибирования роста клетки у субъекта, включающему введение субъекту соединения по изобретению, например, соединения формулы I или XXI, или его отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

[00301] В некоторых воплощениях клетка представляет собой раковую клетку. В некоторых воплощениях клетка содержит вариант ERBB.

[00302] В одном воплощении изобретение относится к способу модуляции активности тирозинкиназы, в одном воплощении киназы ERBB, включающему контактирование киназы ERBB с соединением, раскрытым в настоящем описании, например, соединением формулы I или XXI, или его отдельным энантиомером, рацемической смесью, смесью диастереомеров или изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

[00303] В другом воплощении изобретение относится к способу модуляции активности тирозинкиназы, в одном воплощении киназы ERBB, у субъекта, включающему введение

субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, например, соединения формулы I или XXI, или его отдельного энантиомера, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

5 [00304] В некоторых воплощениях ERBB представляет собой ERBB дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант ERBB. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой EGFR. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой EGFR дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант EGFR. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER2. В некоторых
10 воплощениях ERBB представляет собой HER2 дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант HER2. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER3. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER3 дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант HER3. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой HER4. В некоторых воплощениях ERBB
15 представляет собой HER4 дикого типа. В некоторых воплощениях ERBB представляет собой вариант HER4.

[00305] Соединение по изобретению, например, соединение формулы I или XXI, или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или больше диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или
20 пролекарство также можно использовать в комбинации с другими средствами или терапиями, применимыми при лечении, предупреждении или облегчении одного или нескольких симптомов состояний, расстройств или заболеваний, для которых применимы соединения по изобретению.

[00306] Подходящие другие терапевтические средства также могут включать, но не
25 ограничиваться перечисленным, (1) альфа-адренергические средства; (2) антиаритмические средства; (3) антиатеросклеротические средства, такие как ингибиторы АСАТ; (4) антибиотики, такие как антрациклины, блеомицины, митомицин, дактиномицин и пликамицин; (5) противораковые средства и цитотоксические средства, такие как азотные аналоги горчичного газа, алкилсульфонаты, нитрозомочевины,
30 этиленимины и триазены; (6) антикоагулянты, такие как аценокумарол, аргатробан, бивалирудин, лепирудин, фондапаринукс, гепарин, фениндион, варфарин и ксимелагатран; (7) противодиабетические средства, такие как бигуаниды (например, метформин), ингибиторы глюкозидазы (например, акарбоза), инсулины, меглитиниды (например, репаглинид), сульфонилмочевины (например, глимепирид, глибурид и
35 глипизид), тиазолидиндионы (например, троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон) и агонисты PPAR-гамма; (8) противогрибковые средства, такие как аморолфин, амфотерицин В, анидулафунгин, бифоназол, бутенафин, бутконазол, каспофунгин, циклопирокс, клотимазол, эконазол, фентиконазол, филипин, флуконазол, изоконазол, итраконазол, кетоконазол, микафунгин, миконазол, нафтифин, натамицин, нистатин,
40 оксиконазол, равуконазол, позаконазол, римоцидин, сертаконазол, сулконазол, тербинафин, терконазол, тиоконазол и вориконазол; (9) противовоспалительные средства, например, нестероидные противовоспалительные средства, такие как ацеклофенак, ацеметацин, амоксиприн, аспирин, азапропазон, бенорилат, бромфенак, карпрофен, целекоксиб, холинсалицилат магния, диклофенак, дифлунизал, этодолак,
45 эторикоксиб, файсламин, фенбуфен, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, локсопрофен, лумиракоксиб, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, мелоксикам, метамизол, метилсалицилат, салицилат магния, набуметон, напроксен, нимесулид, оксифенбутазон,

парекоксиб, фенилбутазон, проксикам, салицилсалицилат, сулиндак, сульфипиразон, супрофен, теноксикам, тиапрофеновая кислота и толметин; (10) антиметаболиты, такие как антагонисты фолата, аналоги пурина и аналоги пиримидина; (11) антитромбоцитарные средства, такие как блокаторы GPIIb/IIIa (например, абциксимаб, эптифибатид и тирофинаб), антагонисты P2Y(AC) (например, клопидогрел и аспирин); (12) антипролиферативные средства, такие как метотрексат, FK506 (такролимус) и мекофенолата мофетил; (13) антитела против TNF или растворимый рецептор TNF, такие как этанерцепт, рапамицин и лефлунимид; (14) ингибиторы aP2; (15) бета-адренергические средства, такие как карведилол и метопролол; (16) секвестранты желчных кислот, такие как квестран; (17) блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипина безилат; (18) химиотерапевтические средства; (19) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб и рофекоксиб; (20) циклоспорины; (21) цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; (22) диуретики, такие как хлоротиазид, гидрохлоротиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трилхлорметиазид, политиазид, бензотиазид, этакриновая кислота, тикринафен, хлорталидон, фуросемид, музолимин, буметанид, триамтерен, амилорид и спиронолактон; (23) ингибиторы эндотелин-превращающего фермента (ECE), такие как фосфорамидон; (24) ферменты, такие как L-аспарагиназа; (25) ингибиторы фактора VIIa и ингибиторы фактора Ха; (26) ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы; (27) фибраты; (28) ингибиторы фактора роста, такие как модуляторы PDGF-активности; (29) средства, усиливающие секрецию гормона роста; (30) ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, такие как правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, NK-104 (а.к.а. итавастатин, нисвастатин или нисбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин, атавастатин или визастатин); (31) гормональные средства, такие как глюкокортикоиды (например, кортизон), эстрогены/антиэстрогены, андрогены/антиандрогены, прогестины и антагонисты лютеинизирующего гормона высвобождающего гормона и октреотида ацетат; (32) иммунодепрессанты; (33) антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как спиронолактон и эплеренон; (34) средства, разрушающие микротрубочки, такие как ектеинасцидины; (35) средства, стабилизирующие микротрубочки, такие как пацитаксел, доцетаксел и эпотилоны A-F; (36) ингибиторы MTP; (37) ниацин; (38) ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как ингибиторы PDE III (например, цилостазол) и ингибиторы PDE V (например, силденафил, тадалафил и варденафил); (39) продукты растительного происхождения, такие как винкаалкалоиды, эпиподофиллотоксины и таксаны; (40) антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF); (41) координационные комплексы платины, такие как цисплатин, сатраплатин карбоплатин; (42) открыватели калиевых каналов; (43) ингибиторы фенилпротеинтрансферазы; (44) ингибиторы протеинтирозинкиназы; (45) ингибиторы ренина; (46) ингибиторы скваленсинтетазы; (47) стероиды, такие как альдостерон, беклометазон, бетаметазон, дезоксикортикостерона ацетат, флудрокортизон, гидрокортизон (кортизол), преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, дексаметазон и триамцинолон; (48) ингибиторы TNF-альфа, такие как тенидап; (49) ингибиторы тромбина, такие как гирудин; (50) тромболитические средства, такие как анистреплаза, ретеплаза, тенектеплаза, тканевый активатор плазминогена (tPA), рекомбинатный tPA, стрептокиназа, урокиназа, анизоилированный плазминоген-стрептокиназный активированный комплекс (APSAC); (51) антагонисты тромбоксановых рецепторов, такие как ифетробан; (52) ингибиторы топоизомеразы; (53) ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-ACE), такие как омапатрилат и гемопатрилат; и (54) другие

разнообразные средства, такие как гидроксимочевина, прокарбазин, митотан, гексаметилмеламин и соединения золота.

[00307] В некоторых воплощениях другие терапии, которые можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются перечисленным, хирургию, эндокринную терапию, модификаторы биологических реакций (например, интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухоли (TNF)), гипертермию и криотерапию и средства для ослабления любых вредных действий (например, противорвотные средства).

[00308] В некоторых воплощениях другие терапевтические средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются перечисленным, алкилирующие лекарственные средства (мехлорэтамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан и ифосфамид), антиметаболиты (цитарабин (также известный как цитозинарабинозид или ара-С), HDAC (цитарабин в высоких дозах) и метотрексат), антагонисты пурина и антагонисты пиримидина (6-меркаптопурин, 5-флуорацил, цитрабин и гемцитабин), веретенные яды (винбластин, винкристин и винорелбин), подофиллотоксины (этопозид, иринотекан и топотекан), антибиотики (даунорубицин, доксорубицин, блеомицин и митомицин), нитрозомочевины (кармустин и ломустин), ферменты (аспарагиназа) и гормоны (тамоксифен, леупролид, флутамид и мегестрол), иматиниб, адриамицин, дексаметазон и циклофосфамид. Для более полного обсуждения современных раковых терапий см. <http://www.nci.nih.gov/>, список одобренных FDA противораковых лекарственных средств на <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> и The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, которые полностью включены в настоящее описание в качестве ссылок.

[00309] В другом воплощении способ по изобретению включает введение соединения по изобретению, например, соединения формулы I или XXI, или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или больше диастереомеров или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, вместе с введением одного или нескольких химиотерапевтических средств и/или терапий выбранных из алкилирующих средств (например, цисплатина, карбоплатина); антиметаболитов (например, метотрексата и 5-FU); противоопухолевых антибиотиков (например, адримимицина и блеомицина); противоопухолевых растительных алкалоидов (например, таксола и этопозид); противоопухолевых гормонов (например, дексаметазона и тамоксифена); противоопухолевых иммунологических средств (например, интерферона α , β и γ); лучевой терапии и хирургии. В некоторых воплощениях одно или несколько химиотерапевтических средств и/или терапий назначают субъекту до, во время или после введения соединения по изобретению.

[00310] Такие другие средства или лекарственные средства можно вводить путем и в количестве, обычно используемых для них, одновременно или последовательно с соединением по изобретению, например, соединением формулы I или XXI, или его энантиомером, смесью энантиомеров, смесью двух или больше диастереомеров или изотопным вариантом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством. Когда соединение по изобретению применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, может быть использована, но необязательно, фармацевтическая композиция, содержащая, кроме соединения по изобретению, такие другие лекарственные средства. Соответственно, фармацевтические композиции по изобретению включают композиции, которые, кроме соединения по изобретению, также содержат один или несколько других активных ингредиентов или терапевтических средств.

[00311] Массовое отношение соединения по изобретению к другому активному ингредиенту может изменяться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет использоваться эффективная доза каждого ингредиента. Так, например, когда соединение по изобретению объединяют с NSAID, массовое отношение соединения к NSAID может колебаться от примерно 1000:1 до примерно 1:1000 или от примерно 200:1 до примерно 1:200. Комбинации соединения по изобретению и других активных ингредиентов, как правило, также будут находиться в указанном выше интервале, но в каждом случае следует использовать эффективную дозу каждого ингредиента.

[00312] Соединения по изобретению также могут предоставляться в виде изделия, изготовленного с использованием упаковочных материалов, хорошо известных специалистам в данной области техники. См., например, пат. США №№ 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются перечисленным, блистерные упаковки, пузырьки, пробирки, ингаляторы, насосы, мешки, флаконы, контейнеры, шприцы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного препарата и предполагаемого типа введения и лечения.

[00313] Изобретение также относится к наборам, которые, когда используются врачом, могут упростить введение соответствующих количеств активных ингредиентов субъекту. В некоторых воплощениях набор по изобретению включает контейнер и лекарственную форму соединения по изобретению, например, соединения формулы I или XXI, или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или больше диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00314] В некоторых воплощениях набор по изобретению включает контейнер, включающий лекарственную форму соединения по изобретению, например, соединения формулы I или XXI, или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или больше диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства; в контейнере, включающем одно или несколько других терапевтических средств, описанных в настоящем описании.

[00315] Наборы по изобретению могут дополнительно включать устройства, которые используются для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но не ограничиваются перечисленным, шприцы, безыгольные инъекторы, капельные мешки, пэтчи и ингаляторы. Наборы по изобретению также могут включать кондомы для введения активных ингредиентов.

