РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 761 824**(13) **C2**

(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
***C07D 471/04** (2021.02); **A61K 31/4375** (2021.02); **A61P 35/00** (2021.02)*

(21)(22) Заявка: **2018128415, 03.08.2018**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.08.2018

Дата регистрации:
13.12.2021

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **03.08.2018**

(43) Дата публикации заявки: **04.02.2020** Бюл. № 4

(45) Опубликовано: **13.12.2021** Бюл. № 35

Адрес для переписки:
198515, Санкт-Петербург, Петродворцовый р-н, п. Стрельна, ул. Связи, 34, лит. А, ЗАО "БИОКАД"

(72) Автор(ы):
Миндич Алексей Леонидович (RU),
Честнова Анна Юрьевна (RU),
Касаткина Мария Андреевна (RU),
Алафинов Андрей Иванович (RU),
Гаврилов Алексей Сергеевич (RU),
Евдокимов Антон Александрович (RU),
Леншмидт Лилиана Вячеславовна (RU),
Максименко Елена Александровна (RU),
Мишина Мария Сергеевна (RU),
Силонов Сергей Александрович (RU),
Смирнов Евгений Юрьевич (RU),
Яковлев Павел Андреевич (RU),
Морозов Дмитрий Валентинович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Закрытое Акционерное Общество "БИОКАД" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2016/0016951 A1, 21.01.2016. WO 2017/202719 A1, 30.11.2017. WO 2015/014768 A1, 05.02.2015. RU 2535671 C1, 20.12.2014.**

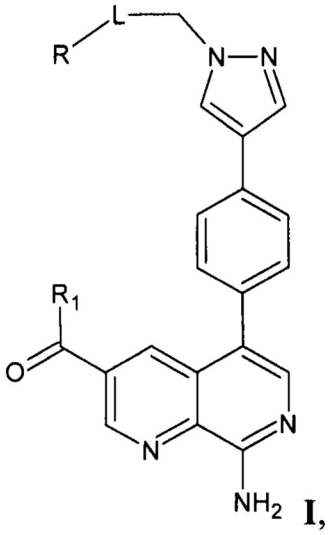
(54) Ингибиторы CDK8/19

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которые могут найти применение в качестве ингибиторов активности циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19. В формуле I L представляет собой -$[CH_2]_{0-3}$-, -$[CH_2]_{0-2}$-C(O)-, -C(O)-$[CH_2]_{0-2}$-; R представляет собой -NR^4R^5, -OR^6; R^1 представляет собой- NR^2R^3; R^2 и R^3 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^8; или R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, где гетероциклическое кольцо, образованное R^2 и R^3, может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями R^9; R^4 и R^5 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, где гетероциклическое кольцо, образованное R^4 и R^5, может быть незамещенным

RU 2761824 C2

или замещенным одним или несколькими заместителями R^{14}; R^6 представляет собой H; C_{1-6} алкил; R^7 и R^{12} каждый независимо представляет собой H, $-OR^{18}$, C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена; R^8 представляет собой H, Hal; R^9 и R^{14} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил; R^{18} представляет собой H, C_1-C_6 алкил. Изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы I и предназначенной для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, и к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, включающему введение в терапевтически эффективном количестве указанного соединения. 5 н. и 6 з.п. ф-лы, 6 табл., 12 пр.



I,

RU 2761824 C2

RU 2761824 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 761 824**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07D 471/04 *(2021.02);* ***A61K 31/4375*** *(2021.02);* ***A61P 35/00*** *(2021.02)*

(21)(22) Application: **2018128415, 03.08.2018**

(24) Effective date for property rights:
03.08.2018

Registration date:
13.12.2021

Priority:
(22) Date of filing: **03.08.2018**

(43) Application published: **04.02.2020** Bull. № **4**

(45) Date of publication: **13.12.2021** Bull. № **35**

Mail address:
198515, Sankt-Peterburg, Petrodvortsovyj r-n, p. Strelna, ul. Svyazi, 34, lit. A, ZAO "BIOKAD"

(72) Inventor(s):
Mindich Aleksej Leonidovich (RU),
Chestnova Anna Yurevna (RU),
Kasatkina Mariya Andreevna (RU),
Alafinov Andrej Ivanovich (RU),
Gavrilov Aleksej Sergeevich (RU),
Evdokimov Anton Aleksandrovich (RU),
Lenshmidt Liliana Vyacheslavovna (RU),
Maksimenko Elena Aleksandrovna (RU),
Mishina Mariya Sergeevna (RU),
Silonov Sergej Aleksandrovich (RU),
Smirnov Evgenij Yurevich (RU),
Yakovlev Pavel Andreevich (RU),
Morozov Dmitrij Valentinovich (RU)

(73) Proprietor(s):
Zakrytoe Aktsionernoe Obshchestvo "BIOKAD" (RU)

RU 2761824 C2

(54) CDK8/19 INHIBITORS

(57) Abstract:

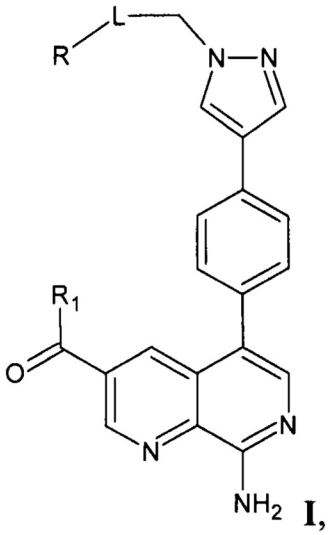
FIELD: pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of the formula I or its pharmaceutically acceptable salt, which can be used as inhibitors of the activity of cyclin-dependent protein kinases CDK8/19. In the formula I, L is $-[CH_2]_{0-3}-$, $-[CH_2]_{0-2}-C(O)-$, $-C(O)-[CH_2]_{0-2}-$; R is $-NR^4R^5$, $-OR^6$; R^1 is $-NR^2R^3$; R^2 and R^3 are independently H; C_{1-6} alkyl, unsubstituted or substituted with one or several substituents of R^7; C_{3-7} cycloalkyl, unsubstituted or substituted with one or several substituents of R^8; or R^2 and R^3, together with a nitrogen atom to which they are attached, form 4-7-element heterocyclic ring with 1-3 heteroatoms selected from N, where heterocyclic ring formed by R^2 and R^3 can be unsubstituted or substituted with one or several substituents of R^9; R^4 and R^5 are independently H; C_{1-6} alkyl, unsubstituted or substituted with one or several substituents of R^{12}, or R^4 and R^5, together with a nitrogen atom to which they are attached, form 4-7-element heterocyclic ring with 1-3 heteroatoms selected from N, where heterocyclic ring formed by R^4 and R^5 can be unsubstituted or substituted by one or several substituents of R^{14}; R^6 is H; C_{1-6} alkyl; R^7 and R^{12}, each independently, is H, $-OR^{18}$, C_{3-7} cycloalkyl, unsubstituted or substituted by one or several radicals selected from C_{1-6} alkyl, halogen; R^8 is H, Hal; R^9 and R^{14}, each independently, is H, C_{1-6} alkyl; R^{18} is H, C_1-C_6 alkyl. The invention also relates to a pharmaceutical composition containing therapeutically effective amount of a compound of the formula I and intended for the prevention or treatment of a disease or disorder mediated by the activation of cyclin-dependent protein kinases CDK8/19, and to a method for treating a disease or disorder mediated by the activation of

RU 2761824 C2

cyclin-dependent protein kinases CDK8/19, including the injection of therapeutically effective amount of the specified compound.

EFFECT: obtaining CDK8/19 inhibitors.



I,

11 cl, 6 tbl, 12 ex

RU 2761824 C2

RU 2761824 C2

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым ингибиторам CDK8/19, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и к применению таких соединений или таких композиций для лечения заболеваний или нарушений.

Уровень техники

CDK8, наряду с близко связанной с ней по структурным и функциональным хакратеристикам изоформой CDK19, является онкогенной киназой, регулирующей транскрипцию (Xu, W. & Ji, J.Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, J. Genet. Genomics 38, 439-452; Galbraith, M.D., et al. (2010); Firestein, R. & Hahn, W.C. (2009)). В отличии от CDK1, CDK2 и CDK4/6 киназ, CDK8 не играет роли в регуляции клеточного цикла, следовательно блокирование CDK8 не подавляет рост нормальных клеток (Adler, A.S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de- differentiation and embryonic stem cell pluripotency, Cancer Res. 72, 2129-2139; Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, Nature 468, 1105-1109). Однако нокаут по гену CDK8 в эмбриональных стволовых клетках приводит к остановке развития эмбриона (Adler, A.S., et al. (2012)) ввиду своей важной роли в формировании фенотипа плюрипотентных стволовых клеток (Firestein, R., et al. (2008)). Роль CDK8 в канцерогенезе связана с его уникальной функцией в качестве регулятора нескольких транскрипционных факторов (Xu, W. & Ji, J.Y. (2011)). Высокая экспрессия CDK8 встречается в среднем в 50% случаев рака толстой кишки (Firestein, R., et al. (2010)), меланомы (Kapoor, A., et al. (2010)), рака молочной железы (Broude E., et al. (2015)) и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом (Gyorffy, B., et al. (2010)).

Канцерогенное действие CDK8 опосредовано позитивной регуляцией Wnt / [бета] сигнального пути (Kapoor, A., et al. (2010); Alarcon, C, et al. (2009) Nuclear CDKs drive Smad transcriptional activation and turnover in BMP and TGF-beta pathways, Cell 139, 757-769), транскрипцией, индуцированной фактором роста NF-kB (DiDonato, J. A., et al. (2012) NF-kappaB and the link between inflammation and cancer, Immunol. Rev. 246, 379-400) и активацией сигнального пути TGF-бета (Acharyya, S., et al. (2012) A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis, Cell 150, 165-178). Известен тот факт, что химиотерапевтические препараты способствуют повреждению ДНК, индукции ФНО-а, активации фактора транскрипции NFKB (Fabian et al. (2005) A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors, Nat. Biotechnol. 23, 329-336). Стромальный ФНО-а действует на опухолевые клетки, где он индуцирует NFkB-опосредованную выработку цитокинов CXCL1 и CXCL2, способствующих росту опухолевых клеток. CXCL 1/2 привлекают миелоидные клетки к опухоли путем связывания с рецептором CXCR2 на поверхности миелоидных клеток. Миелоидные клетки в свою очередь секретируют белки S 100A8 и A9, связанные с процессами хронического воспаления и опухолевого роста (Huang, et al. (2012) MED12 Controls the response to multiple cancer drugs through regulation of TGF-β receptor signaling, Cell 151, 937-950). Было также показано, что CDK8 может поддерживать плюрипотентный фенотип эмбриональных стволовых клеток, и что он может ассоциироваться с фенотипом стволовых клеток рака (Firestein, R., et al. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, Nature 455, 547-551).

В настоящее время представляется актуальным поиск новых соединений, ингибирующих циклинзависимые протеинкиназы CDK8/19.

Описание изобретения

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого

изобретения.

«Алкил» означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1-12 атомами углерода в цепи, более предпочтительно с 1-6 атомами углерода в цепи. «Разветвленная» означает, что алкильная цепь имеет один или несколько «низших алкильных» заместителей. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, изо-бутил, втор-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, н-гексил. Алкил может иметь заместители, которые могут быть одинаковыми или разными.

«Алкенил» означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1-12 атомами углерода в цепи, более предпочтительно с 1 -6 атомами углерода в цепи, которая содержит одну или несколько двойных связей углерод-углерод. Алкенил может иметь заместители, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил, 1-метилэтенил, проп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метилпроп-1-енил, 1-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, 2-метилпроп-2-енил.

«Алкинил» означает углеводородную линейную или разветвленную группу с 2-12 атомами углерода в цепи, более предпочтительно с 2-6 атомами углерода в цепи, которая содержит одну или несколько тройных связей углерод-углерод. Алкинил может иметь заместители, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропаргил, 1-метилпроп-2-инил, 2-метилпроп-1-енил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил.

«Циклоалкил» означает полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее 3-10 атомов углерода в цикле. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, моноциклические группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, бициклические группы, такие как бициклогептил или бициклооктил. Циклоалкил может иметь заместители, которые могут быть одинаковыми или разными.

«Циклоалкенил» означает неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее 3-10 атомов углерода в цикле, которое содержит одну или несколько двойных связей углерод-углерод. Циклоалкенил может иметь заместители, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, моноциклические группы, такие как циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, циклононенил или циклодеценил.

«Арил» означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 6 до 14 атомов углерода, преимущественно от 6 до 10 атомов углерода. Арил может иметь заместители циклической системы, которые могут быть одинаковыми или разными. Арил может быть аннелирован с циклоалкилом, гетероциклом или гетероарилом. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, антранил и прочие.

«Алкилокси» или «Алкокси» означает алкил-О- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Примеры алкокси групп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси и н-бутокси.

«Аминогруппа» означает R'R"N- группу.

Примеры R' и R" включают, но не ограничиваются ими, заместители, выбранные из группы, содержащей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, определения которых приведены в данном разделе, или R' и R" совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил

или 5-10-членный гетероарил.

«Алкилсульфонил» (-$S(O)_2$-C_1-C_6алкил) означает «алкил», определение которого приведено выше, присоединенный к соответствующему фрагменту молекулы через сульфонильную группу -SO_2-. Примеры алкилсульфонилов, включают, но не ограничиваются ими, метилсульфонил, этилсульфонил и т.д.

