РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2011 104 367** (13) **A**

(51) МПК
C07D 401/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2011104367/04, 06.07.2009**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
08.07.2008 FR 0803863

(43) Дата публикации заявки: **20.08.2012** Бюл. № **23**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **08.02.2011**

(86) Заявка PCT:
FR 2009/051322 (06.07.2009)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2010/004198 (14.01.2010)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

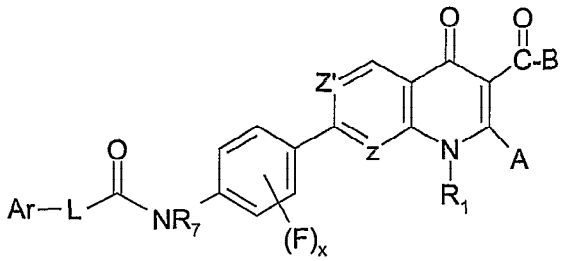
(71) Заявитель(и):
САНОФИ-АВЕНТИС (FR)

(72) Автор(ы):
БЕРНАР Клод (FR),
БУАБУЛЯ Монсиф (FR),
КАЗЕЛЛА Пьер (FR),
ДЮКЛО Оливье (FR),
ЭРБЕР Жан Марк (FR),
ЖЕГАМ Самир (FR),
МАККОРТ Гари (FR)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ЦИТОСТАТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ

(57) Формула изобретения

1. Соединения формулы (I):



(I)

где - R_1 означает:

- (C_3-C_7)циклоалкил или

- (C_1-C_6)алкил, имеющий при необходимости в качестве заместителя группу -NR_aR_b, в которой:

(i) R_a и R_b независимо друг от друга представляют собой атом водорода или (C_1-C_4)алкил или

(ii) R_a и R_b совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкил, при необходимости содержащий в кольце другой гетероатом и имеющий при необходимости заместители;

RU 2011104367 A

RU 2011104367 A

или (iii) R_a представляет собой атом водорода, а R_b означает -C(=O)O(C_1-C_4)алкил;

- A означает -NR_2R_3;

- B означает -NR_4R_5 или -OR_6;

- R_2 и R_3 являются такими, что:

R_2 и R_3 независимо друг от друга представляют собой атом водорода или (C_1-C_6)алкил;

или R_2 представляет собой атом водорода, а R_3 означает (C_1-C_6)алкил, содержащий в качестве заместителей:

- гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители;

- -NR_cR_d, где

(i) R_c и R_d независимо друг от друга представляют собой атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

или (ii) R_c и R_d совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкил, при необходимости содержащий в кольце другой гетероатом и имеющий при необходимости заместители;

- R_4 и R_5 являются такими, что:

R_4 и R_5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода или (C_1-C_4)алкил или совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители;

или R_4 представляет собой атом водорода, а R_5 означает (C_1-C_6)алкил, содержащий в качестве заместителей:

- гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители;

- -NR_eR_f, где

(i) R_e и R_f представляют собой атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

или (ii) R_e и R_f совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкил, при необходимости содержащий в кольце другой гетероатом и имеющий при необходимости заместители;

или (iii) R_e представляет собой атом водорода, а R_f означает -C(=O)O(C_1-C_4)алкил;

- или R_4 представляет собой атом водорода, а R_5 означает одну из следующих групп: -$C(CH_2OH)_3$, -$[(CH_2)_2O]_mCH_2NH_2$ или -$[(CH_2)_3NH]_m$-H, в которых m означает целое число в интервале от 3 до 10;

при условии, что если R_2 представляет собой атом водорода, а R_3 означает (C_1-C_6)алкил, имеющий в качестве заместителя гетероциклоалкил или -NR_cR_d, то R_4 и R_5 идентичны R_2 и R_3 соответственно;

- R_6 означает атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

- Z означает N или CH;

- Z' представляет собой N или CH, если Z означает N, и CH, если Z означает CH;

- x означает целое число в интервале от 0 до 4;

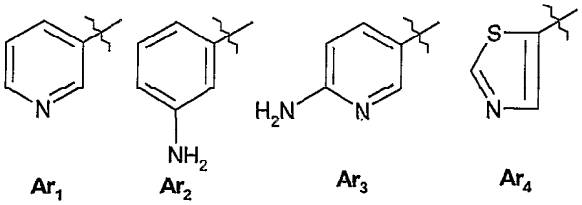
- R_7 означает атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

- L представляет собой -CH=CH-, -CH_2CH_2-, -CH_2CH[NHC(=O)O(C_1-C_4)алкил)] или -$(CH_2)_n$-Y-, где n означает целое число в интервале от 1 до 4, а группа Y (присоединенная к C=O) представляет собой атом кислорода или -NR_8-, где R_8 означает атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

- Ar означает группу, выбранную из:

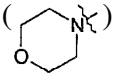
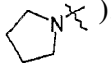
RU 2011104367 A

RU 2011104367 A



Ar1 Ar2 Ar3 Ar4

в виде оснований или кислотно-аддитивных солей, а также в виде гидратов или сольватов.