[00316] Наборы по изобретению могут дополнительно включать фармацевтически приемлемые среды, которые можно использовать для введения одного или нескольких активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент предоставлен в твердой форме, которую необходимо восстановить для парентерального введения, набор может включать герметично закрытую емкость с подходящей средой, в которой активный ингредиент можно растворить с образованием не содержащего частицы стерильного раствора, который подходит для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых сред включают, но не ограничиваются перечисленным, водные среды, в том числе, но без ограничения, воду для инъекции USP, инъекцию хлорид натрия, инъекцию раствор Рингера, инъекцию декстроза и инъекцию раствор Рингера с лактозой; смешивающиеся с водой среды, в том числе, но без ограничения, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные среды, в том числе, но без ограничения, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, сезамовое масло,

этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

[00317] Раскрытие дополнительно будет представлено с помощью следующих далее неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

5 [00318] Используемые в настоящем описании символы и условия, используемые в способах, на схемах и в примерах, несмотря на то, определена ли конкретно их аббревиатура, соответствуют используемым в современной научной литературе, например, в Journal of the American Chemical Society или в Journal of Biological Chemistry. Конкретно, но без ограничения, в примерах и в описании могут быть использованы
 10 следующие аббревиатуры: г (граммы); мг (миллиграммы); мл (миллилитры); мкл (микролитры); л (литр); mM (миллимолярный); мкМ (микромолярный); Гц (герц), МГц (мегагерц); моль (миллимоли); экв. (эквивалент); час (часы); мин (минуты); МС (масс-спектрометрия); ЯМР (ядерный магнитный резонанс); ESI (ионизация электронным распылением); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); ACN (ацетонитрил); CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); DCM (дихлорметан); DMA (N,N-диметилацетамид); DME (диметоксиэтан); ДМФА (N,N-диметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-d₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); EtOAc (этилацетат); Et₂O (диэтиловый эфир); EtOH (этанол); MeOH (метанол); PE (петролейный эфир); THF (тетрагидрофуран); DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин); TEA (триэтиламин);
 20 ТФК (трифторуксусная кислота); BOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино)фосфония); HATU (гексафторфосфат 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония); TBTU (тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония); DIPIC (1,3-диизопропилкарбодиимид); Ms₂O (метансульфоновый ангидрид); Me (метил); Et (этил); изо-Pr, (изопропил); трет-Bu (трет-бутил); Вос (трет-бутоксикарбонил); Bn (бензил); Ph (фенил); Ms (мезилат) и AcO (ацетат).

[00319] Анализы ВЭЖХ-МС выполняют на Waters HPLC 2790, соединенном с Waters micromass ZQ 4000 (модель МАА050) как детектором массы и Waters 2487 UV как детектором УФ-видимого излучения, с использованием колонки с обращенной фазой
 30 KINETEXTM (5 мкм, ХВ-С18, 100 Å, 50×4,6 мм; Phenomenex, 00В-4605-Е0). Подвижная фаза представляет собой элюент А (вода, 0,05% ТФК) и элюент В (CH₃ОН, 0,05% ТФК). ВЭЖХ проводят при 1 мл/мин с линейным градиентом от 10% В до 90% В в течение 8 мин, затем 90% В изократно в течение 2 мин, при общем времени прогона 10 мин.

[00320] Во всех последующих примерах могут быть использованы стандартные
 35 методы обработки и очистки, известные специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все температуры приводятся в °C (градусы по Цельсию). Все реакции проводятся при комнатной температуре, если не указано иное. Предполагается, что синтетические методологии в настоящем описании являются примерами применимой химии для применения в конкретных примерах и не указывают на объем раскрытия.

40 Пример 1А

Анализ пролиферации клеток

[00321] Биологическую активность испытываемого соединения определяют с использованием анализов пролиферации клеток. Активность против ERBB1 дикого типа определяют с использованием клеток эпидермоидной карциномы человека A431
 45 (ATCC) и эпидермальных кератиноцитов человека, неонатальных или НЕК-клеток (ATCC). Активность против мутантного ERBB1, который имеет делецию E746-A759 в экзоне 19, определяют с использованием клеток HCC827 аденокарциномы человека NSCLC (ATCC). Активность против мутантного ERBB1, резистентного к лекарственному

средству, который имеет мутацию T790M в цис с мутацией L858R, определяют с использованием клеток H1975 аденокарциномы человека NSCLC (ATCC).

[00322] Клетки A431 выращивают в DMEM (Invitrogen) с добавлением 10% FBS (Lonza), 1% пенициллина-стрептомицина и 2 мМ глутамина (Invitrogen). Клетки HEKн

5 выращивают в EPILIFE[®] (Invitrogen) с добавлением HKGS (Invitrogen). Клетки HCC827 и H1975 культивируют в RPMI1640 с добавлением 10% FBS (Lonza), 1% пенициллина-стрептомицина и 2 мМ глутамина (Invitrogen). Клетки выдерживают и размножают при 37°C и 5% CO₂ во влажной камере для культивирования клеток. Аликвоты клеток из
10 ранних пассажей сохраняют для хранения в жидком азоте. Замороженные флаконы с клетками оттаивают на водяной бане при 37°C. Клетки центрифугируют для удаления замораживающей среды. Вновь оживленные клетки адаптируют в культуре в течение 10 дней перед использованием для испытания соединений. Клетки, используемые в анализе, являются субкультурами пассажа менее 20 или 3 месяцев в культуре.

15 [00323] Испытываемые соединения растворяют в диметилсульфоксиде (ДМСО) и хранят перед испытанием при -20°C. Для анализов пролиферации клеток клетки высевает в 96-луночные планшеты (Costar, 3917) в разном числе: клетки A431 по 2000 клеток на лунку, HEKн, HCC827 и H1975 по 1000 клеток на лунку. Клетки помещают в камеру для культивирования на ночь. На следующий день к клеткам добавляют
20 испытываемые соединения в ДМСО и снова помещают в камеру для культивирования на 72 часа. Тем временем измеряют числа клеток с помощью ENERCOUNT[®] (Codex BioSolutions) во время ноль обработки соединения (T₀). По окончании обработки соединением снова измеряют числа клеток как величины T₇₂ с помощью EnerCount. Необработанным контролем (Ctrl) являются числа клеток, зарегистрированные при
25 обработке 0,1% ДМСО. Ингибирование роста испытываемым соединением в процентах вычисляют по формуле $(1 - (T_{72} - T_0) / (Ctrl - T_0)) \times 100$. Концентрацию соединения GI₅₀, при которой рост клеток ингибируется на 50%, определяют из 10-точечной кривой ингибирования роста в зависимости от дозы с использованием подбора нелинейной сигмоидальной кривой с использованием GraphPad Prism.

30 [00324] Результаты суммированы в таблицах 1 и 2, где A представляет собой величину, не превышающую 500 нМ, B представляет собой величину, превышающую 500 нМ, но не более 1 мкМ, C представляет собой величину, превышающую 1 мкМ, но не более 5 мкМ, и D представляет собой величину, превышающую 5 мкМ; и причем A' представляет собой отношение больше 10, B' представляет собой отношение не больше 10, но не
35 меньше 5, C' представляет собой отношение не больше 5, но не меньше 2, и D' представляет собой отношение не больше 2.

Таблица 1. Ингибирование пролиферации клеток

Соед.	GI ₅₀			
	HCC827	H1975	HEKн	A431
A1	A	A	C	A
A2	A	A	D	B
A3	A	A	C	D
A4	A	A	C	C
A5	A	A	C	C
Эрлотиниб	7,0	4381	2200	
Афатиниб	1,0	120	21	1,4
CO-1686	32	109	2500	

Таблица 2. Селективность

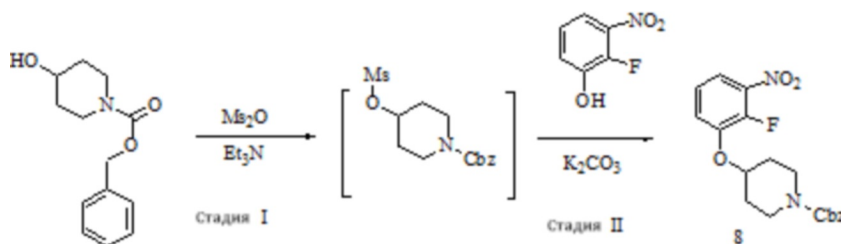
Соед.	Отношение (ERBB1 дикого типа/мутанат ERBB1)			
	HEKн/HCC827	A431/HCC827	HEKн/H1975	A431/H1975
A1	A'	A'	A'	A'
A2	A'	A'	A'	B'
A3	A'	A'	A'	B'
A4	A'	A'	C'	C'
A5	A'	A'	A'	C'
Эрлотиниб	A'		D'	
Афатиниб	A'	D'	D'	D'
CO-1686	A'		A'	

Пример 1

Синтез бензил-4-(2-фтор-3-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилата **8**

[00325] Синтез бензил-4-(2-фтор-3-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилата **8** показан на схеме 1.

Схема 1



[00326] Стадия I. Сухой бензил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (50 ммоль, 11,8 г) растворяют в сухом DCM (100 мл) при 0°C. Добавляют метансульфоновый ангидрид (50 ммоль, 8,74 г), а затем добавляют триэтиламин (62,5 ммоль, 8,70 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. DCM удаляют. Полученный остаток сушат в высоком вакууме в течение 5 мин, и получают бензил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат **8**, который используют непосредственно на следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия II. К суспензии 2-фтор-3-нитрофенола (25 ммоль, 4,33 г) и K₂CO₃ (100 ммоль, 13,8 г) в ДМФА (50 мл) добавляют бензил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (приблизительно 25 ммоль) в ДМФА (25 мл). Реакционную смесь греют и перемешивают при 80°C в течение 4 час, и затем добавляют еще один эквивалент бензил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (приблизительно 25 ммоль) в ДМФА (25 мл). Смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. ДМФА удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют 250 мл EtOAc. Раствор в EtOAc промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (40 мл), водой (40 мл) и рассолом (40 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Полученный остаток подвергают очистке хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc), и получают бензил-4-(2-фтор-3-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилат **8** в виде коричневатой пены с выходом 40% (3,8 г).

Пример 2

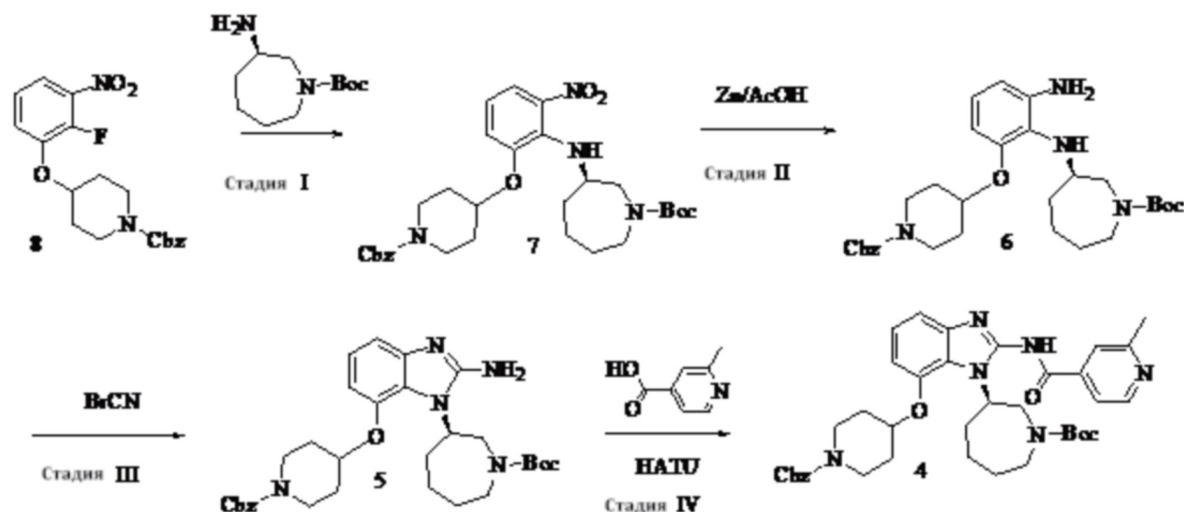
Синтез трет-бутил-(R)-3-(7-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата **4**

[00328] Синтез трет-бутил-(R)-3-(7-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата **4** показан на схеме 2.

[00329] Стадия I. К бензил-4-(2-фтор-3-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилату **8** (10,1 ммоль, 3,80 г) в ДМФА (20 мл) добавляют DIPEA (11,1 ммоль, 1,94 мл) и трет-

бутил-(R)-3-аминоазепан-1-карбоксилат (10,1 ммоль, 2,16 г). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 4 час., затем растворяют в 150 мл EtOAc, промывают водой (20 мл), 0,1 N HCl водн. (20 мл), рассолом (20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл) и водой и сушат над Na₂SO₄. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (25% - 40% EtOAc в гексане), и получают трет-бутил-(R)-3-((2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-6-нитрофенил)амино)азепан-1-карбоксилат **7** в виде желтого твердого вещества с выходом 57,9% (3,3 г).

Схема 2



[00330] Стадия II. К смеси трет-бутил-(R)-3-((2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-6-нитрофенил)амино)азепан-1-карбоксилата **7** (3,30 г, 5,80 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляют по частям порошок цинка (5,57 г, 87 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 20 мин. Затем реакционную смесь фильтруют, и остаток на фильтре промывают DCM. Из объединенного органического раствора удаляют растворители. Полученный остаток перемешивают в 16 мл 0,2 N водн. раствора NaOH (130 мл) в течение 3 мин и затем экстрагируют EtOAc (200 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают раствором тартрата калия (1 г в 30 мл воды) и рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Полученный остаток, содержащий трет-бутил-(R)-3-((2-амино-6-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)азепан-1-карбоксилат **6**, используют непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00331] Стадия III. Смесь трет-бутил-(R)-3-((2-амино-6-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)азепан-1-карбоксилата **6** (3,12 г, 5,8 ммоль) и бромистого цианогена (9,7 ммоль, 3,2 мл 3 M раствора в DCM), растворенную в MeOH (30 мл) и воде (10 мл), перемешивают при 52°C в течение 2,5 час в запаянной пробирке. Растворители удаляют, и полученный остаток подщелачивают насыщенным раствором карбоната натрия. Затем реакционную смесь экстрагируют EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывают рассолом и водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают досуха. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (Et₃N/EtOAc, 5-20%), и получают трет-бутил-(R)-3-(2-амино-7-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат **5** в виде желто-коричневого порошка с выходом 76% (2,50 г).