«Низший алкил» означает линейный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода.

«Гало» или «Галоген» (Hal) означает фтор, хлор, бром и йод.

«Гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» означает моноциклическую или полициклическую неароматическую систему, включающую от 3 до 11 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом, такой как азот, кислород, сера. Гетероцикл может быть конденсирован с арилом или гетероарилом. Гетероцикл может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероцикле могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Гетероцикл может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азетидин, пирролидин, пиперидин, 2,8-диазаспиро[4.5]декан, пиперазин, морфолин и др.

«Гетероарил» означают ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 11 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в которой один или несколько атомов углерода замещены на гетероатом, такой как азот, сера или кислород. Атом азота, находящийся в гетероариле, может быть окислен до N-оксида. Гетероарил может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Гетероарил может быть аннелирован с циклоалкилом, гетероциклом или арилом. Примеры гетероарилов включают, но не ограничиваются ими, пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, изооксазолил, изотиазолил, тетразолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуразанил, триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, хиноксалинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[2,1-b]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиазенил, хинолинил, имидазолил, пиразолил, тиенопиридил, хиназолинил, нафтиридинил, тиенопиримидинил, пирролопиридинил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, тиенопирролил, фуропирролил и др.

«Частично ненасыщенный» означает кольцевую систему, которая включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» относится к кольцам, имеющим множество сайтов для насыщения, но не включает арильные и гетероарильные системы, как они определены выше.

Термин «оксо», используемый в настоящем документе, относится к радикалу =O.

«Заместитель» означает химический радикал, который присоединяется к молекулярному остову (скэффолду, фрагменту).

«Сольват» означает молекулярный комплекс соединения по настоящему изобретению, включая его фармацевтически приемлемые соли, с одной или более молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой молекулы, обычно используемые в фармацевтике, которые известны как безвредные для реципиента, например, воду, этанол, этиленгликоль и подобные. Другие растворители можно использовать как промежуточные сольваты в получении более желательных сольватов, такие как метанол, метил-трет-бутиловый эфир, этилацетат, метилацетат, (S)-пропиленгликоль, (R)-пропиленгликоль, 1,4-бутандиол и подобные.

Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Сольваты и/или гидраты предпочтительно существуют в кристаллической форме.

Термин «связь», «химическая связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя группировками (группами, фрагментами), если два атома, соединенные связью, рассматриваются как часть более крупной субструктуры.

Термин "защитная группа" относится к группам, которые применяются для блокирования реакционной способности функциональных групп, таких как аминогруппы, карбоксильной группы или гидроксигруппы. Примерами, без ограничения, защитных групп являются трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), 2-(триметилсилил)этокси) метилацеталь (SEM), триалкилсилил, алкил(диарил)силил или алкил.

Термин «эксципиент» используется в данном документе для описания любого ингредиента, отличающегося от соединения(-ий) по данному изобретению.

«Фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя соединение согласно изобретению и, по крайней мере, один эксципиент. Эксципиент может быть выбран из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются, но не ограничиваются ими, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются, но не ограничиваются ими, вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются, но не ограничиваются ими, лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами измельчителей и распределяющих средств являются, но не ограничиваются ими, крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты и им подобные. Примерами лубрикантов являются, но не ограничиваются ими, стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают, но не ограничиваются ими, пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки,

гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные соли соединения, заявленного в настоящем изобретении. Соли соединений, предусмотренных настоящим документом, могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примерами полученных таким образом солей являются, но не ограничиваются ими, гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные; соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца и алюминия, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе природных замещенных аминов, циклических аминов, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). В качестве аминокислот могут быть использованы лизин, орнитин и аргинин.

«Лекарственное средство (препарат)» - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и др. готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

«Лечить», «лечение» и «терапия» относятся к методу смягчения или устранения биологического расстройства и/или по меньшей мере одного из сопутствующих ему симптомов. Термин «облегчить» болезнь, заболевание или состояние, означает уменьшение тяжести и/или частоты возникновения симптомов заболевания, расстройства или состояния. Кроме того, содержащиеся в данном документе ссылки на «лечение» включают ссылки на лечебную, паллиативную и профилактическую терапию.

В одном аспекте субъект лечения или пациент является млекопитающим, предпочтительно человеческим субъектом. Вышеупомянутый субъект может быть мужского или женского пола любого возраста.

Термин "нарушение" означает любое состояние, которое можно улучшить в результате лечения по настоящему изобретению. В определение данного термина входят хронические и острые нарушения или заболевания, включающие в себя патологические состояния, которые вызывают предрасположенность млекопитающего к возникновению данного нарушения. Неограничивающие примеры подлежащих лечению заболеваний включают в себя онкологические заболевания, в частности рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак яичника, метастатический рак яичника, рак желудка, метастатический рак желудка, рак эндометрия, слюнной железы, легкого, почки, ободочной кишки, колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак щитовидной железы, поджелудочной железы, предстательной железы или мочевого пузыря; гематоонкологические заболевания, лейкозы, острый миелоидный лейкоз и лимфоидные злокачественные новообразования;

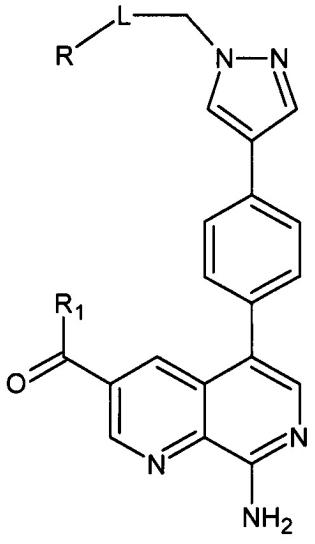
нейронные, глиальные, астроцитальные, гипоталамусные и другие гранулярные, макрофаговые, эпителиальные, стромальные и бластоцельные нарушения; воспалительные, ангиогенные и иммунологические нарушения.

«Терапевтически эффективным количеством» считается количество вводимого в процессе лечения терапевтического агента, которое избавит в определенной степени от одного или нескольких симптомов заболевания, по поводу которого проводится лечение.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения, если контекстом не предусмотрено иное, слова «иметь», «включать» и «содержать» или их вариации, такие как «имеет», «имеющий», «включает», «включающий», «содержит» или «содержащий», следует понимать, как включение указанного целого или группы целых, но не исключение любого другого целого или группы целых.

Подробное описание изобретения

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



I,

или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомеру,

где L представляет собой -$[CH_2]_{0-3}$-, -$[CH_2]_{0-2}$-C(O)-, -C(O)-$[CH_2]_{0-2}$-;

R представляет собой -NR^4R^5, -OR^6;

R^1 представляет собой -NR^2R^3;

R^2 и R^3 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{2-6} алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{2-6} алкинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^8; C_{3-7} циклоалкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^8; 5-6 членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^9; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{10}; гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими

заместителями R^{11}, или R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N и/или O, где гетероциклическое кольцо, образованное R^2 и R^3, может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями R^9; R^4 и R^5 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}; C_{2-6} алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}; C_{2-6} алкинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{13}; C_{3-7} циклоалкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{13}; 5-6 членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{14}; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{15}; гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{16}, или

R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N и/или O, где гетероциклическое кольцо, образованное R^4 и R^5, может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями R^{14};

R^6 представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{17};

R^7 и R^{12} каждый независимо представляет собой H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена;

R^9 и R^{14} каждый независимо представляет собой H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, оксо группу, C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена;

R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{15} и R^{16} каждый независимо представляет собой H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена; R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} и R^{21} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним

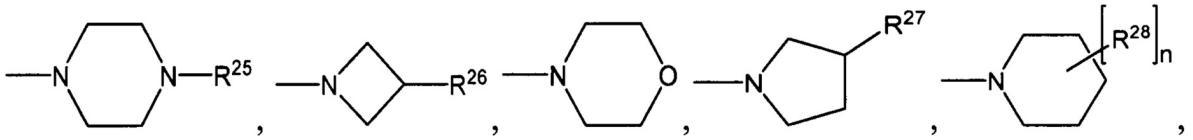
или несколькими галогенами; C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_7 циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена; или

R^{19} и R^{20} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N и/или O, где гетероциклическое кольцо, образованное R^{19} и R^{20}, может быть незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из оксо группы; Hal; OH; NH_2; CN; C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами; C_{1-6} алкокси; C_{1-6} алкил амино.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где L представляет собой -C(O)-, -CH_2-.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R^1 представляет собой -NR^2R^3, где R^2 и R^3 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{2-6} алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{2-6} алкинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^8; C_{3-7} циклоалкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^8; 5-6 членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^9; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{10}; гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{11}, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} имеют значения, определенные выше; или

где R^1 представляет собой:



R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил;

R^{26}, R^{27}, R^{28} представляют собой H, CN, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси;

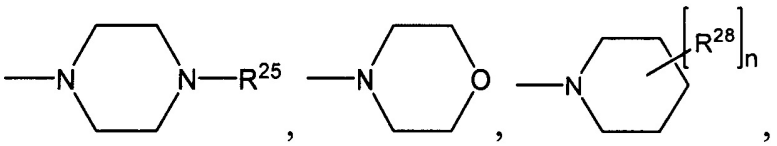
n представляет собой 0, 1, 2, 3.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R представляет собой -NR^4R^5, -OR^6;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}; C_{2-6} алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}; C_{2-6} алкинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}; C_{3-7} циклоалкил,

незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{13}; C_{3-7} циклоалкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{13}; 5-6 членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{14}; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{15}; гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{16}; R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} имеют значения, определенные выше; или

где R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N и/или O, где гетероциклическое кольцо, образованное R^4 и R^5, может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями R^{14}, где 4-7-членное гетероциклическое кольцо представляет собой



R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил;

R^{28} представляют собой H, CN, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси;

n представляет собой 0, 1, 2, 3;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{17};

R^{17} имеет значения, определенные выше.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R^1 представляет собой $-NR^2R^3$,

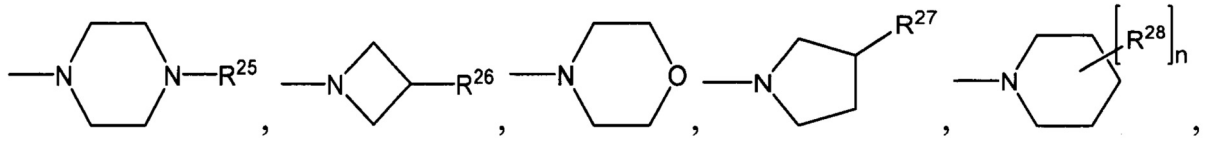
где R^2 и R^3 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^8; 5-6 членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^9; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{10}; гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{11};

R^7 и R^9 каждый независимо представляет собой H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$;

R^8, R^{10} и R^{11} каждый независимо представляет собой H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

R^{18}, R^{19} и R^{20} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами; C_3-C_7 циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена; или

где R^1 представляет собой:



R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил;

R^{26}, R^{27}, R^{28} представляют собой H, CN, OH, C_{1-4} алкокси;

n представляет собой 0, 1, 2, 3.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R представляет собой $-NR^4R^5$, $-OR^6$;

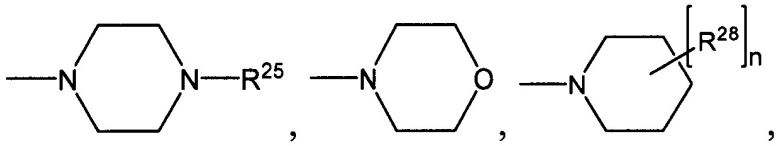
R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{13}; 5-6 членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{14}; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{15}; гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{16};

R^{12} и R^{14} каждый независимо представляет собой H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$;

R^{13}, R^{15} и R^{16} каждый независимо представляет собой H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

R^{18}, R^{19} и R^{20} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами; C_3-C_7 циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена; или

где R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N и/или O, где гетероциклическое кольцо, образованное R^4 и R^5, может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями R^{14}, где 4-7-членное гетероциклическое кольцо представляет собой



R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил;

R^{28} представляют собой H, CN, OH, C_{1-4} алкокси;

n представляет собой 0, 1, 2, 3;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами.

