

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034235

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.20

(21) Номер заявки
201692269

(22) Дата подачи заявки
2015.05.09

(51) Int. Cl. C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ, ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 61/991,282; 62/050,202; 62/054,054;
62/128,208

(32) 2014.05.09; 2014.09.15; 2014.09.23;
2015.03.04

(33) US

(43) 2017.04.28

(86) PCT/US2015/030046

(87) WO 2015/172123 2015.11.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПАЙМЕРА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хаддах Мустафа (US)

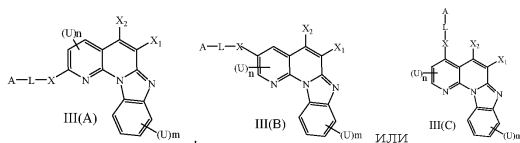
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) MOGILAIAN K. et al. Synthesis of some novel bridgehead nitrogen heterocyclic systems containing 1,8-naphthyridine moiety. Indian Journal of Chemistry, January 2003, Vol. 42B, p. 192-194, p. 192, compound 5, scheme 1

QIAN CAI et al. Synthesis of Aza-Fused Polycyclic Quinolines through Copper-Catalyzed Cascade Reactions. Organic Letters, 2010, Vol. 12, No. 7, p. 1500-1503, Table 2, compounds 1, 2a-2m, 2o-2p

WO-A1-2007038215

(57) В целом, изобретение представляет новые соединения хинолонов формулы III(A), III(B) или III(C), которые могут ингибировать клеточную пролиферацию и/или индуцировать апоптоз клеток. Изобретение также относится к *in vitro* способу ингибирования клеточной пролиферации и применению таких соединений для лечения злокачественной опухоли.



B1

034235

034235

B1

Перекрестная ссылка на связанные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивают приоритет предварительной патентной заявки США № 61/991282, поданной 9 мая 2014 г.; предварительной патентной заявки США № 62/050202, поданной 15 сентября 2014 г.; предварительной патентной заявки США № 62/054054, поданной 23 сентября 2015 г.; и предварительной патентной заявки США № 62/128208, поданной 4 марта 2015 г., каждая из которых включена, таким образом, посредством ссылки в полном объеме.

Область изобретения

Настоящее изобретение представляет новые соединения и их фармацевтическую композицию, которые могут ингибировать клеточную пролиферацию и/или индуцировать апоптоз клеток. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких соединений и композиций, а также к способам их использования.

Предпосылки изобретения

Гипертрофию ядрышка, место в клетке для биогенеза рибосом, связывали со злокачественной трансформацией в течение больше чем 100 лет. Рибосома представляет собой РНК-белковый комплекс, который отвечает за синтез белка (трансляцию) в клетке. Канцерогенез, а также связанная с ним повышающая регуляция скоростей роста и пролиферации требуют значительного увеличения скорости трансляции и, таким образом, делают необходимым увеличение содержания рибосом в клетках. Биогенез рибосом представляет собой очень сложный энергозатратный процесс, в котором синтез прерибосомной РНК с участием РНК полимеразы I (Pol I) служит в качестве стадии, ограничивающей скорость.

Не удивительно, что транскрипция Pol I в нормальных клетках подлежит строгому контролю через действие множества белков супрессоров опухолей (включая p53, pRB и PTEN), которые служат в качестве ингибиторов. Потеря такого контроля из-за мутаций в генах-супрессорах опухолей или активация определенных онкогенных путей, таких как cMyc и PI3K/Ak/mTOR, ведет к гиперактивации транскрипции Pol I, которую обычно находят в злокачественном новообразовании.

В дополнение к злокачественной опухоли, гиперактивация транскрипции Pol I связана с неблагоприятным прогнозом при рассеянном склерозе, и показано, что она играет роль в цикле инфицирования определенных патогенных вирусов, включая цитомегаловирус, вирус гепатита В и вирус гепатита С. Следовательно, средства, которые избирательно нарушают транскрипцию Pol I, представляют собой принципиально привлекательные противоопухолевые, противовоспалительные и противовирусные терапевтические средства.

Сущность изобретения

В настоящем документе представлены новые соединения и способы лечения или предотвращения какого-либо одного из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, который включают введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, млекопитающему, нуждающемуся в этом. В конкретных вариантах осуществления соединение ингибирует биогенез рибосом посредством ингибирования транскрипции Pol I и заболевания или состояния, поддающегося лечению или предотвращению, посредством ингибирования транскрипции Pol I.

В одном из аспектов в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения злокачественной опухоли у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, млекопитающему, нуждающемуся в этом. В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В еще одном другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения пролиферативного нарушения у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения заболевания или нарушения у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, в котором соединение ингибирует биогенез рибосом посредством ингибирования транскрипции Pol I.

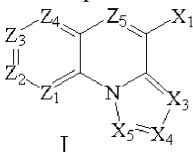
Другие цели, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, будут видны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, в то время как отражают конкретные варианты осуществления, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема данного раскрытия будут видны специалистам в данной области из этого подробного описания.

Подробное описание изобретения

Соединения.

Соединения, описанные в настоящем документе, включая их фармацевтически приемлемые соли, пролекарственные средства, активные метаболиты и фармацевтически приемлемые сольваты, ингибируют биогенез рибосом посредством ингибирования транскрипции Pol I.

В одном из аспектов настоящее изобретение предоставляет соединение формулы I



и его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарственные средства, гидраты и таутомеры,

в которой Z_5 представляет собой N или CX_2 ;

каждый Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 представляет собой N, CH или CR_1 при условии, что какие-либо три N являются не смежными; и при дополнительном условии, что один или несколько из Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 представляет собой CR_1 ;

каждый R_1 представляет собой независимо необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенил, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу или каждый R_1 независимо представляет собой H, гало, CF_3 , OR_2 , NR_2R_3 , NR_2OR_3 , $NR_2NR_2R_3$, SR_2 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, COOH, $CONR_2R_3$, $OOCR_2$, COR_2 или NO_2 ;

Две группы R_1 на смежных атомах могут образовывать карбоксильное кольцо, гетероциклическое кольцо, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещенным и/или конденсированным с циклическим кольцом; и где группы R_2 и R_3 на одном и том же атоме или на смежных атомах могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов N, O или S; и каждая группа R_2 и R_3 и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R_2 и R_3 , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, COOR', $CON(R')_2$, OOCR', COR' и NO_2 , где каждый R' независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -ацил, C_2 - C_6 -гетероацил, C_6 - C_{10} -арил, C_5 - C_{10} -гетероарил, C_7 - C_{12} -арилалкил или C_6 - C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидрокси, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

каждый R_1 независимо представляет собой -W, -L-W, -X-L-A; где X представляет собой NR_6 , O или S; W представляет собой необязательно замещенное 4-7-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца; L представляет собой связь, C_1 - C_{10} -алкиленовый, C_1 - C_{10} -гетероалкиленовый, C_2 - C_{10} -алкениленовый или C_2 - C_{10} -гетероалкениленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо (=O) или C_1 - C_6 -алкила; и A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил или NR_4R_5 , где R_4 и R_5 независимо представляют собой H, необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу;

R_4 и R_5 могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R_4 и R_5 и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R_4 и R_5 , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, COOR', $CON(R')_2$, OOCR', COR' и NO_2 , где каждый R' независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -ацил, C_2 - C_6 -гетероацил, C_6 - C_{10} -арил, C_5 - C_{10} -гетероарил, C_7 - C_{12} -арилалкил или C_6 - C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидрокси, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

R_6 представляет собой H, необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную,

C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу;

R₆ может образовывать связь с R₄ или R₅ для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо; и R₄ или R₅ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксиды, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

X_L представляет собой необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими галогенами, O, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₈-алкильными, C₂-C₈-гетероалкильными, C₂-C₈-алкенильными, C₂-C₈-гетероалкенильными, C₂-C₈-алкинильными, C₂-C₈-гетероалкинильными, C₁-C₈-ацильными, C₂-C₈-гетероацильными, C₆-C₁₀-арильными, C₅-C₁₂-гетероарильными, C₇-C₁₂-арилалкильными или C₆-C₁₂-гетероарилалкильными группами; или

X₁ представляет собой H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, биоизоостер сложного эфира, COOH, карбоксильный биоизоостер, CONR₂R₃, амидный биоизоостер, OOCR₂, COR₂ или NO₂;

X₂ представляет собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом;

каждый X₃, X₄ и X₅ представляет собой N или CR₁₀;

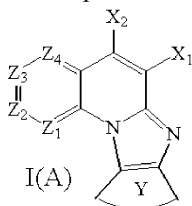
каждый R₁₀ представляет собой независимо необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу или каждый R₁ независимо представляет собой H, гало, CF₃, OR₂, NR₂R₃, NR₂OR₃, NR₂NR₂R₃, SR₂, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, COOH, CONR₂R₃, OOCR₂, COR₂ или NO₂;

группы R₂ и R₃ на одном и том же атоме или на смежных атомах могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов N, O или S; и каждая группа R₂ и R₃ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₂ и R₃, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксиды, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

две группы R₁₀ на смежных атомах могут образовывать карбоксильное кольцо, гетероциклическое кольцо, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен и/или конденсирован с циклическим кольцом; или

каждый R₁₀ независимо представляет собой -W, -L-W, -X-L-A; где X представляет собой NR₆, O или S; W представляет собой необязательно замещенное 4-7-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца; L представляет собой связь, C₁-C₁₀-алкиленовый, C₁-C₁₀-гетероалкиленовый, C₂-C₁₀-алкениленовый или C₂-C₁₀-гетероалкениленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо (=O) или C₁-C₆-алкила; и A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил или NR₄R₅, где R₄ и R₅ независимо представляют собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу.

В одном из аспектов настоящее изобретение предоставляет соединение формулы I(A)



и его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарственные средства, гидраты и таутомеры,

в которой Y представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

X₁ представляет собой необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими галогенами, O, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₈-алкильными, C₂-C₈-гетероалкильными, C₂-C₈-алкенильными, C₂-C₈-гетероалкенильными, C₂-C₈-алкинильными, C₂-C₈-гетероалкинильными, C₁-C₈-ацильными, C₂-C₈-гетероацильными, C₆-C₁₀-арильными, C₅-C₁₂-гетероарильными, C₇-C₁₂-арилалкильными или C₆-C₁₂-гетероарилалкильными группами, где каждый R₇, R₈ и R₉ независимо выбирают из H, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₂-C₆-гетероацила, C₆-C₁₀-арила, C₅-C₁₀-гетероарила, C₇-C₁₂-арилалкила или C₆-C₁₂-гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂; где каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидрокси, amino и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

X₁ представляет собой H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, биоизоостер сложного эфира, COOH, карбоксильный биоизоостер, CONR₂R₃, амидный биоизоостер, OOCR₂, COR₂ или NO₂, где каждый R₂ и R₃ независимо выбирают из H, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₂-C₆-гетероацила, C₆-C₁₀-арила, C₅-C₁₀-гетероарила, C₇-C₁₂-арилалкила или C₆-C₁₂-гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидрокси, amino и =O; где группы R₂ и R₃ на одном и том же атоме или на смежных атомах могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов N, O или S; и каждая группа R₂ и R₃ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₂ и R₃, необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂; где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидрокси, amino и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

X₂ представляет собой H, галоген, CF₃, CN, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O, необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, OR₇, NR₈R₉, SR₇ или SO₂NR₈R₉; где каждый R₇, R₈ и R₉ независимо выбирают из H, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₂-C₆-гетероацила, C₆-C₁₀-арила, C₅-C₁₀-гетероарила, C₇-C₁₂-арилалкила или C₆-C₁₂-гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂; где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидрокси, amino и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где R₇ не является водородом, когда X₂ представляет собой OR₇;

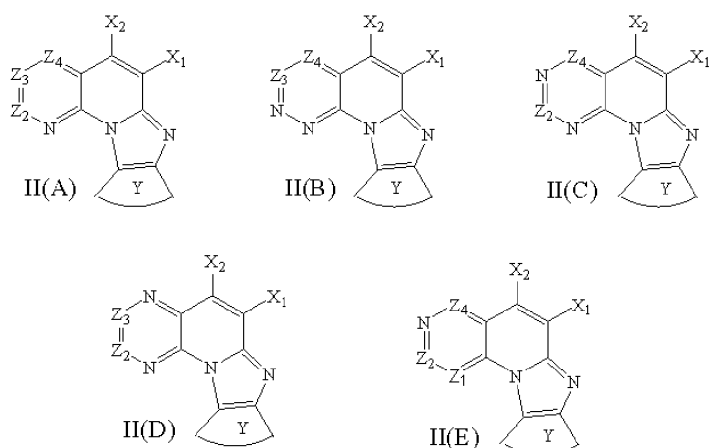
каждый Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 независимо представляет собой N, CN или CR_1 при условии, что любые три атома N являются не смежными; и при дополнительном условии, что один или несколько из Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 представляют собой CR_1 ; где каждый R_1 представляет собой независимо необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу или каждый R_1 независимо представляет собой H, гало, CF_3 , OR_2 , NR_2R_3 , NR_2OR_3 , $NR_2NR_2R_3$, SR_2 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, $COOH$, $CONR_2R_3$, $OOCR_2$, COR_2 или NO_2 ; где каждый R_2 и R_3 независимо выбирают из H, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_2 - C_6 -гетероацила, C_6 - C_{10} -арила, C_5 - C_{10} -гетероарила, C_7 - C_{12} -арилалкила или C_6 - C_{12} -гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидрокси, amino и =O; где группы R_2 и R_3 на одном и том же атоме или на смежных атомах могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов N, O или S; и каждая группа R_2 и R_3 и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R_2 и R_3 , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' и NO_2 ; где каждый R' независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -ацил, C_2 - C_6 -гетероацил, C_6 - C_{10} -арил, C_5 - C_{10} -гетероарил, C_7 - C_{12} -арилалкил или C_6 - C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидрокси, amino и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

каждый R_1 независимо представляет собой -W, -L-W, -X-L-A; где X представляет собой NR_6 , O или S; где R_6 представляет собой H, необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу; где R_6 может образовывать связь с R_4 или R_5 для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, и каждый R_4 и R_5 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' и NO_2 ; где каждый R' независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -ацил, C_2 - C_6 -гетероацил, C_6 - C_{10} -арил, C_5 - C_{10} -гетероарил, C_7 - C_{12} -арилалкил или C_6 - C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидрокси, amino и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S; каждый W представляет собой независимо необязательно замещенное 4-7-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца; L представляет собой связь, C_1 - C_{10} -алкиленовый, C_1 - C_{10} -гетероалкиленовый, C_2 - C_{10} -алкиленовый или C_2 - C_{10} -гетероалкиленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо (=O) или C_1 - C_6 -алкила; и A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил или NR_4R_5 , в котором каждый R_4 и R_5 независимо представляет собой H, необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу; где R_4 и R_5 необязательно образуют связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R_4 и R_5 и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R_4 и R_5 , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' и NO_2 ; где каждый R' независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -ацил, C_2 - C_6 -гетероацил, C_6 - C_{10} -арил, C_5 - C_{10} -гетероарил, C_7 - C_{12} -арилалкил или C_6 - C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидрокси, amino и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой CN, $COOR_2$ или $CONR_2R_3$.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NR_6 .

В одном из аспектов настоящее изобретение предоставляет соединение формул II(A), II(B), II(C), II(D) и II(E):



или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 независимо представляют собой СН или CR_1 .

В некоторых вариантах осуществления каждый R_1 представляет собой независимо необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу или каждый R_1 независимо представляет собой гало, CF_3 , OR_2 , NR_2R_3 , NR_2OR_3 , $NR_2NR_2R_3$, SR_2 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN , $COOR_2$, $COOH$, $CONR_2R_3$, $OOCR_2$, COR_2 или NO_2 .

В некоторых вариантах осуществления каждый R_1 независимо представляет собой $-W$, $-L-W$, $-X-L-A$; где X представляет собой NR_6 , O или S ; W представляет собой необязательно замещенное 4-7-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из N , O и S , в качестве члена кольца; L представляет собой связь, C_1 - C_{10} -алкиленовый, C_1 - C_{10} -гетероалкиленовый, C_2 - C_{10} -алкениленовый или C_2 - C_{10} -гетероалкениленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо ($=O$) или C_1 - C_6 -алкила; и A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил, четвертичный амин или NR_4R_5 , где R_4 и R_5 независимо представляют собой H , необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R_4 и R_5 образуют связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N , O или S ; и каждая группа R_4 и R_5 и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R_4 и R_5 , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' и NO_2 , где каждый R' независимо представляет собой H , C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -ацил, C_2 - C_6 -гетероацил, C_6 - C_{10} -арил, C_5 - C_{10} -гетероарил, C_7 - C_{12} -арилалкил или C_6 - C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидрокси, амина и $=O$; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N , O и S .

В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой H , необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу или R_6 может образовывать связь с R_4 или R_5 для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо; и R_4 или R_5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' и NO_2 , где каждый R' независимо представляет собой H , C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -ацил, C_2 - C_6 -гетероацил, C_6 - C_{10} -арил, C_5 - C_{10} -гетероарил, C_7 - C_{12} -арилалкил или C_6 - C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидрокси, амина и $=O$; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно

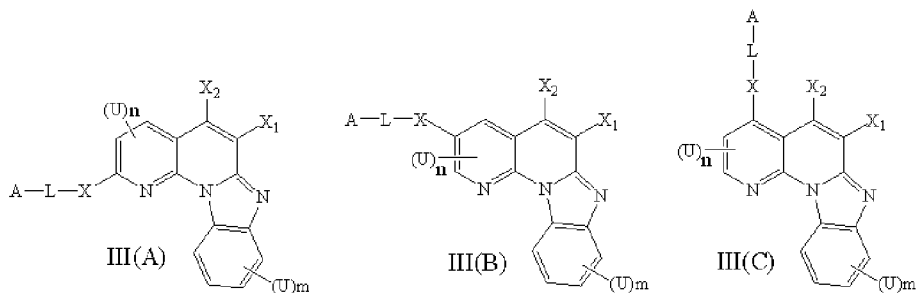
содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу или X₁ представляет собой H, NR₂R₃, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, COOH, полярный заместитель, карбоксильный биоизомер, CONR₂R₃, OOCR₂, COR₂ или NO₂.

В некоторых вариантах осуществления X₂ представляет собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, где группы R₂ и R₃ на одном и том же атоме или на смежных атомах могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₂ и R₃ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₂ и R₃, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир имеет следующую структуру формул III(A), III(B) или III(C):



В некоторых вариантах осуществления L представляет собой связь, C₁-C₁₀-алкиленовый, C₁-C₁₀-гетероалкиленовый, C₂-C₁₀-алкениленовый или C₂-C₁₀-гетероалкениленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо (=O) или C₁-C₆-алкила.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил, четвертичный амин или NR₄R₅, где R₄ и R₅ независимо представляют собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R₄ и R₅ могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₄ и R₅ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₄ и R₅, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NR₆, O или S.

В некоторых вариантах осуществления R₆ представляет собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную,

C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R₆ образует связь с R₄ или R₅ для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо; и R₄ или R₅ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу, или X₁ представляет собой H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, биоизоостер сложного эфира, COOH, карбоксильный биоизоостер, CONR₂R₃, амидный биоизоостер, OOCR₂, COR₂ или NO₂.