2. Соединения по п.1, в которых гетероциклоалкил, образованный группами R_a и R_b, представляет собой 4-морфолинил () или пирролидинил ().

3. Соединения по п.1, в которых и R_2, и R_3 представляют собой атомы водорода или R_2 представляет собой атом водорода, а R_3 означает:

- $(C_1\text{-}C_6)$алкил;
- $(C_1\text{-}C_6)$алкил, содержащий в качестве заместителя гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители;
- $(C_1\text{-}C_6)$алкил, имеющий в качестве заместителя $-NR_cR_d$.

4. Соединения по п.3, в которых R_3 означает $(C_1\text{-}C_6)$алкил, имеющий в качестве заместителя 4-пиперидинил или 4-N-алкилпиперидинил или 2-тетрагидрофурил.

5. Соединения по п.3, в которых $-NR_cR_d$ означает 4-морфолинил, пирролидинил, пиперазинил или N-алкилпиперазинил, пиперидинил, 2-метилпирролидинил, 4-гидроксипиперидинил или 4,4'-дифторпиперидинил.

6. Соединения по п.1, в которых и R_4, и R_5 представляют собой атомы водорода или $(C_1\text{-}C_6)$алкилы или R_4 представляет собой атом водорода, а R_5 означает:

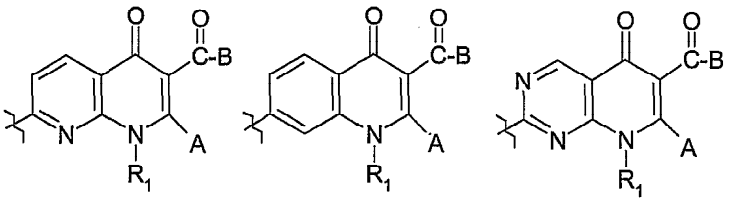
- $(C_1\text{-}C_6)$алкил;
- $(C_1\text{-}C_6)$алкил, содержащий в качестве заместителя гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители;
- $(C_1\text{-}C_6)$алкил, имеющий в качестве заместителя $-NR_eR_f$.

7. Соединения по п.6, в которых R_5 означает $(C_1\text{-}C_6)$алкил, имеющий в качестве заместителя 4-пиперидинил или 4-N-алкилпиперидинил или 2-тетрагидрофурил.

8. Соединения по п.6, в которых $-NR_eR_f$ означает 4-морфолинил, пирролидинил, пиперазинил или N-алкилпиперазинил, пиперидинил, 2-метилпирролидинил, 4-гидроксипиперидинил или 4,4'-дифторпиперидинил.

9. Соединения по п.1, в которых L означает $-CH_2\text{-}NH-$, $-CH_2\text{-}O-$ или $-CH=CH-$.

10. Соединения по п.1, в которых цикл, содержащий Z и Z', представляет собой один из 3 следующих циклов:



C1 C2 C3

11. Соединения по п.1, в которых:

- R_1 означает $(C_1\text{-}C_6)$алкил;
- A означает $-NHR_3$, где R_3 представляет собой атом водорода или $(C_1\text{-}C_4)$алкил;
- B означает $-NR_4R_5$, где R_4 представляет собой атом водорода или $(C_1\text{-}C_6)$алкил, а R_5 означает:

атом водорода;

или $(C_1\text{-}C_6)$алкил, содержащий при необходимости в качестве заместителей:

RU 2011104367 A

RU 2011104367 A

- гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители;

- группу $-NR_eR_f$, имеющую значения, определенные в п.1;

или одну из следующих групп: $-C(CH_2OH)_3$, $-[(CH_2)_2O]_mCH_2NH_2$ или $-[(CH_2)_3NH]_m-H$, в которых m означает целое число в интервале от 3 до 10.