[00332] Стадия IV. 2-Метилизоникотиновую кислоту (0,392 г, 2,858 ммоль) и HATU (1,09 г, 2,858 ммоль) растворяют в смеси DCM/ДМФА (всего 10 мл, 1:1). Добавляют

DIPEA (0,671 мл, 4,083 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, а затем добавляют к раствору трет-бутил-(R)-3-(2-амино-7-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата (1,15 г, 2,04 ммоль) в DCM/ДМФА (10 мл, 1:1). После перемешивания в течение одного часа из реакционной смеси удаляют растворители. Остаток растворяют в EtOAc (200 мл). Органический раствор промывают водн. раствором NaOH (1 N, 40 мл × 3) и рассолом (40 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Полученный остаток очищают на колонке с силикагелем (0-2% метанола в DCM), и получают 1,2 г (86%) трет-бутил-(R)-3-(7-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата 4.

Пример 3

Синтез трет-бутил-(R)-3-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата 2 и трет-бутил-(R)-3-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата 2'.

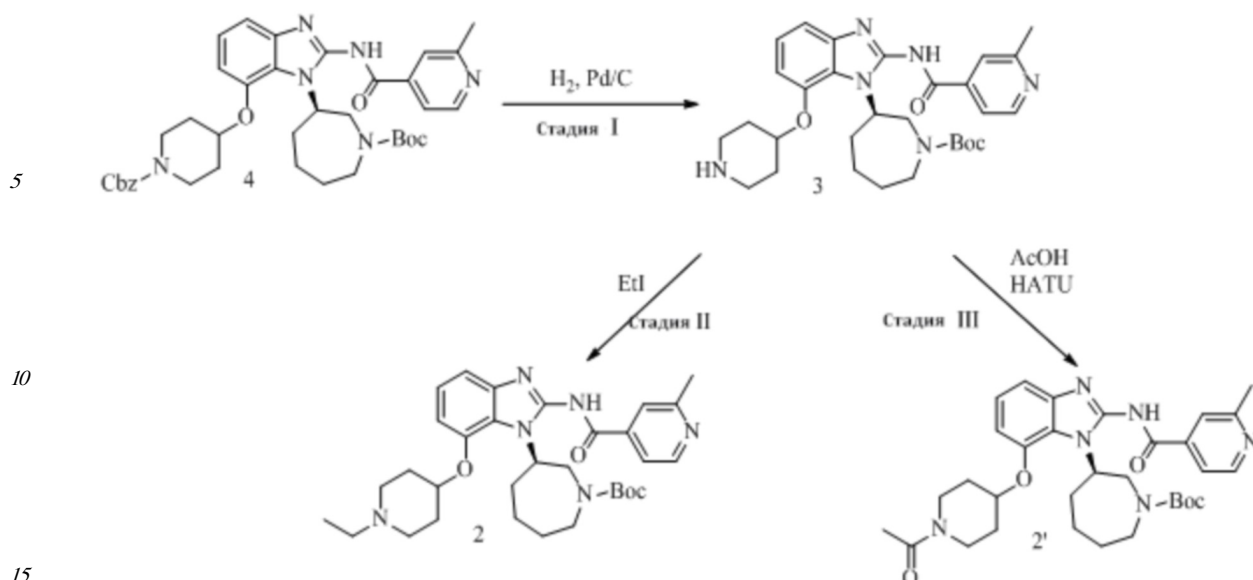
[00333] Синтез трет-бутил (R)-3-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата 2 и трет-бутил (R)-3-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата 2' показан на схеме 3.

[00334] Стадия I. трет-Бутил-(R)-3-(7-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат 4 (1,2 г, 1,757 ммоль) и Pd/C (0,1 г, 10% Pd на угле) перемешивают в смеси EtOAc/метанол (1:1, 20 мл) в атмосфере водорода в течение 3 час. Реакционную смесь фильтруют через целит, фильтрат концентрируют, и получают трет-бутил-(R)-3-(2-(2-метилизоникотинамидо)-7-(пиперидин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат 3 с выходом 78% (0,96 г).

[00335] Стадия II. Этилиодид (30,66 мкл) растворяют в 1 мл DMA, и 0,1 мл полученного раствора добавляют к суспензии трет-бутил-(R)-3-(2-(2-метилизоникотинамидо)-7-(пиперидин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата 3 (20 мг, 0,0365 ммоль) и Na₂CO₃ (6,8 мг, 0,064 ммоль) в 1 мл of DMA.

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 суток, фильтруют через целит и промывают этанолом. Затем из фильтрата удаляют растворители, и получают трет-бутил-(R)-3-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат 2 (21 мг). ЖХ/МС показывает время удерживания 0,43 мин (колонка ВЭЖХ: 2,1×30 мм, 1,7 мкм c18; элюент: 1-99% ACN в воде с 5 mM HCl; прогон 1 мин; скорость потока растворителя 12 мл/мин) и правильную массу (M+1, вычисленная для химической формулы C₃₂H₄₄N₆O₄, 577,34, найдено 577,6). Соединение используют на следующей стадии реакции непосредственно без очистки.

Схема 3



[00336] Стадия III. Уксусную кислоту (0,185 ммоль, 11,1 мг) и HATU (0,185 ммоль, 70,3 мг) смешивают в DMA (1 мл), а затем добавляют DIPEA (47,7 мг, 0,37 ммоль). После пятиминутного перемешивания реакционную смесь переносят в раствор трет-бутил-(R)-3-(2-(2-метилизоникотинамидо)-7-(пиперидин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата 3 (94,2 мг, 0,1718 ммоль) в DMA (1 мл). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1 часа, затем фильтруют и очищают ВЭЖХ (колонка 75×30 мм, 5 мкм c18, 1-99% ACN в воде с 5 mM HCl, иницированное улавливание по массе), и получают 51 мг трет-бутил-(R)-3-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата 2'.

Пример 4

Синтез (R)-N-(1-(азепан-3-ил)-7-(пиперидин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида 1''

[00337] Синтез (R)-N-(1-(азепан-3-ил)-7-(пиперидин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида 1'' показан на схеме 4.

Схема 4



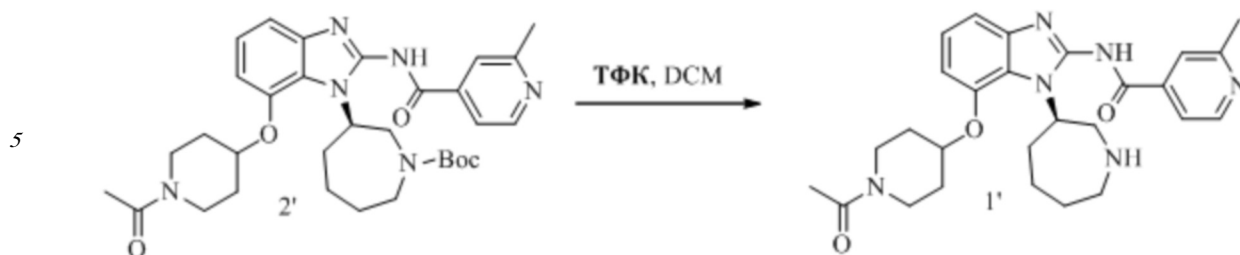
[00338] трет-Бутил-(R)-3-(2-(2-метилизоникотинамидо)-7-(пиперидин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат (50 мг, 0,091 ммоль) растворяют в 1 мл MeOH. Добавляют 4 M раствор HCl в диоксане (3 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 час, и затем HCl и растворители удаляют. Полученный остаток соль HCl (R)-N-(1-(азепан-3-ил)-7-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида используют непосредственно на следующей стадии реакции без дополнительной обработки.

Пример 5

Синтез (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида 1'

[00339] Синтез (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида 1' показан на схеме 5.

Схема 5



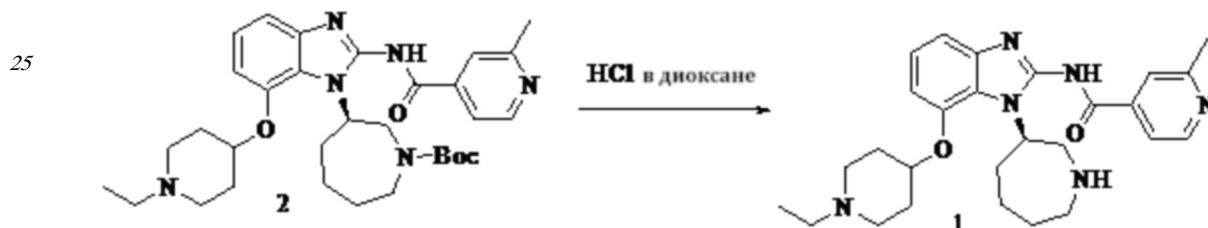
[00340] трет-Бутил-(R)-3-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-
 10 метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат **2'** (51 мг, 0,086 ммоль) растворяют в DCM. Добавляют трифторуксусную кислоту (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляют. Полученный остаток растворяют в 150 мл растворителя (IPA: DCM, 1:2 по объему) и промывают водн. раствором NaHCO_3 (15 мл) и рассолом (20
 15 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют, и получают 52 мг (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **1'**.

Пример 6

Синтез (R)-N-(1-(азепан-3-ил)-7-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-
 20 2-ил)-2-метилизоникотинамида **1**

[00341] Синтез (R)-N-(1-(азепан-3-ил)-7-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **1** показан на схеме 6.

Схема 6



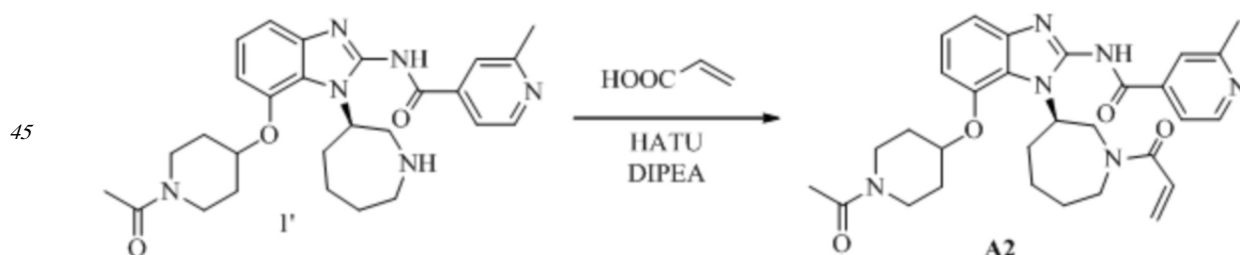
[00342] Соль HCl (R)-N-(1-(азепан-3-ил)-7-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **1** (23 мг) получают из соединения **2**, следуя
 30 процедурам синтеза соединения **1''**. ЖХ/МС показывает время удерживания 0,45 мин (колонок ВЭЖХ 2,1×30 мм, 1,7 мкм c18; элюент 1-99% ACN в воде с 5 mM HCl; прогон 1 мин; скорость потока растворителя 12 мл/мин) и правильную массу ($M+1$
 35 предпологаемая 477,29, получено 477,6).

Пример 7

Синтез (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **A2**

[00343] Синтез (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-
 40 1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **A2** показан на схеме 7.

Схема 7



[00344] Акриловую кислоту (0,127 ммоль, 9,1 мг) и HATU (48,4 мг, 0,127 ммоль) смешивают в DMA (1 мл), и затем добавляют DIPEA (0,212 ммоль, 27,4 мг). После 5-минутного перемешивания смесь переносят в раствор (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **1'** (52 мг, 0,106 ммоль) в DMA (1 мл). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1 часа, и затем удаляют DMA, загружают в сухом состоянии прямо в колонку с силикагелем и элюируют 1-10% MeOH в DCM. Предполагаемый продукт извлекают в количестве 33 мг. ЖХ/МС показывает правильную массу $M+1=545,5$ (вычисленная масса 545,28 для $C_{30}H_{36}N_6O_4$) с $R_t=0,42$ мин (колонка ВЭЖХ 2,1×30 мм, 1,7 мкм c18; элюент 1-99% ACN

в воде с 5 mM HCl; прогон 1 мин; скорость потока растворителя 12 мл/мин). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,59 (с, 1H), 8,68 (дд, $J=15,1, 4,7$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=12,1, 5,3$ Гц, 1H), 7,27-7,11 (м, 1H), 6,99 (дд, $J=19,6, 8,1$ Гц, 1H), 6,93-6,74 (м, 1H), 6,65 (дт, $J=16,5, 11,4$ Гц, 1H), 6,53-6,21 (м, 1H), 5,83-5,64 (м, 1H), 5,55 (к, $J=10,6, 8,5$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 4,63-4,33 (м, 2H), 4,04 (т, $J=15,4$ Гц, 1H), 3,91 (г, $J=8,6, 7,8$ Гц, 2H), 3,85-3,59 (м, 3H), 3,59-3,10 (м, 5H), 2,69 (д, $J=3,7$ Гц, 5H), 2,35-1,68 (м, 13H), 1,37 (т, $J=13,0$ Гц, 1H).