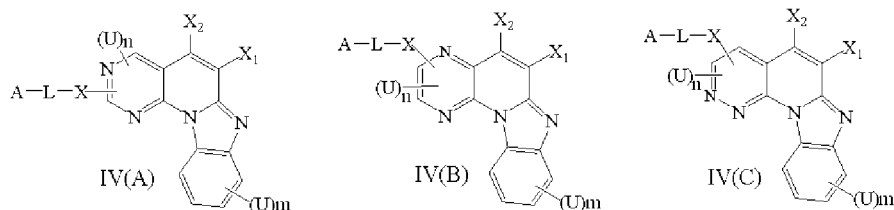
В некоторых вариантах осуществления X₂ представляет собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

В некоторых вариантах осуществления (U)_n и (U)_m независимо представляют собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

В некоторых вариантах осуществления группы R₂ и R₃ на одном и том же атоме или на смежных атомах образуют связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₂ и R₃ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₂ и R₃, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления X₂ представляет собой H и X₁ представляет собой CONR₂R₃, где R₂ и R₃ независимо выбирают из H, C₁-C₁₀-алкила, C₁-C₁₀-гетероалкила, C₂-C₁₀-алкенила и C₂-C₁₀-гетероалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, =O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

В одном из аспектов настоящее изобретение предоставляет соединение формул IV(A), IV(B) и IV(C):



и его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарственные средства, гидраты и таутомеры,

в которых L представляет собой связь, C₁-C₁₀-алкиленовый, C₁-C₁₀-гетероалкиленовый, C₂-C₁₀-алкениленовый или C₂-C₁₀-гетероалкениленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо (=O) или C₁-C₆-алкила;

A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил или NR₄R₅, где R₄ и R₅ независимо представляют собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную,

C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу;

R₄ и R₅ могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₄ и R₅ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₄ и R₅, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксиды, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

X представляет собой NR₆, O или S;

R₆ представляет собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу;

R₆ может образовывать связь с R₄ или R₅ для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо; и R₄ или R₅ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксиды, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

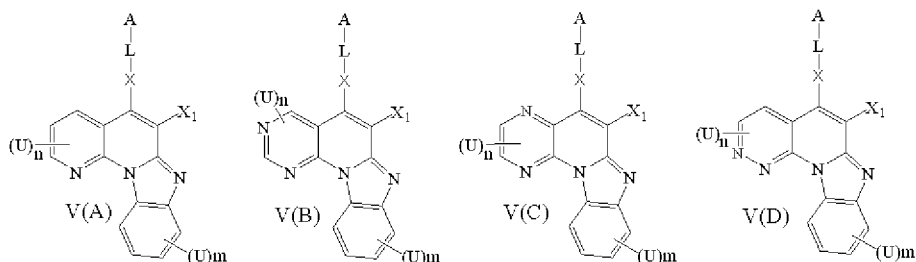
X₁ представляет собой необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу или X₁ представляет собой H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, биоизоостер сложного эфира, COOH, карбоксильный биоизоостер, CONR₂R₃, амидный биоизоостер, OOCR₂, COR₂ или NO₂;

X₂ представляет собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом;

(U)_n и (U)_m независимо представляют собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом;

группы R₂ и R₃ на одном и том же атоме или на смежных атомах могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₂ и R₃ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₂ и R₃, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксиды, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В одном из аспектов настоящее изобретение предоставляет соединение формул V(A), V(B), V(C) и V(D):



и его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарственные средства, гидраты и таутомеры,

в которых L представляет собой связь, C₁-C₁₀-алкиленовый, C₁-C₁₀-гетероалкиленовый, C₂-C₁₀-алкениленовый или C₂-C₁₀-гетероалкениленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо (=O) или C₁-C₆-алкила;

A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил или NR₄R₅, где R₄ и R₅ независимо представляют собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу;

R₄ и R₅ могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₄ и R₅ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₄ и R₅, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

X представляет собой NR₆, O или S;

R₆ представляет собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу;

R₆ может образовывать связь с R₄ или R₅ для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо; и R₄ или R₅ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

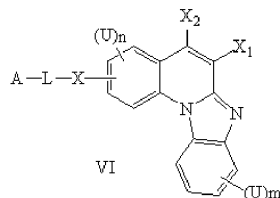
X₁ представляет собой необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу или X₁ представляет собой H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, биоизомер сложного эфира, COOH, карбоксильный биоизомер, CONR₂R₃, амидный биоизомер, OOCR₂, COR₂ или NO₂;

(U)_n и (U)_m независимо представляют собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом;

группы R₂ и R₃ на одном и том же атоме или на смежных атомах могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₂ и R₃ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₂ и R₃, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN,

=N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир имеет следующую структуру формулы VI



В некоторых вариантах осуществления L представляет собой связь, C₁-C₁₀-алкиленовый, C₁-C₁₀-гетероалкиленовый, C₂-C₁₀-алкиленовый или C₂-C₁₀-гетероалкиленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо (=O) или C₁-C₆-алкила.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил, четвертичный амин или NR₄R₅, где R₄ и R₅ независимо представляют собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу или R₄ и R₅ могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₄ и R₅ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₄ и R₅, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NR₆, O или S; где R₆ представляет собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу или R₆ может образовывать связь с R₄ или R₅ для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо.

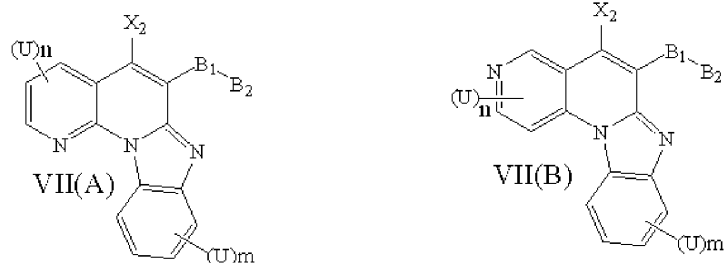
В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную, C₂-C₈-гетероалкильную, C₂-C₈-алкенильную, C₂-C₈-гетероалкенильную, C₂-C₈-алкинильную, C₂-C₈-гетероалкинильную, C₁-C₈-ацильную, C₂-C₈-гетероацильную, C₆-C₁₀-арильную, C₅-C₁₂-гетероарильную, C₇-C₁₂-арилалкильную или C₆-C₁₂-гетероарилалкильную группу или X₁ представляет собой H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, биоизомер сложного эфира, COOH, карбоксильный биоизомер, CONR₂R₃, амидный биоизомер, OOCR₂, COR₂ или NO₂, где группы R₂ и R₃ на одном и том же атоме или на смежных атомах могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R₂ и R₃ и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R₂ и R₃, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR' и NO₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-ацил, C₂-C₆-гетероацил, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкил или C₆-C₁₂-гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-гетероацила, гидроксид, амино и =O; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления X₂ представляет собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, каждый из кото-

рых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

В некоторых вариантах осуществления $(U)_n$ и $(U)_m$ независимо представляют собой H, галоген, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -гетероалкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

В одном из аспектов настоящее изобретение представляет соединение формул VII(A) и VII(B):



и его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарственные средства, гидраты и таутомеры,

в которых B_1 представляет собой связь или $C=O$;

B_2 представляет собой $X-L-A$;

L представляет собой связь, C_1 - C_{10} -алкиленовый, C_1 - C_{10} -гетероалкиленовый, C_2 - C_{10} -алкениленовый или C_2 - C_{10} -гетероалкениленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо ($=O$) или C_1 - C_6 -алкила;

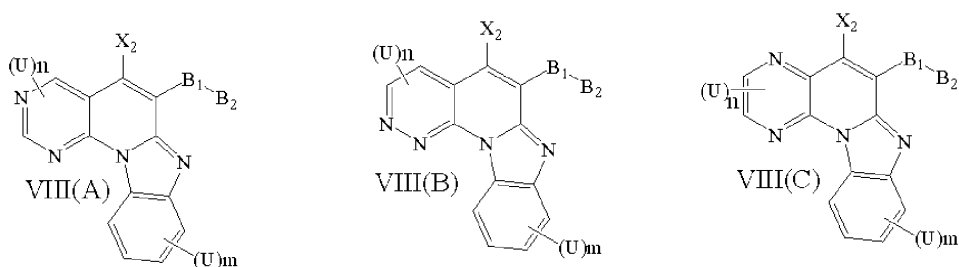
A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил или NR_4R_5 , где R_4 и R_5 независимо представляют собой H, необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу или R_4 и R_5 могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и каждая группа R_4 и R_5 и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R_4 и R_5 , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, COOR', $CON(R')_2$, OOCR', COR' и NO_2 , где каждый R' независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -гетероалкил, C_1 - C_6 -ацил, C_2 - C_6 -гетероацил, C_6 - C_{10} -арил, C_5 - C_{10} -гетероарил, C_7 - C_{12} -арилалкил или C_6 - C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -гетероалкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -гетероацила, гидроксид, амино и $=O$; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

X представляет собой CR_6R_6 , NR_6 , O или S; где R_6 представляет собой H, необязательно замещенную C_1 - C_8 -алкильную, C_2 - C_8 -гетероалкильную, C_2 - C_8 -алкенильную, C_2 - C_8 -гетероалкенильную, C_2 - C_8 -алкинильную, C_2 - C_8 -гетероалкинильную, C_1 - C_8 -ацильную, C_2 - C_8 -гетероацильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_5 - C_{12} -гетероарильную, C_7 - C_{12} -арилалкильную или C_6 - C_{12} -гетероарилалкильную группу или R_6 может образовывать связь с R_4 или R_5 для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо;

X_2 представляет собой H, галоген, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -гетероалкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

$(U)_n$ и $(U)_m$ независимо представляют собой H, галоген, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -гетероалкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

В одном из аспектов настоящее изобретение представляет соединение формул VIII(A), VIII(B) и VIII(C):



и его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарственные средства, гидраты и таутомеры,

в которых B_1 представляет собой связь или $C=O$;

B_2 представляет собой $X-L-A$;

L представляет собой связь, C_1-C_{10} -алкиленовый, C_1-C_{10} -гетероалкиленовый, C_2-C_{10} -алкениленовый или C_2-C_{10} -гетероалкениленовый линкер, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо ($=O$) или C_1-C_6 -алкила;

A представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил или NR_4R_5 , где R_4 и R_5 независимо представляют собой H , необязательно замещенную C_1-C_8 -алкильную, C_2-C_8 -гетероалкильную, C_2-C_8 -алкенильную, C_2-C_8 -гетероалкенильную, C_2-C_8 -алкинильную, C_2-C_8 -гетероалкинильную, C_1-C_8 -ацильную, C_2-C_8 -гетероацильную, C_6-C_{10} -арильную, C_5-C_{12} -гетероарильную, C_7-C_{12} -арилалкильную или C_6-C_{12} -гетероарилалкильную группу или R_4 и R_5 могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N , O или S ; и каждая группа R_4 и R_5 и каждое кольцо, образованное посредством образования связи между группами R_4 и R_5 , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' и NO_2 , где каждый R' независимо представляет собой H , C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -гетероалкил, C_1-C_6 -ацил, C_2-C_6 -гетероацил, C_6-C_{10} -арил, C_5-C_{10} -гетероарил, C_7-C_{12} -арилалкил или C_6-C_{12} -гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из гало, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -гетероалкила, C_1-C_6 -ацила, C_1-C_6 -гетероацила, гидроксид, амина и $=O$; где два R' могут образовывать связь для того, чтобы образовать 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N , O и S ;

X представляет собой CR_6R_6 , NR_6 , O или S ; где R_6 представляет собой H , необязательно замещенную C_1-C_8 -алкильную, C_2-C_8 -гетероалкильную, C_2-C_8 -алкенильную, C_2-C_8 -гетероалкенильную, C_2-C_8 -алкинильную, C_2-C_8 -гетероалкинильную, C_1-C_8 -ацильную, C_2-C_8 -гетероацильную, C_6-C_{10} -арильную, C_5-C_{12} -гетероарильную, C_7-C_{12} -арилалкильную или C_6-C_{12} -гетероарилалкильную группу или R_6 может образовывать связь с R_4 или R_5 для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо;

X_2 представляет собой H , галоген, CF_3 , CN , OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -гетероалкил, C_2-C_{10} -алкенил или C_2-C_{10} -гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

$(U)_n$ и $(U)_m$ независимо представляют собой H , галоген, CF_3 , CN , OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -гетероалкил, C_2-C_{10} -алкенил или C_2-C_{10} -гетероалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, O или необязательно замещенным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

В настоящем документе предоставлена любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. На всем протяжении описания группы и их заместители выбирает специалист в данной области, чтобы предоставить стабильные фрагменты и соединения.

В одном из аспектов в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию формулируют для введения млекопитающему посредством внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, введения в нос, кожного введения или глазного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или примочки.

В одном из аспектов в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения какого-либо одного из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения злокачественной опухоли или фиброза или их сочетания у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В одном из аспектов в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения злокачественной опухоли у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль поддается лечению ингибитором транскрипции Pol I. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства млекопитающему в дополнение к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном из аспектов в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание поддается лечению с использованием ингибитора транскрипции Pol I. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства млекопитающему в дополнение к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном из аспектов в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения пролиферативного нарушения у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления пролиферативное нарушение поддается лечению с использованием ингибитора транскрипции Pol I. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства млекопитающему в дополнение к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном из аспектов в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения заболевания или нарушения у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, где соединение ингибирует биогенез рибосом посредством ингибирования транскрипции Pol I. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства млекопитающему в дополнение к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В любом из указанных выше аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли вводят млекопитающему (a) системно; и/или (b) перорально; и/или (c) внутривенно; и/или (d) посредством ингаляции; и/или (e) посредством введения в нос; или и/или (f) посредством инъекции; и/или (g) наружно; и/или (h) посредством глазного введения; и/или (i) ректально; и/или (j) несистемно или локально.

В любом из указанных выше аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, которые включают отдельные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых соединение вводят млекопитающему раз в сутки или соединение вводят млекопитающему множество раз в течение одних суток. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в непрерывном режиме дозирования. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в непрерывном суточном режиме дозирования.

В любом из указанных выше аспектов, включающих лечение заболеваний или состояний, связанных с транскрипцией Pol I, представлены дополнительные варианты осуществления, которые включают введение по меньшей мере одного дополнительного средства в дополнение к введению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В различных вариантах осуществления каждое средство вводят в любом порядке, в том числе одновременно.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, млекопитающие являются человеком.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, вводят человеку.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, вводят перорально.

Представлены промышленные изделия, которые содержат упаковочный материал, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, внутри упаковочного материала, и этикетку, которая указывает на то, что соединение или композицию или его фармацевтически приемлемую соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный мета-

болит, фармацевтически приемлемое пролекарственное средство или фармацевтически приемлемый сольват используют для ингибирования биогенеза рибосом посредством ингибирования транскрипции Pol I или для лечения, предотвращения или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, на которое окажет положительный результат ингибирование транскрипции Pol I.

В одном из аспектов соединения, описанные в настоящем документе, имеют форму фармацевтически приемлемых солей. Также активные метаболиты этих соединений, имеющих активность того же типа, включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считают описанными в настоящем документе.

"Фармацевтически приемлемый", как используют в настоящем документе, относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не устраняет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. материал вводят индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или взаимодействий вредоносным образом с каким-либо из компонентов композиции, в которых он содержится.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или в альтернативных вариантах осуществления из анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. под ред. P. . Stahl и C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли типично являются более растворимыми и более быстро растворимыми в желудке и кишечных соках, чем неионные частицы, и поэтому их можно использовать в твердых дозированных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно избирательное растворение в одной или другой части пищеварительного тракта, и этой способностью можно манипулировать в качестве одного аспекта характеристик отсроченного и замедленного высвобождения. Также, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно корректировать прохождение через биологические мембраны.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли получают посредством реакции соединения, описанного в настоящем документе, с кислотой. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (т.е. в форме свободного основания), является основным и вступает в реакцию с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но не ограничиваясь этим, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но не ограничиваясь этим, 1-гидрокси-2-нафтоинную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновою кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновою кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновою кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламную кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновою кислоту; этансульфоновою кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовая кислота; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; лауриновую кислоту; изомаляновую кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновою кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновою кислоту; нафталин-2-сульфоновою кислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропановую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновою кислоту (p-) и ундециленовую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, получают в виде соли хлорид, соли сульфат, соли бромид, соли мезилат, соли малеат, соли цитрат или соли фосфат. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, получают в виде соли гидрохлорид.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли получают посредством реакции соединения, описанного в настоящем документе, с основанием. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, является кислым и вступает в реакцию с основанием. В таких ситуациях кислый протон соединения, описанного в настоящем документе, заменяют на ион металла, например ион лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях

соединения, описанные в настоящем документе, образуют комплексные соединения с органическим основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, меглюмин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис-(гидроксиэтил)метиламин. В других случаях соединения, описанные в настоящем документе, образуют соли с аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь этим, аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для того, чтобы образовать соли с соединениями, которые содержат кислый протон, включают, но не ограничиваясь этим, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т.п. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, получают в виде соли натрия, соли кальция, соли калия, соли магния, соли меглюмина, соли N-метилглюкамина или соли аммония. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, получают в виде соли натрия.

Следует понимать, что упоминание о фармацевтически приемлемой соли включает сольвент-аддитивные формы. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя, и они образуются во время процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, удобно получать или образовывать во время процессов, описанных в настоящем документе. Кроме того, соединения, представленные в настоящем документе, необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают использование N-оксидов (если уместно), кристаллических форм (также известных как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в настоящем документе, а также активных метаболитов этих соединений, обладающих активностью того же типа.

В некоторых вариантах осуществления участки на органических радикалах (например, алкильных группах, ароматических кольцах) соединений, описанных в настоящем документе, восприимчивы к различным метаболическим реакциям. Введение подходящих заместителей на органических радикалах будет снижать, минимизировать или устранять этот метаболический путь. В конкретных вариантах осуществления подходящий заместитель для снижения или устранения восприимчивости ароматического кольца к метаболическим реакциям представляет собой, только в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильную группу, галоалкильную группу или дейтероалкильную группу.

В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, метят изотопами (например, радиоизотопом) или с помощью других средств, включая в качестве неограничивающих примеров использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилуминесцентных меток.

Соединения, описанные в настоящем документе, включают соединения, меченные изотопами, которые идентичны тем, что приведены в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены на атом, который имеет атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые можно вводить в данные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, например, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . В одном из аспектов соединения, меченные изотопом, которые описаны в настоящем документе, например те, в которые встроены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , можно использовать в лекарственном средстве и/или в анализах распределения субстрата в тканях. В одном из аспектов замена на такие изотопы, как дейтерий, дает определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, такой как, например, увеличенное время полужизни *in vivo* или сниженные требования к дозе.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, имеют один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр существует независимо в R- или S-конфигурации. Соединения, представленные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их подходящие смеси. Соединения и способы, предоставленные в настоящем документе, включают все цис-, транс-, син-, анти-, E- (*entgegen*) и Z- (*zusammen*) изомеры, а также их подходящие смеси.

Отдельные стереоизомеры получают, при желании, с помощью таких способов, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с помощью хиральных хроматографических колонок. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров посредством реакции рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим агентом для того, чтобы образовать пару диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления разрешение энантиомеров осуществляют с использованием ковалентных диастереомерных производных соединений, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления диастереомеры разделяют с помощью способов разделения/разрешения, которые основаны на различиях в растворимости. В других вариантах осуществления разделение стереоизомеров осуществляют

посредством хроматографии или посредством образования диастереомерных солей и разделения посредством перекристаллизации или хроматографии или какого-либо их сочетания. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981. В некоторых вариантах осуществления стереоизомеры получают с помощью стереоселективного синтеза.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде пролекарственных средств. "Пролекарственное средство" относится к средству, которое превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарственные средства часто могут быть эффективны, поскольку в некоторых ситуациях их проще вводить, чем исходное лекарственное средство. Они, например, биодоступны при пероральном введении, тогда как исходное соединение нет. Дополнительно или альтернативно, пролекарственное средство также обладает усовершенствованной растворимостью в фармацевтических композициях относительно исходного лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления разработка пролекарственного средства позволяет повысить эффективную растворимость в воде. Примером пролекарственного средства, без ограничения, является соединение, описанное в настоящем документе, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарственного средства"), но которое затем подвергается метаболическому гидролизу для того, чтобы предоставить активную частицу. Дополнительный пример пролекарственного средства представляет собой короткий пептид (полиаминокислоту), связанный с кислотной группой, где пептид подвергается метаболизму для того, чтобы раскрыть активный фрагмент. В определенных вариантах осуществления при введении *in vivo* пролекарственное средство химически превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В определенных вариантах осуществления пролекарственное средство подвергается ферментативному метаболизму посредством одной или нескольких стадий или процессов в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

Пролекарственные средства соединений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, Гладильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, шиффовы основания, аминокислотные конъюгаты, фосфатные эфиры и сульфонатные эфиры. Например, см. Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 и Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, том 42, стр. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" в A Textbook of Drug Design and Development, под ред. Krosgaard-Larsen и H. Bundgaard, 1991, глава 5, стр. 113-191; и Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления гидроксильную группу в соединениях, описанных в настоящем документе, используют для того, чтобы образовать пролекарственное средство, в котором гидроксильная группа включена в ацилоксиалкиловый эфир, алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, алкиловый эфир, ариловый эфир, фосфатный эфир, сложный сахарный эфир, простой эфир и т.п. В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа в соединениях, описанных в настоящем документе, представляет собой пролекарственное средство, в котором затем гидроксил подвергается метаболизму *in vivo* для того, чтобы предоставить группу карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления карбоксильную группу используют для того, чтобы предоставлять сложный эфир или амид (т.е. пролекарственное средство), который затем подвергается метаболизму *in vivo* для того, чтобы предоставить группу карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде алкилэфирных пролекарственных средств.

Формы пролекарственных средств из соединений, описанных в настоящем документе, где пролекарственное средство подвергается метаболизму *in vivo* для получения соединения, описанного в настоящем документе, как указано в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой пролекарственное средство для другого производного или активного соединения.

В добавочных или дополнительных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, подвергаются метаболизму после введения в организм, нуждающийся в получении метаболита, который затем используют для получения желаемого эффекта, включая желаемый терапевтический эффект.

"Метаболит" соединения, описанного в настоящем документе, представляет собой производное этого соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин "метаболизировать", как используют в настоящем документе, относится к совокупности процессов (включая, в качестве неограничивающих примеров, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), с помощью которых организм изменяет конкретное вещество. Таким образом, ферменты могут выполнять конкретные структурные изменения в соединении. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, тогда как уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, описанных в настоящем документе, необязательно идентифицируют

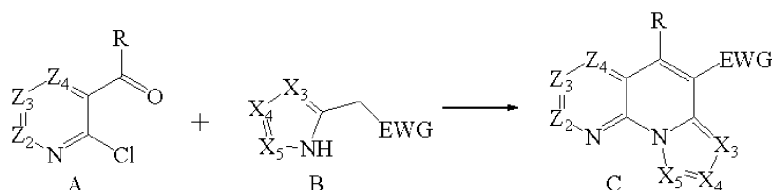
или посредством введения соединения в организм и анализа образцов тканей организма или посредством инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа получаемых соединений.

Синтез соединений

Соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием стандартных способов синтеза или с использованием способов, известных в данной области, в комбинации со способом, описанным в настоящем документе.

Основной способ получения промежуточных соединений и соединений, описанных в настоящем документе, представлен на схеме 1.

Примерная схема 1

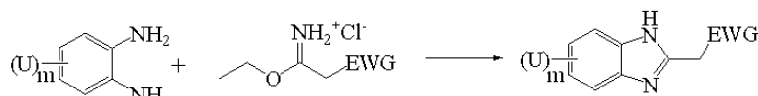


Соединения формулы C образуются посредством реакции соединений формулы A с соединением формулы B в известных условиях конденсации (см., например, Eur. J. Org. Chem., 2004, 546-551, J. Org. Chem., 2006, 71, 5440-5447, Synthesis, 2003, 555-559, Eur. J. Org. Chem., 2006, 3767-3770, Org. Lett., 2013, 15, 1854-1857, J. Org. Chem., 2007, 72, 9854-9856, Synlett, 2011, 1723-1726, Org. Lett., 2013, 15, 4564-4567, Eur. J. Org. Chem., 2006, 3767-3770).