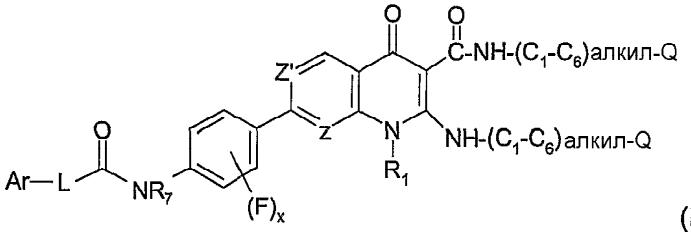
12. Соединения по п.1, в которых:

- R_1 означает (C_1-C_6)алкил, содержащий в качестве заместителя группу $-NR_aR_b$, имеющую значения, определенные в п.1;

- A означает $-NH_2$;

- B означает $-NR_4R_5$, где R_4 представляет собой атом водорода или (C_1-C_6)алкил.

13. Соединения формулы (II):



(II)

где - Ar, L, R_7, Z, Z', x имеют значения, определенные в п.1;

- R_1 означает (C_1-C_6)алкил;

- Q означает гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители, или группу $-NR_cR_d$, имеющую значения, определенные в п.1.

14. Соединения по п.1, в которых:

- Ar представляет собой Ar_1;

- и/или R_7 означает атом водорода;

- и/или L означает CH_2NH;

- и/или Z и Z' означают N и CH соответственно.

15. Соединение, выбранное из приведенного далее перечня:

- метиламид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-{4-[3-(2-пиридин-3-илэтил)уреидо]фенил}-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-этил-7-[3-фтор-4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-7-[4-(3-(6-аминопиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-метил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-((E)-3-пиридин-3-илакрилоиламино)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-(2-диметиламиноэтил)-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- этиловый эфир 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-7-{4-[3-(3-аминобензил)уреидо]фенил}-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-этил-7-[4-(3-метил-3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-4-

RU 2011104367 A

RU 2011104367 A

оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновая кислота;

- диметиламид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-диметиламиноэтил)амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- трет-бутиловый эфир {1-[4-(7-амино-8-этил-6-метилкарбамоил-5-оксо-5,8-дигидро[1,8]нафтиридин-2-ил)фенилкарбамоил]-2-пиридин-3-илэтил}карбаминовой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-тиазол-5-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- пиридин-3-илметиловый эфир [4-(7-амино-8-этил-6-метилкарбамоил-5-оксо-5,8-дигидро[1,8]нафтиридин-2-ил)фенил]карбаминовой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-этил-7-[4-(1-метил-3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- трет-бутиловый эфир [6-((2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбонил)амино)гексил]карбаминовой кислоты;

- метиламид 2-амино-7-{4-[3-(6-аминопиридин-3-илметил)уреидо]фенил}-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-диметиламиноэтил)амид 2-(2-диметиламиноэтиламино)-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- амид 2-амино-1-этил-7-[4-(3-метил-3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- трет-бутиловый эфир (6-{2-амино-3-метилкарбамоил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-4H-[1,8]нафтиридин-1-ил}гексил)карбаминовой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-(6-аминогексил)-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (6-аминогексил)амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 1-этил-2-метиламино-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- 1-{4-[7-амино-8-этил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-5-оксо-5,8-дигидро[1,8]нафтиридин-2-ил]фенил}-3-пиридин-3-илметилмочевина;

- (2-морфолин-4-илэтил)амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-морфолин-4-илэтил)амид 1-этил-2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- [2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этокси)этокси]этокси}этокси)этил]амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-пирролидин-1-илэтил)амид 1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-2-(2-пирролидин-1-илэтиламино)-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-диметиламиноэтил)амид 2-амино-1-(2-диметиламиноэтил)-4-оксо-7-[4-(3-

RU 2011104367 A

RU 2011104367 A

пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-пирролидин-1-илэтил)амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- амид 2-амино-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-7-[4-(3-метил-3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-морфолин-4-илэтил)амид 2-амино-1-этил-7-[4-(3-метил-3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- {3-[3-(3-аминопропиламино)пропиламино]пропил}амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-аминоэтил)амид 2-амино-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-пиперазин-1-илэтил)амид 1-этил-4-оксо-2-(2-пиперазин-1-илэтиламино)-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-пиперазин-1-илэтил)амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (пиперидин-4-илметил)амид 1-этил-4-оксо-2-[(пиперидин-4-илметил)амино]-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-морфолин-4-илэтил)амид 1-этил-7-[4-(3-метил-3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- [2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амид 1-этил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино]-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 2-амино-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-пиперазин-1-илэтил)амид 2-амино-1-этил-7-[4-(3-метил-3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-4-оксо-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- [2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-аминоэтил)амид 2-(2-аминоэтиламино)-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (пиперидин-4-илметил)амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- амид 2-амино-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- метиламид 7-амино-8-этил-5-оксо-2-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-5,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