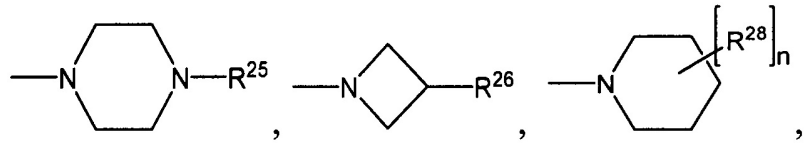
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R^1 представляет собой $-NR^2R^3$,

где R^2 и R^3 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7;

R^7 представляет собой H, Hal, $-OR^{18}$, C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена;

R^{18} представляет собой H, C_1-C_6 алкил; или

где R^1 представляет собой:



R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил;

R^{26} и R^{28} представляют собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси;

n представляет собой 0, 1.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R представляет собой $-NR^4R^5$, $-OR^6$;

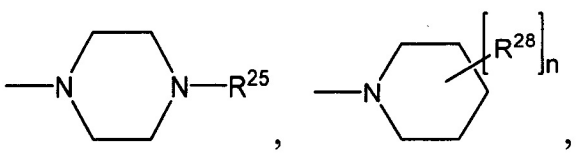
R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}; или

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

R^{12} представляет собой H, Hal, $-OR^{18}$, C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена;

R^{18} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

где R представляет собой:

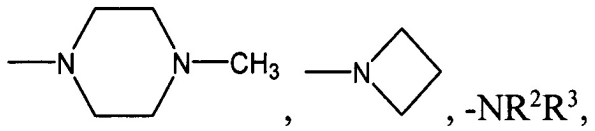


R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил;

R^{28} представляют собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси;

n представляет собой 0, 1.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R^1 представляет собой:

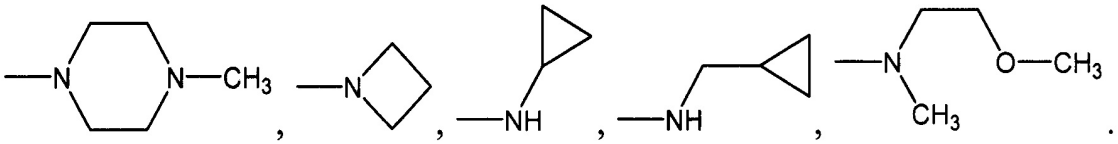


$-NR^2R^3$,

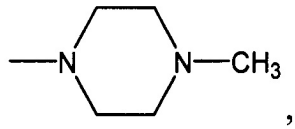
R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный Hal, $-OR^{18}$, C_{3-7} циклоалкилом; C_{3-7} циклоалкил;

R^{18} представляет собой H, C_{1-6} алкил.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R^1 представляет собой:



В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R представляет собой:



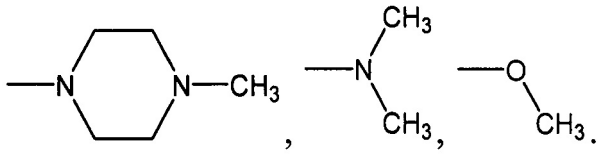
где

$-NR^4R^5$, $-O-R^6$;

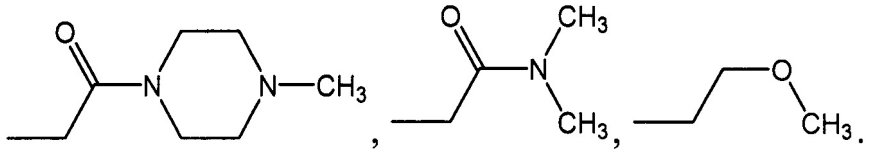
R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R представляет собой:



В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где -L-R представляет собой:



Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в виде и/или их можно применять в виде фармацевтически приемлемых солей. Типы фармацевтически приемлемых солей включают следующие, но не ограничены ими: соли кислот, образованные при взаимодействии соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической кислотой, такой как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, метафосфорная кислоты и т.п.; или с органической кислотой, такой как уксусная, пропионовая, капроновая, циклопентанпропионовая, гликолевая, пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, яблочная, малеиновая, фумаровая, трифторуксусная, винная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная, коричная, миндальная кислоты,

метансульфокислота, этансульфокислота, 1,2-этандисульфокислота, 2-гидроксиэтандисульфокислота, бензолсульфокислота, толуолсульфокислота, 2-нафталинсульфокислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 4,4'-метилен-бис-3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, третбутилуксусная, лаурилсерная, глюконовая, глутаминовая, гидроксинафтойная, салициловая, стеариновая, муконовая кислоты и т.п.

Соответствующие противоионы фармацевтически приемлемых солей можно исследовать и идентифицировать с использованием различных методов, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: ионнообменную хроматографию, ионную хроматографию, капиллярный электрофорез, индукционное связывание плазмы, атомно-абсорбционную спектроскопию, масс-спектрометрию или любую их комбинацию.

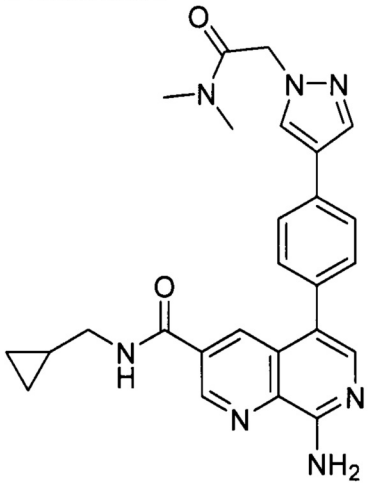
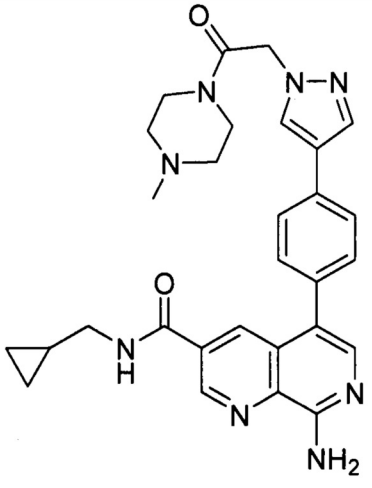
Соли восстанавливают с применением по меньшей мере одной из следующих методик: фильтрация, осаждение с осадителем с последующей фильтрацией, выпариванием растворителя или в случае водных растворов лиофилизацией. Следует понимать, что упоминание фармацевтически приемлемой соли включает формы аддитивной соли растворителем или их кристаллические формы, в частности сольваты или полиморфы. Сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя и могут быть образованы в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются в случае, если растворителем является вода, а алкоголяты образуются в случае, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем патенте, могут быть легко получены или образованы в способах, описанных в настоящем изобретении. Кроме того, соединения, предусмотренные настоящим изобретением, могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах. В целом, сольватированные формы рассматриваются как эквивалент несольватированных форм при описании соединений и способов, предусмотренных настоящим изобретением.

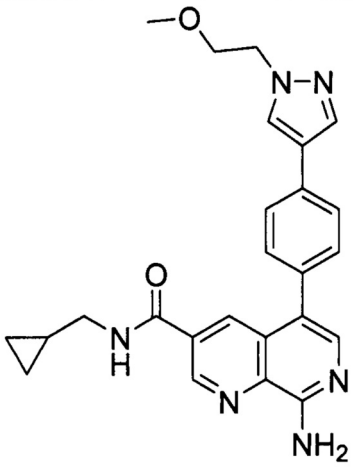
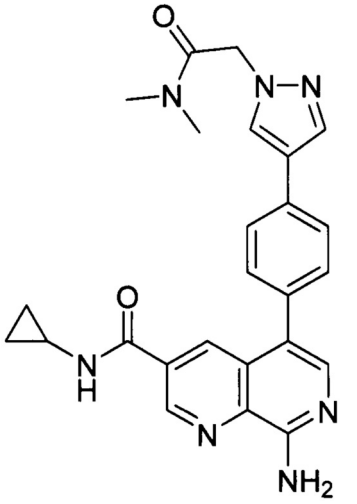
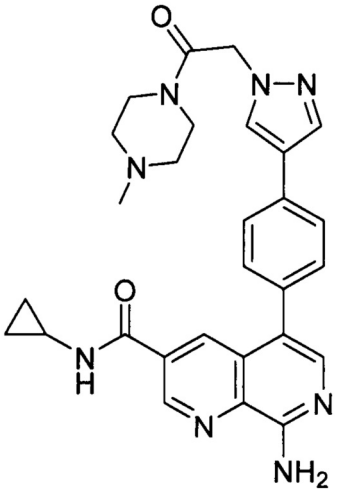
Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть представлены в различных формах, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: бесструктурные формы, молотые формы и наночастицы. Кроме того, описанные в настоящем изобретении соединения включают кристаллические формы, также известные как полиморфы. Полиморфы включают кристаллы с различной структурой одинакового элементного состава соединения. Полиморфы, как правило, имеют различный характер рентгеновской дифракции, различные инфракрасные спектры, температуру плавления, различную плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Различные факторы, такие как растворитель для рекристаллизации, степень кристаллизации и температура хранения, могут обусловливать доминирование одной кристаллической формы.

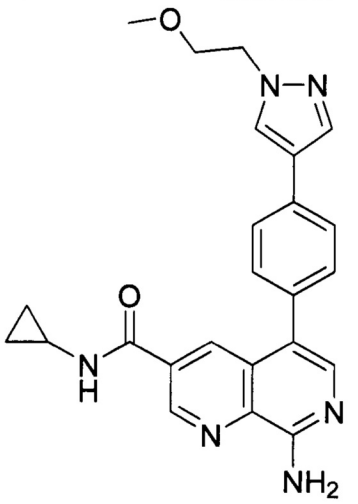
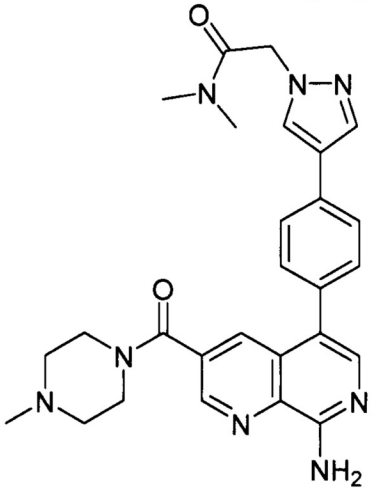
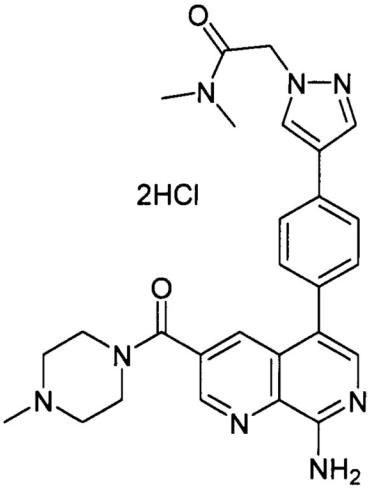
Скрининг и определение характеристик фармацевтически приемлемых солей, полиморфов и/или сольватов можно осуществлять рядом методов, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: термический анализ, рентгено-дифракционный метод, спектроскопию, сорбцию пара и микроскопию. Термические методы анализа направлены на исследование термохимического разложения или термофизических процессов, включая, но не ограничиваясь, полиморфные переходы, и такие методы применяют для анализа связи между полиморфными формами, определения потери в массе, для нахождения температуры стеклования или исследования совместимости с наполнителем. Такие способы включают, без ограничения, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), модулирующую дифференциальную сканирующую

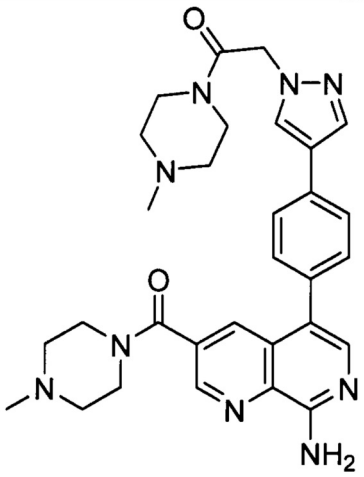
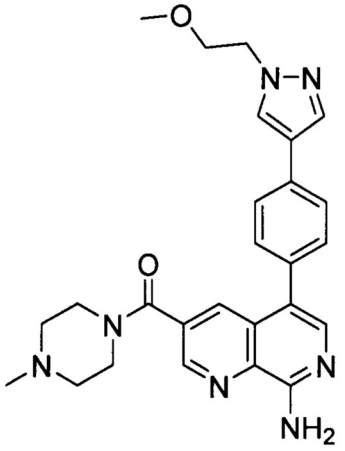
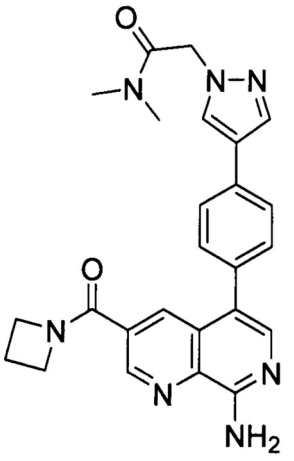
калориметрию (МДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), термогравиметрический и инфракрасный анализ (ТГ/ИК). Кристаллографические методы включают перечисленные, но не ограничиваются ими: монокристаллические и порошковые дифрактометры и синхротронные источники. Различные используемые спектроскопические методы включают перечисленные, но не ограничены ими: определение спектра Рамана (комбинационного рассеяния), FTIR, UVIS и ЯМР (жидкого и твердого состояния). Различные методы микроскопии включают перечисленные, но не ограничены ими: микроскопию в поляризованном свете, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) с рентгеновским анализом методом энергетической дисперсии (EDX), сканирующую электронную микроскопию в режиме естественной среды с EDX (в атмосфере газа или водяного пара), ИК-микроскопию и микроскопию комбинационного рассеяния.