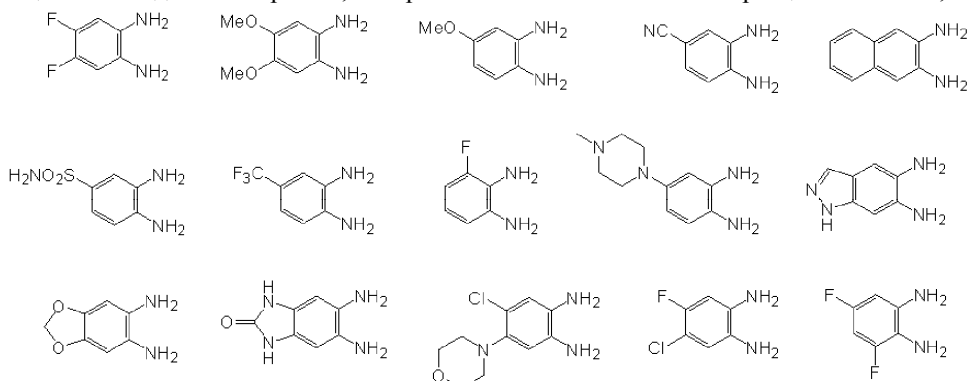
В определенных случаях реакция соединений A и соединений B ведет за одну стадию к соединениям C. В других случаях две стадии необходимы для того, чтобы образовать соединения C из соединений A и B. Первая стадия представляет собой образование продуктов конденсации, после чего следует нуклеофильная реакция при подходящих условиях.

Другой основной способ синтеза для получения исходных материалов, описанных в настоящем документе, представлен на образцовой схеме 2.

Примерная схема 2



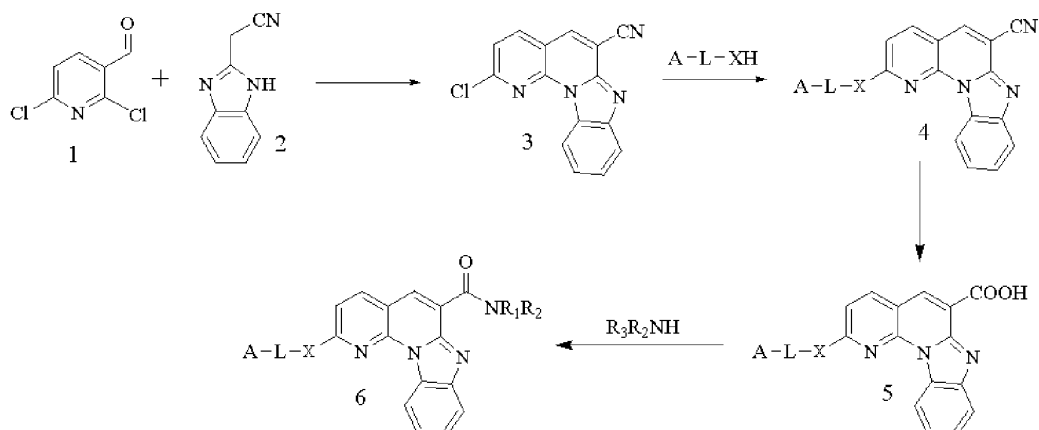
Образцовые исходные материалы, которые можно использовать в образцовой схеме 2, включают:



Как используют в настоящем документе, "EWG" относится к электроакцепторной группе. Как понимают в данной области, электроакцепторная группа представляет собой атом или группу, которая оттягивает электронную плотность от соседних атомов к себе, обычно с помощью резонансных или индуктивных эффектов.

В некоторых вариантах осуществления получение соединений осуществляют, используя последовательность стадий, представленную в образцовой схеме 3.

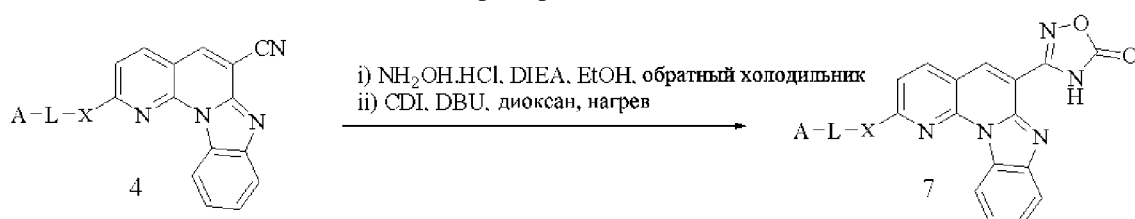
Примерная схема 3



Соединение 3 получают посредством реакции реактивов 1 и 2 с использованием конденсации Кнёвенагеля. Соединение 4 получают посредством реакции соединения 3 с реактивом A-L-XH. Образование соединения 5 из соединения 4 известно в данной области. Соединение 6 получают посредством реакции сочетания кислоты 5 и аминов.

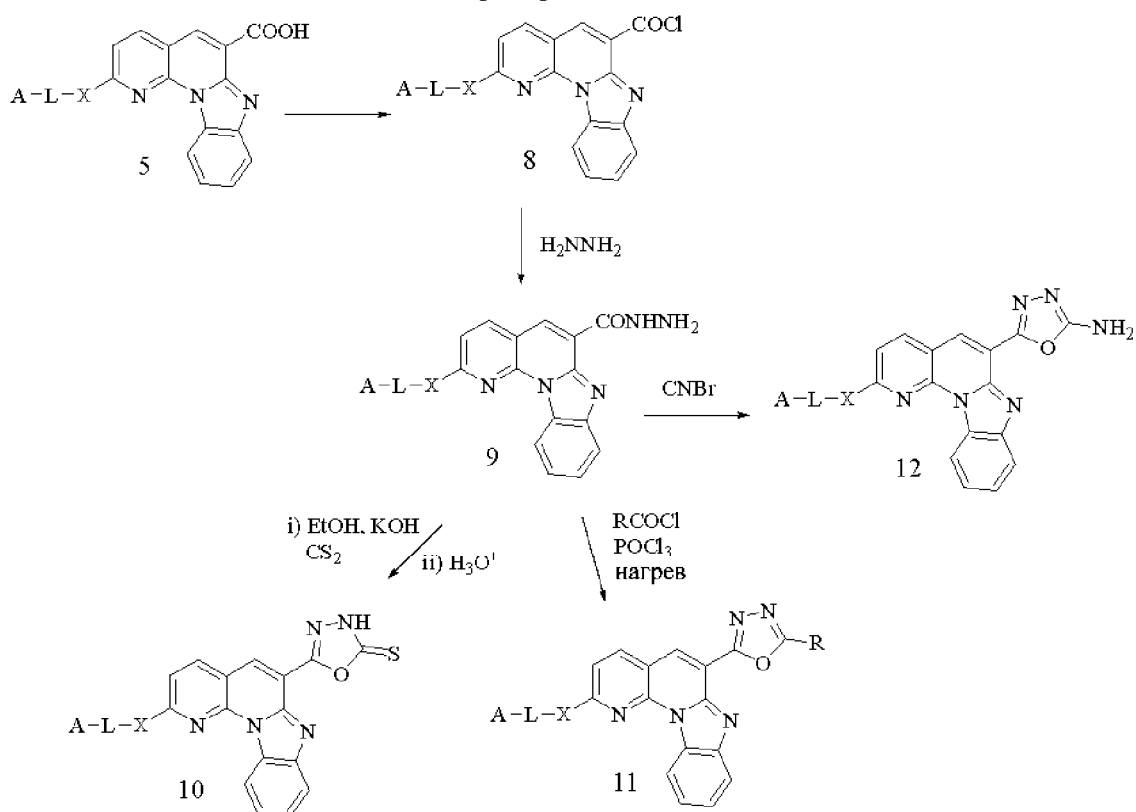
В некоторых вариантах осуществления получение соединений выполняют, используя последовательность стадий, представленных в образцовой схеме 4.

Примерная схема 4



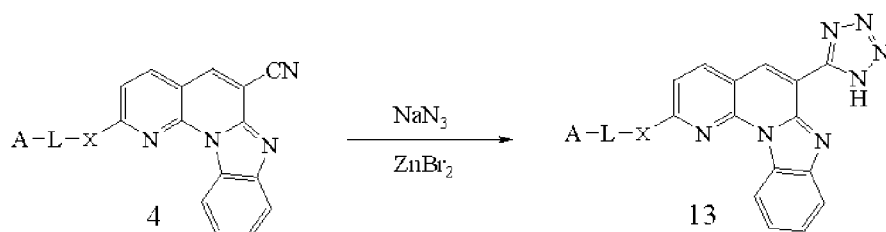
В некоторых вариантах осуществления получение соединений выполняют, используя последовательность стадий, представленных в образцовой схеме 5.

Примерная схема 5



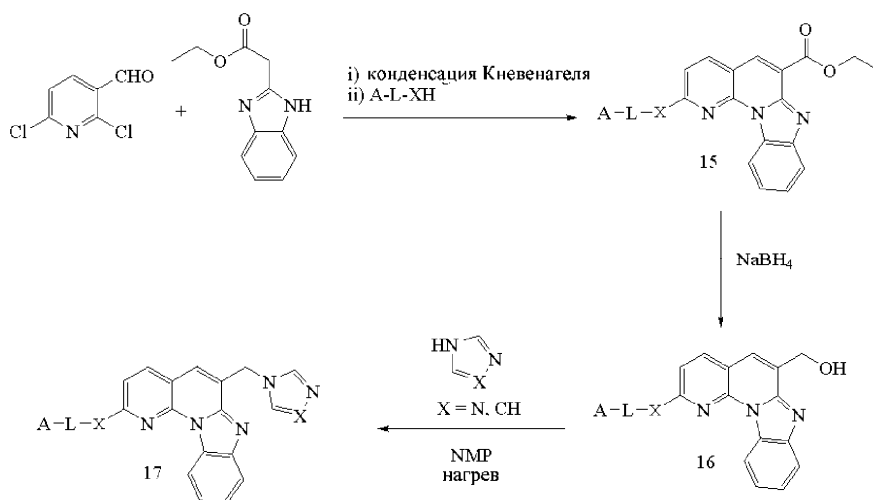
В некоторых вариантах осуществления получение соединений выполняют, используя последовательность стадий, представленных в образцовой схеме 6.

Примерная схема 6



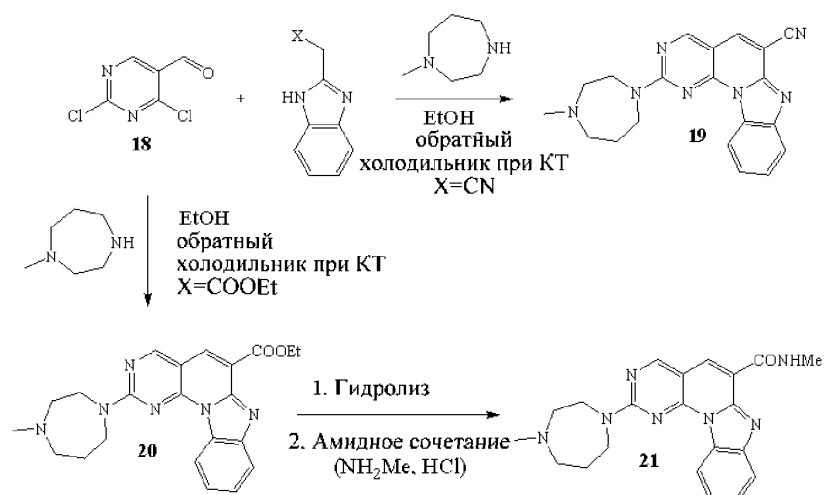
В некоторых вариантах осуществления получение соединений выполняют, используя последовательность стадий, представленных в образцовой схеме 7.

Примерная схема 7



В некоторых вариантах осуществления получение соединений выполняют, используя последовательность стадий, представленных в образцовой схеме 8.

Примерная схема 8

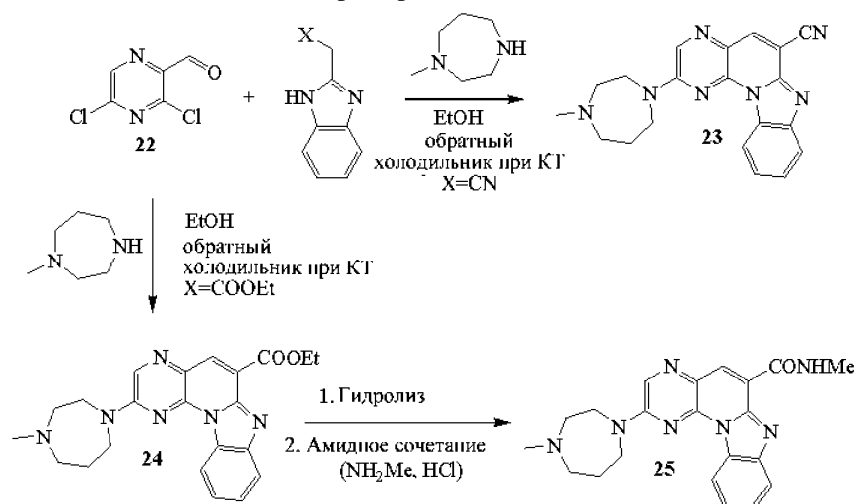


Альдегид 18 (полученный, например, в соответствии с патентом США № 8637529 или патентом США № 7998978) вступает в реакцию с N-метилгомопиперазином в этаноле, чтобы давать соединение 19. Альтернативно, реакция альдегида 18 с этилбензимидазол-2-ацетатом и N-метилгомопиперазином в этаноле дает соединение 20.

Сложноэфирную группу в соединении 20 можно гидролизовать в кислых или основных условиях для того, чтобы образовать аналог кислоты, который можно сочетать с амином, например метиламином, в нормальном амидном сочетании, чтобы получать соединение 21.

В некоторых вариантах осуществления получение соединений выполняют, используя последовательность стадий, представленных в образцовой схеме 9.

Примерная схема 9

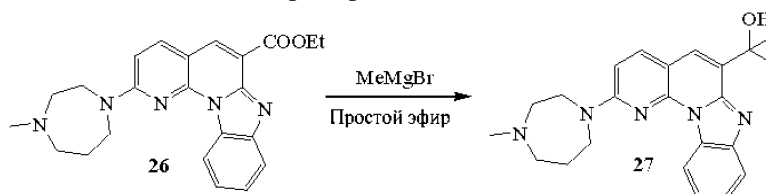


Альдегид 22 (полученный в соответствии с патентом США № 8518952) вступает в реакцию с 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксальдегидом и N-метилгомопиперазином в этаноле, чтобы давать соединение 23. Альтернативно, реакция альдегида 22 с этилбензимидазол-2-ацетатом и N-метилгомопиперазином в этаноле дает соединение 24.

Сложноэфирную группу в соединении 20 можно гидролизовать в кислых или основных условиях для того, чтобы образовать аналог кислоты, который можно сочетать с амином, например метиламином, при нормальных условиях амидного сочетания, чтобы получать соединение 25.

В некоторых вариантах осуществления получение соединений выполняют, используя последовательность стадий, представленных в образцовой схеме 10.

Примерная схема 10



Неограничивающие конкретные примеры A-L-XH в соединениях, описанных в настоящем документе, проиллюстрированы на фиг. 1.

Неограничивающие конкретные примеры R₃R₂NH в соединениях, описанных в настоящем документе, проиллюстрированы на фиг. 2.

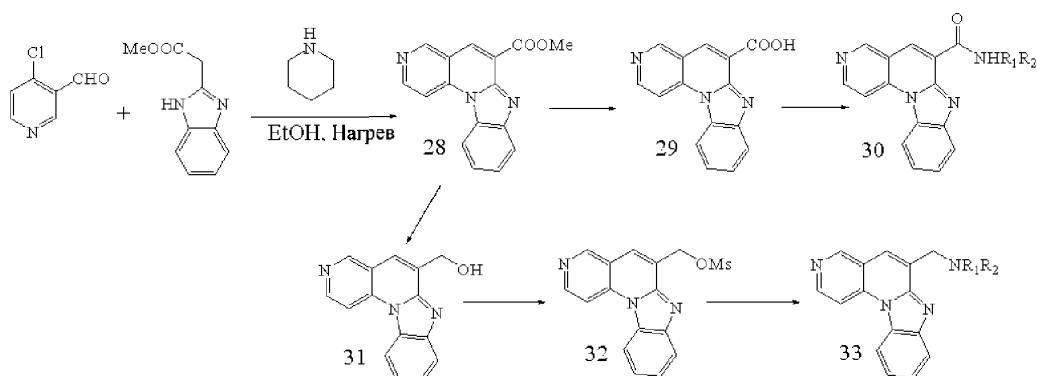
Неограничивающие конкретные примеры соединений формулы II(C), как описано в настоящем документе, проиллюстрированы на фиг. 3.

Неограничивающие конкретные примеры соединений формулы II(D), как описано в настоящем документе, проиллюстрированы на фиг. 4.

Неограничивающие конкретные примеры соединений, описанных в настоящем документе, проиллюстрированы на фиг. 5.

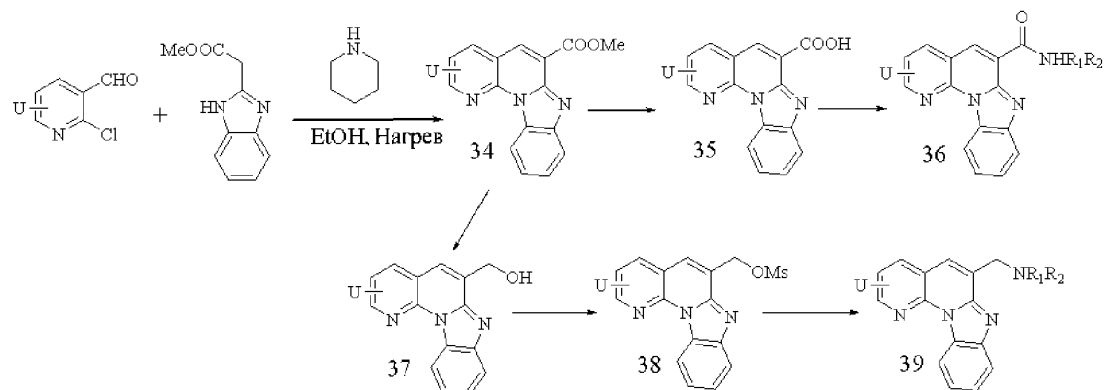
Способ получения соединений формулы VI(B) проиллюстрирован в образцовой схеме 11.

Примерная схема 11



Способ получения соединений формулы VI(A) проиллюстрирован в образцовой схеме 12.

Примерная схема 12

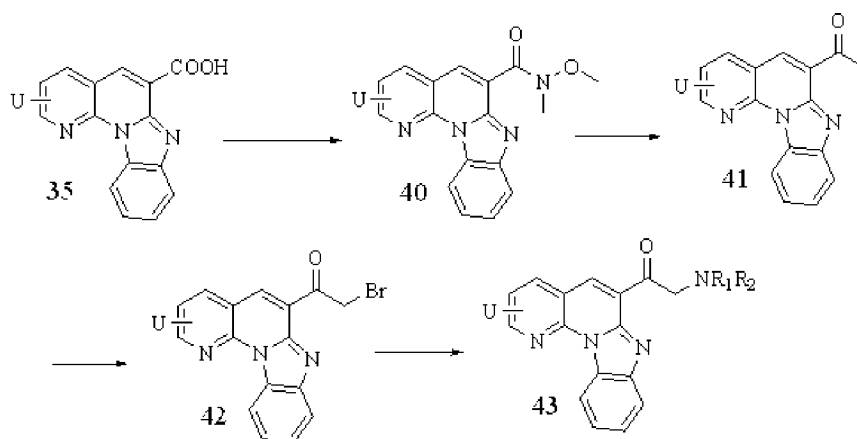


Соединения 30 и 34 можно получать, как описано в образцовой схеме 8. Группу сложного метилового эфира в соединении 28 и 34 можно превращать в гидроксил с использованием восстанавливающего агента, такого как LiBH_4 , при подходящих условиях. Превращение гидроксильной группы в соединениях 31 и 37 в уходящую группу, за которым следует нуклеофильное замещение, ведет к соединениям 33 и 39, соответственно.

На фиг. 6 предоставлены неограничивающие репрезентативные примеры замещенного хлорпиридинкарбоксальдегида.

Способ получения соединений формулы VI(A) проиллюстрирован в образцовой схеме 13.

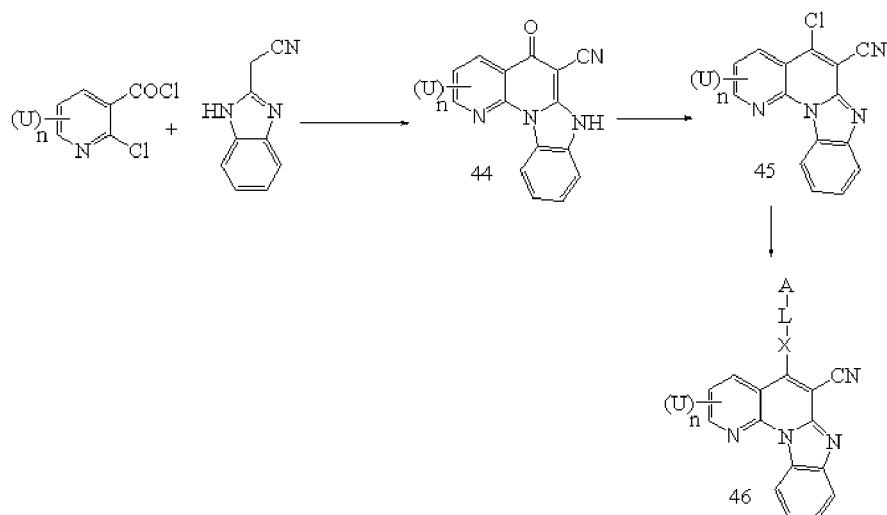
Примерная схема 13



Соединение 35 вступает в реакцию с N, O-диметилгидроксиламингидрохлоридом при подходящих условиях амидного сочетания, чтобы давать соединение 40, и последующая обработка этого соединения металлоорганическим реактивом, таким как MeMgBr , ведет к соединению 41. Обработка соединения 41 бромлирующим реактивом, таким как N-бромсукцинимид, дает соединение 42. Нуклеофильное замещение с аминами ведет к соединению 43.