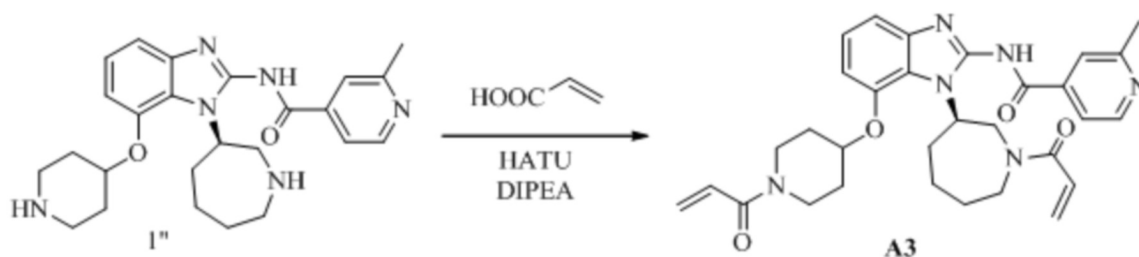
Пример 8

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **A3**

[00345] Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **A3** показан на схеме 8.

[00346] Акриловую кислоту (0,2 ммоль, 14,4 мг) и HATU (76,1 мг, 0,20 ммоль) смешивают в DMA (1 мл), и затем добавляют DIPEA (0,575 ммоль, 74,2 мг). После 5-минутного перемешивания смесь переносят в раствор (R)-N-(1-(азепан-3-ил)-7-(пиперидин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида (0,091 ммоль) в DMA (1 мл). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1 часа, и затем удаляют DMA, загружают в сухом состоянии прямо в колонку с силикагелем и элюируют 1-10% MeOH в DCM. Предполагаемый продукт извлекают в количестве 17 мг. ЖХ/МС показывает правильную массу $M+1=557,5$ (вычисленная масса 557,28 для $C_{31}H_{36}N_6O_4$) с $R_t=0,45$ мин (колонка ВЭЖХ 2,1×30 мм, 1,7 мкм c18; элюент 1-99% ACN в воде с 5 mM HCl; прогон 1 мин; скорость потока растворителя 12 мл/мин). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,57 (с, 1H), 8,70 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,66 (дд, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 8,10-7,91 (м, 1H), 7,33 (дд, $J=8,4, 4,4$ Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 7,03 (м, 0,3H), 6,99 (д, $J=8,0$ Гц, 0,7H), 6,88-6,82 (м, 0,3H), 6,78 (д, $J=8,4$ Гц, 0,7H), 6,69-6,58 (м, 1H), 6,47-6,19 (м, 1H), 5,84-5,63 (м, 2H), 5,62-5,45 (м, 1H), 4,80 (ушс, 1H), 4,60-4,33 (м, 1H), 4,29-3,29 (м, 7H), 3,18 (к, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,75 (с, 2,1H), 2,73 (, 0,9 H), 1,57-1,09 (м, 7H).

Схема 8



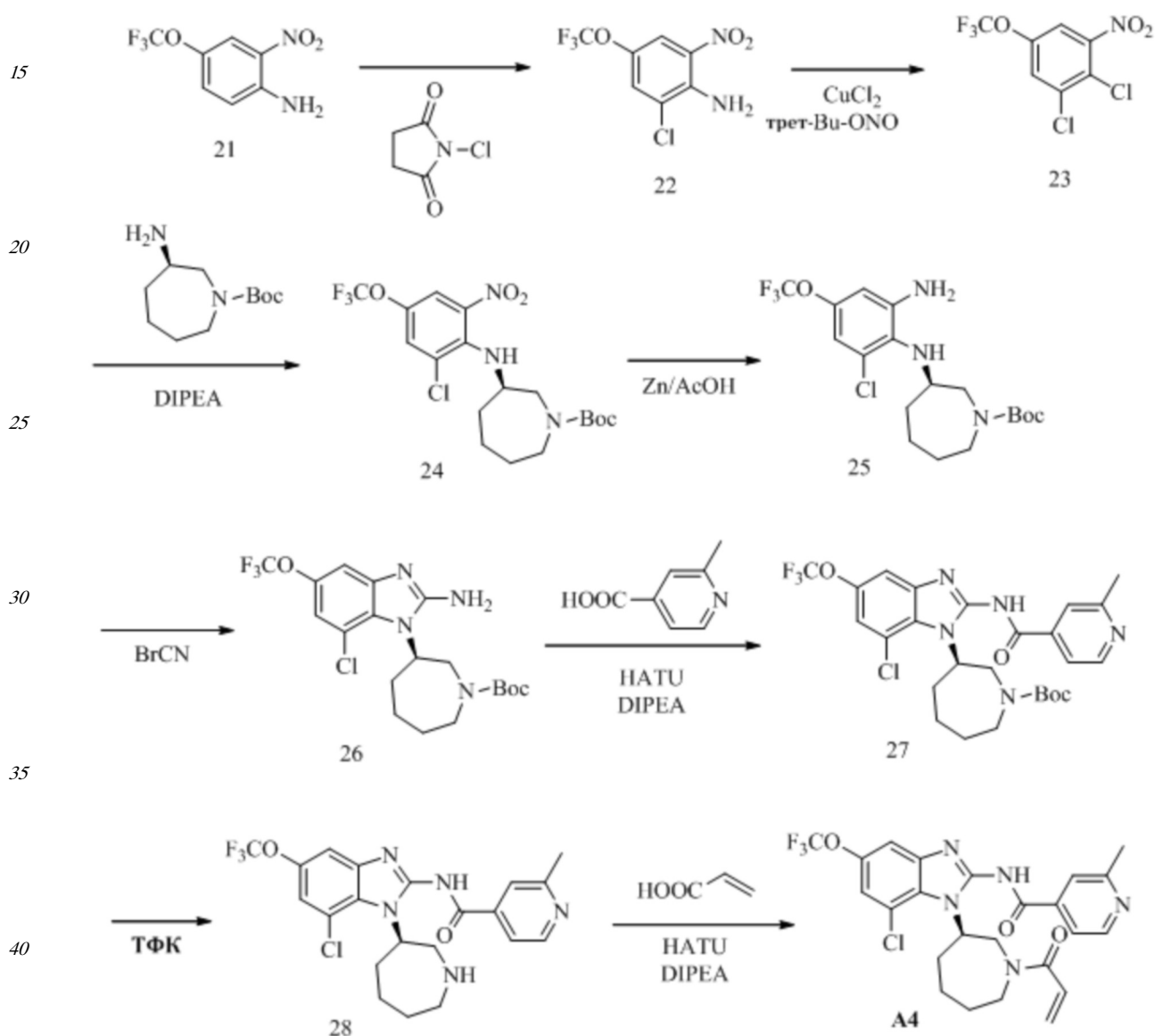
Пример 9

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **A4**

[00347] Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **A4** показан на схеме 9.

[00348] Раствор 2-нитро-4-трифторметоксианилина **21** (40,0 г, 0,180 моль) и N-хлорсукцинимид (30,0 г, 0,225 моль) в ACN (300 мл) греют при 70°C в течение 4 час. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют насыщенным раствором NH₄Cl (600 мл) и этилацетатом (600 мл). Органический слой промывают водой (200 мл) и сушат над Na₂SO₄. Выпаривание растворителя при пониженном давлении дает темно-оранжевое твердое вещество, которое растирают в гексане, и получают 2-хлор-6-нитро-4-(трифторметокси)анилин **22** в виде оранжевого твердого вещества с выходом 50% (23,0 г). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,03 (дк, J=2,7, 0,9 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 6,60 (с, 2H).

Схема 9



[00349] К суспензии хлорида меди (II) (12,6 г, 93,5 ммоль) и трет-бутилнитрила (13,9 мл, 117 ммоль) в безводном ACN (100 мл) при 61°C добавляют по каплям раствор 2-хлор-6-нитро-4-(трифторметокси)анилина **22** (20,0 г, 78,0 ммоль) в ацетонитриле (100 мл). Смесь после добавления перемешивают при 61°C в течение 1 часа. Растворитель удаляют, остаток обрабатывают 4N HCl (350 мл) и экстрагируют EtOAc (150 мл × 3). Экстракты объединяют, сушат над Na₂SO₄ и очищают хроматографией на силикагеле

(гексан: EtOAc от 20:1 до 10:1), и получают соединение **23** с выходом 67% (14,5 г) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 7,61 (дк, $J=1,7$, 0,8 Гц, 1H), 7,60 (дк, $J=2,7$, 0,9 Гц, 1H).

[00350] Соединение **24** получают, следуя процедурам на стадии I примера 2. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,98-7,77 (м, 1H), 7,46 (д, $J=21,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=9,6$ Гц, 0,5H), 6,61 (д, $J=10,3$ Гц, 0,5H), 4,28 (м, 0,5H), 4,08 (ушс, 0,5H), 3,85-3,42 (м, 2,7H), 3,26-3,00 (м, 1,3H), 2,01-1,76 (м, 1,7H), 1,78-1,59 (м, 2,8H), 1,54-1,30 (м, 1,54H), 1,45 (с, 5,3H), 1,39 (с, 3,7H).

[00351] Соединение **25** получают, следуя процедурам на стадии II примера 2.

[00352] Соединение **26** получают, следуя процедурам на стадии III примера 2. МС, вычисленная для названного в заголовке соединения, (M+1+) 449,15; найдено 449,4 со временем удерживания при ВЭЖХ 0,59 мин.

[00353] Соединение **27** получают, следуя процедурам на стадии IV примера 2.

[00354] Соединение **28** получают, следуя процедурам в примере 5.

[00355] (R)-N-(1-(1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **A4** получают, следуя процедурам в примере 7 или 8. МС, найденная для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H⁺), 522,3; время удерживания при ВЭЖХ 0,55 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 12,65 (с, 1H), 8,62 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,49-8,42 (м, 1H), 8,40-8,33 (м, 1H), 7,60-7,49 (м, 1H), 7,38-7,28 (м, 1H), 6,78 (ддд, $J=16,7$, 13,2, 10,4 Гц, 1H), 6,27 (ддд, $J=16,7$, 10,0, 2,3 Гц, 1H), 5,78-5,47 (м, 2H), 4,65 (ддд, $J=19,1$, 14,0, 10,4 Гц, 1H), 4,29-3,89 (м, 2H), 3,84-3,67 (м, 1H), 2,95 (два синглета, общий 3H), 2,73-2,60 (м, 2H), 2,19-2,00 (м, 2H), 1,55-1,46 (м, 2H).

Пример 10

Синтез соединений **A1** и **A5**

[00356] Соединения **A1** и **A5** получают, следуя процедурам, описанным в примерах 7 и 8.

[00357] (R)-N-(1-(1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо

[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **A1**: МС, найдено для $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$ (M+H⁺): 531,4; время удерживания при ВЭЖХ 0,33 мин.

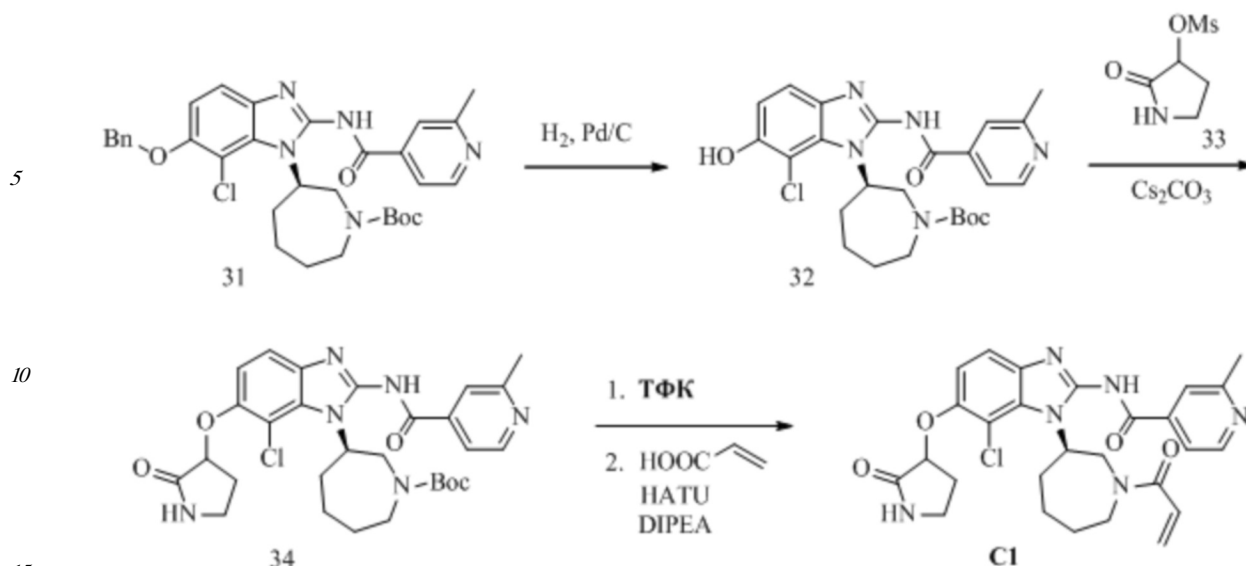
[00358] (R,E)-N-(7-Хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-5-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **A5**: МС, найдено для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$ (M+H⁺): 579,3; время удерживания при ВЭЖХ 0,44 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (дд, $J=6,1$, 2,0 Гц, 1H), 8,56-8,43 (м, 2H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 1H), 7,12-6,99 (м, 1H), 6,80 (дтд, $J=14,8$, 7,2, 3,2 Гц, 1H), 5,78-5,51 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,38-4,15 (м, 2H), 4,02 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,97-3,77 (м, 2H), 2,96 и 2,91 (два синглета, общий 9H), 2,28-1,94 (м, 5H), 1,59-1,46 (м, 1H).