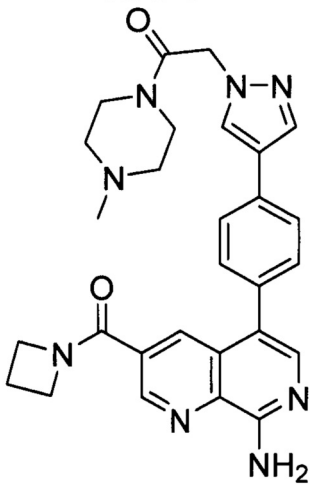
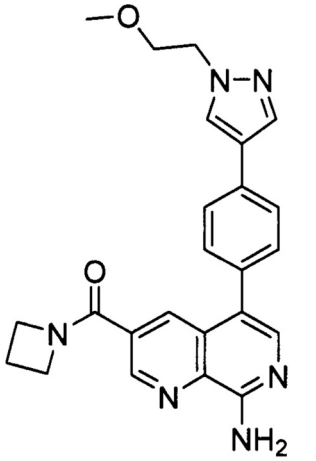
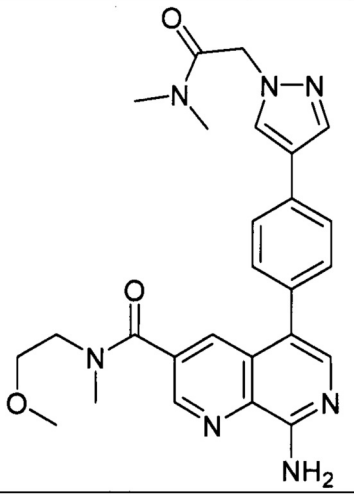
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, включающей в себя:

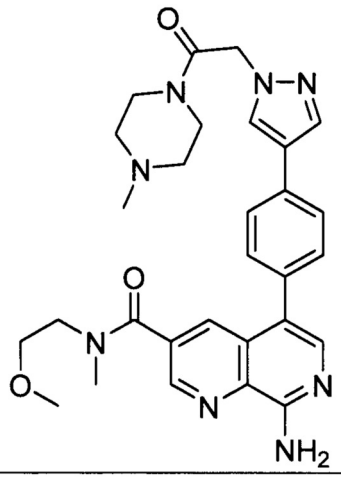
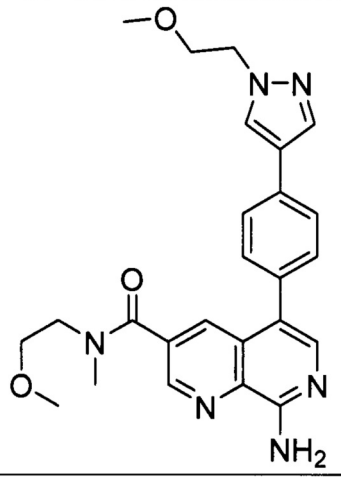
Номер	Формула	Название
3.43		8-амино-*N*-(циклопропилметил)-5-(4-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид
3.44		8-амино-*N*-(циклопропилметил)-5-(4-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид

3.45		8-амино-*N*-(циклопропилметил)-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид
3.46		8-амино-*N*-циклопропил-5-(4-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид
3.47		8-амино-*N*-циклопропил-5-(4-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид

3.48		8-амино-*N*-циклопропил-5-(4-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид
3.49		2-(4-(4-(8-амино-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамид
3.49×2HCl		2-(4-(4-(8-амино-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамид дигидрохлорид

3.50		2-(4-(4-(8-амино-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1ил)этан-1-он
3.51		(8-амино-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон
3.52		2-(4-(4-(8-амино-3-(азетидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамид

3.53		2-(4-(4-(8-амино-3-(азетидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он
3.54		(8-амино-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанон
3.55		8-амино-5-(4-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метил-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид

3.56		8-амино-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метил-5-(4-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид
3.57		(8-амино-*N*-(2-метоксиэтил)-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-*N*-метил-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования биологической активности циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 у субъекта, заключающемуся в контактировании циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 с соединением, описанным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В еще одном варианте изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19. В еще одном варианте изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, где заболевание, или нарушение, опосредованное активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляет собой онкологического или гематоонкологического заболевания. В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения колоректального рака, меланомы, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), рака предстательной железы, метастатического рака яичника, метастатического рака желудка, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака поджелудочной железы (РПЖЖ).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит, например,

от приблизительно 10% до приблизительно 100% активных ингредиентов, предпочтительно от приблизительно 20% до приблизительно 60% активных ингредиентов. Подразумевается, что содержание активного ингредиента или ингредиентов в индивидуальной дозе каждой лекарственной формы не обязательно составляет эффективное количество, поскольку необходимое эффективное количество может достигаться при введении нескольких стандартных лекарственных форм.

Типичную композицию получают посредством смешивания соединения по настоящему изобретению и одного или нескольких эксципиентов. Примеры эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, разбавители, носители, наполнители. Подходящие носители, разбавители и наполнители хорошо известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, такие вещества, как углеводы, воска, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, воду и подобное. Конкретный используемый носитель, разбавитель или наполнитель будет зависеть от средств и цели, для которой применяют соединение по настоящему изобретению. Растворители в общем случае выбирают на основании растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными для введения млекопитающему. В общем случае безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы в воде или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, как основной компонент, и этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.д., и их смеси. Композиции также могут включать один или более буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, увлажняющих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиокислителей, матирующих агентов, скользящих веществ, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов и других известных добавок для получения хорошего внешнего вида лекарственного средства (т.е. соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или чтобы способствовать изготовлению фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Фармацевтические композиции также могут включать соли, сольваты и гидраты соединений по настоящему изобретению, или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным агентом комплексообразования).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как правило, пригодны для перорального введения. Пероральный прием лекарственных средств - прием лекарства через рот (лат. per os, oris), путем проглатывания лекарства. Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться буккально, лингвально или сублингвально, так что соединение поступает в кровоток непосредственно из полости рта.

Лекарственные формы, пригодные для перорального, буккального, лингвального или сублингвального введения, включают твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки; гранулы; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости или порошки; пастилки (включая заполненные жидкостью); жевательные формы; гели; быстро растворимые лекарственные формы; пленки; суппозитории; спреи; и щечные/мукоадгезивные пластыри.

Жидкие лекарственные формы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы могут быть использованы как наполнители в мягких или жестких капсулах (например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и

обычно содержат носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих агентов. Жидкие лекарственные формы могут быть также изготовлены путем восстановления твердого вещества, например, из саше.

Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться парентерально. Используемый в данном документе термин «парентеральное введение» фармацевтической композиции включает любой способ введения, для которого характерно физическое нарушение целостности ткани субъекта и введение фармацевтической композиции через нарушение в ткани, что обычно приводит к прямому попаданию в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Таким образом, парентеральное введение включает, помимо прочего, введение фармацевтической композиции путем инъекции композиции, посредством введения композиции через хирургический разрез, путем нанесения композиции с помощью проникающей в ткани нехирургической раны и т.п. В частности, предполагается, что парентеральное введение включает, помимо прочего, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, интратекальную, внутрижелудочковую, интрауретральную, внутричерепную, внутрисуставную инъекцию или инфузии; и почечные диализные инфузионные методики. Внутриопухолевая доставка, например, внутриопухолевая инъекция, также может оказаться полезной. Также предусмотрена региональная перфузия.

Лекарственные формы фармацевтических композиций, подходящие для парентерального введения, обычно содержат активный ингредиент в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, например, стерильной водой или стерильным изотоническим раствором. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены, упакованы или проданы в форме, подходящей для болюсного введения или для непрерывного введения. Инъекционные лекарственные формы могут быть изготовлены, упакованы или проданы в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах, или в многодозовых контейнерах, содержащих консервант. Лекарственные формы для парентерального введения включают, помимо прочего, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных основах, пасты и тому подобное.

Лекарственные формы могут быть выполнены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, пульсирующее, контролируемое, нацеленное и программируемое высвобождение.

В одном варианте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, который включает в себя введение в терапевтически эффективном количестве соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляющего собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание, который включает в себя введение соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции по данному изобретению субъекту, нуждающемуся в таком лечении, в терапевтически эффективном количестве.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу

лечения, описанному выше, где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

Подразумевается, что соединения по данному изобретению могут использоваться в способах лечения, как описано выше, могут использоваться в лечении, как описано выше, и/или могут использоваться в производстве медикаментов для лечения.

Используемые в данном документе термины «совместное назначение», «совместно назначенный» и «в сочетании с», относящиеся к данным соединениям с одним или более другими терапевтическими агентами, как предполагается, означают, ссылаются или включают:

- одновременное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы вместе в одной лекарственной форме, из которой указанные компоненты высвобождаются практически одновременно,

- одновременное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы отдельно в разных лекарственных формах, введение которых происходит практически в одно и то же время указанному пациенту, после чего указанные компоненты высвобождаются практически одновременно,

- последовательное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы отдельно друг от друга в отдельных лекарственных формах, которые принимаются в последовательно по времени указанным пациентом со значимым временным интервалом между каждым введением, после чего указанные компоненты высвобождаются в разное время; а также

- последовательное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы вместе в единый лекарственной форме, из которой высвобождение указанных компонентов происходит контролируемым образом, после чего они одновременно, последовательно или совместно высвобождаются в одно и то же время и/или разное время, где каждая часть может быть введена одним или разными путями.

Специалистам в данной области известно, что терапевтически эффективные дозировки могут меняться при применении препаратов в комбинированном лечении. Способы для экспериментального определения терапевтически эффективных дозировок препаратов и других агентов для применения в режимах комбинированного лечения описаны в литературе. Например, применение равномерного дозирования, т.е. введение более частых и меньших доз для минимизации токсичных побочных эффектов, описано в литературе. Комбинированное лечение, кроме того, включает периодическое лечение, которое начинается и останавливается в различное время в соответствии с планом лечения пациента. В комбинированной терапии, описанной в настоящем патенте, дозировки совместно вводимых соединений, несомненно, меняются в зависимости от типа применяемого вспомогательного лекарственного средства, специфики применяемого лекарственного средства, болезни или состояния, подвергаемого лечению, и т.д.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем изобретении, также можно

применять в комбинации с процедурами, которые могут обеспечить аддитивную или синергичную пользу для пациента. Только в качестве примера ожидается, что пациенты получат терапевтическую и/или профилактическую пользу в способах, описанных в настоящем патенте, при которых фармацевтическая композиция соединения, описанного в настоящем изобретении, и/или комбинации с другими способами терапии объединяют с генетическим исследованием для определения того, является ли объект носителем мутантного гена, для которого известно, что он коррелирует с определенными болезнями или состояниями.

Соединения, являющиеся ингибиторами CDK8/19, могут использоваться в способах лечения, описанных выше, в виде монотерапии или в сочетании с хирургией, или лучевой терапией, или лекарственной терапией.

Такая лекарственная терапия может включать введение одного или более противораковых агентов. Примеры противораковых агентов включают, без ограничения, любой из следующих агентов: алкилирующие агенты, алкилированные сульфонаты, нитрозомочевины или триазены; антиметаболиты; гормональные средства или антагонисты гормонов; соединения платины; противоопухолевые антибиотики; ингибиторы топоизомеразы.

Примеры антиметаболитов включают, без ограничения, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед, пралатрексат, ралтитрексед, кальция левофолинат) или аналоги пиримидина (например, цитарабин, тегафур, фторурацил, капецитабин, флоксоуридин, азацитидин, эноцитабин, кармофур, гемцитабин, сапацитабин, элацитарабин, доксифлуридин), или аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, флударабин, кладрибин, неларабин, азатиоприн, клофарабин), или аспарагиназу.

Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения, мехлороэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, менфалан, бендамустин, гексаметилимеламине, тиотепа, бусулфан, кармустин, ломустин, ларомустин, семустин, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, импросульфан, митобронитол, митолактол, нимустин, ранимустин, темозоломид, треосульфан, карбохион, апазихион, фотемустин, алтретамин, глюфосфамид, пипоброман, трофосфамид, урамустин, эвофосфамид, VAL-083.

Примеры гормональных средств и антагонистов гормонов включают, без ограничения, преднизон, преднизолон, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат, диэтилстильбестрол, эстрадиол, тамоксифен, пропионат тестостерона, флуоксиместерон, флутамид, лейпролид, абареликс, абиратерон, бикалутамид, бусерелин, калустерон, хлоротрианизен, дегареликс, дексаметазон, флуокортолон, фулвестрант, гозерелин, хистрелин, лейпрорелин, митотан, нафарелин, нандролон, нилутамид, октреотид, ралоксифен, тиреотропин-альфа, торемифен, трипторелин, диэтилстильбэстрол, аколбифен, даназол, деслорелин, эпитиостанол, ортеронел, энзалутамид, аминоглутетимид, анастрозол, эксеместан, фадрозол, летрозол, тестолактон, форместан.

Примеры соединений платины включают, без ограничения, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, эптаплатин, мириплатин гидрат, лобаплатин, недаплатин, пикоплатин, сатраплатин.

Примеры противоопухолевых антибиотиков включают, без ограничения, доксорубицин, даунорубицин, идарубицин, карубицин, валрубицин, зорубицин, акларубицин, пирарубицин, неморубицин, амрубицин, эпирубицин, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, пепломицин, митомицин С, зиностатин, стрептозоцин.

Примеры ингибиторов топоизомеразы включают, без ограничения, иринотекан,

топотекан, белотекан, тенипозид, этопозид, ворелоксин, амонафид.