Способ получения соединений формул V(A), V(B), V(C) и V(D) проиллюстрирован в образцовой схеме 14.

Примерная схема 14

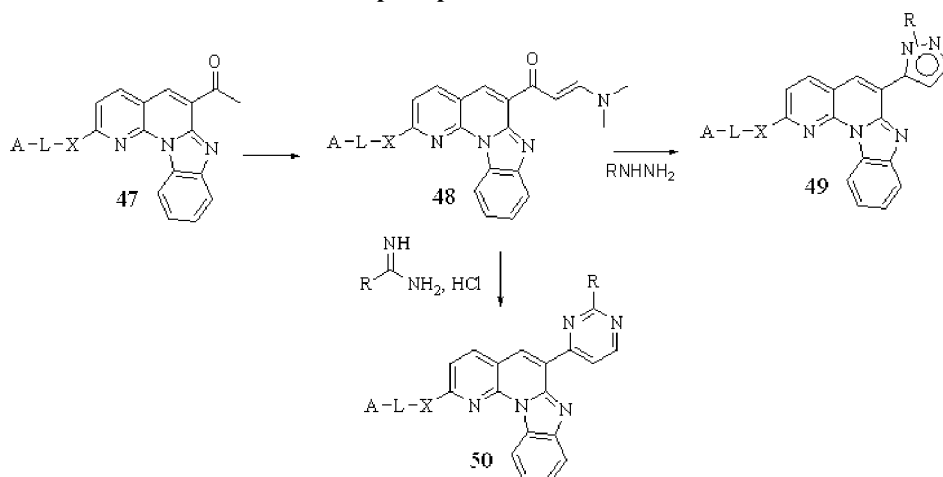


Соединение 44 получают в соответствии с патентом США № 7816524. Хлорирование соединения 44 с использованием хлорирующего агента, такого как POCl_3 , ведет к соединению 45.

Соединение 45 подвергается нуклеофильному замещению с HX-L-A (как определено выше), чтобы давать 46.

Соединения, описанные в настоящем документе, также получают в соответствии с образцовой схемой 15.

Примерная схема 15

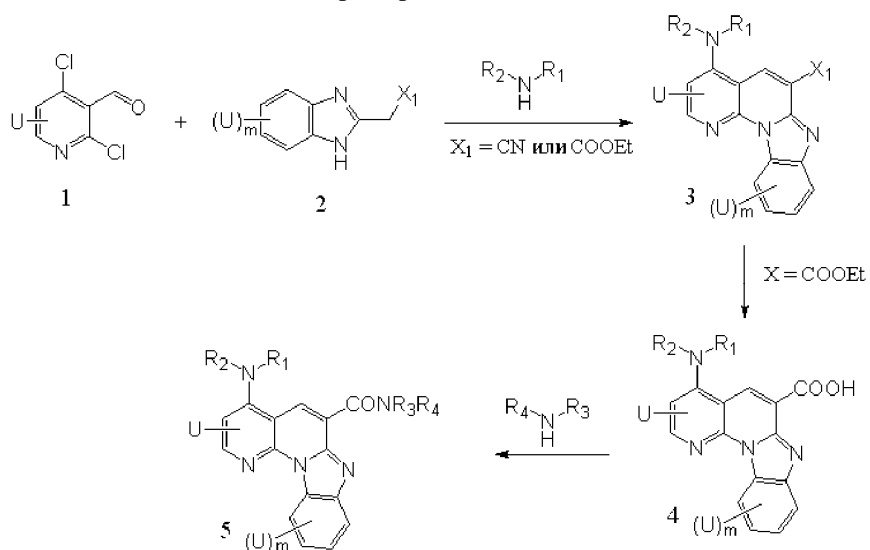


Соединение 47 можно получать, как описано в образцовой схеме 14. Соединение 47 вступает в реакцию с N,N-диметилформамида диметилацеталем, чтобы давать соединение 48. Соединение 48 вступает в реакцию с замещенным гидразином или замещенным амидином, чтобы давать соединения 49 и 50 соответственно.

На фиг. 7 предоставлены неограничивающие репрезентативные примеры $\text{R}_2\text{R}_1\text{NH}$, использованные в образцовых схемах 12-15.

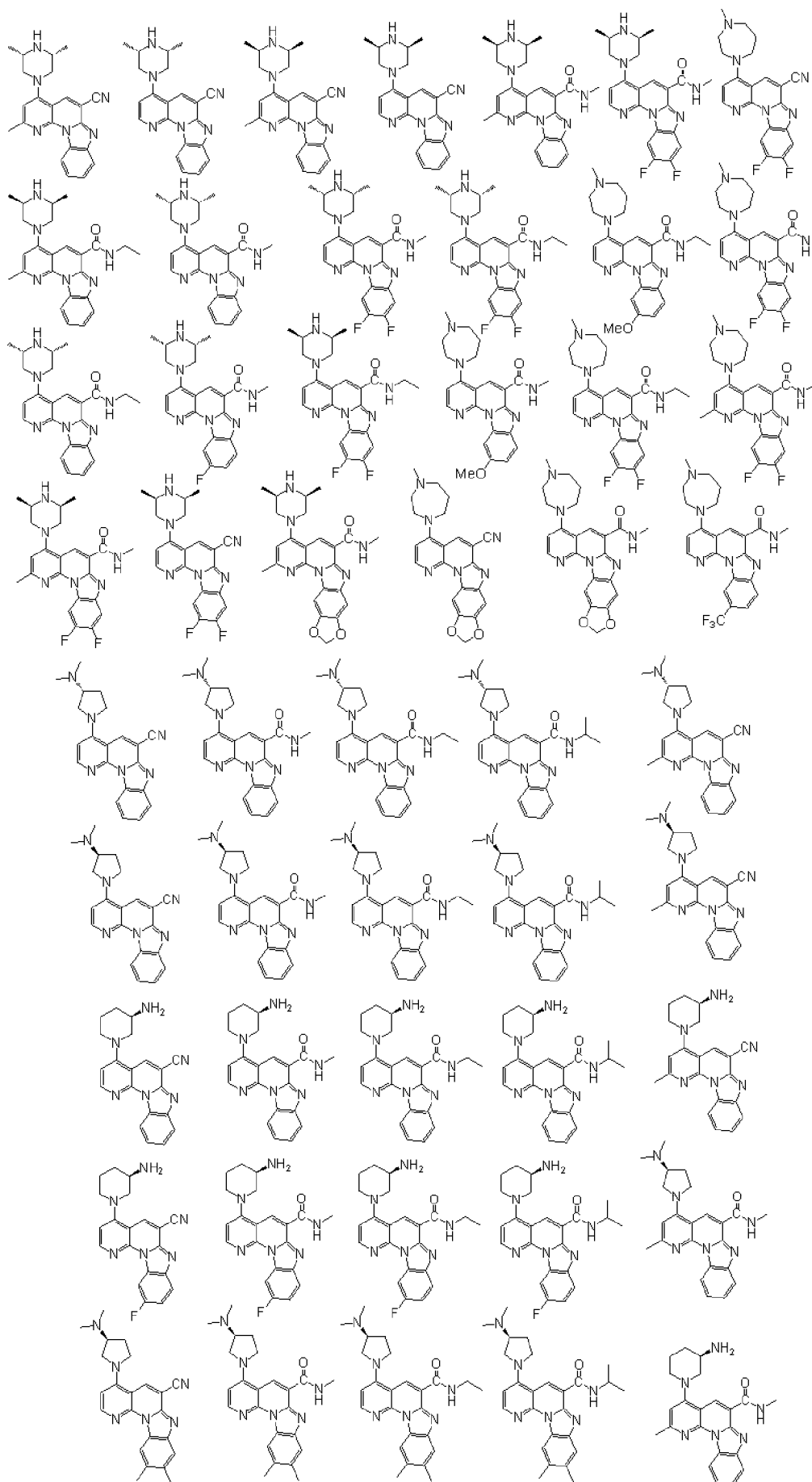
Соединения, описанные в настоящем документе, также получают в соответствии с образцовой схемой 16.

Примерная схема 16



Соединение 3 получают в реакции реактивов 1 и 2 в подходящем растворителе и при подходящей температуре в присутствии амина. Кислоту 4 можно получать через гидролиз соединения 3 ($X=COOEt$), и последующее амидное сочетание ведет к соединению 5.

Неограничивающие конкретные примеры, которые можно получать с помощью способа, изложенного в образцовой схеме 16, включают:



Другие конкретные неограничивающие примеры, полученные с помощью способов, описанных в настоящем документе, включают

- 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-трифторметил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты гидроксид;
 2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты гидроксид;
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты гидроксид;
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метоксиамид;
 2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метоксиамид;
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-трифторметил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метоксиамид;
 4-(3-аминопиперидин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-трифторметил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этиламино]-2-трифторметил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этиламино]-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этиламино]-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрил;
 2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрил;
 2-метил-4-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрил;
 4-(4-этил[1,4]диазепан-1-ил)-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрил;
 4-(4-изопропил[1,4]диазепан-1-ил)-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрил;
 4-[1,4]диазепан-1-ил-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрил;
 4-[1,4]диазепан-1-ил-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-[1,4]диазепан-1-ил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 [4-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил]морфолин-4-илметанон;
 4-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-гидроксиэтил)амид;
 4-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-метоксиэтил)амид;
 4-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-метокси-1-метилэтил)амид;
 2-метил-4-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-метокси-1-метилэтил)амид;
 2-метил-4-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-метоксиэтил)амид;
 4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-метоксиэтил)амид;
 4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты оксетан-3-иламид;
 4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (пиперидин-3-илметил)амид;
 10-хлор-4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 9-хлор-4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-9,10-диметил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-(2-морфолин-4-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-(2-диэтиламиноэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-[(1-метил-1H-имидазол-4-илметил)амино]-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-(2-имидазол-1-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;
 4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;

9,10-диметил-2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;

4-метил-2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;

2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-4-трифторметил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;

3-фтор-2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты гидроксиамид;

3-фтор-2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метоксиамид;

3-фтор-2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты N'-метилгидразид;

3-фтор-2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты амид;

2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты амид;

2-[1,4]дiazепан-1-ил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты амид;

2-[1,4]дiazепан-1-ил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновая кислота;

2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-гидрокси-1-метилэтил)амид;

2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-метокси-1-метилэтил)амид;

[2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил]пирролидин-1-илметанон;

[2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил]-(2-метилпирролидин-1-ил)метанон;

(3-гидроксиметилпирролидин-1-ил)-[2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил]метанон;

(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-[2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил]метанон;

(3-диметиламинопирролидин-1-ил)-[2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил]метанон;

2-(3-диметиламинопирролидин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламид;

2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон;

2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1-метилазетидин-3-ил)амид;

2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-пирролидин-1-илэтил)амид;

2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2,2-дифторэтил)амид;

[1,4]дiazепан-1-ил-(3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанон;

(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-(3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанон;

(4-метилпиперазин-1-ил)-(3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанон;

(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-(3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанон;

6-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3,7,11b-триазабензо[с]флуорен;

6-(4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-3,7,11b-триазабензо[с]флуорен;

2-метил-3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-пирролидин-1-илэтил)амид;

2,4-диметил-3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-пирролидин-1-илэтил)амид;

2-метил-3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-морфолин-4-илэтил)амид;

(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-(2-метил-3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанон.

Некоторые термины

Если не указано иное, следующие термины, используемые в этом документе, имеют определения, приведенные далее. Использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включать", "включает" и "включенный", не является ограничивающим. Заголовки разделов, использованные в настоящем документе, служат только организационным целям и не подлежат толкованию в качестве ограничения описанного объекта изобретения.

Как используют в настоящем документе, C₁-C_x включает C₁-C₂, C₁-C₃, ..., C₁-C_x. Только в качестве примера группа, обозначенная как "C₁-C₄", указывает на то, что во фрагменте имеют место от одного до четырех атомов углерода, т.е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера "C₁-C₄-алкил" указывает на то, что в алкильной группе имеют место от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильную группу выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа представляет собой разветвленную или неразветвленную цепь. В некоторых вариантах осуществления "алкильная" группа имеет от 1 до 10 атомов углерода, т.е. C₁-C₁₀-алкил. Всякий раз, когда она встречается в настоящем документе, числовой диапазон, такой как "от 1 до 10", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например "от 1 до 10 атомов углерода" обозначает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до и включая 10 атомов углерода, несмотря на то, что данное определение также охватывает появление термина "алкил", где числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁-C₆-алкил. В одном из аспектов алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают, но без какого-либо ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, неопентил или гексил.

"Алкиленовая" группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из указанных выше одновалентных алкильных группы может представлять собой алкилен после отщепления второго атома водорода от алкила. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой C₁-C₆-алкилен. В других вариантах осуществления алкилен представляет собой C₁-C₄-алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваясь этим, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- и т.п.

"Азациклический" или "азациклическое кольцо" относится к насыщенному, частично ненасыщенному или ароматическому 3-7-членному моноциклическому кольцу или 8-12-членной конденсированной бициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере один атом азота. Такие азациклические кольца необязательно могут содержать от 1 до 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве члена кольца и необязательно могут быть замещены до такой степени, что такие замещения имеют химический смысл.

"Дейтероалкил" относится к алкильной группе, где один или больше атомов водорода в алкиле заменяют на дейтерий.

Термин "алкенил" относится к алкильной группе того типа, в котором присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь. В одном из вариантов осуществления алкенильная группа имеет формулу -C(R)=CR₂, в которой R относится к остальным частям алкенильной группы, которые могут представлять собой одно и то же или различное. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -C(CH₃)=CHCH₃ и -CH₂CH=CH₂.

Термин "алкинил" относится к алкильной группе того типа, в котором присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная тройная связь. В одном из вариантов осуществления алкинильная группа имеет формулу -C≡C-R, в которой R относится к остальным частям алкинильной группы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают -C≡CH, C≡CC₁₋₄, -C≡CC₁₋₄CH₃, -CH₂C≡CH.

"Алкокси" группа относится к группе (алкил)O-, где алкил представляет собой то, что определено в настоящем документе.

Термин "алкиламин" относится к группе -N(алкил)_xH_y, где x равен 0 и y равен 2, или где x равен 1 и y равен 1, или где x равен 2 и y равен 0.

Термин "ароматическое" относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную π-электронную систему, содержащую 4n+2 электронов, где n представляет собой целое число. Термин "ароматический" включает как карбоциклическую арильную ("арил", например, фенил), так и гетероциклическую арильную (или "гетероарил" или "гетероароматический") группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические группы или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольца, которые имеют смежные пары атомов углерода).

Термин "карбоциклический" или "углеродный цикл" относится к кольцу или кольцевой системе, где все атомы, образующие остов кольца, представляют собой атомы углерода. Термин, таким образом, различает карбоциклические и "гетероциклические" кольца или "гетероциклы", в которых остов кольца содержит по меньшей мере один атом, который отличается от углерода. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического углеродного цикла является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления оба кольца бициклического углеродного цикла являются ароматическими.

Как используют в настоящем документе, термин "арил" относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. В одном из аспектов арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой C₆-C₁₀-арил. В зависимости от структуры, арильная группа представляет собой монарадикал или дирадикал (т.е. ариленовую группу).

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, (т.е. скелетных атомов)

представляет собой атом углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилы представляют собой спироциклические соединения или соединения с внутренними мостиками. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка прикрепления находится на углероде, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают группы, которые имеют от 3 до 10 кольцевых атомов. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы выбирают из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₃-C₆ циклоалкил.

Термин "галo" или, альтернативно, "галоген" или "галогенид" обозначает фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления гало представляет собой фтор, хлор или бром.

Термин "фторалкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены на атом фтора. В одном из аспектов фторалкил представляет собой C₁-C₆-фторалкил.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбирают из атома, отличного от углерода, например из кислорода, азота (например -NH-, -N(алкил)-, серы или их сочетаний). Гетероалкил прикрепляют к остальной молекуле по атому углерода в гетероалкиле. В одном из аспектов гетероалкил представляет собой C₁-C₆-гетероалкил.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам (также известным как гетероалициклические группы), содержащим от 1 до 4 гетероатомов в кольце(кольцах), где каждый гетероатом в кольце(кольцах) выбирают из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 3 до 10 атомов в ее кольцевой системе и при условии, что любое кольцо не содержит два смежных атома O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают кольца, которые имеют от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают кольца, которые имеют от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы.

Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, триазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3H-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-онил, бензо[d]тиазол-2(3H)-онил и хинолизинил.

Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил,

бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Приведенные выше группы являются или C-присоединенными (или C-связанными) или N-присоединенными, где такое возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает пиррол-1-ил (N-присоединенный) или пиррол-3-ил (C-присоединенный).

Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все C-присоединенные). Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одним или двумя оксо (=O) фрагментами, такими как пирролидин-2-он. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

Термины "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический" относится к арильной группе, которая содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Бициклические гетероарилы включают индолинил, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от 0 до 4 атомов N в кольце. В некоторых ва-

риантах осуществления гетероарил содержит от 1 до 4 атомов N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от 0 до 4 атомов N, от 0 до 1 атомов O и от 0 до 1 атомов S в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от 1 до 4 атомов N, от 0 до 1 атомов O и от 0 до 1 атомов S в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой C₁-C₉-гетероарил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C₁-C₅-гетероарил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления бициклический гетероарил представляет собой C₆-C₉-гетероарил.

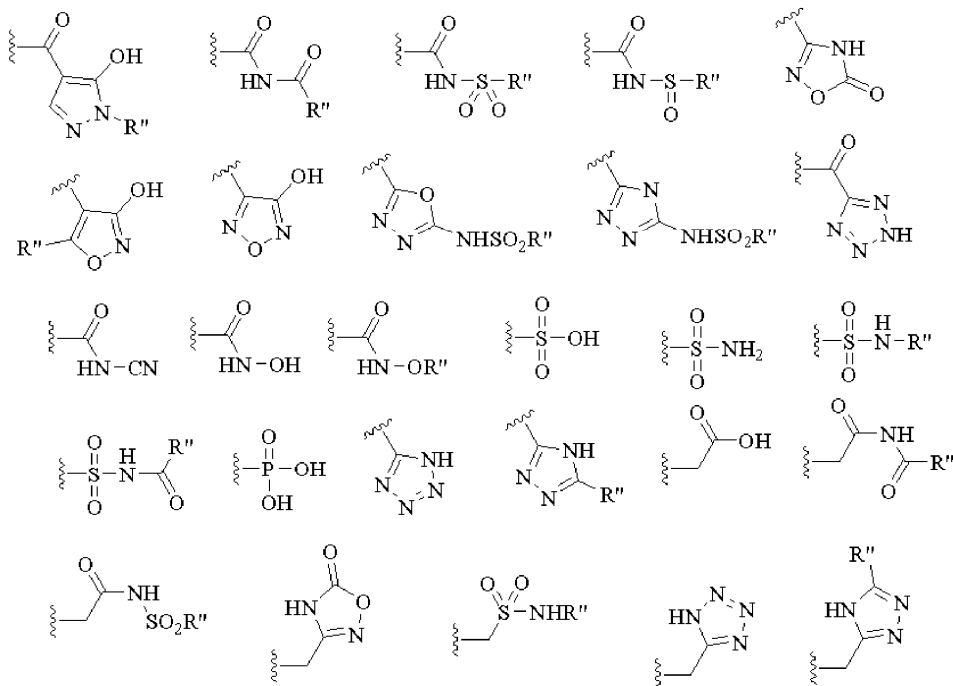
"Гетероциклоалкил" или "гетероалициклическая" группа относится к циклоалкильной группе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. Термин "гетероалициклический" также включает все кольцевые формы углеводов, включая в качестве неограничивающих примеров моносахариды, дисахариды и олигосахариды. В одном из аспектов гетероциклоалкил представляет собой C₂-C₁₀-гетероциклоалкил. В другом аспекте гетероциклоалкил представляет собой C₄-C₁₀-гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от 0 до 2 атомов N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от 0 до 2 атомов N, от 0 до 2 атомов O и от 0 до 1 атомов S в кольце.

Термин "связь" или "одинарная связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считают частью более крупной подструктуры. В одном из аспектов, когда группа, описанная в настоящем документе, представляет собой связь, упоминаемая группа отсутствует, тем самым делая возможным образование связи между остальными идентифицированными группами.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты представляют собой общепринятые химические частиц, встроенные в молекулу или присоединенные к ней.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" обозначает, что упоминаемая группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкила), -N(алкила)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкила), -C(=O)N(алкила)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкила), -S(=O)₂N(алкила)₂, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. В некоторых других вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбирают из галогена, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄-алкила), -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄-алкила), -S(=O)₂N(C₁-C₄-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-фторалкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-фторалкокси, -SC₁-C₄-алкила, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила. В некоторых вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбирают из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. В некоторых вариантах осуществления замещенные группы замещены одной или двумя из предшествующих групп. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель на алифатическом атоме углерода (ациклическом или циклическом) включает оксо (=O).