Пример 11

Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C1**

[00359] Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C1** показан на схеме 10.

Схема 10



[00360] Стадия I. Смесь трет-бутил-(R)-3-(6-(бензилокси)-7-хлор-2-(2-метилизоникотинамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата **31** (1,1 г) и 10% Pd/C (0,194 г) в $MeOH$ (5 мл) вакуумируют, и затем вводят водород из баллона. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 час. Катализатор Pd/C отфильтровывают на слое целлита, и слой промывают $MeOH$. Объединенный раствор концентрируют, и получают соединение **32** с количественным выходом (932 мг).

[00361] Стадия II. К раствору 3-гидроксипирролидин-2-она (200 мг, 1,97 ммоль) в DCM (5 мл) при $0^\circ C$ добавляют Ms_2O (539 мг, 3,1 ммоль) и пиридин (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 20 мин и затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в смеси изопропанол/ $CHCl_3$ (1:3; 40 мл), раствор промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушат над безводным Na_2SO_4 , и упаривают досуха при пониженном давлении, и получают 2-оксопирролидин-3-илметансульфонат **33** с выходом 38% (137 мг).

[00362] К раствору соединения **32** (200 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) в атмосфере N_2 добавляют Cs_2CO_3 (98 мг, 0,6 ммоль) и соединение **33** (108 мг, 0,6 ммоль).

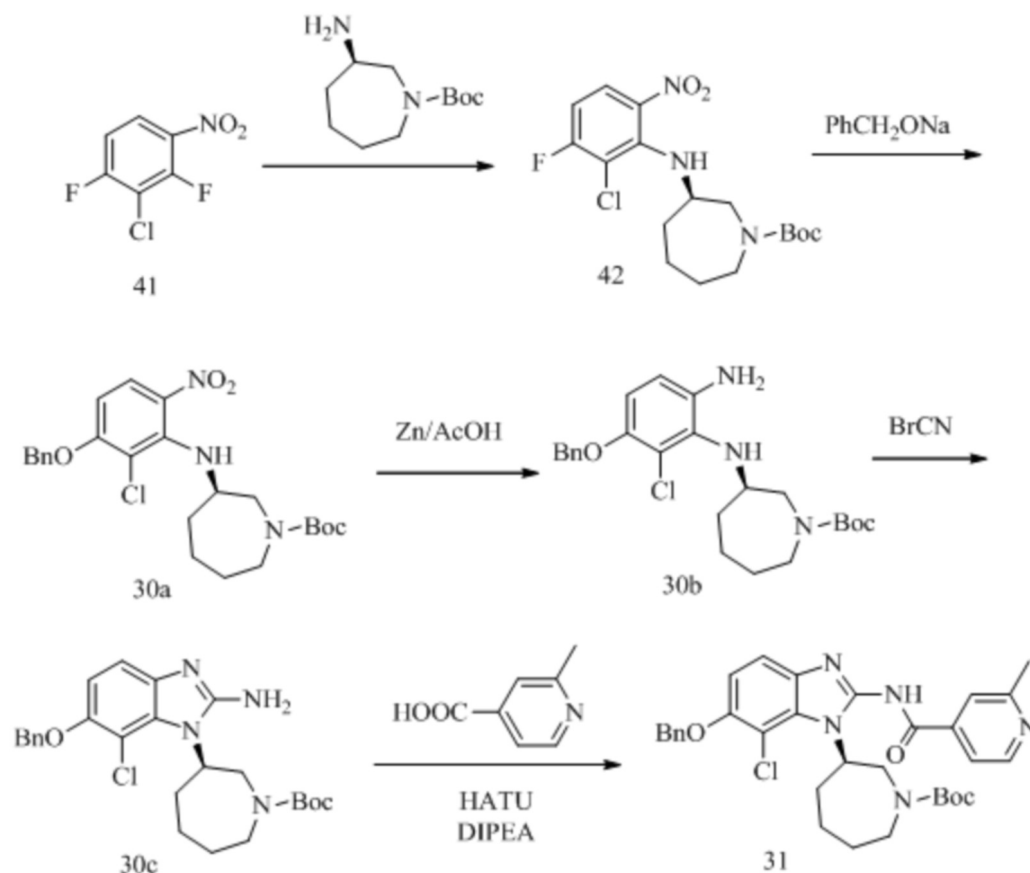
Реакционную смесь перемешивают при $55^\circ C$ в течение ночи. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляют насыщенный раствор NH_4Cl (10 мл). Реакционную смесь экстрагируют смесью изопропанол/ $CHCl_3$ (1:3; 3×30 мл). Органическую фазу промывают рассолом, сушат над безводным Na_2SO_4 , концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле со смесью $DCM:MeOH$ (100:0-90:10), и получают трет-бутил-(3R)-3-(7-хлор-2-(2-метилизоникотинамидо)-6-((2-оксопирролидин-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат **34**. МС, найдено для $C_{29}H_{35}ClN_6O_5$: 583,2 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 7,72 мин.

[00363] Стадия III. К раствору акриловой кислоты (20,4 мг, 0,28 ммоль) в DMA (1 мл) в атмосфере N_2 при $-20^\circ C$ добавляют HATU (107 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA (61 мг, 0,47 ммоль). После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 20 мин смесь добавляют к раствору соединения **34** (120 мг, 0,25 ммоль) в DMA (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 час реакционную смесь разбавляют смесью изопропанол/ $CHCl_3$

(1:3; 60 мл), промывают 1 N раствором NaOH (2 × 20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле со смесью DCM;MeOH (100:0-90:10), и получают N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((2-оксопирролидин-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **C1** с выходом 15,5% (20 мг) за последние 2 стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 12,7 (ушс, 1H), 8,64 (м, 1H), 7,90-7,93 (м, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,17-7,23 (м, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,37-6,43 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,67-5,75 (м, 1H), 4,74-4,88 (м, 2H), 4,41-4,58 (м, 1H), 3,83-4,23 (м, 2H), 3,40-3,64 (м, 4H), 1,45-2,79 (м, 10H); МС, найдено для C₂₇H₂₉ClN₆O₄: 537,7 (M+H⁺); время удерживания при ВЭЖХ 4,92 мин.

[00364] Соединение **31** получают согласно схеме 11 и примеру 17.

Схема 11



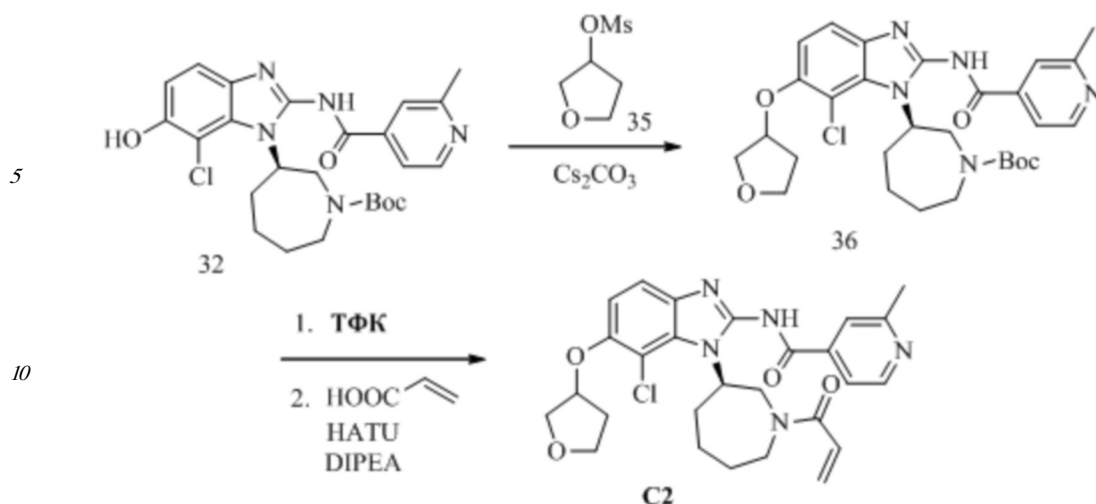
Пример 12

Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C2**

[00365] Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C2** показан на схеме 12.

[00366] Стадия I. К раствору of 3-гидрокситетрагидрофурана (200 мг, 1,55 ммоль) в DCM (5 мл) при -10°C добавляют Ms₂O (539 мг, 3,10 ммоль) и пиридин (367 мг, 4,65 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляют DCM (10 мл), промывают насыщенным раствором NaHCO₃, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают досуха при пониженном давлении, и получают тетрагидрофуран-3-илметансульфонат **35** с выходом 89% (285 мг).

Схема 12

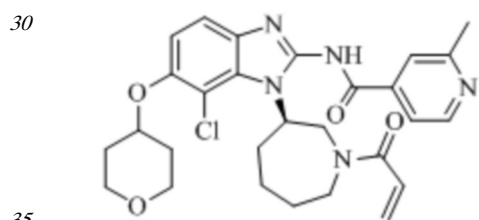


15 [00367] Конверсию соединения 32 в соединение 36 выполняют согласно процедурам, описанным в примере 11. (3R)-трет-Бутил-3-(7-хлор-2-(2-метилизоникотинамидо)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат 36: МС, вычислено для $C_{29}H_{36}ClN_5O_5$: 570,6 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 8,39 мин.

20 [00368] Стадия II. Конверсию соединения 36 в соединение C2 выполняют согласно процедурам, описанным в примере 11. N-(1-((R)-1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид C2: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 12,7 (м, 1H), 8,64 (м, 1H), 7,90-7,93 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,14-7,21 (м, 1H), 6,60-6,66 (м, 1H), 6,36-6,43 (м, 1H), 5,60-5,88 (м, 2H), 4,96-4,99 (м, 1H), 4,41-4,58 (м, 1H), 3,84-4,08 (м, 6H), 3,42-3,68 (м, 1H), 1,49-2,79 (м, 13H); МС, найдено для $C_{27}H_{30}ClN_5O_4$: 524,1 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 7,14 мин.

Пример 13

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида C3

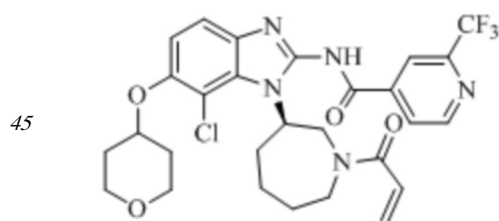


C3

[00369] Соединение C3 получают согласно процедурам, описанным в примере 12. МС, найдено для $C_{28}H_{32}ClN_5O_4$: 538,6 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 2,09 мин.

Пример 14

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида C4

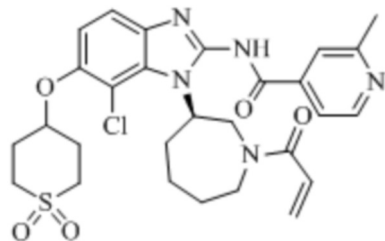


C4

[00370] Соединение **C4** получают согласно процедурам, описанным в примере 12. МС, найдено для $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_4$: 592,1 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 2,14 мин.