Примеры противораковых агентов включают, без ограничения, любой из следующих агентов: препараты, действующие на микротрубочки, такие как таксаны (например, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, тезетаксел), алкалоиды барвинка (например, винорелбин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин); ингибиторы сигналинга митогенактивируемой протеинкиназы (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманин или LY294002); ингибиторы mTOR (например, сиролимус, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус); антитела (например, ритуксимаб, трастузумаб, алемтузумаб, бесилесомаб, цетуксимаб, деносумаб, ипилимумаб, бевацизумаб, пертузумаб, ниволумаб, офатумумаб, панитумумаб, тозитумомаб, катумаксомаб, элотузумаб, эпратузумаб, фарлетузумаб, могамулизумаб, нецитумумаб, нимотузумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, ореговомаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб, залутумумаб, занолимумаб, матузумаб, далотузумаб, онартузумаб, ракотумомаб, табалумаб, EDM-525797); ингибиторы киназ (фосматаниб, энтосплетениб, эрлотиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, вемурафениб, гефитиниб, кризотиниб, дазатиниб, регорафениб, руксолитиниб, сорафениб, сунитиниб, вандетаниб, бозутиниб, акситиниб, афатиниб, алисертиб, дабрафениб, дакомитиниб, динациклиб, довитиниб, нинтеданиб, ленватиниб, линифаниб, линситиниб, маситиниб, мотесаниб, нератиниб, орантиниб, понатиниб, радотиниб, типифарниб, тивантиниб, тивозаниб, траметиниб, апатиниб, ибрутиниб, акалабрутиниб, кобиметиниб, федратиниб, бриваниб аланинат, цедираниб, кабозантиниб, икотиниб, ципатиниб, ригосертиб, пимасертиб, бупарлисиб, иделалисиб, мидостаурин, перифозин, XL-647); фотосенсибилизаторы (например, талапорфин, темопорфин, порфимер натрия); цитокины (например, алдеслейкин, интерферон альфа, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, целмолейкин, тасонермин, рекомбинантный интерлейкин-2, опрелвекин, рекомбинантный интерферон бета-1a); вакцины (например, пицибанил, сипулеуцел-Т, витеспен, эмепепимут-S, онкоВАКС, риндопепимут, троВАКС, MGN-1601, MGN-1703); бисантрен, децитабин, митоксантрон, прокарбазин, трабектедин, амсакрин, бросталлицин, милтефозин, ромидепсин, плитидепсин, эрибулин, иксабепилон, фосбретабулин, денилейкин дифтитокс, ибритумомаб тиуксетан, преднимустин, трастузумаб эмтанзин, эстрамустин, гемтузумаб-озогамицин, афлиберцепт, опортузумаб монатокс, цинтредекин бесудокс, эдотреотид, инотузумаб-озогамицин, наптумомаб эстафенатокс, винтафолид, брентуксимаб ведотин, бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб, леналидомид, талидомид, помалидомид, золедроновая кислота, ибандроновая кислота, памидроновая кислота, алитретиноин, третиноин, перетиноин, бексаротен, тамибаротен, имихимод, лентинан, мифамуртид, ромуртид, пэгаспаргаза, пентостатин, эндостатин, сизофиран, висмодегиб, вориностат, энтиностат, панобиностат, целекоксиб, циленгитид, этанидазол, ганетеспиб, идроноксил, инипариб, лонидамин, ниморазол, прокодазол, тасхинимод, телотристат, белиностат, тимальфазин, тирапазамин, тоседостат, трабедерсен, убенимекс, валсподар, гендицин, реолизин, ретаспимицин, требананиб, вирулизин.

В одном варианте настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению для лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой

соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению у субъекта, нуждающегося в таком лечении, для лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляющего собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного выше, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению по данному изобретению для лечения онкологического или гематоонко логического заболевания, которое выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ), у субъекта, нуждающегося в таком лечении. В любом из указанных выше способов лечения, субъект может быть человеком.

Соединения по настоящему изобретению будут вводиться в количестве, эффективном для лечения состояния, о котором идет речь, т.е. в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, по поводу которого проводится лечение, возраста, пола и веса пациента, а также является ли введение данных соединений самостоятельным лечением или оно проводится в комбинации с одним или более дополнительных методов лечения.

Схемы приема лекарственных средств можно регулировать, чтобы обеспечить оптимальный желаемый ответ. Например, может быть введена одна доза, несколько разделенных доз могут быть введены в течение некоторого времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в зависимости от остроты терапевтической ситуации. Особенно полезным является изготовление пероральных композиций в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозирования. Стандартная лекарственная форма при использовании в данном документе, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для пациентов/субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем.

Кроме того, необходимо понимать, что для любого конкретного пациента, конкретные схемы введения должны быть скорректированы через некоторое время согласно индивидуальной потребности и на усмотрение медицинского работника, который осуществляет введение или контролирует введение композиций, и что диапазоны концентрации, приведенные в данном описании, приведены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных композиций. Кроме того, режим дозирования с композициями по данному изобретению может быть основан на различных факторах, включая тип заболевания, возраст, вес, пол, состояния здоровья пациента, тяжесть состояния, путь введения и конкретное используемое соединение по настоящему изобретению. Таким образом, режим дозирования может широко варьироваться, но может определяться регулярно с помощью стандартных методов. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает индивидуальное

повышение дозы, которое определяется квалифицированным специалистом. Определение необходимой дозы и режимы хорошо известны в соответствующей области техники и будут понятны специалисту в данной области после ознакомления с идеями, раскрытыми в данном документе.

Как правило, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне 0,02-5000 мг в день или приблизительно от 1-1500 мг в день.

При улучшении состояния пациента вводится поддерживающая доза, если это необходимо. Впоследствии, дозировка или частота введения, или то и другое могут быть уменьшены, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором поддерживается облегченное состояние болезни, нарушения или состояния. Пациентам может, однако, потребоваться периодическое лечение в течение долгого времени при любом рецидиве симптомов.

Вышеизложенный спектр является только предположительным, поскольку количество переменных в отношении индивидуального режима лечения велико, и значительные отклонения от этих рекомендованных значений являются весьма обычными. Эти дозировки могут быть изменены в зависимости от множества переменных, не ограниченных активностью применяемого соединения, болезни или состояния, подвергаемого лечению, способа введения, потребности индивидуального субъекта, тяжести болезни или состояния, подвергаемого лечению, и мнения лечащего врача.

Все публикации, патенты и патентные заявки, указанные в этой спецификации включены в данный документ путем отсылки. Хотя вышеупомянутое изобретение было довольно подробно описано путем иллюстрации и примера в целях исключения двусмысленного толкования, специалистам в данной области на основе идей, раскрытых в данном изобретении, будет вполне понятно, что могут быть внесены определенные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема прилагаемых вариантов осуществления изобретения.

Для наилучшего понимания изобретения приводятся следующие примеры. Эти примеры приведены только в иллюстративных целях и не должны толковаться как ограничивающие сферу применения изобретения в любой форме.

Сокращения, используемые в настоящем описании, включая приведенные в иллюстративных схемах и последующих примерах хорошо известны среднему специалисту. Некоторые из сокращений используют как следующие:

диметилсульфоксид - ДМСО

(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-динафталин - BINAP

N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид - EDC×HCl

1-гидроксибензотриазол гидрат - HOBt

N,N-диметилформамид - ДМФА

тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) - $Pd(PPh_3)_4$

тетрагидрофуран - ТГФ

Тетраметилэтилендиамин - TMEDA

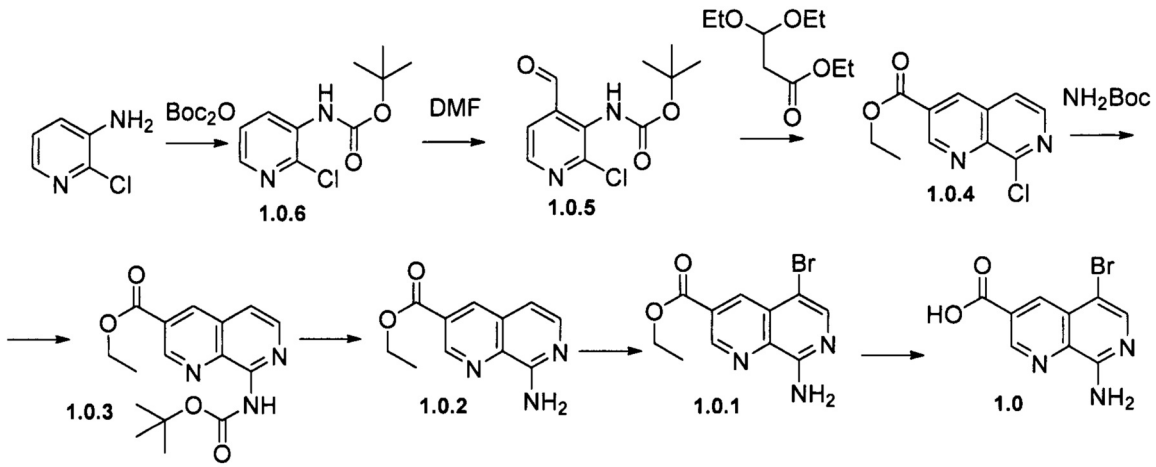
Бис(триметилсилил)амид натрия - NaHMDS

[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид комплекс с дихлорметаном - $PddppfCl_2$×DCM.

4-диметиламинопиридин - DMAP

Примеры

Пример 1. Способ получения соединения 1.0.



Стадия 1. К 43 мл 2М раствора NaHMDS (86 ммоль) в ТГФ при -10°С под током азота внесли по каплям раствор 3-амино-2-хлорпиридина (5.00 г, 39 ммоль) в 50 мл ТГФ. Реакционную смесь выдержали при 0°С в течение 10 мин, затем добавили по каплям раствор ди-трет-бутилдикарбоната (8.91 г, 41 ммоль) в 20 мл ТГФ с такой скоростью, чтобы температура не превышала 8°С. Через 30 мин добавили 150 мл 1М водного раствора HCl и 50 мл этилацетата. Органический слой промыли водой и сконцентрировали в вакууме. Продукт 1.0.6 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-дихлорметан-этилацетат (8:2:0.5) в виде светло-желтого порошка. Выход: 8.10 г (91%).

Стадия 2. К раствору 1.0.6 (3.00 г, 13 ммоль) в 50 мл ТГФ под током азота добавили 4.33 мл TMEDA (29 ммоль), охладили до -78°С и внесли по каплям 11.5 мл 2.5 М раствора бутиллития (29 ммоль) в гексане. По окончании добавления выдержали реакционную смесь при -70°С в течение 40 мин и 20 мин при -20°С. После повторного охлаждения до -78°С добавили по каплям ДМФА (2.03 мл, 26 ммоль). После выдерживания реакционной смеси в течение 1 ч при -70°С нагрели ее до -20°С и добавили 50 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl. К полученной смеси добавили 20 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой отделили, промыли водой и сконцентрировали в вакууме. Продукт 1.0.5 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (8:2) в виде желтого масла. Выход: 2.86 г (85%).

Стадия 3. К раствору соединения 1.0.5 (1.00 г, 3.86 моль) в 10 мл хлороформа добавили этил-3,3-диэтоксипропионат (1.14 мл, 5.79 моль) и трифторуксусную кислоту (3.54 мл, 46 ммоль) и кипятили в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры отогнали растворители при пониженном давлении. Затем кипятили в 5 мл хлористого тионила в течение 1 ч. К сконцентрированной реакционной смеси добавили насыщенный раствор $NaHCO_3$ до pH 9 и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединили, растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт 1.0.4 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (8:2) в виде светло-желтого порошка. Выход: 502 мг (55%).

Стадия 4. К раствору соединения 1.0.4 (2.16 г, 9.06 моль) в 30 мл 1,4-диоксана добавили Cs_2CO_3 (5.97 г, 18.1 моль), BINAP (570 мг, 0.10 экв.), ацетат палладия(II) (103 мг, 0.05 экв.), 1.2 мл 1М раствора трет-бутилкарбамата (13.6 моль, 1.50 экв.) и нагревали при 100°С в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через слой цеолита. Растворители отогнали в вакууме, остаток растворили в дихлорметане и промыли водой и сконцентрировали в вакууме. Продукт

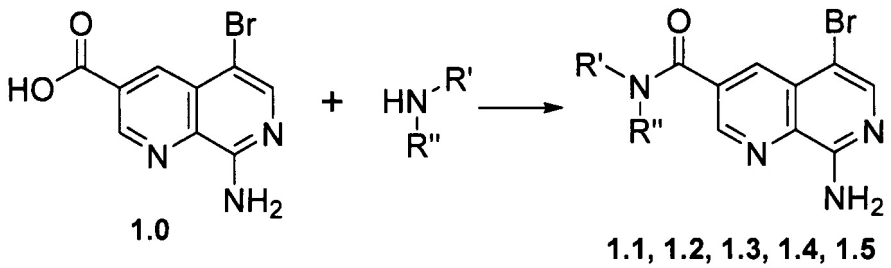
1.0.3 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-этилацетат (96:4). Выход: 2.73 г (95%).

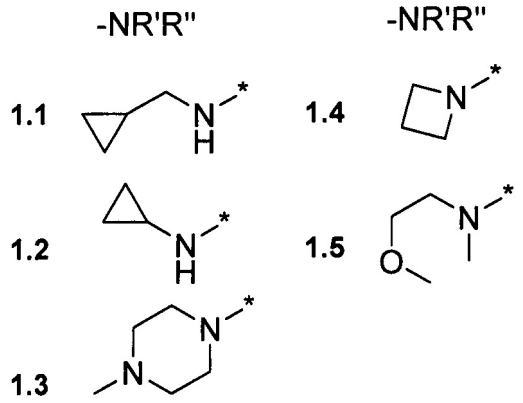
Стадия 5. Соединение 1.0.3 (2.80 г, 7.50 моль) растворили в дихлорметане и добавили 18 мл раствора HCl в 1,4-диоксане. Через 2 ч растворители отогнали при пониженном давлении, к остатку добавили насыщенный раствор $NaHCO_3$. Выпавший осадок отфильтровали и промыли смесью гексан-этилацетат (1:1), получив продукт 1.0.2 в виде белого порошка. Выход: 1.60 г (98%).