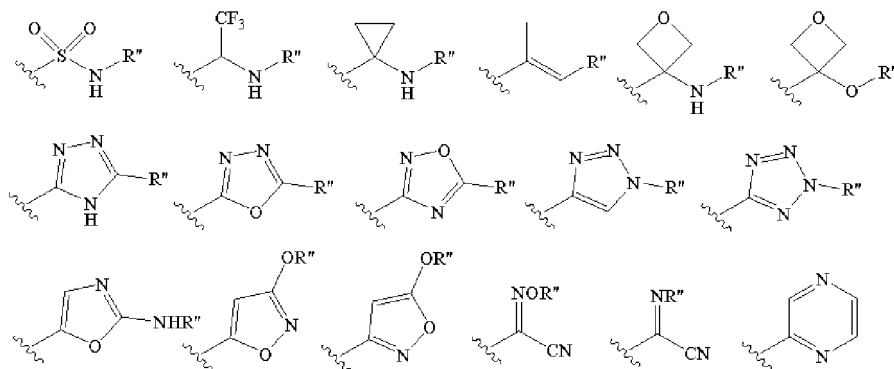
"Карбоксилатный биоизомер" или "карбоксильный биоизомер", как используют в настоящем документе, относится к фрагменту, который, как ожидают, отрицательно заряжен в существенной степени при физиологическом pH. В определенных вариантах осуществления карбоксилатный биоизомер представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из:



и солей приведенного выше,

в которых каждый R'' независимо представляет собой H или необязательно замещенный элемент, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀гетероалкила, C₃₋₈карбоциклического кольца; или R'' представляет собой C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил или C₂₋₁₀гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C₃₋₈карбоциклическим кольцом или C₃₋₈гетероциклическим кольцом.

Амидный биоизомер и биоизомер сложного эфира, как используют в настоящем документе, относится к фрагментам, представленным с помощью следующих примеров:



в которых каждый R'' независимо представляет собой H или необязательно замещенный элемент, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀гетероалкила, C₃₋₈карбоциклического кольца; или R'' представляет собой C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил или C₂₋₁₀гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C₃₋₈карбоциклическим кольцом или C₃₋₈гетероциклическим кольцом.

Соединения, представленные в настоящем документе, могут содержать один или несколько стереоцентров, и каждый центр может существовать в R- или S-конфигурации. Соединения, представленные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также подходящие их смеси. Стереизомеры можно получать, при желании, с помощью известных в данной области способов, например, таких как разделение отдельных стереоизомеров с помощью хиральных хроматографических колонок или с помощью стереоселективного синтеза.

"Четвертичный амин" представляет собой положительно заряженный многоатомный ион структуры NR₄⁺, где R представляет собой алкильную или арильную группу. Четыре группы R, которые составляют четвертичный амин, могут представлять собой одно и то же или различное, и их можно соединять друг с другом. Четвертичные амины можно получать посредством алкилирования третичных аминов, в процес-

се, называемом кватернизацией, а также с помощью других известных в данной области способов.

Термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента, как используют в настоящем документе, обозначает отсутствие обладания персистирующим вредным эффектом, оказываемым на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению.

Термин "модулировать", как используют в настоящем документе, обозначает взаимодействие с мишенью или непосредственно или опосредованно с тем, чтобы изменять активность мишени, в том числе только в качестве примера усиливать активность мишени, ингибировать активность мишени, ограничивать активность мишени или увеличивать активность мишени.

Термин "модулятор", как используют в настоящем документе, относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью или непосредственно или опосредованно. Взаимодействия включают, но не ограничиваясь этим, взаимодействие с агонистом, частичным агонистом, обратным агонистом, антагонистом, разрушающим агентом или их сочетанием. В некоторых вариантах осуществления модулятор представляет собой антагонист. В некоторых вариантах осуществления модулятор представляет собой разрушающий агент.

Термины "вводить", "введение" и т.п., как используют в настоящем документе, относятся к способам, которые можно использовать для того, чтобы сделать возможной доставку соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваясь этим, пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (в том числе внутривенную подкожную, интраперитонеальную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), топическое и ректальное введение. Специалисты в данной области знакомы со способами введения, которые можно использовать для соединений и способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

Термины "совместное введение" или т.п., как используют в настоящем документе, охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для того, чтобы включать схемы лечения, в которых средства вводят через один и тот же или различные пути введения или в один и тот же или различные моменты времени.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", как используют в настоящем документе, относятся к достаточному количеству средства или соединения, подлежащего введению, которое будет облегчать в определенной степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или какое-либо другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтического использования представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как описано в настоящем документе, необходимое для того, чтобы обеспечивать клинически значимое снижение симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в любом отдельном случае необязательно определяют с использованием способов, таких как исследование с увеличением дозы.

Термины "усилить" или "усиление", как используют в настоящем документе, обозначают увеличение или продление активности или длительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических средств термин "усиление" относится к способности увеличивать или продлевать или активность, или длительность, эффект других терапевтических средств в системе. "Усиливающее эффективное количество", как используют в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для того, чтобы усиливать эффект другого терапевтического средства в желаемой системе.

Термин "фармацевтическая комбинация", как используют в настоящем документе, обозначает продукт, который является результатом смешивания или объединения больше чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и не фиксированные комбинации активных ингредиентов.

Термин "фиксированная комбинация" обозначает, что активные ингредиенты, например соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, а также совместное средство, вводят пациенту одновременно в форме одного объекта или дозы. Термин "не фиксированная комбинация" обозначает, что активные ингредиенты, например соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, а также совместное средство, вводят пациенту в виде отдельных объектов одновременно, параллельно или последовательно без конкретного ограничения временных промежутков, где такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к терапии коктейлями, например к введению трех или больше активных ингредиентов.

Термины "набор" и "промышленное изделие" используют в качестве синонимов.

Термин "субъект" или "пациент" охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваясь этим, любых членов класса млекопитающих: человека, не являющихся человеком приматов, таких как шимпанзе, и другие виды человекообразных обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т. п. В одном из аспектов, млекопитающим является человек.

Термины "лечить" и "лечение", как используют в настоящем документе, включают облегчение, снижение или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например задержку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, обеспечение ремиссии заболевания или состояния, облегчение состояния, обусловленного заболеванием или состоянием, или остановку симптомов заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, формулируют в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции формулируют стандартным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают получение вводимого, которое используют фармацевтически, из активных соединений. В данной области понятно, что правильный состав зависит от выбранного пути введения. Сводку по фармацевтическим композициям, описанным в настоящем документе, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е изд. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; под ред. Liberman, H.A. и Lachman, L., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7-е изд. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят или отдельно, или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, можно осуществлять любым способом, который делает возможной доставку соединений в место приложения действия. Эти способы включают, но без ограничения, доставку через кишечные пути (включая оральную, желудочную или дуоденальную трубку для кормления, ректальный суппозиторий и ректальную клизму), парентеральные пути (инъекция или инфузия, в том числе внутриаартериальная, интракардиальная, внутрикожная, интрадуоденальная, интрамедуллярная, внутримышечная, внутрикостная, интраперитонеальная, интратекальная, внутрисосудистая, внутривенная, интравитреальная, эпидуральная и подкожная), ингаляционное, трансдермальное, чресслизистое, сублингвальное, буккальное и топическое введение (в том числе накожное, дермальное, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное), несмотря на то, что наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения у реципиента. Только в качестве примера соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить локально в определенную область, нуждающуюся в лечении, например, посредством местной инфузии во время хирургического вмешательства, топического нанесения, такого как кремы или мази, инъекция, катетер или имплант. Введение также может происходить с помощью непосредственной инъекции в место в пораженной ткани или органе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые можно использовать перорально, включают таблетки, капсулы с плотной посадкой, выполненные из желатина, а также мягкие запаянные капсулы, выполненные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки можно создавать посредством сжимания или формования, необязательно с использованием одного или нескольких вспомогательных ингредиентов. Сжатые таблетки можно получать посредством сжатия в подходящем устройстве активного ингредиента в свободно сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной со связывающими средствами, инертными разбавителями или смазками, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки можно создавать посредством формовки в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления на таблетки наносят покрытие или желобки и формулируют с тем, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения. Капсулы с плотной посадкой могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими средствами, такими как крахмалы, и/или смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах, активные соединения можно растворять или суспендировать в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавляют стабилизаторы. Сердцевинные драже покрывают подходящими покрытиями. С этой целью можно использовать концентрированные растворы Сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты можно добав-

лять в покрытия таблеток или драже для идентификации или определения характеристик различных комбинаций доз активных соединений.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции формулируют для парентерального введения посредством инъекции, например посредством инъекции болюса или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной дозированной форме, например в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных наполнителях и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или несколькими дозами, например, в герметичных ампулах и флаконах, и их можно хранить в порошкообразной форме или в лиофилизированном состоянии, требующем добавления только стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апиrogenной воды, незамедлительно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии, приготавливаемые для немедленного введения, можно получать из стерильных порошков, гранул и таблеток тех типов, которые описаны ранее.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или наполнители включают жирные масла, такие как сезамовое масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединений для того, чтобы сделать возможным получение высококонцентрированных растворов.

Фармацевтические композиции также можно формулировать в виде препаратов депо. Такие длительно действующие составы можно вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения можно формулировать с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде умеренно растворимых производных, например в виде умеренно растворимой соли.

Для буккального или сублингвального введения композиции могут принимать форму таблеток, пастилок, лепешек или гелей, сформулированных стандартным образом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и камедь или трагакант.

Фармацевтические композиции также можно формулировать в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или клизмы с удержанием, например, которые содержат стандартные основы суппозиториев, такие как кокосовое масло, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Фармацевтические композиции можно вводить наружно, т.е. посредством несистемного введения. Это включает нанесение соединения по настоящему изобретению снаружи на эпидермис или щечную полость и инстилляцию такого соединения в глаз, ухо и нос так, что соединение попадает в кровоток незначительно. В отличие от этого, системное введение относится к пероральному, внутривенному, интраперитонеальному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, подходящие для топического введения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в место воспаления, такие как гели, линименты, примочки, кремы, мази или пасты, а также капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Активный ингредиент может содержать для топического введения от 0,001 до 10% мас./мас., например от 1 до 2 мас.% состава.

Фармацевтические композиции для введения посредством ингаляции удобно доставлять из упаковок под давлением с инсуффлятором, небулайзером или других удобных средств доставки аэрозольного спрея. Упаковки под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортetraфторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единицу дозирования можно определять посредством предоставления клапана для того, чтобы доставлять отмеренное количество. Альтернативно, для введения посредством ингаляции или инсуффляции фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошковой композиции, например порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной дозированной форме, например в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, в частности, указанным выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать другие средства, стандартные в данной области, которые имеют отношение к рассматриваемому типу состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

Способы дозирования и схемы лечения.

В одном из вариантов осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль используют при получении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающих, которые извлекают пользу от ингибирования транскрипции Pol I. Способы лечения каких-либо из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающих, нуждающихся в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарственное средство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах указанному млекопитающему.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения состояний, связанных с транскрипцией полимеразы I, которые включают введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения по изобретению. В другом варианте осуществления изобретение относится к способу ингибирования транскрипции полимеразы I, который включает приведение фермента в контакт с соединением по изобретению. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к способу ингибирования транскрипции полимеразы I, который включает введение первого соединения субъекту, которое превращается *in vivo* в соединение по изобретению.

"Состояния, связанные с транскрипцией полимеразы I" включают нарушения и заболевания, в которых ингибирование транскрипции полимеразы I обеспечивает терапевтический эффект, такие как злокачественная опухоль, аллергия/астма, заболевания и состояния иммунной системы, воспаление, заболевания и состояния центральной нервной системы (CNS), сердечно-сосудистое заболевание, вирусные инфекции, дерматологическое заболевание и заболевания и состояния, связанные с неконтролируемым ангиогенезом, и т.п. Когда в настоящем документе используют общие термины для того, чтобы описывать состояния, связанные с транскрипцией полимеразы I, понятно, что более конкретно описанные состояния, указанные в различных диагностических руководствах и других материалах, включены в объем данного изобретения.

Термин "злокачественная опухоль", как используют в настоящем документе, относится к аномальному росту клеток, которые склонны к пролиферации неконтролируемым образом и в некоторых случаях к метастазированию (распространению). Типы злокачественных опухолей включают, но не ограничиваясь этим, солидные опухоли (такие как те, что в мочевом пузыре, кишечнике, головном мозге, молочной железе, эндометрии, сердце, почке, легких, лимфатической ткани (лимфома), яичнике, поджелудочной железе или другом эндокринном органе (щитовидной железе), предстательной железе, коже (меланома) или гематологические опухоли (такие как лейкозы). См., Ding X.Z. et al., *Anticancer Drugs*. 2005 June; 16(5):467-73. Review; Chen X. et al., *Clin. Cancer Res*. 2004 Oct. 1; 10(19):6703-9, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Например, понятно, что лечение злокачественной опухоли включает лечение всей неоплазии, независимо от ее гистопатологического внешнего вида. В частности, злокачественные опухоли, которые можно лечить, включают, но не ограничиваясь этим, злокачественную опухоль крови, в том числе миелофиброз, лейкоз (в том числе острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), злокачественную опухоль кожи, в том числе меланому, базально-клеточную карциному и плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль кости, печени, легкого (в том числе мелкоклеточная опухоль легкого, мелкоклеточная злокачественная опухоль легкого и бронхоальвеолярная злокачественная опухоль), головного мозга, молочной железы, предстательной железы, гортани, желчного пузыря, поджелудочной железы, прямой кишки, желчного протока, парашитовидной железы, щитовидной железы, надпочечника, нервной ткани, мочевого пузыря, селезенки, головы и шеи, в том числе челюсти, рта и носа, ободочной кишки, желудка, яичка, пищевода, матки, шейки матки и вульвы, ободочной и прямой кишки, бронхов, желчного протока, мочевого пузыря, почки, яичника, поджелудочной железы, множественную миелому, лимфомы, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному изъязвляющего и папиллярного типа, остеосаркому, саркому Юинга, ретикулярно-клеточную саркому, миелому, гигантоклеточную опухоль, инсулому, острые и хронические лимфоцитарные и гранулоцитарные опухоли, волосатоклеточную опухоль, аденому, гиперплазию, медулярную карциному, феохромоцитому, неврому слизистой, кишечные ганглионевромы, гиперпластическую опухоль роговичного нерва, опухоль при марфаноидном внешнем виде, опухоль Вильмса, семиному, опухоль яичника, лейомиому, дисплазию шейки матки и карциному *in situ*, нейробластоме, ретинобластоме, миелодиспластический синдром, грибовидный микоз, рабдомиосаркому, астроцитому, неходжкинскую лимфому, саркому Капоши, остеогенные и другие саркомы, озлокачественную гиперкальцемию, истинную полицитемию, аденокарциному, мультиформную глиобластому, глиому, лимфомы, эпидермоидные карциномы и другие карциномы и саркомы.

С помощью соединений по настоящему изобретению также можно лечить доброкачественные опухоли, которые включают, но не ограничиваясь этим, гемангиомы, гепатоцеллюлярную аденому, кавернозную гемангиому, фокальную нодулярную гиперплазию, акустические невромы, нейрофиброму, аденому желчного протока, цистаденому желчного протока, фиброму, липомы, лейомиомы, мезотелиомы, тератомы, миксомы, нодулярную регенеративную гиперплазию, трахомы, пиогенные гранулемы и т.п. и

состояния гамартомы, такие как синдром Пейтца-Егерса (PJS), болезнь Каудена, синдром Банаян-Райли-Рувалькаба (BRRS), синдром Протея, болезнь Лермитта-Дюкло и туберозный склероз (TSC).

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать для лечения аномальной клеточной пролиферации из-за повреждения ткани организма во время хирургического вмешательства. Эти повреждения могут возникать в результате различных хирургических процедур, таких как хирургическое вмешательство в сустав, хирургическое вмешательство в кишечник и образование келоидных рубцов. Заболевания, при которых образуется фиброзная ткань, включают эмфизему. Нарушения повторного движения, которые можно лечить с использованием настоящего изобретения, включают синдром запястного канала.

Соединения по изобретению также можно использовать в предотвращении рестеноза, что представляет собой контроль нежелательной пролиферации нормальных клеток в сосудистом русле в ответ на введение стентов при лечении заболевания сосудистого русла.

Пролиферативные реакции, связанные с трансплантацией органа, которые можно лечить с использованием ингибиторов транскрипции Pol I по изобретению, включают пролиферативные реакции, участвующие в потенциальном отторжении органа или ассоциированных осложнениях. В частности, эти пролиферативные реакции могут возникать во время трансплантации сердца, легкого, печени, почки и других органов организма или систем органов.

Соединения по изобретению также можно использовать в лечении аномального ангиогенеза, в том числе аномального ангиогенеза, сопровождающего ревматоидный артрит, отека головного мозга и повреждений, связанных с ишемической реперфузией, кортикальной ишемии, гиперплазии и гиперваскуляризации яичника (синдром поликистоза яичника), эндометриоза, псориаза, диабетической ретинопатии и других ангиогенных заболеваний глаза, таких как ретинопатия недоношенных (ретролентальная фиброплазия), дегенерация желтого пятна, отторжение трансплантата роговицы, неоваскулярная глаукома, синдром Ослера-Вебера, неоваскуляризация сетчатки/хороида и неоваскуляризация роговицы, болезнь Беста, миопия, ямки диска зрительного нерва, болезнь Штаргардта, болезни Паджета, окклюзии вен, окклюзии артерий, серповидноклеточной анемии, саркоида, сифилиса, обструктивного заболевания сонной артерии при эластической псевдоксантоме, хронического увеита/ витрита, микобактериальных инфекций, болезни Лайма, системной красной волчанки, ретинопатии недоношенных, болезни Илза, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, болезни Бехчета, инфекций, вызывающих ретинит или хороидит, предполагаемого окулярного гистоплазмоза, парспланита, хронического отслоения сетчатки, синдрома повышенной вязкости, токсоплазмоза, травмы и осложнений после лазера, заболеваний, связанных с рубецом (неоваскуляризация угла), заболеваний, обусловленных аномальной пролиферацией сосудисто-волоконистой или волоконистой ткани, включая все формы пролиферативной витреоретинопатии, атонического кератита, верхнего лимбального кератита, сухого кератита птеригия, синдрома Шегрена, красных угрей, фликтенулеза, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, отторжения трансплантата роговицы, язвы Мурина, краевой дегенерации Террьеана, краевого кератолиза, полиартериита, саркоидоза Вегенера, склерита, радиальную кератому пемфигоида, неоваскулярную глаукому и ретролентальную фиброплазию, сифилис, инфекции *Mycobacteria*, жировую дегенерацию, химические ожоги, бактериальные язвы, грибковые язвы, инфекции *Herpes simplex*, инфекции *Herpes zoster*, протозойные инфекции и саркому Капоши, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона амиотрофический боковой склероз (ALS), эпилепсию, пароксизмы, хорею Гентингтона, полиглутаминовое заболевание, травматическое повреждение головного мозга, ишемический и геморрагический инсульт, ишемию головного мозга или нейродегенеративные заболевания, в том числе апоптотические нейродегенеративные заболевания, обусловленные травматическим повреждением, острую гипоксию, ишемию или глутаматную нейротоксичность.

Например, понятно, что лечение воспаления включает, но не ограничиваясь этим, острый панкреатит, хронический панкреатит, астму, аллергию, хроническое обструктивное заболевание легких, респираторный дистресс-синдром взрослых и хронические воспалительные заболевания, связанные с неконтролируемым ангиогенезом, воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит, псориаз, саркоидоз и ревматоидный артрит, саркоидоз и мультисистемное гранулематозное нарушение.

Например, понятно, что лечение аутоиммунного заболевания включает, но не ограничиваясь этим, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакция трансплантат против хозяина, рассеянный склероз или синдром Шегрена.

В определенных вариантах осуществления композиции, содержащие соединение(соединения), описанное в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В определенных терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для того, чтобы излечить или, по меньшей мере частично, купировать по меньшей мере один из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные

для этого использования, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента, массы и реакции на лекарственные средства, а также суждения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют с помощью способов, включающих в качестве неограничивающих примеров клинические исследования с увеличением дозы и/или для определения диапазона доз.

В профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, восприимчивому к или иным образом имеющему риск конкретного заболевания, нарушения или состояния. Такое количество определяют как "профилактически эффективное количество или доза". При этом использовании точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы и т.п. Когда используют у пациентов, эффективные количества для этого использования зависят от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также суждения лечащего врача. В одном из аспектов профилактическое лечение включает введение млекопитающему, которое ранее испытывало по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, и в настоящее время находится в ремиссии, фармацевтической композиции, которая содержит соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, чтобы предотвращать возвращение симптомов заболевания или состояния.

В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента не улучшается, по суждению врача, введение соединения осуществляют хронически, т.е. в течение длительного периода времени, в том числе на всем протяжении жизни пациента, чтобы улучшать или иным образом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния пациента.

В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента улучшается, вводимую дозу лекарственного средства временно снижают или временно отменяют в течение определенного времени (т.е. "лекарственные каникулы"). В конкретных вариантах осуществления длительность лекарственных каникул составляет между 2 сутками и 1 годом, в том числе только в качестве примера 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 28 или больше чем 28 суток. Снижение дозы во время лекарственных каникул составляет только в качестве примера, 10-100%, в том числе только в качестве примера 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 и 100%.

Когда наступило улучшение состояния пациента, в случае необходимости, вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в конкретных вариантах осуществления дозу или частоту введения или и то и другое снижают в качестве функции симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание, нарушение или состояние. Однако в определенных вариантах осуществления пациенту требуется периодическое лечение на долговременной основе при любом рецидиве симптомов.