- (1-метилпиперидин-4-илметил)амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-диизопропиламиноэтил)амид 2-(2-диизопропиламиноэтиламино)-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты;

- [2-(2-метилпирролидин-1-ил)этил]амид 1-этил-2-[2-(2-метилпирролидин-1-ил)этиламино]-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

RU 2011104367 A

RU 2011104367 A

- [2-(2-метилпирролидин-1-ил)этил]амид 1-этил-2-[2-(2-метилпирролидин-1-ил)этиламино]-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (тетрагидрофуран-2-илметил)амид 1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-2-[(тетрагидрофуран-2-илметил)амино]-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты;

- (2-диизопропиламиноэтил)амид 2-(2-диизопропиламиноэтиламино)-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты;

- (2-пирролидин-1-илэтил)амид 1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-2-(2-пирролидин-1-илэтиламино)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты;

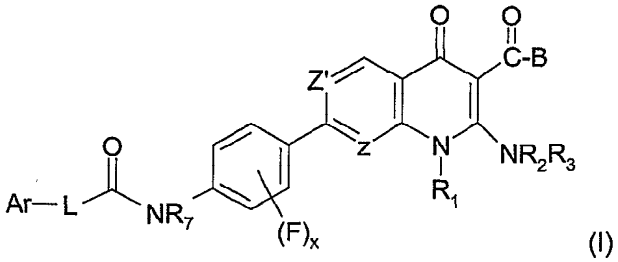
- [2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил]амид 1-этил-2-[2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этиламино]-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- [2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил]амид 2-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этиламино]-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

- (2-гидрокси-1,1-бис-гидроксиметилэтил)амид 2-амино-1-этил-4-оксо-7-[4-(3-пиридин-3-илметилуреидо)фенил]-1,4-дигидро[1,8]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

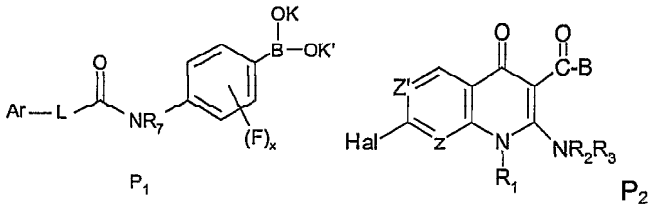
в виде оснований или кислотно-аддитивных солей, а также в виде гидратов или сольватов.

16. Способ получения соединения формулы (I):



(I)

заключающийся в сочетании в присутствии комплекса палладия и при необходимости основания соединений P_1 и P_2 следующих формул:



P_1 P_2

где - Ar, L, R_7, Z, Z', R_1, B и x имеют значения, определенные в пп.1-14;

- R_2 и R_3 независимо друг от друга представляют собой атомы водорода или (C_1-C_6)алкилы;

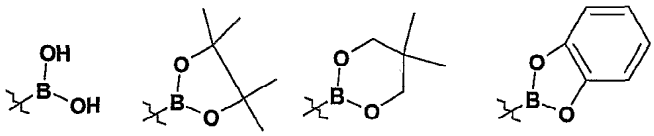
- Hal означает атом хлора, брома или иода.

- K и K' означают атомы водорода, алкилы или арилы, при необходимости связанные между собой для образования совместно с атомом бора и двумя атомами кислорода 5-7-членного цикла, имеющего при необходимости в качестве заместителей один или несколько алкилов или соединенного при необходимости с фенилом.

17. Способ по п.16, в котором группа -B(OK)(OK') выбрана из:

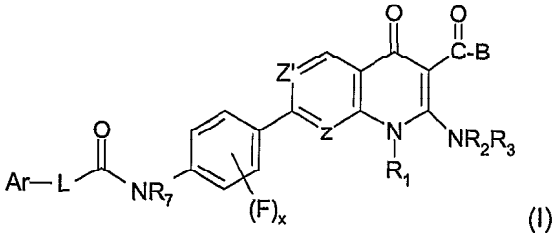
RU 2011104367 A

RU 2011104367 A



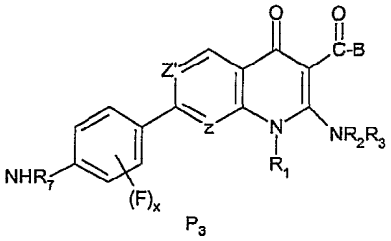
18. Способ по п.16 или 17, в котором палладий, входящий в комплекс, имеет степень окисления (0) или (II).