Стадия 6. К суспензии соединения 1.0.2 (1.60 г, 7.37 моль) в 15 мл ДМФА добавили N-бромсукцинимид (1.38 г, 7.73 моль) и перемешивали при комнатной температуре 1 ч. К полученному раствору добавили 100 мл воды и 5 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Отфильтровали выпавший осадок продукта 1.0.1. Выход: 1.95 г (89%).

Стадия 7. К раствору соединения 1.0.1 (1.00 г, 3.34 ммоль, 1.00 экв.) в 7 мл ТГФ добавили раствор $LiOH \times H_2O$ (156 мг, 3.68 ммоль, 1.1 экв.) в 7 мл воды. Через один час перемешивания при комнатной температуре отогнали ТГФ при пониженном давлении, pH раствора довели до 4 с помощью 1M раствора HCl, отфильтровали выпавший осадок продукта 1.0 коричневого цвета, промыли его водой и сушили при нагревании и пониженном давлении. Выход: 870 мг (97%).

Пример 2. Способ получения соединений 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5.

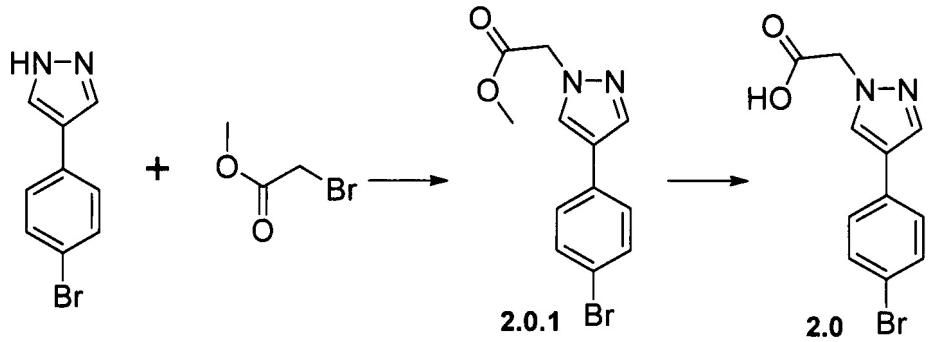




К суспензии соединения 1.0 (200 мг, 0.739 ммоль), циклопропанметиламина (128 мкл, 1.48 ммоль), HOBt (170 мг, 1.11 ммоль) и триэтиламин (206 мкл, 1.48 ммоль) в 3 мл ДМФА при охлаждении водяной баней порциями добавили EDC×HCl (212 мг, 1.11 ммоль). Через 15 ч отогнали растворитель при пониженном давлении. Продукт 1.1 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-дихлорметан-метанол (5:4:1). Выход: 178 мг (75%).

Аналогично из соответствующих исходных соединений были получены соединения 1.2, 1.3, 1.4 и 1.5.

Пример 3. Способ получения соединения 2.0.

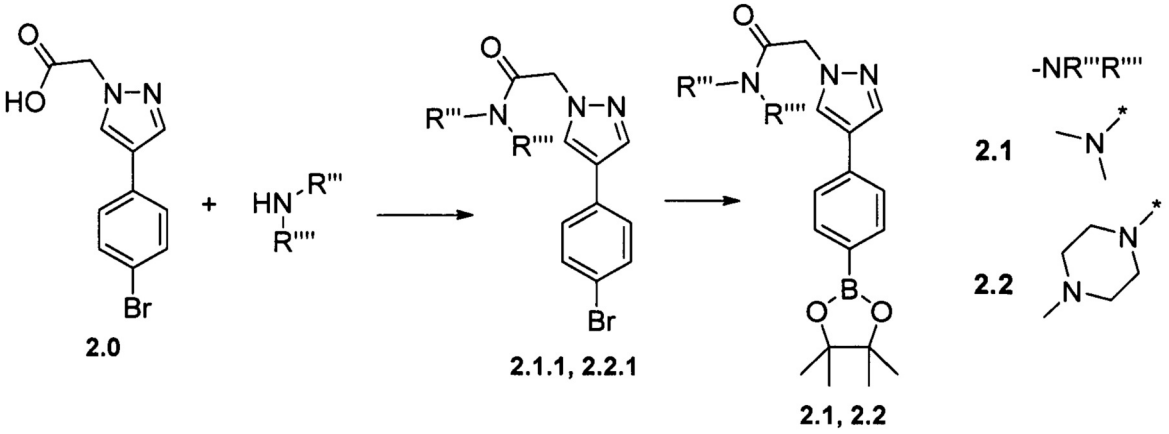


Стадия 1. 4-(4-Бромфенил)пиразол (500 мг, 2.23 ммоль) и метил 2-бромацетат (340 мг, 2.23 ммоль) смешали в сухом ацетоне и дегазировали. Затем к реакционной смеси добавили измельченный безводный K_2CO_3 и кипятили при перемешивании в течении 8 часов. Реакционную массу отфильтровали, пропустили через силикагель, сконцентрировали в вакууме и перекристаллизовали из смеси гексан-дихлорметан (1:1). Получили продукт 2.0.1 в виде порошка желтого цвета. Выход: 480 мг (73%).

Стадия 2. Эфир 2.0.1 (1.07 г, 3.63 ммоль) и $LiOH \times H_2O$ (225 мг, 5.37 ммоль) в смеси ТГФ-вода перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь обработали метил-трет-бутиловым эфиром, водный слой подкислили до pH = 1.5, выпавший белый осадок продукта 2.0 отфильтровали и сушили на воздухе. Выход: 720 мг (80%).

Пример 4. Способ получения соединений 2.1 и 2.2.

Стадия 1. Смесь кислоты 2.0 (720 мг, 2.56 ммоль), гидрохлорида диметиламина (250 мг, 3.07 ммоль), EDC×HCl (589 мг, 3.07 ммоль), DMAP (78 мг, 0.64 ммоль) и триэтиламина (357 мкл, 2.56 ммоль) в дихлорметане в атмосфере азота перемешивали в течение 2 ч. Далее реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении и выделили продукт 2.1.1 в виде порошка белого цвета при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси дихлорметан-метанол (9:1) в качестве элюента. Выход: 420 мг (53%).



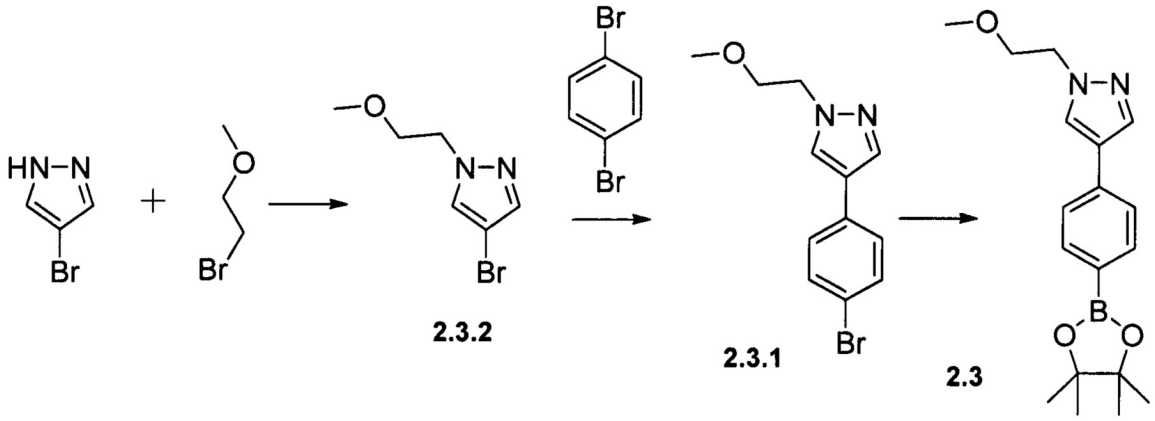
Аналогично из соответствующих исходных соединений было получено соединение 2.2.1.

Стадия 2. Смесь соединения 2.1.1 (680 мг, 2.19 ммоль), бис-пинаколдиборана (690 мг, 2.64 ммоль) и безводного ацетата калия (650 мг, 6.59 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем к смеси добавили $PddppfCl_2 \times DCM$ (90 мг, 0,01 ммоль) и кипятили при перемешивании в атмосфере азота в течение 12 ч. Затем реакционную смесь отфильтровали через целит и сконцентрировали в вакууме. Промыли

водой и экстрагировали хлористым метиленом. Продукт 2.1 был выделен с помощью колоночной хроматографии с использованием смеси этилацетат-метанол (9:1). Выход: 350 мг (45%).

Аналогично из соответствующих исходных соединений было получено соединение 2.2.

Пример 5. Способ получения соединения 2.3.

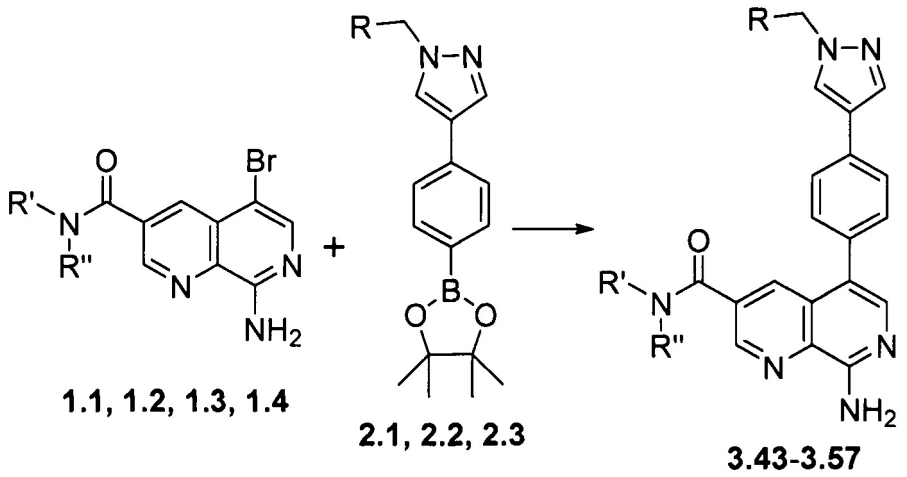


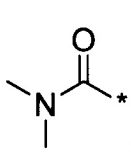
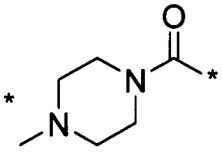
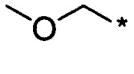
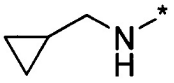
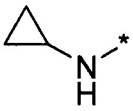
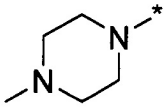
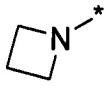
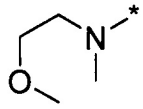
Стадия 1. 3-Бром-1Н-пиразол (5.00 г, 33.7 ммоль) растворили в 25 мл этанола, добавили 1-бром-2-метоксиэтан (4.71 мл, 50.5 ммоль) и КОН (2.86 г 50.5 ммоль). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 6 ч. Затем реакционную смесь сконцентрировали в вакууме, обработали водой и выделили продукт 2.3.2 с помощью экстракции в виде желтого масла. Выход 6.23 г (90%).

Стадия 2. Через смесь бромпиразола 2.3.2 (6.19 г, 29.9 ммоль), бис-пинаколдиборана (9.11 г, 35.8 ммоль) и безводного ацетата калия (8.80 г, 89.7. ммоль) в 50 мл 1,4-диоксана пропускали азот в течение 15 мин. Затем к смеси добавили $PddppfCl_2$×DCM (1.26 г, 1.49 ммоль) и кипятили при перемешивании в атмосфере азота в течение 5 ч. Далее добавили 1,4-дибромбензол (14.1 г, 59.8 ммоль), раствор Cs_2CO_3 (19.5 г, 59.8 ммоль) в 50 мл воды и дегазировали реакционную смесь азотом в течение 15 мин. К реакционной массе добавили $Pd(PPh_3)_4$ (1.73 г, 15.9 ммоль) и кипятили при перемешивании в атмосфере азота в течение 4 ч. Затем реакционную смесь отфильтровали через целит, сконцентрировали при пониженном давлении, обработали водой, экстрагировали этилацетатом и выделили бромфенилпиразол 2.3.1 с помощью колоночной хроматографии с использованием элюента гексан-этилацетат (1:1). Выход 3.11 г (38%).

Стадия 3. Соединение 2.3 было получено аналогично соединению 2.1 (пример 4, стадия 2).

Пример 5. Способ получения соединений 3.43, 3.44, 3.45, 3.46, 3.47, 3.48, 3.49, 3.50, 3.51, 3.52, 3.53, 3.54, 3.55, 3.56, 3.57.