Количество заданного средства, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание, состояние и его тяжесть, индивидуальные особенности (например, масса, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, его определяют в соответствии с обстоятельствами, относящимися к конкретному случаю, включая, например, конкретное средство, подлежащее введению, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъект или хозяин, подлежащий лечению.

Однако в целом дозы, используемые для лечения взрослых людей, типично находятся в диапазоне от 0,01 до 5000 мг/сутки. В одном из аспектов дозы, используемые для лечения взрослых людей, составляют приблизительно от 1 приблизительно до 1000 мг/сутки. В одном из вариантов осуществления желаемую дозу удобно представлять в виде однократной дозы или в разделенных дозах, вводимых одновременно или через подходящие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или больше частей дозы в сутки.

В одном из вариантов осуществления суточные дозы, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли составляют приблизительно от 0,01 приблизительно до 50 мг/кг масса тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза или количество активного средства в дозированной форме ниже или выше, чем диапазоны, указанные в настоящем документе, основанные на множестве переменных в отношении схемы лечения индивидуума. В различных вариантах осуществления суточные и стандартные дозы изменяют в зависимости от множества переменных, включая в качестве неограничивающих примеров активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и суждение врача-практика.

Токсичность и терапевтический эффект таких терапевтических схем определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или у экспериментальных животных, включая в качестве неограничивающих примеров определение LD_{50} и ED_{50} . Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, который выражают как соотношение между LD_{50} и ED_{50} . В определенных вариантах осуществления данные, получаемые из анализов на клеточных культурах и исследований на животных, используют при формировании терапевтически эффективного диапазона суточных доз и/или терапевтически эффективного количества стандартной дозы для использования у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осу-

шествования количество в суточной дозе соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне концентраций в циркуляции, которые включают ED₅₀ при минимальной токсичности. В определенных вариантах осуществления суточный диапазон доз и/или количество стандартной дозы варьирует в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

В любом из указанных выше аспектов имеют место дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли вводят млекопитающему (a) системно; и/или (b) перорально; и/или (c) внутривенно; и/или (d) посредством инъекции; и/или (e) наружно; и/или (f) несистемно или локально.

В любом из указанных выше аспектов имеют место дополнительные варианты осуществления, которые включают однократные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых соединение вводят млекопитающему (i) один раз в сутки или (ii) множество раз в течение одних суток.

В любом из указанных выше аспектов имеют место дополнительные варианты осуществления, которые включают множественные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединения вводят непрерывно или через промежутки: как в однократной дозе; (ii) время между множественными введениями составляет каждые 6 ч; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления способ включает лекарственные каникулы, на которых введение соединения временно отменяют или временно снижают дозу соединения, подлежащую введению; в конце лекарственных каникул дозирование соединения возобновляют. В одном из вариантов осуществления длительность лекарственных каникул варьирует от 2 суток до 1 года.

В определенных случаях подходит вводить по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько средств против злокачественных опухолей.

В одном из вариантов осуществления терапевтическую эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, усиливают посредством введения адъюванта (т.е. сам адъювант имеет минимальный терапевтический эффект, но в комбинации с другим терапевтическим средством происходит усиление общего терапевтического эффекта для пациента). Или, в некоторых вариантах осуществления, эффект, который испытывает пациент, увеличивают посредством введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим средством (которое также включает терапевтическую схему), которое также обладает терапевтическим эффектом.

Широкий спектр терапевтических средств может иметь терапевтическую добавку или синергический эффект с соединениями в соответствии с настоящим изобретением. Способы

комбинированного лечения, которые включают одно или несколько соединений по настоящему изобретению, с одним или несколькими другими терапевтическими средствами можно использовать, например, для того, чтобы (1) усиливать терапевтический эффект(эффекты) одного или нескольких соединений по настоящему изобретению и/или одного или нескольких других терапевтических средств; (2) снижать побочные эффекты, проявляемые одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению и/или одним или несколькими другими терапевтическими средствами и/или (3) снижать эффективную дозу одного или нескольких соединений по настоящему изобретению и/или одного или нескольких других терапевтических средств. Следует отметить, что комбинированное лечение предназначено для того, чтобы охватывать введение средств до или после друг друга (последовательная терапия), а также одновременное введение средств.

Примеры таких терапевтических средств, которые можно использовать в комбинации с данными соединениями, включают, но не ограничиваясь этим, средства против клеточной пролиферации, средства против злокачественных опухолей, алкилирующие средства, антибиотические средства, антиметаболические средства, гормональные средства, средства, полученные из растений, и биологические средства.

Средства против клеточной пролиферации, которые можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь этим, ретиноевую кислоту и ее производные, 2-метоксиэстрадиол, белок АНГИОСТАТИН™, белок ЭНДОСТАТИН™, сурамин, скваламин, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2, ингибитор активатора плазминогена 1, ингибитор активатора плазминогена 2, ингибитор, полученный из хряща, паклитаксел, тромбоцитарный фактор 4, протамин сульфат (клупеин), сульфатированные производные хитина (получаемые из панцирей зеленых крабов), сульфатированный полисахаридный пептидогликановый комплекс (sp-pg), ставроспорин, модуляторы метаболизма матрикса, в том числе, например, аналоги пролина ((1-азетидин-2-карбоновая кислота (LACA), цис-гидроксипролин, d,l-3,4-дегидропролин, тиапролин, β-аминопропионитрилфумарат, 4-пропил-5-(4-пиридинил)-2(3H)-оксазолон, метотрексат, митоксантрон, гепарин, интерфероны, 2-макроглобулин-сыворотка, chimp-3, химостатин,

β -циклодекстрина тетрадекасульфат, эпонемидин; фумагиллин, тиомалат золота натрия, d-пеницилламин (CDPT), β -1-антиколлагеназа-сыворотка, α -2-антиплазмин, бисантрен, лобензарит динатрия, n-(2-карбоксифенил-4-хлорантраниловая кислота динатрия или "ССА", талидомид, ангиостатический стероид, карбоксинаминолмидазол, ингибиторы металлопротеиназы, такие как BB94. Другие антиангиогенные средства, которые можно использовать, включают антитела, предпочтительно моноклональные антитела, против этих ангиогенных факторов роста: bFGF, aFGF, FGF-5, изоформы VEGF, VEGF-C, HGF/SF и Ang-1/Ang-2.

Ингибиторы киназ mTOR, PI3K, MEK, MAPK, PIM или ERK можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В частности, (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион эффективен в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Ингибиторы киназы Hedgehog можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Ингибиторы протеасом, в частности бортезомиб, можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению.

Ингибиторы NAE, ингибиторы VPS34, ингибиторы киназ Aurora, в том числе Aurora A, и ингибиторы EGFR (антитела и ингибиторы киназ) можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению.

Алкилирующие средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, бис-хлорэтиламины (азотистые иприты, например хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, мехлорэтамин, мелфалан, урамустин), азиридины (например, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфат), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), неклассические алкилирующие средства (алтретамин, дакарбазин и прокарбазин), соединения платины (карбоплатин и цисплатин). Ожидают, что комбинированное лечение, включающее ингибитор полимеразы I и алкилирующее средство, имеет терапевтические синергические эффекты при лечении злокачественной опухоли и снижает побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими средствами.

Примеры антибиотических средств, которые можно использовать в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, антрациклины (например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и антрацендион), митомицин C, блеомицин, дактиномицин, пликатомицин. Эти антибиотические средства препятствуют клеточному росту посредством направленного воздействия на различные клеточные компоненты.

Антиметаболические средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, фторурацил (5-FU), флоксуридин (5-FUdR), метотрексат, лейковорин, гидроксимочевину, тиогуанин (6-TG), меркаптопурин (6-MP), цитарабин, пентостатин, флударабин фосфат, кладрибин (2-CDA), аспарагиназу и гемцитабин. Ожидают, что комбинированное лечение, включающее соединение, описанное в настоящем документе, и антиметаболическое средство, обладает терапевтическими синергическими эффектами, оказываемыми на злокачественную опухоль, и снижает побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими средствами.

Гормональные средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают синтетические эстрогены (например, диэтилстильбэстрол), антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, флуоксиместерол и ралоксифен), антиандрогены (бикалутамид, нилутамид и флутамид), ингибиторы ароматазы (например, аминоглутетимид, анастрозол и тетразол), кетоконазол, гозерелин ацетат, лейпролид, мегестрол ацетат и мифепристон. Ожидают, что комбинированное лечение, включающее соединение, описанное в настоящем документе, и гормональное средство, обладает терапевтическими синергическими эффектами, оказываемыми на злокачественную опухоль, и снижает побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими средствами.

Средства, полученные из растений, которые можно использовать в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин, виндезин, винзолидин и винорелбин), подофиллотоксины (например, этопозид (VP-16) и тенипозид (VM-26)), таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел). Эти средства, полученные из растений, в целом действуют в качестве антимитотических средств, которые связываются с тубулином и ингибируют митоз. Полагают, что подофиллотоксины, такие как этопозид, препятствуют синтезу ДНК посредством взаимодействия с топоизомеразой II, что ведет к разрезанию нити ДНК. Комбинированное лечение, включающее соединение, описанное в настоящем документе, и средство, полученное из растений, обладает терапевтическими синергическими эффектами, оказываемыми на злокачественную опухоль, и снижает побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими средствами.

В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общий эффект, испытываемый пациентом, представляет собой просто сумму двух терапевтических средств или пациент испытывает синергический эффект.

В определенных вариантах осуществления различные терапевтически-эффективные дозы соединений, описанных в настоящем документе, используют при формулировании фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, адьювант или т.п. Терапевтически-эффективные дозы лекарственных средств и других средств для использования в комбинированных схемах лечения необязательно определяют с помощью средств, схожих с теми, что изложены выше в настоящем документе для самих активных средств. Кроме того, способы предотвращения/лечения, описанные в настоящем документе, охватывают использование равномерного дозирования, т.е. предоставление более частых, более низких доз для того, чтобы минимизировать токсические побочные эффекты. В некоторых вариантах осуществления комбинированная схема лечения охватывает схемы лечения, в которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли инициируют до, во время или после лечения вторым средством, описанным в настоящем документе, и продолжают любое время в течение лечения вторым средством или после окончания лечения вторым средством. Это также включает лечение, в котором соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и второе средство, используемые в комбинации, вводят одновременно или в различные моменты времени и/или через убывающие или возрастающие интервалы в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинают и останавливают в различные моменты времени, чтобы содействовать клиническому ведению пациента.

Понятно, что схему дозирования для лечения, предотвращения или улучшения состояния(состояний), к облегчению которого стремятся, модифицируют в соответствии с различными факторами (например, заболевание, нарушение или состояние, которым страдает субъект; возраст, масса, пол, диета и медицинское состояние субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемая схема дозирования варьирует и в некоторых вариантах осуществления отклоняется от схем дозирования, изложенных в настоящем документе.

Для способов комбинированного лечения, описанных в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и т.д. В дополнительных вариантах осуществления при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими средствами соединение, предоставленное в настоящем документе, вводят или одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, или последовательно.

В способах комбинированного лечения множество терапевтических средств (одно из которых представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение происходит одновременно, множество терапевтических средств только в качестве примера предоставляют в виде единой унифицированной формы или в множестве форм (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, а также способы комбинированного лечения вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и временные характеристики введения композиции, содержащей соединение, меняются. Таким образом, в одном из вариантов осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в качестве профилактических и вводят непрерывно субъектам с предрасположенностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвращать возникновение заболевания или состояния. В другом варианте осуществления соединения и композиции вводят субъекту в течение или как можно быстрее после начала симптомов. В конкретных вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят сразу, как это становится практически возможным после того, как обнаруживают или начинают подозревать заболевание или состояние, и в течение времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления длительность, необходимая для лечения, варьирует, и длительность лечения корректируют под конкретные нужды каждого субъекта. Например, в конкретных вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или состав, содержащий соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, приблизительно от 1 месяца приблизительно до 5 лет.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с химиотерапией, блокирующей гормоны терапией, лучевой терапией, моноклональными антителами или их сочетаниями.

Химиотерапия включает использование одного или нескольких средств против злокачественных опухолей.

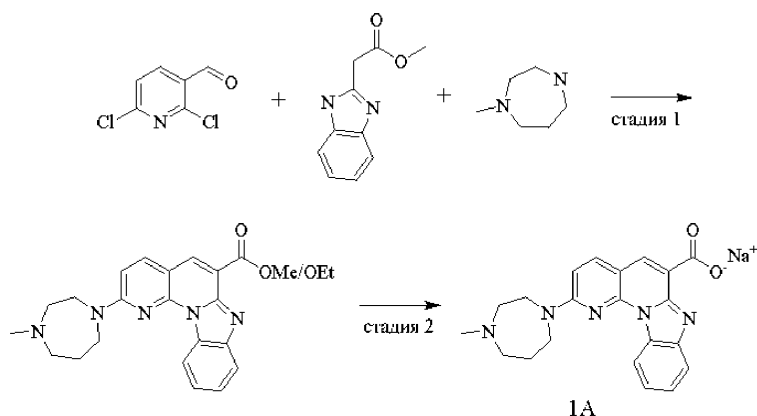
Примеры

Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Теперь, имея описание изобретения в целом, его будет легче понять, обратившись к следующим примерам, которые приведены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения настоящего

изобретения, пока конкретно не определено.

Пример 1. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоксилатной соли натрия (соединение 1A)



Стадия 1. Синтез метил 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты и этил 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты.

В суспензию 2,6-дихлорникотинальдегида (3,55 г, 20,2 ммоль) и метил бензимидазол-2-ацетата (3,82 г, 20,1 ммоль, 1 экв.) в этаноле (50 мл) добавляли N-метилгомопиперазин (4,66 мл, 37,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин.

Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до -20°C и осадок собирали посредством фильтрования для получения первой порции продукта (2,61 г). Фильтрат концентрировали и остаток растирали с этилацетатом (50 мл) для получения второй порции (1,58 г). Фильтрат концентрировали и остаток растирали со смесью метанол:вода (20 мл, 1:1 об./об.) для получения третьей (748 мг). Объединенные порции содержали смесь указанных в заголовке соединений (4,94 г, 12,4 ммоль, 61%), которые использовали без дополнительной очистки.

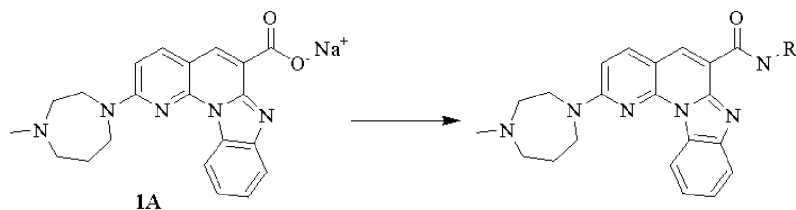
LCMS: 98% (8,8:1 OMe:OEt), Rt 1,434 мин, ESMS m/z 390,1 (M+H)⁺ (сложный Me эфир), Rt 1,575 мин, ESMS m/z 404,1 (M+H)⁺ (сложный Et эфир).

Стадия 2. Синтез натриевой соли 2-(4-метил-[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1A).

Суспензию метил и этил 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (объединенные продукты с предыдущей стадии, 2,77 г, 7,1 ммоль) и гидроксида натрия (284 мг, 14,2 ммоль, 2 экв.) в смеси воды и 1,4-диоксана (30 мл, 1:1 об./об.) нагревали до 60°C в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и собирали осадок. Твердое вещество промывали ацетонитрилом (2×10 мл) и простым эфиром (2×10 мл) и сушили на воздухе для получения указанного в заголовке соединения (2,61 г, 6,6 ммоль, 92%) в виде твердого вещества желтого цвета.

LCMS: 91%, Rt: 1,386 мин, ESMS m/z 376,0 (M+H)⁺.

Пример 2. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты изопропиламида (соединение 2A)



Смесь натриевой соли и 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1A, 127 мг, 0,32 ммоль), изопропиламина (28 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 182 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (6,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным хлоридом аммония (2×2 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток растирали в порошок с гексаном (2 мл) для получения указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,108 ммоль, 34%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

LCMS: 92%, Rt: 1,886 мин, ESMS m/z 417,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,51 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,9 Гц, 1H),

4,43 (секст, J=6,7 Гц, 1H), 4,25-4,00 (м, 2H), 4,00-3,75 (м, 2H), 3,05-2,83 (м, 2H), 2,74-5,59 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,30-2,10 (м, 2H), 1,44 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Пример 3. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1-циклопропилэтил)амида (соединение 2B).

Смесь натриевой соли 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1A, 127 мг, 0,32 ммоль), 1-циклопропилэтиламина (41 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 182 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (6,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным хлоридом аммония (2×2 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, осуществляя элюирование хлороформом:метанолом (100:0→90:10) для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,023 ммоль, 7%) в виде кристаллического твердого вещества бледно-желтого цвета.

LCMS: 97%, Rt: 1,926 мин, ESMS m/z 443,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,40-4,09 (м, 2H), 3,99-3,72 (м, 3H), 3,31-3,04 (м, 2H), 3,04-2,78 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,52-2,28 (м, 2H), 1,46 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,23-1,06 (м, 1H), 0,65-0,44 (м, 3H), 0,41-0,28 (м, 1H).

Пример 4. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты циклопропиламида (соединение 2C).

Смесь натриевой соли 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1A, 127 мг, 0,32 ммоль), циклопропил амина (27 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 182 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (6,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным хлоридом аммония (4×2 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния и выпаривали для получения указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,060 ммоль, 19%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

LCMS: 95%, Rt: 1,747 мин, ESMS m/z 415,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,58 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,96 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,32-4,02 (м, 2H), 3,99-3,75 (м, 2H), 3,18-2,94 (м, 3H), 2,91-2,72 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,42-2,23 (м, 2H), 1,04-0,91 (м, 2H), 0,88-0,74 (м, 2H).

Пример 5. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (тетрагидропиран-4-ил)амида (соединение 2D).

Смесь натриевой соли 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1A, 127 мг, 0,32 ммоль), 4-аминотетрагидропирана (48 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 182 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (6,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным хлоридом аммония (2×2 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток растирали в порошок с гексаном:простым эфиром 1:1 (2 мл) для получения указанного в заголовке соединения (17 мг, 0,037 ммоль, 12%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

LCMS: 95%, Rt: 1,780 мин, ESMS m/z 459,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 10,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,48-4,28 (м, 1H), 4,21-3,99 (м, 4H), 3,99-3,81 (м, 2H), 3,75-3,57 (м, 2H), 3,10-2,88 (м, 2H), 2,82-2,63 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,35-2,20 (м, 2H), 2,17-2,07 (м, 2H), 1,96-1,74 (м, 2H).

Пример 6. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (5-метилпиразин-2-илметил)амида (соединение 2E).

Смесь натриевой соли 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1A, 127 мг, 0,32 ммоль), 2-(аминометил)-5-метилпиразина (59 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 182 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (6,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и осадок собирали посредством фильтрования для получения указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,048 ммоль, 15%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

LCMS: 96%, Rt: 1,712 мин, ESMS m/z 481,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,34-11,16 (м, 1H), 8,97 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,98 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,23-3,73 (м, 4H), 3,00-2,80 (м, 2H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,25-2,06 (м, 2H).

Пример 7. Синтез 2-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (3-метилоксетан-3-илметил)амида (соединение 2F)

Смесь натриевой соли 2-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1А, 127 мг, 0,32 ммоль), (3-метилоксетан-3-ил)метанамина (48 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 182 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (6,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным хлоридом аммония (2×2 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния и выпаривали для получения указанного в заголовке соединения (6 мг, 0,013 ммоль, 4%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

LCMS 99%, Rt: 1,836 мин, ESMS m/z 459,1 (M+H)⁺

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 11,08-10,85 (м, 1H), 8,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,74 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,47 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,33-3,65 (м, 4H), 3,86 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,74-2,56 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,28-2,11 (м, 2H), 1,52 (с, 3H).

Пример 8. Синтез 2-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламида (соединение 2G).

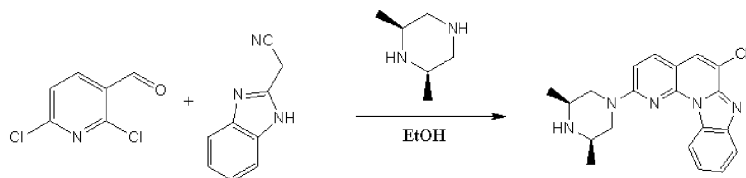
Смесь натриевой соли 2-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1А, 99 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорида метиламина (25 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 144 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламина (49 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционную смесь выливали в воду (8 мл) и охлаждали до 4°C в течение 16 ч. Осадок собирали и промывали в воде:N,N-диметилформамиде 4:1 (1 мл) и воде (1 мл). Твердое вещество суспендировали в воде (200 мкл) и добавляли 20% водный карбонат натрия (200 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, твердое вещество собирали и промывали водой (3×1 мл) для получения указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,041 ммоль, 16%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

LCMS: 100%, Rt: 1,678 мин, ESMS m/z 389,1 (M+H)⁺.

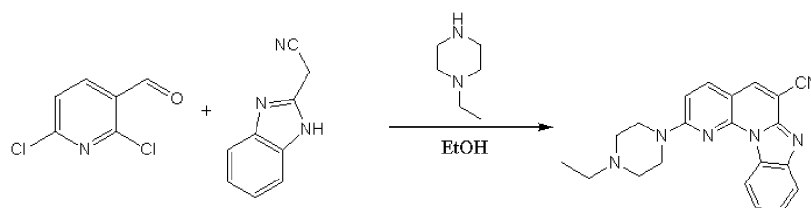
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 10,56-10,34 (м, 1H), 8,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,96 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,41-3,69 (м, 4H), 3,21 (д, J=4,8 Гц, 3H), 3,00-2,81 (м, 2H), 2,74-2,58 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,27-2,07 (м, 2H).