Пример 15

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C5**



C5

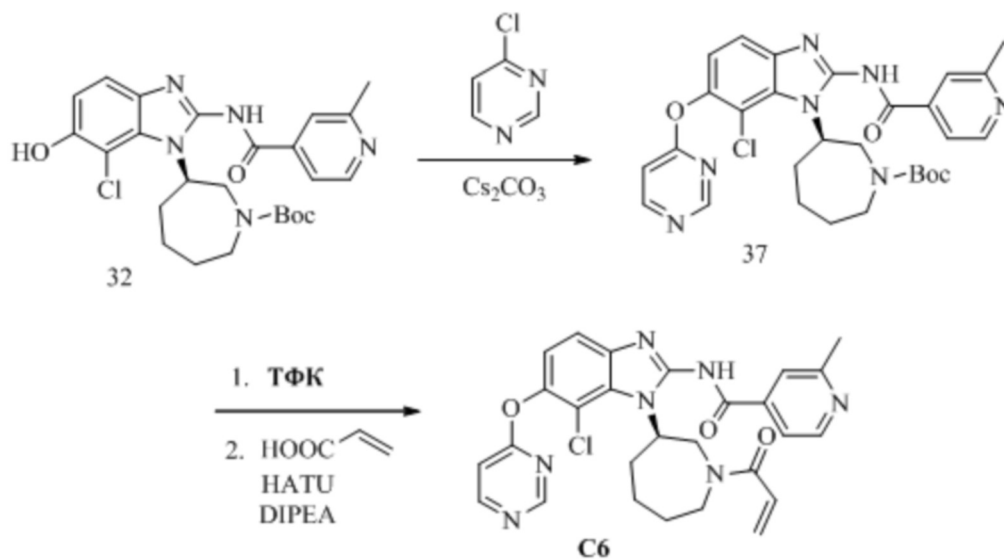
[00371] Соединение **C5** получают согласно процедурам, описанным в примере 12. МС, найдено для $C_{28}H_{32}ClN_5O_5S$: 586,0 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 1,94 мин.

Пример 16

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(пиримидин-4-илокси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C6**

[00372] Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(пиримидин-4-илокси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C6** показан на схеме 13.

Схема 13



[00373] Стадия I. К раствору соединения **32** (200 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляют Cs_2CO_3 (99 мг, 0,6 ммоль) и 2-хлорпирозин (90 мг, 0,6 ммоль). После перемешивания при 55°C в течение ночи реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и добавляют насыщенный раствор NH_4Cl (10 мл). Смесь экстрагируют смесью изопропанол/ $CHCl_3$ (1:3; 3 × 30 мл). Органическую фазу промывают рассолом, сушат над безводным Na_2SO_4 , концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси DCM:MeOH (100:0-90:10), и получают соединение **37** с выходом 30% (70 мг). Время удерживания при ВЭЖХ 8,15 мин.

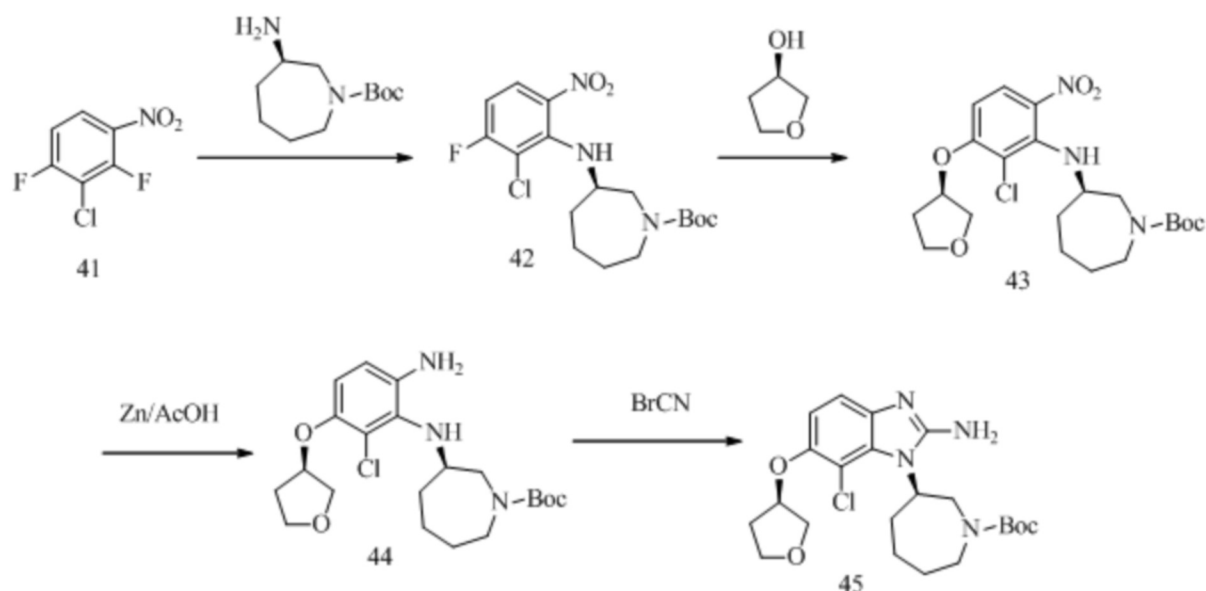
[00374] Стадия II. Конверсию соединения **37** в соединение **С6** выполняют согласно процедурам, описанным в примере 11. МС, найдено для $C_{27}H_{26}ClN_7O_3$: 532,27 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 7,01 мин.

Пример 17

Синтез (R)-трет-бутил-3-(2-амино-7-хлор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата **45**

[00375] Синтез ((R)-трет-бутил-3-(2-амино-7-хлор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азепан-1-карбоксилата **45** показан на схеме 14.

Схема 14



[00376] Стадия I. Раствор 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола **41** (3,29 г, 16,99 ммоль) и трет-бутил-(R)-3-аминоазепан-1-карбоксилата (4,0 г, 18,69 ммоль) в DME (80 мл) перемешивают при 85°C в течение 4 час. Реакцию гасят водой (100 мл), и смесь экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяют и сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния (элюент PE/EtOAc=10:1~5:1), и получают соединение **42** с выходом 85% (5,6 г). ТСХ, $R_f=0,5$ (PE/EtOAc=5:1, УФ 254 нм).

[00377] Стадия II. К раствору (R)-3-гидроксильтетрагидрофурана (1,82 г, 20,63 ммоль) в DME (100 мл) при 0°C добавляют по каплям 2 М раствор NaHMDS в ТГФ (10,83 мл, 21,66 ммоль). Затем после перемешивания при 0°C в течение 15 мин смесь при 0°C по каплям добавляют к раствору трет-бутил-(R)-3-((2-хлор-3-фтор-6-нитрофенил)амино)азепан-1-карбоксилата **42** (4,0 г, 10,31 ммоль) в DME (50 мл). Реакционную смесь греют при 50°C в течение 2 час. После охлаждения смеси до 0°C добавляют смесь воды со льдом (100 мл), и смесь экстрагируют EtOAc (3 × 200 мл). Органические слои объединяют и сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток очищают флэш-хроматографией на оксиде кремния (элюент PE/EtOAc=10:1~2:1), и получают трет-бутил-(R)-3-((2-хлор-6-нитро-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)азепан-1-карбоксилат **43** с выходом 61% (2,88 г). ТСХ, $R_f=0,35$ (PE/EtOAc=2:1, УФ 254 нм).

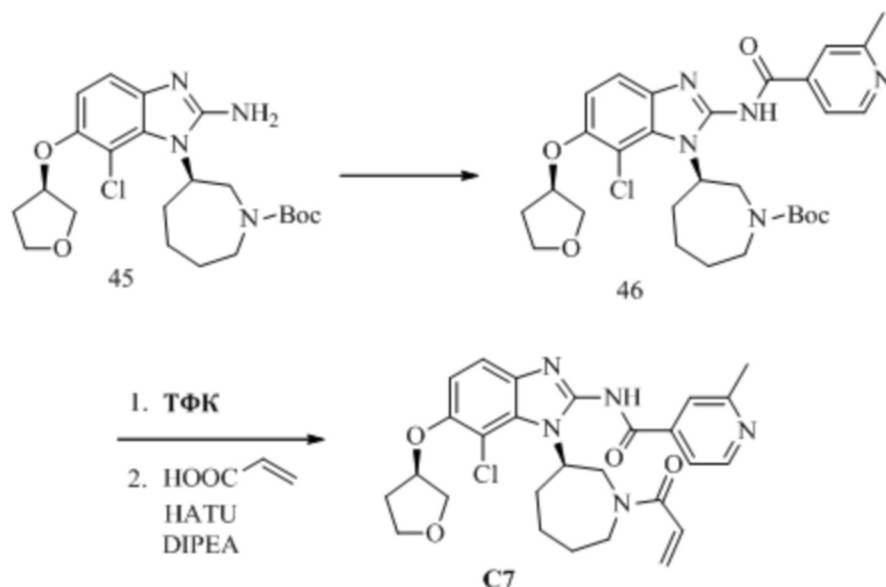
[00378] Стадия III. Конверсию соединения **43** в соединение **45** выполняют согласно процедурам, описанным в примере 2 и на схеме 2.

Пример 18

Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C7**

[00379] Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C7** показан на схеме 15.

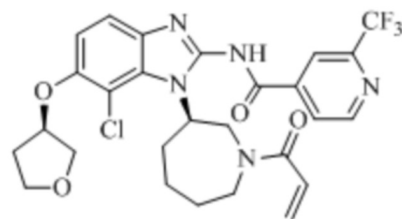
Схема 15



[00379] Конверсию соединения **45** в соединение **46** выполняют согласно процедурам, описанным в примере 2 и на схеме 2. Конверсию соединения **45** в соединение **C7** выполняют согласно процедурам, описанным в примере 11. N-(1-((R)-1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **C7**. МС, найдено для C₂₇H₃₀ClN₅O₄: 524,6 (M+H⁺); время удерживания при ВЭЖХ 2,14 мин.

Пример 19

Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида **C8**

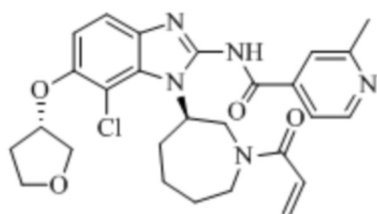


C8

[00381] N-(1-((R)-1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид **C8** синтезируют согласно процедурам, описанным в примере 18. МС, найдено для C₂₇H₂₇ClF₃N₅O₄: 576,4 (M+H⁺), 578,2 (M+H⁺); время удерживания при ВЭЖХ 1,85 мин.

Пример 20

Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((C)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **C9**



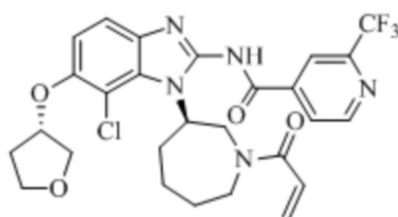
С9

[00382] N-(1-((R)-1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((C)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **С9** синтезируют согласно

процедурам, описанным в примере 18. МС, найдено для $C_{27}H_{30}ClN_5O_4$: 522,5 (М-Н⁺); время удерживания при ВЭЖХ 2,05 мин.

Пример 21

Синтез N-(1-((R)-1-акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида **С10**



С10

[00383] N-(1-((R)-1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-хлор-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид **С10** синтезируют согласно процедурам, описанным в примере 18. МС, найдено для was $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_4$: 576,5

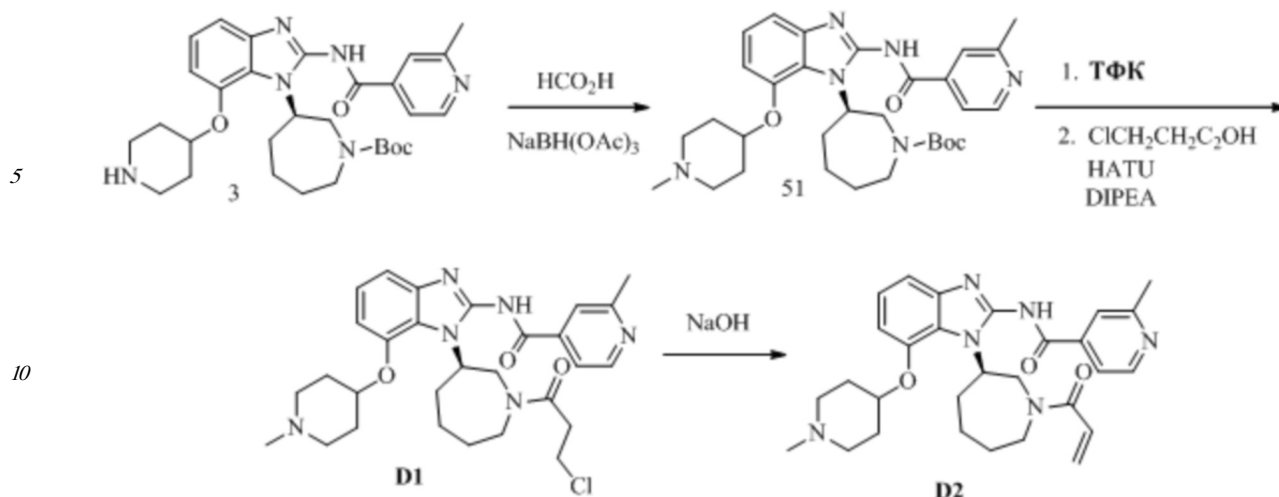
(М-Н⁺); время удерживания при ВЭЖХ 1,85 мин.

Пример 22

Синтез (R)-N-(1-(1-(3-хлорпропаноил)азепан-3-ил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D1** и (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D2**

[00384] Синтез (R)-N-(1-(1-(3-хлорпропаноил)азепан-3-ил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D1** и (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D2** показан на схеме 16.