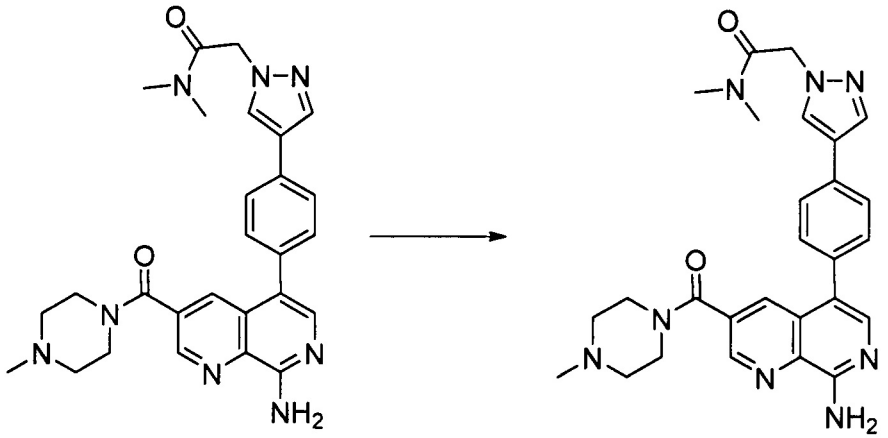


-NR'R" \ R			
	3.43	3.44	3.45
	3.46	3.47	3.48
	3.49	3.50	3.51
	3.52	3.53	3.54
	3.55	3.56	3.57

Раствор соединения 1.1 (200 мг, 0.623 ммоль), соединения 2.1 (355 мг, 0.747 ммоль) и $NaHCO_3$ (157 мг, 1.87 ммоль) в смеси 10 мл 1,4-диоксана и 5 мл воды дегазировали током азота, после чего внесли $Pd(PPh_3)_4$ (72 мг, 0.1 экв.). Затем реакционную массу грели при температуре 90°C в течение 5 ч, после чего отогнали летучие компоненты при пониженном давлении. Остаток растворили в этилацетате, промыли водой и сконцентрировали в вакууме. Продукт выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-этилацетат-метанол (4:6:1). Соединение 3.43 было дополнительно очищено с помощью препаративной хроматографии. Выход 150 мг (51%).

Аналогично были получены соединения 3.44, 3.45, 3.46, 3.47, 3.48, 3.49, 3.50, 3.51, 3.52, 3.53, 3.54, 3.55, 3.56 и 3.57.

Пример 6. Способ получения соединения 3.49×2HCl.



3.49 3.49*2HCl

К раствору соединения 3.49 (15 мг, 0.030 ммоль) в смеси дихлорметан-метанол (10:1) под током азота добавили по каплям 0.4 М раствор HCl в диэтиловом эфире (188 мкл, 0.075 ммоль, 2.5 экв.). Отогнали летучие компоненты при пониженном давлении, полученный твердый остаток растирали с диэтиловым эфиром. Отфильтровали осадок желтого цвета, промыли два раза эфиром, сушили в вакууме. Выход: 16 мг (100%).

Пример 7. Анализ полученных соединений.

Чистота и строение полученных соединений была подтверждена методом хромато-масс-спектрометрии LC/MS и спектроскопии ^{1}H ЯМР (Табл. 1).

Таблица 1. Физико-химические данные кандидатов

Номер соединения	**ESI-MS. $[M+H]^+$**	**ЯМР ^{1}H (400 MHz, ДМСО-$d6$), δ, мд**
3.43	470.2	9.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.12–0.96 (m, 1H), 0.49–0.38 (m, 2H), 0.31–0.14 (m, 2H).

3.44	263.2 $[M+2H]^{2+}/2$, 525.3	9.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.08–8.94 (m, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.56–3.42 (m, 4H), 3.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.43–2.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.11–1.00 (m, 1H), 0.50–0.38 (m, 2H), 0.29–0.17 (m, 2H).
3.45	443.2	9.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.31 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.12–0.97 (m, 1H), 0.48–0.40 (m, 2H), 0.29–0.17 (m, 2H).
3.46	456.2	9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21–8.07 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.94–2.83 (m, 4H), 0.77–0.68 (m, 2H), 0.63–0.54 (m, 2H).
3.47	256.2 $[M+2H]^{2+}/2$, 511.2	9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.55–3.47 (m, 4H), 2.90–2.84 (m, 1H), 2.39–2.27 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 0.75–0.69 (m, 2H), 0.62–0.56 (m, 2H).
3.48	429.2	9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J =

		8.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.31 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.88–2.85 (m, 1H), 0.76–0.68 (m, 2H), 0.65–0.56 (m, 2H).
3.49	250.2 $[M+2H]^{2+}/2$, 499.3	8.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.74–3.51 (m, 2H), 3.51–3.30 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.41–2.20 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).
3.49×2HCl	250.2 $[M+2H]^{2+}/2$, 499.3	11.42 (br s, 1H), 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.61–4.45 (m, 1H), 3.82–3.22 (m, 8H), 3.20–2.99 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).
3.50	185.5 $[M+3H]^{3+}/3$, 277.8 $[M+2H]^{2+}/2$, 554.3	8.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.70–3.35 (m, 8H), 2.41–2.24 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
3.51	236.6 $[M+2H]^{2+}/2$, 472.1	8.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.71–3.58 (m, 2H), 3.46–3.30 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.42–2.30 (m, 2H), 2.30–2.18 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).
3.52	456.2	9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 5.16 (s, 2H),

		4.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.35–2.25 (m, 2H).
3.53	256.2 $[M+2H]^{2+}/2$, 511.2	8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.59–3.42 (m, 4H), 2.41–2.25 (m, 6H), 2.22 (s, 3H).
3.54	429.1	8.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.37–4.27 (m, 4H), 4.08 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.33–2.25 (m, 2H).
3.55	488.3	8.87–8.77 (m, 1H), 8.17–8.06 (m, 2H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.13 (br s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.68–3.54 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.29–3.26 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.07–3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).
3.56	272.3 $[M+2H]^{2+}/2$, 543.3	8.85–8.76 (m, 1H), 8.20–8.08 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.14 (br s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.67–3.56 (m, 1H), 3.56–3.45 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.30–3.24 (m, 1H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.40–2.26 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).
3.57	461.3	8.85–8.76 (m, 1H), 8.22 (s, 1H) 8.15–8.06 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.49–7.40 (m, 2H), 7.13 (br s, 2H), 4.30 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.67–3.53 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.29–3.26 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.09–3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 3H).

Пример 8. Определение стабильности соединений в плазме крови человека.

Анализ стабильности соединений в плазме крови проводили на пулированной плазме крови человека, взятой у десяти здоровых доноров. Исходный раствор кандидата (10

мМ в ДМСО) разводили пулированной плазмой крови до концентрации 10 мкМ (испытуемый раствор). Испытуемый раствор выдерживали в твердотельном термостате 4 часа при температуре 37°С. Методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Agilentl200 (Agilent, США) определяли площади пиков соединений в испытуемых образцах, соответствующие начальному времени испытания (до выдерживания) и конечному времени испытания (после выдерживании в твердотельном термостате 4 часа при температуре 37°С) с предварительным осаждением белков ацетонитрилом. Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Определяли количество вещества в образце в % после термостатирования.

Оценивали стабильность соединений. Соединения, описанные в настоящем документе, имеют значения химической стабильности более 90%, т.е. являются химически стабильными в плазме крови человека (Таблица 2).

Таблица 2. Результаты теста на определение стабильности соединений в плазме крови человека. Данные представлены в виде средних значений стабильности соединений (%), полученных в нескольких постановках.

Номер соединения	**Химическая стабильность в плазме крови человека**
	4 ч, %
3.43	100.0
3.44	100.0
3.45	91.2
3.46	96.5
3.47	96.5
3.48	98.4
3.49	100.0
3.51	100.0
3.52	100.0
3.53	100.0
3.54	94.6

Пример 9. Определение ферментативной стабильности.

Анализ ферментативной стабильности соединений, описанных в настоящем изобретении, позволил оценить их устойчивость к действию ферментов I фазы биотрансформации.

Скорость ферментативного разложения соединения определяли путем выдерживания в твердотельном термостате при температуре 37°С реакционной смеси, содержащей 0.5 мг/мл пулированных микросом печени человека (XenoTech, США, cat. #H2620), 10 мкМ соединения, 2 мМ β-никотинамидадениндинуклеотида (Carbosynth, UK, cat. #NN10871) и 4 мМ хлорида магния в 0.1 М натрий-фосфатном буфере (pH 7.4). Реакцию

останавливали ацетонитрилом из расчета 100 мкл ацетонитрила на 100 мкл реакционной смеси. После остановки реакции образцы центрифугировали 10 минут при 10000 об/мин. Надосадочную жидкость анализировали хроматографическим методом с использованием хроматографа Agilent 1200 (Agilent, США). Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Строили график зависимости логарифма площади пика вещества от времени. Зависимый коэффициент этой прямой соответствовал константе элиминирования k, на основе которой рассчитывали период полураспада препарата $T_{1/2}$ и скорость разложения CL_{int}:

Elimination rate constant (k)=(-gradient)

$$\text{Half life } (t_{1/2})\,(\text{min}) = \frac{0.693}{k}$$

$$V\,(\mu L/mg) = \frac{\text{volume of incubation } (\mu L)}{\text{protein in the incubation } (mg)}$$

$$\text{Intrinsic Clearance } (CL_{int})\,(\mu L/\text{min}\cdot mg \text{ protein}) = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

На основе полученных данных делали вывод о ферментативной стабильности кандидатов в микросомах печени человека. Соединения по настоящему изобретению показали достаточную устойчивость к действию ферментов I фазы биотрансформации и имели скорость ферментативного разложения CL_{int} менее 47 мкл/мин/мг. Результаты приведены в Таблице 3.

Анализ ферментативной стабильности соединений, описанных в настоящем изобретении, позволил оценить их устойчивость к действию ферментов II фазы биотрансформации.

Скорость ферментативного разложения соединения определяли путем выдерживания в твердотельном термостате при температуре 37°C реакционной смеси, содержащей 0,5 мг/мл пулированных S9 фракций печени человека (XenoTech, США, cat# H0610), 10 мкМ соединения, 2 мМ β-никотинамидадениндинуклеотида (Carbosynth,UK, cat#NN 10871) и 4 мМ хлорида магния в 0,1 М натрий-фосфатном буфере pH = 7,4. Реакцию останавливали ацетонитрилом из расчета 100 мкл ацетонитрила на 100 мкл реакционной смеси. После остановки реакции образцы центрифугировали 10 минут при 10000 об/мин. Надосадочную жидкость анализировали хроматографическим методом с использованием хроматографа Agilent 1200 (Agilent, США). Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Строили график зависимости логарифма площади пика вещества от времени. Зависимый коэффициент этой прямой соответствовал константе элиминирования k, на основе которой рассчитывали период полураспада препарата T1/2 и скорость разложения CLint:

Elimination rote constant (k)=(-gradient)

$$\text{Half life } (t_{1/2})\,(\text{min}) = \frac{0.693}{k}$$

$$V\,(\mu L/mg) = \frac{\text{volume of incubation } (\mu L)}{\text{protein in the incubation } (mg)}$$

$$\text{Intrinsic Clearance } (CL_{int})\,(\mu L/min/mg \text{ protein}) = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

На основе полученных данных делали вывод о ферментативной стабильности кандидатов в S9 фракциях печени человека. Соединения показали достаточную устойчивость к действию ферментов печени и имели скорость ферментативного разложения Clint менее 24 мкл/мин/мг. Результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты теста на определение ферментативной стабильности соединений. Данные представлены в виде средних значений стабильности соединений (CL_{int}, мкл/мин/мг), полученных в нескольких постановках.

Номер соединения	**Ферментативная стабильность**	
	S9 фракция печени	**Микросомы печени человека**
	CL_{int}, мкл/мин/мг	
3.45	1.1	39.6
3.46	0.5	2.6
3.47	1.5	5.6
3.48	2.5	18.0
3.49	1.4	7.0
3.52	2.4	7.0
3.53	7.1	7.8

Пример 10. Определение проницаемости соединений через монослой клеток Caco-2.

Анализ проницаемости через монослой клеток Caco-2 позволяет оценить способность веществ проникать через биологические мембраны как посредством активного, так и пассивного транспорта.

Клетки кишечного эпителия Caco-2 культивировали во вставках с фильтрами (с порами 0.4 мкм, BD Falcon with High Density) в течение 21 дня, после чего проверяли целостность монослоя с помощью красителя Lucifer Yellow (Sigma-Aldrich, США) по стандартному протоколу. При постановке переноса А→В (перенос «просвет кишечника»-«кровоток»), растворы исследуемых веществ вносили в буфере pH 6.5 (HBSS, 10 мМ HEPES, 15 мМ р-р Глюкозы) в концентрации 10 мкМ в верхнюю камеру; нижнюю камеру при этом заполняли буфером с pH 7.4 (HBSS, 10 мМ HEPES, 15 мМ р-р Глюкозы, 1% BSA). При постановке переноса В→А (перенос «кровоток»-«просвет кишечника»), верхнюю камеру заполняли буфером pH 6.5, а растворы исследуемых веществ вносили в буфере pH 7.4 в концентрации 10 мкМ в нижнюю камеру. В качестве контроля использовали пропранолол, как вещество высокой проницаемости.

После инкубации в течение 2 часов при 37°С в атмосфере с 5% CO_2, определяли количества исследуемых веществ в верхних и нижних камерах методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Agilent 1200 (Agilent, США) с предварительным осаждением белков ацетонитрилом. Хроматографический анализ проводили в

градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. На хроматограммах определяли площади пиков, соответствующие соединениям. На основе значений площади пиков соединения в калибровочных стандартах, определяли концентрацию соединения в исходном растворе и в образцах из лунок верхней и нижней камер.