19. Способ получения соединения формулы (I):



(I)

заключающийся в сочетании соединения P_3:



P_3

с соединением:

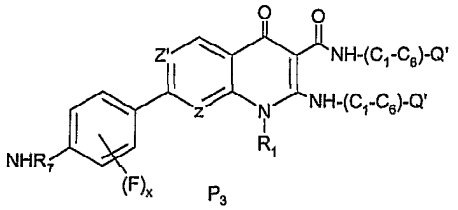
- P_4 формулы Ar-$(CH_2)_n$-YH в присутствии агента, обеспечивающего введение группировки "C=O";
- P_5 формулы Ar-CH=CH-COOH;
- P_6 формулы Ar-CH_2CH_2-COOH;

где Ar, L, R_7, Z, Z', R_1, R_2, R_3, B, x, Y и n имеют значения, определенные в пп.1-14.

20. Способ по п.19, в котором агент, обеспечивающий введение группировки "C=O", представляет собой фосген, трифосген или N,N'-дисукцинимидокарбонат.

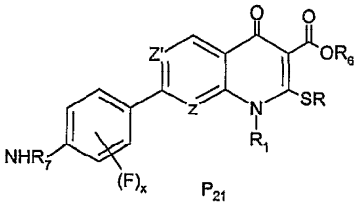
21. Способ по п.19, в котором сочетание между соединениями P_3 и P_5 или P_6 проводят в присутствии активатора кислоты.

22. Способ получения соединения формулы:



P_3

заключающийся в том, что соединение P_{21} формулы:



P_{21}

приводят во взаимодействие с H_2N-$(C_1$-$C_6)$алкил-Q', где:

- R_1 означает $(C_1$-$C_6)$алкил;
- R_6 означает атом водорода или $(C_1$-$C_4)$алкил;
- Z означает N или CH;
- Z' представляет собой N или CH, если Z означает N, и CH, если Z означает CH;

RU 2011104367 A

RU 2011104367 A

- x означает целое число в интервале от 0 до 4;

- R_7 означает атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

- R означает (C_1-C_4)алкил;

- Q' представляет собой гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители, или группу -NR_cR_d, имеющую значения, определенные в п.1, за исключением того, что в случае, когда Q означает -NH_2, Q' представляет собой -NH-PG, где PG означает группу, защищающую аминогруппу.

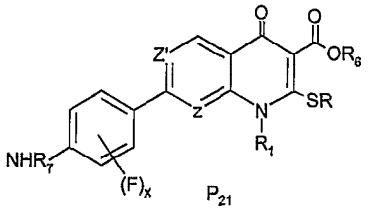
23. Соединение с цитостатическим действием, выбранное из соединений по любому из пп.1-15.

24. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-15.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

26. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства с цитостатическим действием.

27. Соединение формулы P_{21}:



P_{21}

где - R_1 означает (C_1-C_4)алкил;

- R_6 означает атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

- Z означает N или CH;

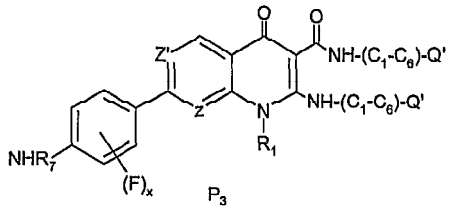
- Z' представляет собой N или CH, если Z означает N, и CH, если Z означает CH;

- x означает целое число в интервале от 0 до 4;

- R_7 означает атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

- R означает (C_1-C_4)алкил.

28. Соединение формулы:



P_3

где - R_1 означает (C_1-C_6)алкил;

- Z означает N или CH;

- Z' представляет собой N или CH, если Z означает N, и CH, если Z означает CH;

- x означает целое число в интервале от 0 до 4;

- R_7 означает атом водорода или (C_1-C_4)алкил;

- Q' представляет собой гетероциклоалкил, имеющий при необходимости заместители, или группу -NR_cR_d, имеющую значения, определенные в п.1, за исключением того, что в случае, когда Q означает -NH_2, Q' представляет собой -NH-PG, где PG означает группу, защищающую аминогруппу.

29. Применение соединения по п.27 или 28 в качестве промежуточного соединения для получения соединения по пп.1-15.

RU 2011104367 A

RU 2011104367 A