Схема 16



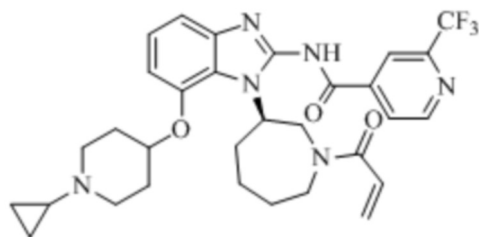
[00385] Стадия I. К раствору соединения 3 (510 мг, 0,929 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (3 мл) при 0°C добавляют HCOOH (120 мг, 1,39 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (256 мг). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 час добавляют воду (10 мл), и смесь экстрагируют смесью CHCl₃/изопропанол (3:1, 30 мл × 3). Органическую фазу сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток используют непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00386] Стадия II. Конверсию соединения 51 в соединение D1 выполняют согласно процедурам, описанным в примере 11. Сначала соединение 51 обрабатывают ТФК, и получают свободный амин. К раствору свободного амина (400 мг, 0,865 ммоль) в безводном ТГФ в атмосфере N₂ при -30°C добавляют 3-хлорпропановую кислоту (113 мг), DIPEA (223 мг) и HATU (390 мг). Реакционную смесь постепенно нагревают до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа ЖХ-МС показывает, что исходного материала не осталось. Добавляют смесь изопропанол/CHCl₃ (1:3; 60 мл) и H₂O (30 мл). Органическую фазу промывают раствором NaHCO₃, сушат над безводным Na₂SO₄, концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью Combi-Flash (1-10% MeOH в DCM), и получают соединение D1. МС, найдено для C₂₉H₃₇ClN₆O₃: 553,1 (M+H⁺); время удерживания при ВЭЖХ 6,81 мин.

[00387] Стадия III. К раствору соединения D1 (514 мг) в диоксане (5 мл) добавляют NaOH (104 мг) в H₂O (2 мл). После перемешивания реакционной смеси при 50°C в течение 1 часа ЖХ-МС LC-MS показывает, что исходного материала не осталось. Реакционную смесь экстрагируют изопропанолом и CHCl₃ (1:3) (60 мл). Органическую фазу концентрируют и очищают с помощью Combi-Flash (1-10% MeOH в DCM), и получают соединение D2 с выходом 31% (149 мг) за последние три стадии. МС, найдено для C₂₉H₃₆N₆O₃: 517,6 (M+H⁺); время удерживания при ВЭЖХ 6,92 мин.

Пример 23

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида D3

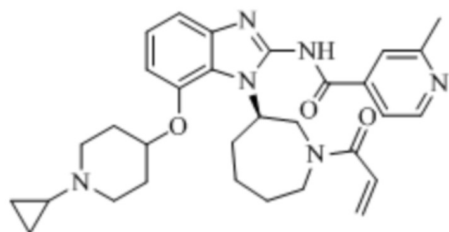


D3

[00388] (R)-N-(1-(1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид **D3** синтезируют согласно процедурам, описанным в примере 22. МС, найдено для $C_{31}H_{35}F_3N_6O_3$: 597,5 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 2,10 мин.

Пример 24

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D4**

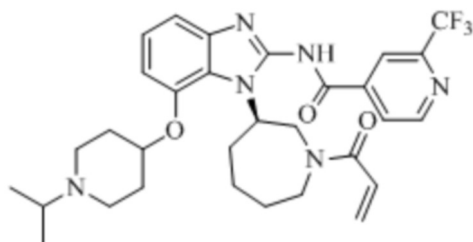


D4

[00389] (R)-N-(1-(1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **D4** синтезируют согласно процедурам, описанным в примере 22. МС, найдено для $C_{31}H_{38}N_6O_3$: 543,6 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 1,99 мин.

Пример 25

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида **D5**

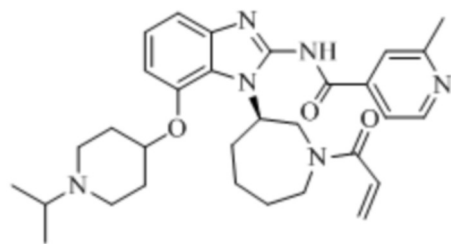


D5

[00390] (R)-N-(1-(1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид **D5** синтезируют согласно процедурам, описанным в примере 22. МС, найдено для $C_{31}H_{37}F_3N_6O_3$: 599,5 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 2,11 мин.

Пример 26

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D6**



D6

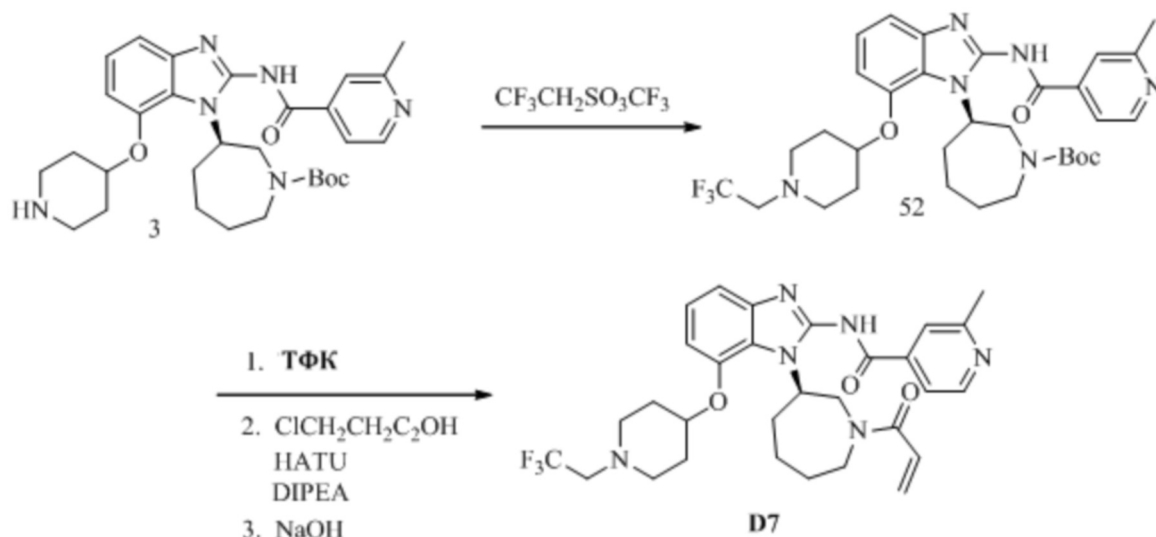
[00391] (R)-N-(1-(1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **D6** синтезируют согласно процедурам, описанным в примере 22. МС, найдено для $C_{31}H_{40}N_6O_3$: 545,5 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 1,98 мин.

Пример 27

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D7**

[00392] Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D7** показан на схеме 17.

Схема 17



[00393] Стадия I. К раствору соединения 3 (120 мг, 0,2 ммоль) в DME (2 мл) при 0°C добавляют $CF_3CH_2OSO_2CF_3$ (95 мг) и DIPEA (103 мг). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи добавляют вторую порцию $CF_3CH_2OSO_2CF_3$ (95 мг) и K_2CO_3 (30 мг). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 суток и затем очищают колоночной флэш-хроматографией с 0-30% EtOAc в гексане, и получают соединение 52 с выходом 53% (66 мг). МС: 531,7 ($M+H^+$).

[00394] Стадия II. Конверсию соединения 52 в соединение **D7** выполняют согласно процедурам, описанным в примере 22. МС, найдено для $C_{30}H_{35}F_3N_6O_3$: 585,7 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 7,01 мин.

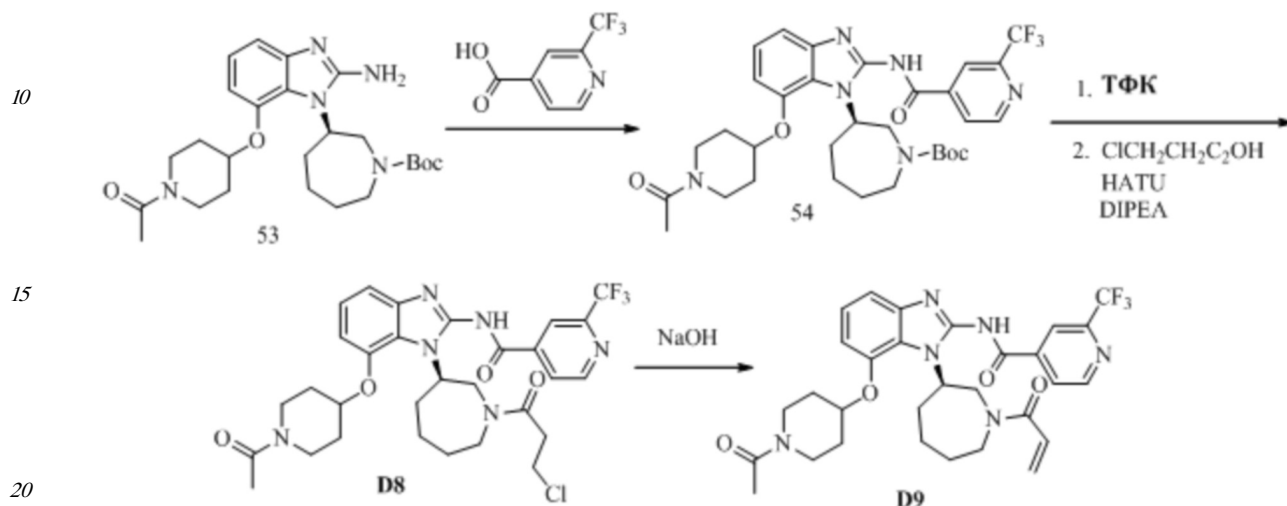
Пример 28

Синтез (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(1-(3-хлорпропаноил)азепан-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида **D8** и (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида **D9**

(трифторметил)изоникотинамида **D9**

[00395] Синтез (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(1-(3-хлорпропаноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида **D8** и (R)-N-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида **D9** показан на схеме 18, и синтез выполняют согласно процедурам, описанным в примере 22.

Схема 18

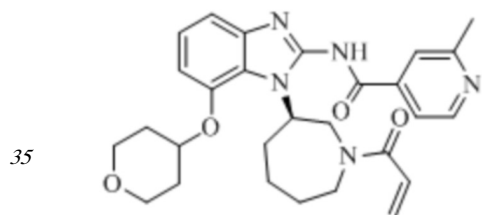


[00396] (R)-N-(7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(1-(3-хлорпропаноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид **D8**. МС, найдено для $C_{30}H_{37}ClN_6O_4$: 635,1 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 2,03 мин.

[00397] (R)-N-(7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси)-1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамид **D9**. МС, найдено для $C_{30}H_{36}N_6O_4$: 599,1 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 2,09 мин.

Пример 29

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D10**

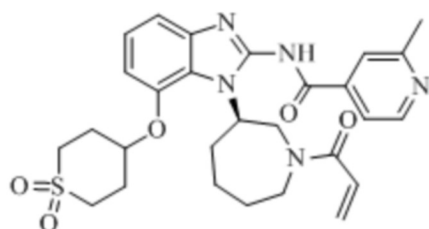


D10

[00398] (R)-N-(1-(1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **D10** синтезируют согласно процедурам, описанным в примерах 2, 3 и 18. МС, найдено для $C_{28}H_{33}N_5O_4$: 504,10 ($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 2,21 мин.

Пример 30

Синтез (R)-N-(1-(1-акрилоилазепан-3-ил)-7-((1,1-диоксидтетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида **D11**



D11

[00399] (R)-N-(1-(1-Акрилоилазепан-3-ил)-7-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид **D11** синтезируют согласно

процедурам, описанным в примерах 2, 3 и 18. МС, найдено для $C_{28}H_{33}N_5O_5S$: 552,5

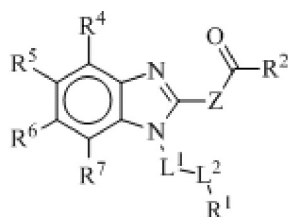
($M+H^+$); время удерживания при ВЭЖХ 2,11 мин.

* * * * *

Примеры, представленные выше, приводятся для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как получить и использовать заявленные воплощения, и не предназначены для ограничения объема раскрытого в настоящем описании изобретения. Предполагается, что модификации, которые очевидны для специалистов в данной области техники, входят в объем следующей далее формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патент, цитированные в настоящем описании, включены в него в качестве ссылок так, как если бы каждая такая публикация, патент или заявка на патент конкретно и по отдельности включались в настоящее описание в качестве ссылки.