Проницаемость через слой клеток Papp рассчитывали по формуле:

$P_{app} = (C_{a(t)} * Va)/ (C_{d(0)} * t * Area)$, где

P_{app} - эффективная константа проницаемости, м/с

V - объем раствора (в тесте А→В - 0,8 мл, в тесте В→А - 0.2 мл), мл

Area - площадь поверхности мембраны (0.33 $см^2$), $см^2$

t - время выдерживания (7200 сек), сек

$C_{d(0)}$ - концентрация исходного раствора, мкМ

$C_{a(t)}$ - концентрация раствора после 2 часов (в тесте А→В - концентрация в образце из лунки нижней камеры; в тесте В→А - концентрация в образце из лунки верхней камеры), мкМ

Коэффициент эффлюкса показал способность клеток элиминировать вещество из кровотока. Значение рассчитывали по формуле:

$efflux = P_{appB-A}/ P_{appA-B}$, где

$P_{app\ A-B}$ - значение проницаемости прямого анализа А→В

$P_{app\ B-A}$ - значение проницаемости обратного анализа В→А

Соединения по настоящему изобретению показали высокую скорость прямого транспорта, при этом значения эффлюкса не превышали 2. Полученный результат позволяет сделать вывод, что транспортер Pgp не накладывает ограничения на биодоступность веществ. Результаты приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Результаты определения проницаемости соединений через монослой клеток Caco-2. Данные представлены в виде средних значений прямого транспорта (А→В, Paap 10^{-6} см/с) и эффлюкса (Efflux) соединений, полученных в нескольких постановках.

Номер соединения	А→В	Efflux
	Papp 10^{-6} см/с	
3.43	15.68	1.89
3.45	34.48	0.37
3.48	36.19	0.64
3.51	26.23	1.88
3.52	18.74	1.66
3.54	42.78	0.55

Пример 11. Аффинность соединений к рекомбинантному белку CDK8 в комплексе с Cyclin C in vitro.

Способность соединений, описанных в настоящем патенте, связываться с белком CDK8 определяли с помощью методики LanthaScreen (ThermoFisher). Детектировался

сигнал FRET, пропорциональный количеству связанного с CDK8 флуоресцентно меченного лиганда (Tracer 236), который конкурирует с ингибитором за сайт связывания с АТФ. Измерения проводили в реакционном объеме 15 мкл с использованием 384-луночного планшета (Corning, #CLS4513). Фермент CDK8/Cyclin C (ThermoFisher, #PR7261B) смешивали с антителами Anti-His-tag-Biotin (ThermoFisher, #PV6090), Streptavidin-Eu (ThermoFisher, #PV6025) и добавляли полученную смесь в лунки планшета по 5 мкл. Конечные концентрации веществ составляли: CDK8/Cyclin C - 5 nM, Streptavidin-Eu - 3 nM, Anti-His-tag-Biotin - 3 nM. В качестве контрольного ингибитора использовали стауроспорин, в качестве бланка использовали 0.1% раствор диметилсульфоксида (ДМСО) в реакционном буфере, содержащем 250 mM HEPES (pH 7.5), 50 mM MgCl2, 5 mM EGTA, и 0.05% Brij-35.

Исследуемые ингибиторы и контроли добавлялись в соответствующие лунки по 5 мкл. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. По истечению инкубации, в лунки добавляли по 5 мкл раствора трейсера (Alexa Fluor-647 (Kinase Tracer 236, ThermoFisher, #PV5592)). Конечная концентрация трейсера составляла 10 нМ. В качестве отрицательного контроля вместо раствора трейсера использовали реакционный буфер. Инкубировали планшет в течение 40 минут при 25°C, затем измеряли TR-FRET сигнал, согласно рекомендациям производителя, на планшетном ридере SPARK20 (Tecan, Швейцария) и пересчитывали на количество связанного с киназой трейсера. Величину IC_{50} определяли с использованием программы SparkControl Magellan 1.2 (Tecan, Швейцария), аппроксимируя экспериментальные точки по четырехпараметрической модели с оптимизацией по Левенбергу-Маркарту (Таблица 5).

Таблица 5. Результаты биохимического теста на связывание соединений с белком CDK8/Cyclin C. Данные представлены в виде средних значений IC_{50}, полученных в нескольких постановках.

Номер соединения	CDK8/Cyclin C IC_{50}, нМ
3.43	0.88
3.44	1.40
3.45	1.63
3.46	1.11
3.47	1.10
3.48	1.10
3.49	1.85
3.49×2HCl	1.64
3.50	2.03
3.51	1.44
3.52	0.96
3.53	1.01
3.54	1.27
3.55	1.24
3.56	1.07
3.57	2.27

Пример 12. Антипролиферативная активность в отношении CDK8-чувствительных клеточных линий in vitro.

Антипролиферативную активность ингибиторов CDK8 по настоящему изобретению измеряли в клеточном тесте на перевиваемых культурах клеток MV4-11 (бифенотипический миеломоноцитарный лейкоз, ATCC® CRL-9591™), KG-1 (острый миелогенный лейкоз, ATCC® CCL-246™) с помощью прижизненного красителя AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100). Клетки выращивали в среде RPMI-1640 (ПанЭко, #С330п) с добавлением 10% FBS (Gibco, #16140-071), промывали и повторно высевали на питательную среду с 10% FBS (Gibco, #16140-071) в 96-луночные культуральные планшеты (Corning, #3599) в количестве ≈ 10×10^3 клеток в 100 мкл среды на лунку. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО и разбавляли средой с 10% FBS (Gibco, #16140-071) до конечной концентрации в пределах от 0 до 100 мкМ. Разбавленные соединения в объеме 50 мкл затем добавляли в каждую лунку (конечная концентрация ДМСО составляла не более 1%) и инкубировали при 37°С в инкубаторе с 5% CO_2 в

течение 120 ч. По окончании инкубации добавляли в лунки по 15 мкл реагента AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100), перемешивали содержимое планшетов на орбитальном шейкере (Biosan, Латвия), затем дополнительно инкубировали от 3 до 5 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO_2. Детектировали количество живых клеток на микропланшетном спектрофотометре (Tecan Infinite M200Pro, Швейцария), измеряя флуоресцентный сигнал при длине волны возбуждения (λEx) 540 нм и длине волны испускания (λEm) 590 нм.

Величину IC_{50} определяли с использованием программы Magellan 7.2 (Tecan, Швейцария), аппроксимируя экспериментальные точки по четырехпараметрической модели с оптимизацией по Левенбергу-Маркарту (Таблица 6).

Величину CC_{50} определяли в тесте на цитотоксичность. Исследования проводили на клетках HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома, ATCC® HB-8065™). Клетки рассевали в 96-луночные планшеты (Corning, #3599) в концентрации ≈ 20×10^3 клеток в 100 мкл среды на лунку и инкубировали в течение 72 ч с внесенными соединениями в диапазоне концентраций от 200 до 0.78 мкМ. Жизнеспособность клеток оценивали по методу, описанному выше. Результаты приведены в Таблице 6.

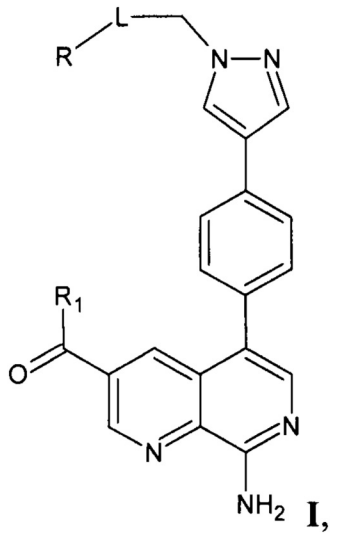
Таблица 6. Результаты специфической активности соединений в клеточном антипролиферативном тесте на целевых клеточных линиях MV-4-11, KG-1 и результаты общей токсичности на клеточной линии HepG2. Данные

представлены в виде средних значений IC_{50}, полученных в нескольких постановках.

Номер соединения	MV-4-11	KG-1	HepG2
	IC_{50}, нМ	IC_{50}, нМ	CC_{50}, мкМ
3.43	0.5	0.2	68.1
3.44	0.7	0.7	65.3
3.45	3.4	0.1	17.4
3.46	0.7	1.1	> 100
3.47	1.1	3.3	> 100
3.48	3.9	2.7	31.8
3.49	2.8	12.9	> 100
3.49×2HCl	-	16	> 100
3.50	3.8	26.6	> 100
3.51	16.9	12.9	> 100
3.52	0.9	1.2	> 100
3.53	1.3	2.4	≈ 90
3.54	15.8	12.2	≈ 90
3.55	–	6.5	> 100
3.56	–	13.8	> 100
3.57	–	17.1	≈ 90

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I,

или его фармацевтически приемлемая соль,

где L представляет собой -$[CH_2]_{0-3}$-, -$[CH_2]_{0-2}$-C(O)-, -C(O)-$[CH_2]_{0-2}$-;

R представляет собой -NR^4R^5, -OR^6;

R^1 представляет собой- NR^2R^3;

R^2 и R^3 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^8; или

R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, где гетероциклическое кольцо, образованное R^2 и R^3, может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями R^9;

R^4 и R^5 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^{12}, или

R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, где гетероциклическое кольцо, образованное R^4 и R^5, может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями R^{14};

R^6 представляет собой H; C_{1-6} алкил;

R^7 и R^{12} каждый независимо представляет собой H, -OR^{18}, C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из C_{1-6} алкила, галогена;

R^8 представляет собой H, Hal;

R^9 и R^{14} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил;

R^{18} представляет собой H, C_1-C_6 алкил.

2. Соединение по п.1, где L представляет собой -C(O)-, -CH_2-.

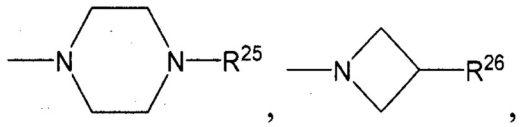
3. Соединение по пп.1, 2, где R^1 представляет собой -NR^2R^3,

где R^2 и R^3 независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R^7; C_{3-7} циклоалкил;

R^7 представляет собой H, $-OR^{18}$, C_{3-7} циклоалкил;

R^{18} представляет собой H, C_1-C_6 алкил, или

где R^1 представляет собой



R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил;

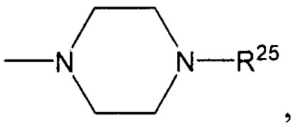
R^{26} представляет собой H, CN, OH, C_{1-4} алкокси.

4. Соединение по пп.1-3, где R представляет собой $-NR^4R^5$, $-OR^6$;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой H; C_{1-6} алкил;

или где R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, где гетероциклическое кольцо, образованное R^4 и R^5, может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями R^{14},

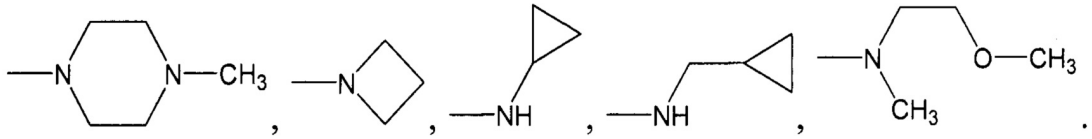
где 4-7-членное гетероциклическое кольцо представляет собой



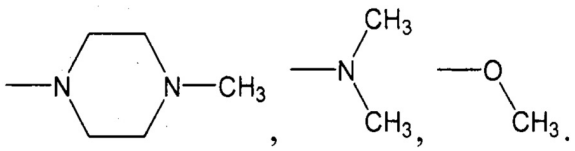
R^{25} представляет собой H, C_{1-6} алкил;

R^{14} представляет собой C_{1-6} алкил.

5. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой



6. Соединение по п.1, где R представляет собой



7. Соединение по пп.1-6, представляющее собой

8-амино-N-(циклопропилметил)-5-(4-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.43);

8-амино-N-(циклопропилметил)-5-(4-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.44);

8-амино-N-(циклопропилметил)-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.45);

8-амино-N-циклопропил-5-(4-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)

фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.46);

8-амино-N-циклопропил-5-(4-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.47);

8-амино-N-циклопропил-5-(4-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.48);

2-(4-(4-(8-амино-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид (3.49);

2-(4-(4-(8-амино-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид дигидрохлорид (3.49×2HCl)

2-(4-(4-(8-амино-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1ил)этан-1-он (3.50);

(8-амино-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (3.51);

2-(4-(4-(8-амино-3-(азетидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид (3.52);

2-(4-(4-(8-амино-3-(азетидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (3.53);

(8-амино-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанон (3.54);

8-амино-5-(4-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.55);

8-амино-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-5-(4-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.56);

(8-амино-N-(2-метоксиэтил)-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (3.57).

8. Способ ингибирования биологической активности циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 у субъекта, заключающийся в контактировании циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 с соединением по любому из пп.1-7.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемую соль, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, и предназначенная для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, где заболевание или нарушение представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание, выбранное из группы, включающей колоректальный рак, меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

10. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, включающий введение в терапевтически эффективном количестве соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.9 субъекту, нуждающемуся в таком лечении, представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание, выбранное из группы, включающей колоректальный рак, меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

11. Применение соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой

соли, или фармацевтической композиции по п.9 для лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание, выбранное из группы, включающей колоректальный рак, меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).