Пример 9. Синтез 2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3А)



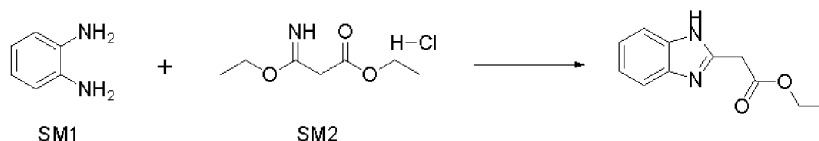
В суспензию 2,6-дихлорникотинальдегида (100 мг, 0,568 ммоль) и метилбензимидазол-2-ацетата (89,5 мг, 0,568 ммоль, 1 экв.) в этаноле (1,5 мл) добавляли цис-2,6-диметилпиперазин (120,8 мг, 1,058 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок собирали посредством фильтрования, промывали в этилацетате и небольшом количестве метанола и сушили под вакуумом для получения твердого вещества оранжевого цвета (42 мг).

Пример 10. Синтез 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3В)



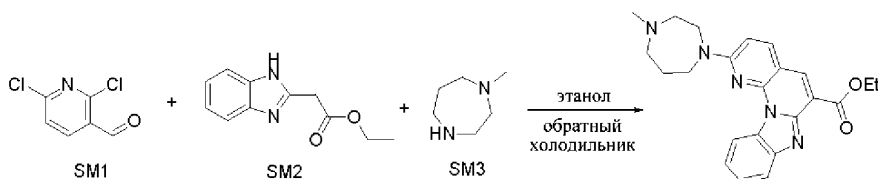
В суспензию 2,6-дихлорникотинальдегида (100 мг, 0,568 ммоль) и метилбензимидазол-2-ацетата (89,5 мг, 0,568 ммоль, 1 экв.) в этаноле (1,5 мл) добавляли 1-этилпиперазин (120,8 мг, 1,058 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок собирали посредством фильтрования, промывали этилацетатом и небольшим количеством метанола и сушили под вакуумом для получения твердого вещества оранжевого цвета (45 мг).

Пример 11. Синтез этил 1Н-бензимидазол-2-иацетата



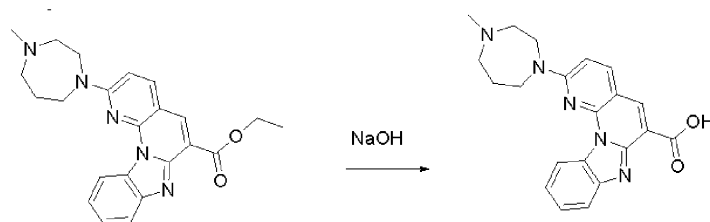
Смесь SM1 (40 г, 370 ммоль) и SM2 (73 г, 373 ммоль) в этаноле (200 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли *in vacuo*. К остатку добавляли воду (300 мл) и DCM (500 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и удаляли растворитель для получения этил 1Н-бензимидазол-2-иацетата (40 г, выход 53%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Пример 12. Синтез этил 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты



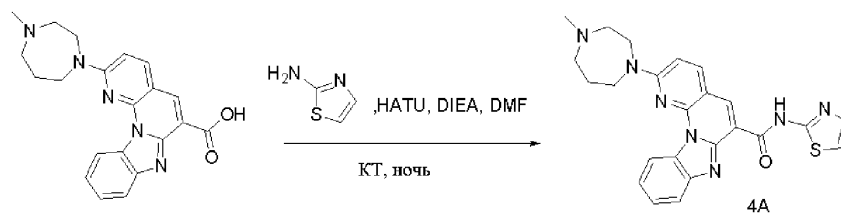
В суспензию SM1 (25,9 г, 148 ммоль) и SM2 (30 г, 147 ммоль) в этаноле (400 мл) добавляли SM3 (33,5 г, 394 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и осадок собирали посредством фильтрования для получения этил 2-(4-метил[1,4]diazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (40 г, выход 68%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LCMS

Пример 13. Синтез 2-(4-метил[1,4]diazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты



Суспензию этил 2-(4-метил[1,4]diazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1,2 г, 3,0 ммоль) и гидроксида натрия (238 мг, 6,0 ммоль) в смеси воды и 1,4-диоксана (10 мл, 1:1 об./об.) нагревали до 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь подкисляли до pH 6 посредством добавления 1 М соляной кислоты и выпаривали для получения продукта (1,0 г, выход 89%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

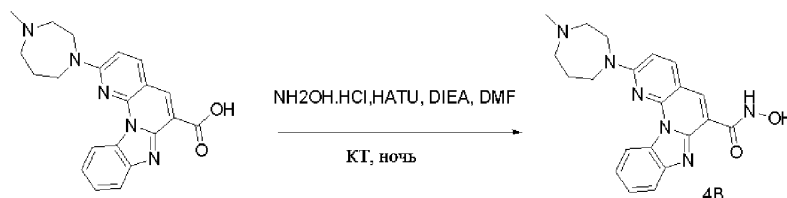
Пример 14. Синтез соединения 4А



Смесь 2-(4-метил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (150 мг, 0,4 ммоль), тиазол-2-амина (60 мг, 0,6 ммоль), HATU (228 мг, 0,6 ммоль) и диизопропилэтиламина (158 мг, 1,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок желтого цвета собирали и промывали этиловым спиртом и простым диэтиловым эфиром для получения неочищенного продукта.

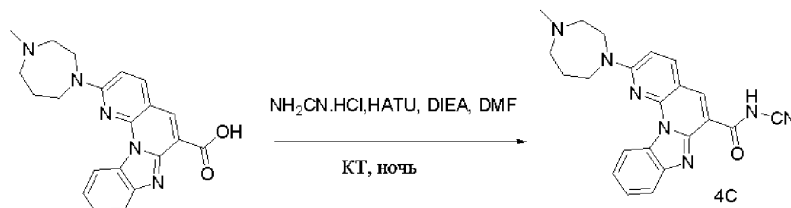
Этот материал растворяли в 2 М водном гидроксиде натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл, затем 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром (30 мл) и промывали простым диэтиловым эфиром для получения указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета.

Пример 15. Синтез соединения 4В



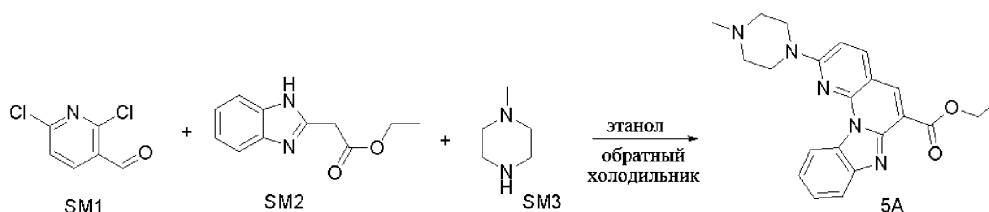
Соединение 4В синтезировали в соответствии с процедурой для 4А.

Пример 16. Синтез соединения 4С



Соединение 4С синтезировали в соответствии с процедурой для 4А.

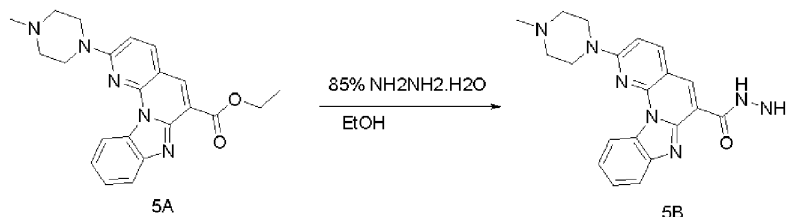
Пример 17. Синтез соединения 5А



В суспензию SM1 (4,32 г, 25,0 ммоль) и SM2 (5,0 г, 25,0 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли SM3 (4,9 г, 50,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и осадок собирали посредством фильтрования, промывали в EtOH, Et₂O и сушили для получения соединения 5А (5,0 г, выход 50%, партия № MC13021-014-03) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

LCMS: m/z 390 (M+H)⁺.

Пример 18. Синтез соединения 5В

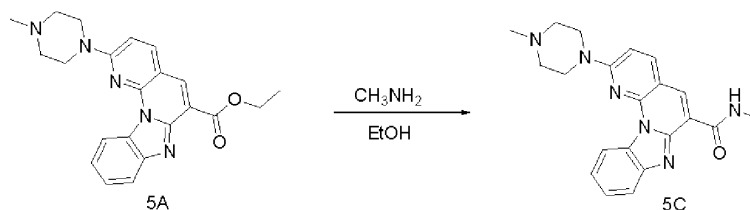


Суспензию соединения 5А (100 мг, 0,257 ммоль) и 85% NH₂NH₂·H₂O (300 мг, 5,0 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и осадок

собирали посредством фильтрования, промывали в EtOH и сушили для получения соединения 5B (40 мг, выход 41%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

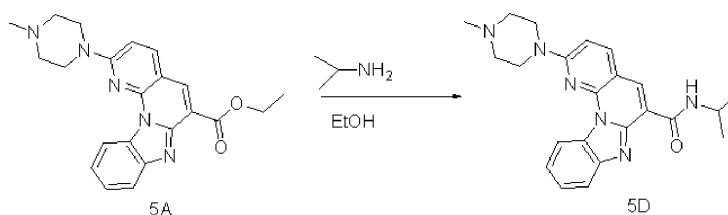
LCMS: m/z 376 ($M+H$)⁺.

Пример 19. Синтез соединения 5C



Суспензию соединения 5A (100 мг, 0,257 ммоль) в $CH_3NH_2/EtOH$ (2 М, 20 мл, 40 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и осадок собирали посредством фильтрования, промывали в EtOH и сушили. Твердое вещество желтого цвета растворяли в DCM (100 мл) и его промывали водой (3 раза), соевым раствором, сушили и концентрировали для получения соединения 5C (20 мг, выход 21%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

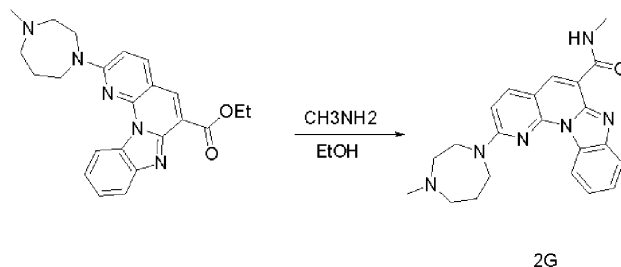
Пример 20. Синтез соединения 5D



Суспензию соединения 5A (100 мг, 0,257 ммоль) и пропан-2-амин (295 мг, 5,0 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и осадок собирали посредством фильтрования, промывали в EtOH и сушили для получения соединения 5D (20 мг, выход 19%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

LCMS: m/z 403,3 ($M+H$)⁺.

Пример 21. Синтез соединения 2G



2G

Суспензию этил 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (40 г, 99 ммоль) в $CH_3NH_2/EtOH$ (2 М, 400 мл, 800 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и осадок собирали посредством фильтрования для получения неочищенного 2G в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (35 г, выход 86%). Неочищенный продукт растворяли в DCM (500 мл) и промывали в воде (3 раза), соевом растворе, сушили и концентрировали для получения 2G (30,2 г, выход 78%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,18 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,91 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,58 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,91 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,55 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,47 (1H, т, J=7,6 Гц), 6,99 (1H, д, J=88 Гц), 4,06-3,95 (4H, м), 3,03 (3H, д, J=4,8 Гц), 2,79-2,76 (2H, м), 2,50 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,02 (2H, ушир. с).

LC-MS: Rt=9,160 мин, 389,5 [$M+H$]⁺.

Пример 22. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3C)

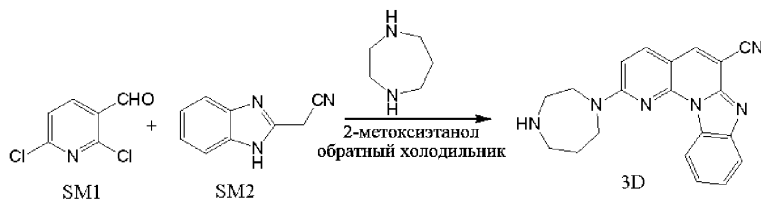


В раствор соединения SM1 (100 мг, 0,568 ммоль) и соединения SM2 (90 мг, 0,568 ммоль) в 2-метоксиэтанол (10 мл) добавляли N-метилгомопиперазин (130 мг, 1,136 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником

в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и осадок собирали посредством фильтрования, промывали в EtOH, Et₂O, сушили и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения 3С (15 мг) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

LCMS: m/z 357 (M+H)⁺.

Пример 23. Синтез 2-[1,4]диазепан-1-ил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3D)



Соединение 3D синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (20 мг) в соответствии с процедурой для соединения 3С.

LCMS: m/z 342,9 (M+H)⁺.

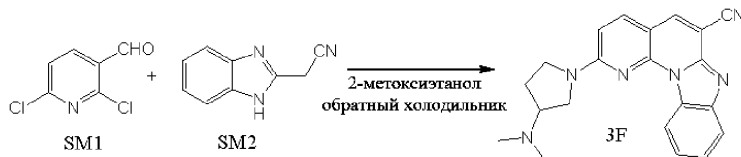
Пример 24. Синтез 2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3E)



Соединение 3E синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (16 мг) в соответствии с процедурой для соединения 3С.

LCMS: m/z 373 (M+H)⁺.

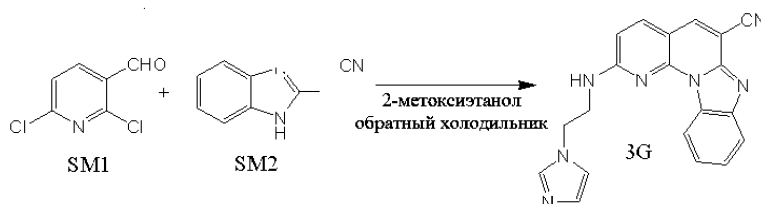
Пример 25. Синтез 2-(3-диметиламинопирролидин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3F)



Соединение 3F синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (15 мг) в соответствии с процедурой для соединения 3С.

LCMS: m/z 357 (M+H)⁺.

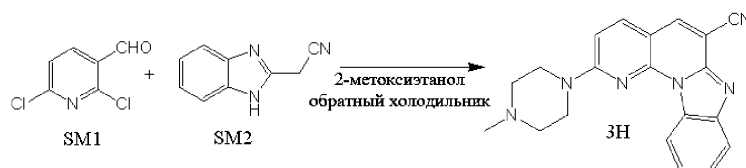
Пример 26. Синтез 2-(2-имидазол-1-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3G)



Соединение 3G синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (12 мг) в соответствии с процедурой для соединения 3С.

LCMS: m/z 354 (M+H)⁺.

Пример 27. Синтез 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (3H)



Соединение 3H синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (30 мг) в соответствии с процедурой для соединения 3С.

LCMS: m/z 342,9 (M+H)⁺.

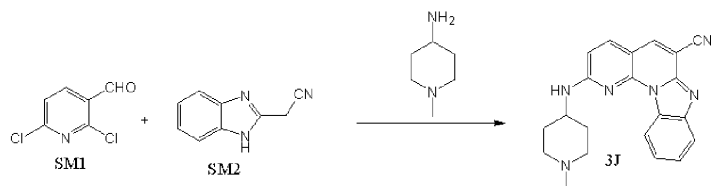
Пример 28. Синтез 2-(2-метоксиэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3I)



Соединение 3I синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (15 мг) в соответствии с процедурой для соединения 3C.

LCMS: m/z 318 (M+H)⁺.

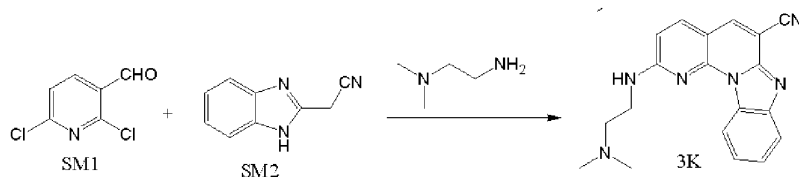
Пример 29. Синтез 2-(1-метилпиперидин-4-иламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3J)



Соединение 3J синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (7 мг) в соответствии с процедурой для соединения 3C.

LCMS: m/z 357 (M+H)⁺.

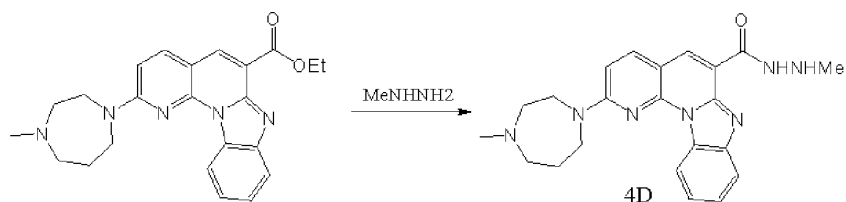
Пример 30. Синтез 2-(2-диметиламиноэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбонитрила (соединение 3K)



Соединение 3K синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (7 мг) в соответствии с процедурой для соединения 3C.

LCMS: m/z 331 (M+H)⁺.

Пример 31. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты N'-метилгидразида (соединение 4D)

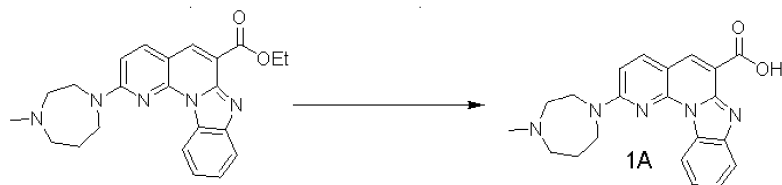


В раствор сложного этилового эфира 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,25 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли метилгидразин (288 мг, 40% водный раствор, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин.

Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C, концентрировали и промывали водой и метанолом, сушили для получения соединения 4D (20 мг, выход 20%) в виде твердого вещества желтого цвета.

LCMS: m/z 404 (M+H)⁺.

Пример 32. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 1A)

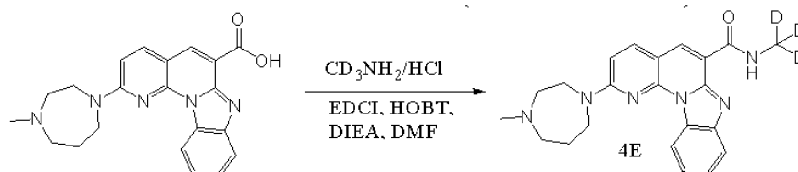


Суспензию сложного этилового эфира 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1,2 г, 3,0 ммоль) и 2н. NaOH (водн., 3 мл, 6,0 ммоль) в смеси воды и EtOH (10 мл, 1:1 об./об.) нагревали до 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при

пониженном давлении. Смесь подкисляли до pH 6 посредством добавления 2н. HCl и перемешивали при КТ в течение 30 мин, смесь фильтровали и промывали водой и этанолом, сушили для получения желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1,0 г, выход 89%).

LCMS: m/z 376 ($M+H$)⁺.

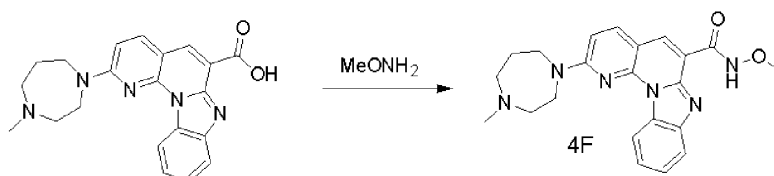
Пример 33. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метил-d₃-амида (соединение 4E)



Соединение 4E синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (40 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 392,6 ($M+H$)⁺.

Пример 34. Синтез 2-(4-метил[1,4]diazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метоксиамида (соединение 4F)



Соединение 4F синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (14 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 305 ($M+H$)⁺.

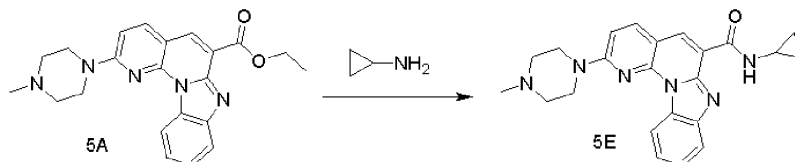
Пример 35. Синтез 1,1-диметил-4-(6-метилкарбамоил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-2-ил)-[1,4]diazепан-1-ия йодида (соединение 6A)



В смесь соединения 2G (25 мг, 0,064 ммоль) и K₂CO₃ (18 мг, 0,128 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли MeI (11 мг, 0,076 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения указанного в заголовке соединения 6A (16 мг, выход 47%) в виде твердого вещества желтого цвета.

LCMS: m/z 403,7 ($M+H$)⁺.

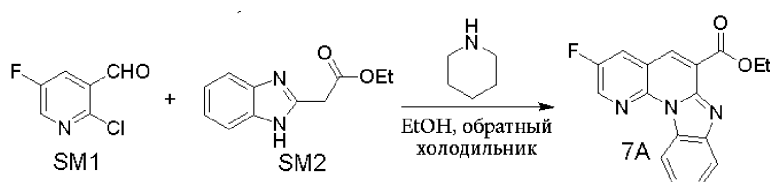
Пример 36. Синтез 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты циклопропиламида (соединение 5E)



Соединение 5E синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (25 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4D.

LCMS: m/z 401 ($M+H$)⁺.

Пример 37. Синтез сложного этилового эфира 3-фтор-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 7A)

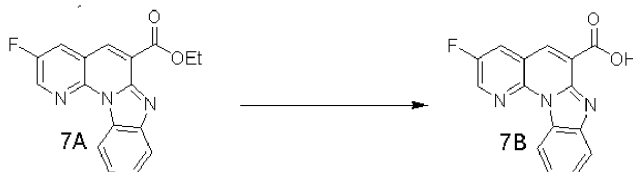


В раствор соединения SM1 (0,8 г, 5 ммоль) и соединения SM2 (1,02 г, 5 ммоль) в этаноле (50 мл)

добавляли пиперидин (1,28 г, 15 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения смесь фильтровали и промывали этанолом, сушили для получения соединения 7А в виде твердого вещества желтого цвета (0,82 г, выход 79%).