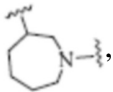
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы IV



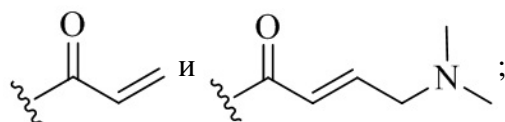
(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L^1-L^2 представляет собой , где R^1 представляет собой заместитель у азота;

Z представляет собой $-NH-$;

R^1 выбирают из

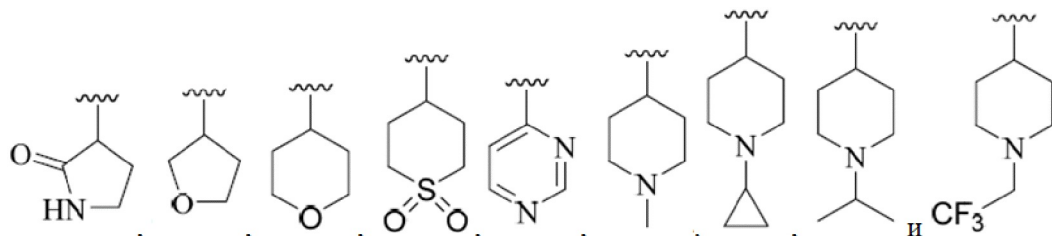
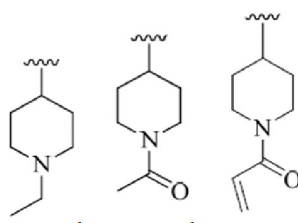


R^2 представляет собой метилпиридинил или трифторметилпиридинил;

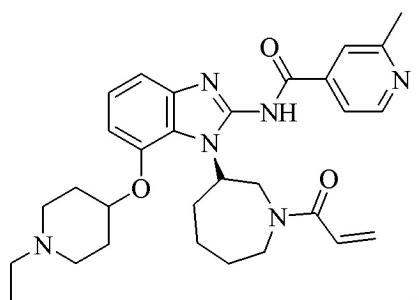
R^4 представляет собой водород;

R^5 , R^6 и R^7 выбирают из водорода, галогена и $-OR^{1a}$, при условии, что один из R^5 , R^6 и R^7 представляет собой $-OR^{1a}$; и

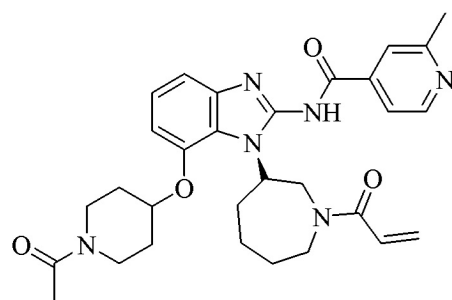
R^{1a} выбирают из трифторметила,



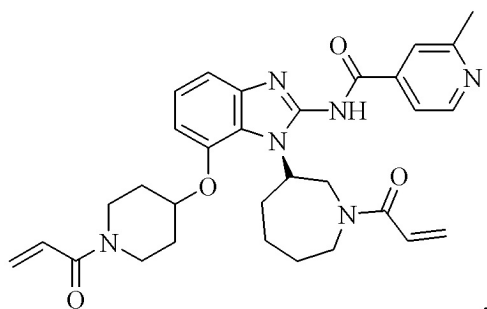
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбирают из:



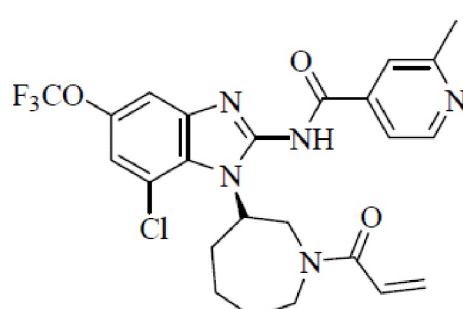
A1



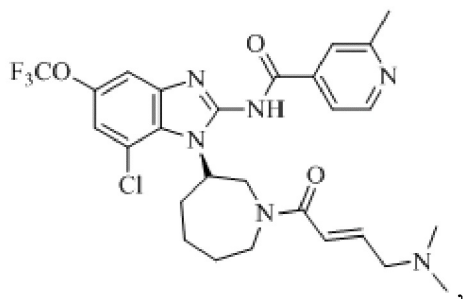
A2



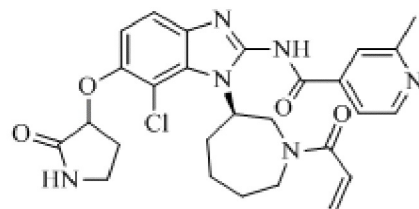
A3



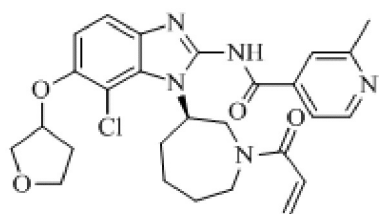
A4



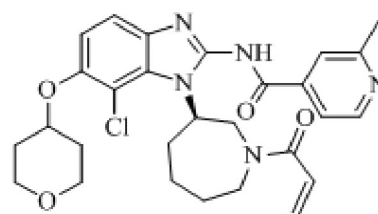
A5



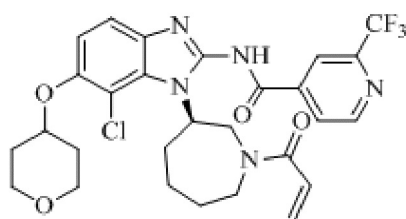
C1



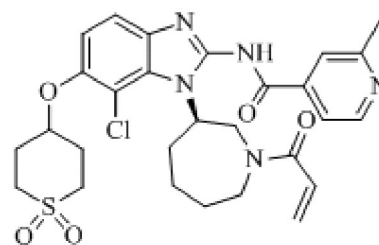
C2



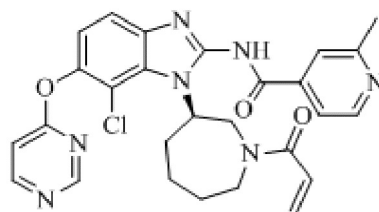
C3



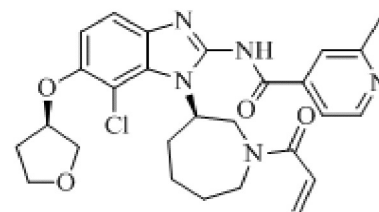
C4



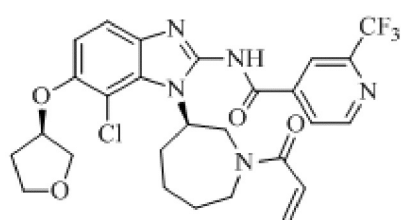
C5



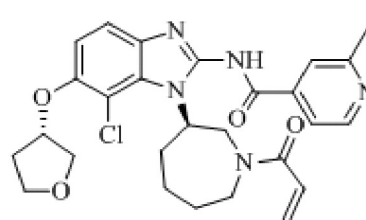
C6



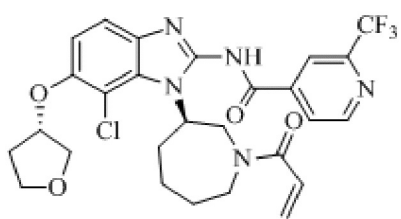
C7



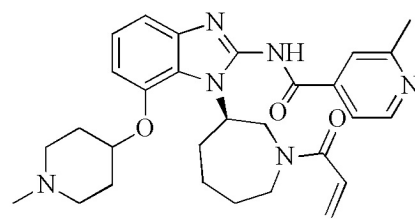
C8



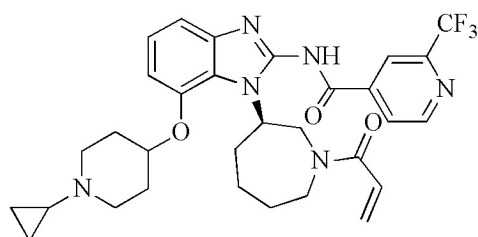
C9



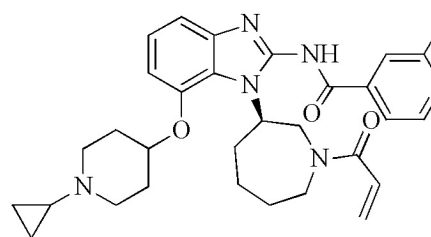
C10



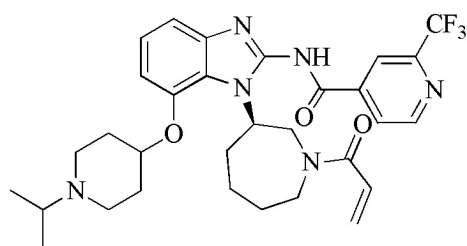
D2



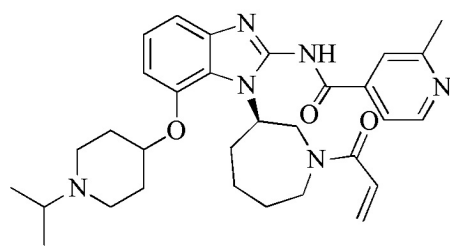
D3



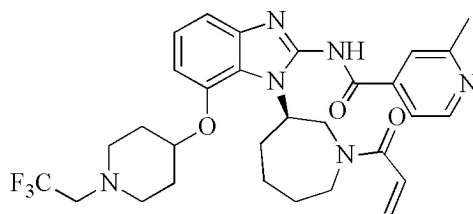
D4



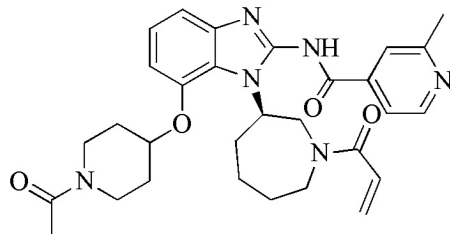
D5



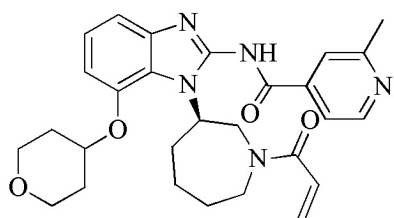
D6



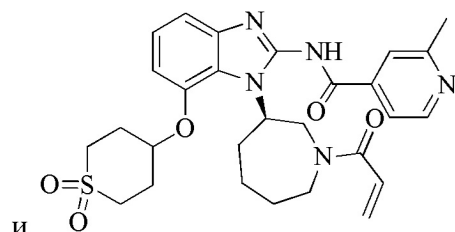
D7



D9

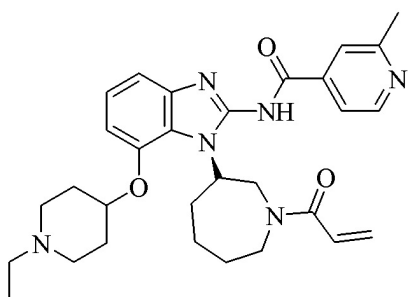


D10



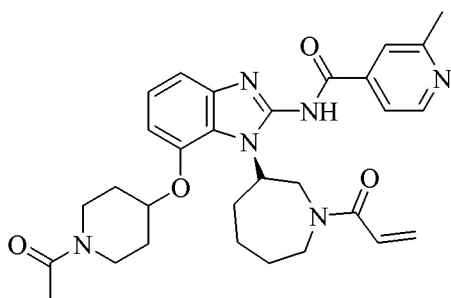
D11

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где соединение представляет собой



A1

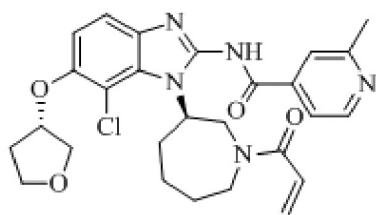
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где соединение представляет собой



A2

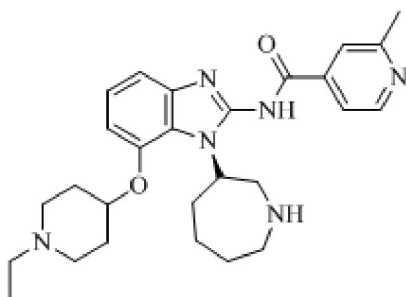
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где соединение

представляет собой



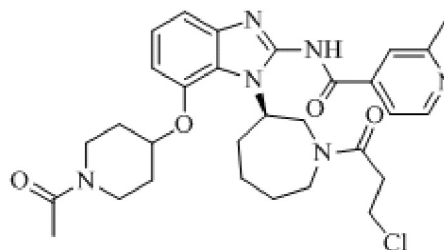
C9

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбирают из



D1

и



D8

7. Фармацевтическая композиция для модулирования активности тирозинкиназы, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-6 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

8. Способ лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов опосредуемого ERBB состояния, расстройства или заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-6 или фармацевтической композиции по п. 7.

9. Способ по п. 8, где опосредуемое ERBB состояние, расстройство или заболевание представляет собой пролиферативное заболевание.

10. Способ по п. 9, где пролиферативное заболевание представляет собой рак.

11. Способ по п. 10, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак рта и гортани, колоректальный рак, рак легких или рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка или рак матки.

12. Способ по п. 11, где рак представляет собой рак легких.

13. Способ по п. 10, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

14. Способ по любому из пп. 10-13, где рак является рецидивным или рефрактерным.

15. Способ по любому из пп. 8-14, где субъектом является человек.