LCMS: m/z 309,9 (M+H)⁺.

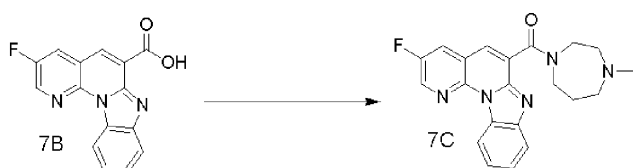
Пример 38. Синтез 3-фтор-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 7В)



Соединение 7В синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (320 мг) в соответствии с процедурой для соединения 1А.

LCMS: m/z 281,9 (M+H)⁺.

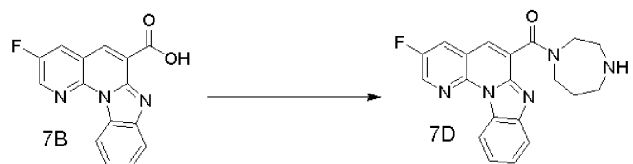
Пример 39. Синтез (3-фтор-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)метанона (соединение 7С)



Соединение 7С синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (20 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4А.

LCMS: m/z 378,5 (M+H)⁺.

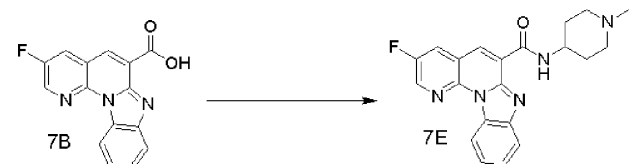
Пример 40. Синтез [1,4]diazепан-1-ил-(3-фтор-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанона (соединение 7D)



Смесь 7В (45 мг, 0,16 ммоль), N-Вос-гомопиперазина (64 мг, 0,32 ммоль), НОВt (43,2 мг, 0,32 ммоль), DIEA (103,8 мг, 0,81 ммоль) и EDCI·HCl (62 мг, 0,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Этот материал растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали с использованием 10% MeOH в DCM (20 мл). Органические слои сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли 4н. HCl (0,5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь корректировали до pH ~8 с помощью насыщенного NaHCO₃, фильтровали, промывали простым эфиром для получения соединения 7D в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (40 мг, выход 68%).

LCMS: m/z 364,5 (M+H)⁺.

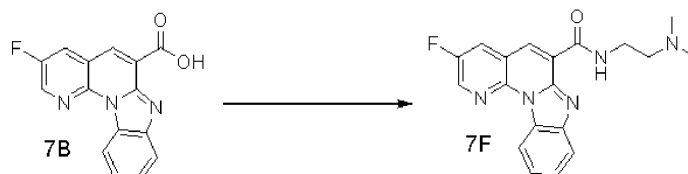
Пример 41. Синтез 3-фтор-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1-метилпиперидин-4-ил)амида (соединение 7E)



Соединение 7E синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (32 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4А.

LCMS: m/z 378,5 (M+H)⁺.

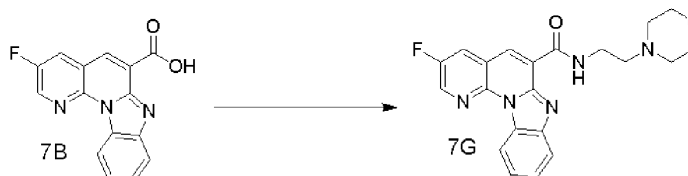
Пример 42. Синтез 3-фтор-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-диметиламиноэтил)амида (соединение 7F)



Раствор 7B (50 мг, 0,16 ммоль) и N1,N1-димилэтан-1,2-диамина (295 мг, 5,0 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, фильтровали и промывали простым эфиром, сушили для получения соединения 7F (20 мг, выход 35%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

LCMS: m/z 352,4 (M+H)⁺.

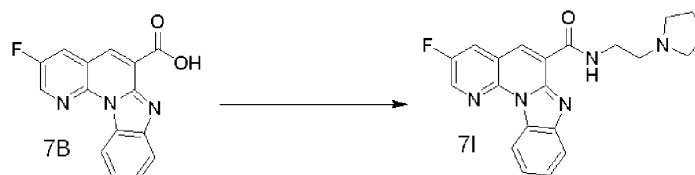
Пример 43. Синтез 3-фтор-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-морфолин-4-илэтил)амида (соединение 7G)



Соединение 7G синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (24 мг) в соответствии с процедурой для соединения 7F.

LCMS: m/z 394 (M+H)⁺.

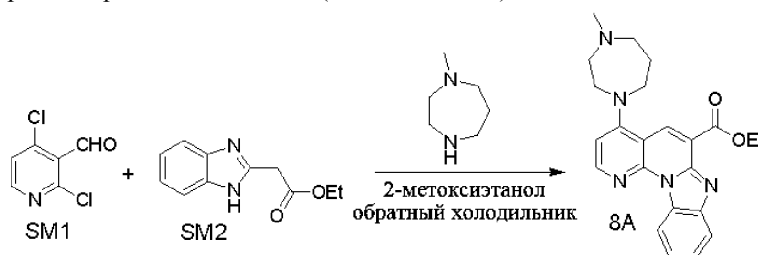
Пример 44. Синтез 3-фтор-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-пирролидин-1-илэтил)амида (соединение 7I)



Соединение 7I синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (21 мг) в соответствии с процедурой для соединения 7F.

LCMS: m/z 378 (M+H)⁺.

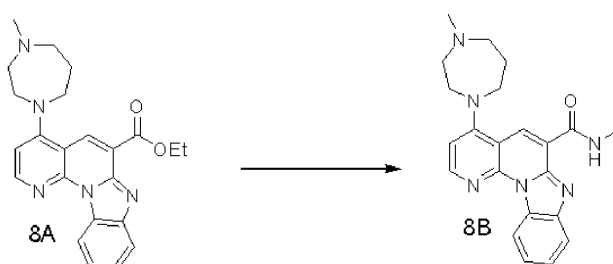
Пример 45. Синтез сложного этилового эфира 4-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 8A)



В раствор SM1 (176 мг, 1 ммоль) и SM2 (204 мг, 1 ммоль) в 2-метоксиэтанол (10 мл) добавляли N-метилгопиперазин (342 мг, 3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH = 50:1) для получения соединения 8A в виде масла коричневого цвета (320 мг, выход 79%).

LCMS: m/z 404 (M+H)⁺.

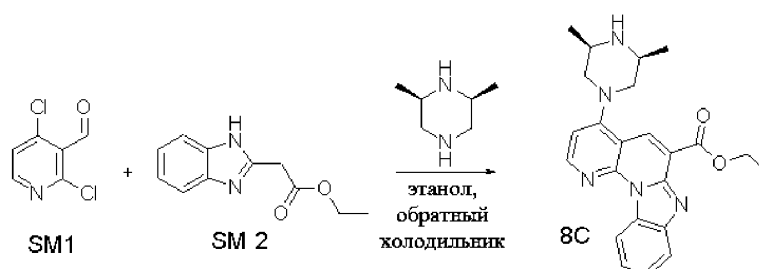
Пример 46. Синтез 4-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламида (соединение 8B)



Суспензию соединения 8A (80 мг, 0,198 ммоль) в $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$ (2 М, 4 мл, 800 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения смесь фильтровали и промывали этанолом, сушили для получения соединения 8B в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (40 мг, выход 52%).

LCMS: m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

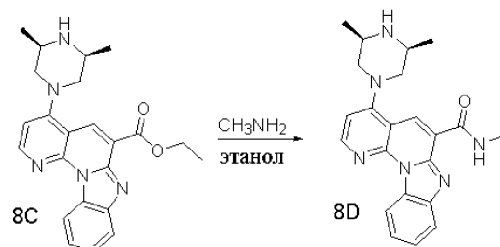
Пример 47. Синтез соединения 8C



Соединение 8C синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (360 мг) в соответствии с процедурой для соединения 8A.

LCMS: m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

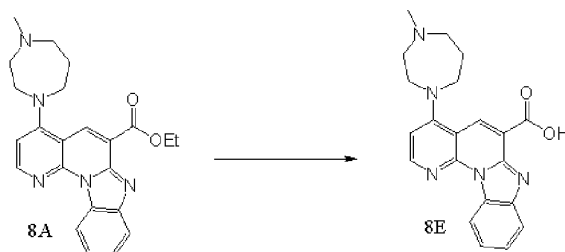
Пример 48. Синтез соединения 8D



Соединение 8C синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (40 мг) в соответствии с процедурой для соединения 8B.

LCMS: m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

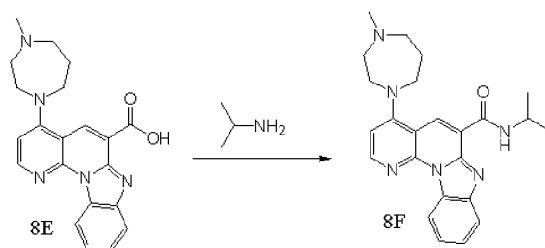
Пример 49. Синтез 4-(4-метил[1,4]diazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 8E)



Соединение 8E синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (140 мг) в соответствии с процедурой для соединения 1A.

LCMS: m/z 376 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

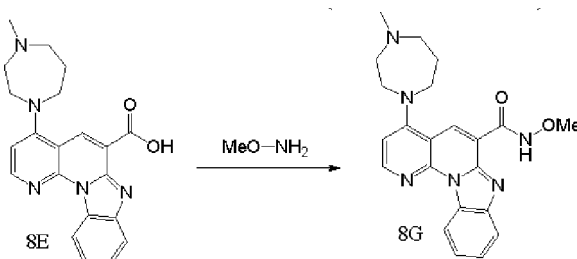
Пример 50. Синтез 4-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты изопропиламида (соединение 8F)



Соединение 8F синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (10 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 417 (M+H)⁺.

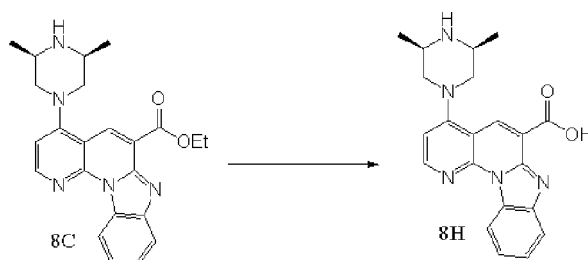
Пример 51. Синтез 4-(4-метил[1,4]diazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метоксиамида (соединение 8G)



Соединение 8G синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (16 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 405 (M+H)⁺.

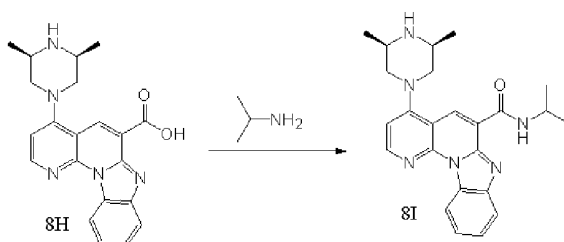
Пример 52. Синтез соединения 8H



Соединение 8H синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (180 мг) в соответствии с процедурой для соединения 1A.

LCMS: m/z 376 (M+H)⁺.

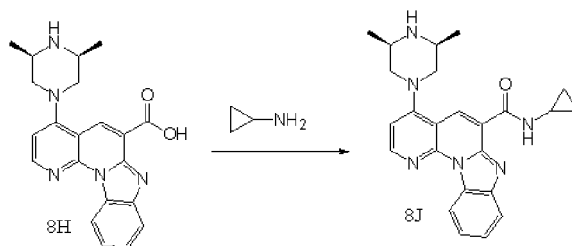
Пример 53. Синтез соединения 8I



Соединение 8I синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (10 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 417 (M+H)⁺.

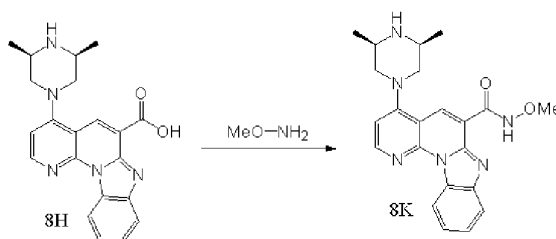
Пример 54. Синтез соединения 8J



Соединение 8J синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (8 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 415 (M+H)⁺.

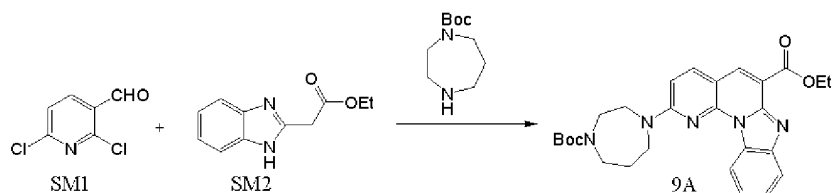
Пример 55. Синтез соединения 8K



Соединение 8K синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (11 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 405 (M+H)⁺.

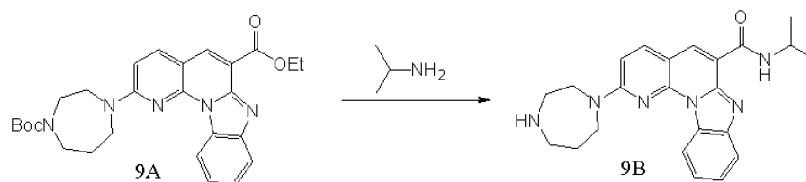
Пример 56. Синтез сложного этилового эфира 2-(4-трет-бутоксикарбонил[1,4]диазепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 9A)



В раствор SM1 (176 мг, 1 ммоль) и SM2 (204 мг, 1 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (10 мл) добавляли N-Вос-гомопиперазин (600 мг, 3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH = 50:1) для получения соединения 9A в виде масла коричневого цвета (490 мг, выход 50%).

LCMS: m/z 490 (M+H)⁺.

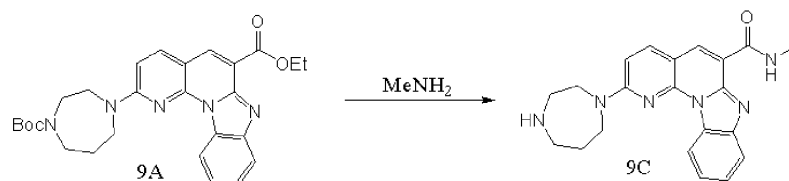
Пример 57. Синтез 2-[1,4]диазепан-1-ил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты изо-пропиламида (соединение 9B)



Раствор соединения 9A (100 мг, 0,20 ммоль) и пропан-2-амина (295 мг, 5,0 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и концентрировали. В остаток добавляли 2н. HCl (1 мл, 2,0 ммоль) в MeOH (5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 9B (12 мг, выход 12%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

LCMS: m/z 403 (M+H)⁺.

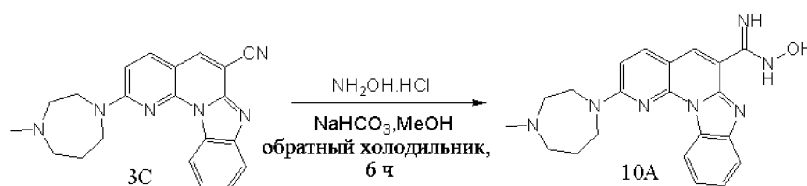
Пример 58. Синтез 2-[1,4]дiazепан-1-ил-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламида (соединение 9C)



Соединение 9C синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (20 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 375 ($M+H$)⁺.

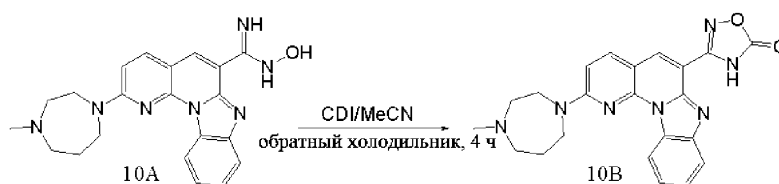
Пример 59. Синтез N-гидрокси-2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоксамидина (соединение 10A)



В раствор соединения 3C (356 мг, 1 ммоль) и $NH_2OH \cdot HCl$ (83 мг, 1,2 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 1н. $NaHCO_3$ (1,2 мл, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали при перегонке с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения смесь фильтровали и промывали метанолом для получения соединения 10A (210 мг, выход 53%) в виде твердого вещества желтого цвета.

LCMS: m/z 390 ($M+H$)⁺.

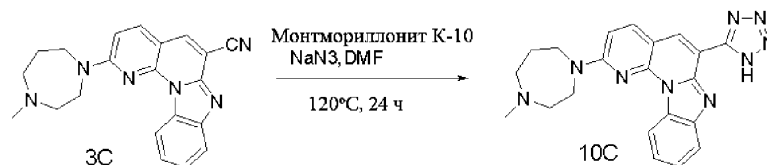
Пример 60. Синтез 3-[2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил]-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-она (соединение 10B)



Смесь соединения 10A (78 мг, 0,2 ммоль) и CDI (83 мг, 0,3 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при перегонке с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 10B (16 мг, выход 19%) в виде твердого вещества желтого цвета.

LCMS: m/z 416 ($M+H$)⁺.

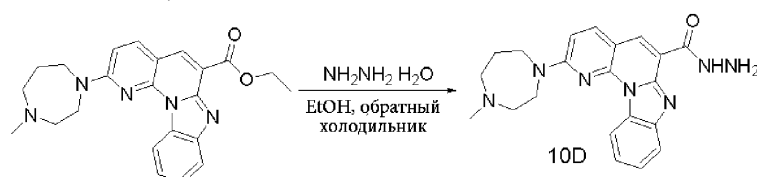
Пример 61. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорена (соединение 10C)



Смесь соединения 3C (105 мг, 0,29 ммоль) и NaN_3 (57 мг, 0,88 ммоль) в DMF (5 мл) с монтмориллонитом К-10 (50 мг) перемешивали при 120°C в течение 24 ч. После охлаждения смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения 10C (12 мг, выход 19%) в виде твердого вещества желтого цвета.

LCMS: m/z 400 ($M+H$)⁺.

Пример 62. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты гидрозида (соединение 10D)

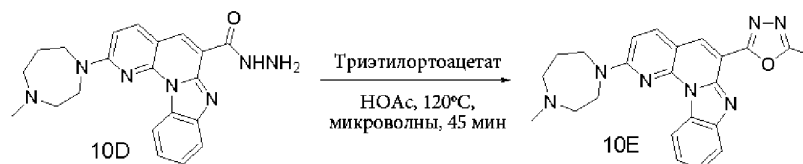


Соединение 10D синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (460 мг) в соответствии с

процедурой для соединения 4D.

LCMS: m/z 389,9 (M+H)⁺.

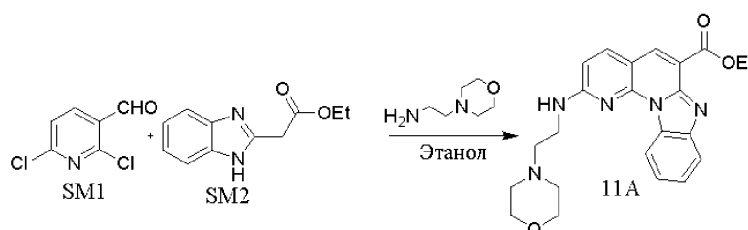
Пример 63. Синтез 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-6-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорена (соединение 10E)



Смесь соединения 10D (45 мг, 0,11 ммоль) и триэтилортоацетата (53 мг, 0,33 ммоль) в HOAc (3 мл) перемешивали при 120°C с помощью микроволн в течение 45 мин. После охлаждения смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 10E (20 мг, выход 41%) в виде твердого вещества желтого цвета.

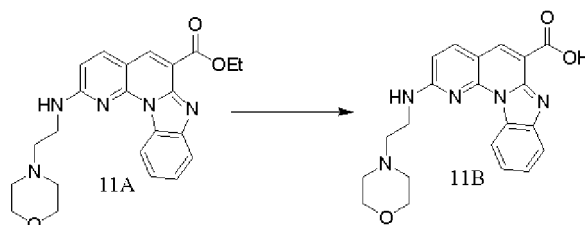
LCMS: m/z 414,6 (M+H)⁺.

Пример 64. Синтез сложного этилового эфира 2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 11A)



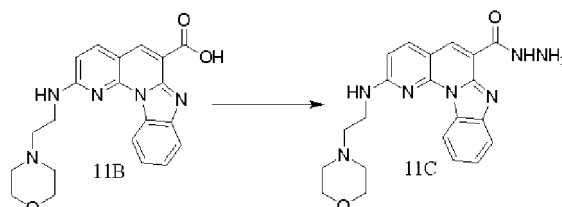
В раствор соединения SM1 (147 мг) и соединения SM2 (204 мг) в этаноле (10 мл) добавляли 2-морфолин-4-илэтиламин (1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения смесь фильтровали и промывали в этаноле, сушили для получения соединения 11A в виде твердого вещества желтого цвета (340 мг).

Пример 65. Синтез 2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 11B)



Соединение 11B синтезировали в соответствии с процедурой для соединения 1A.

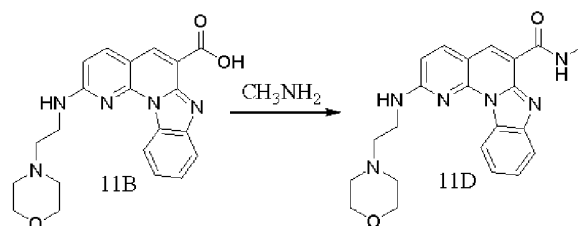
Пример 66. Синтез 2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты гидрозида (соединение 11C)



Соединение 11C синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (40 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 406 (M+H)⁺.

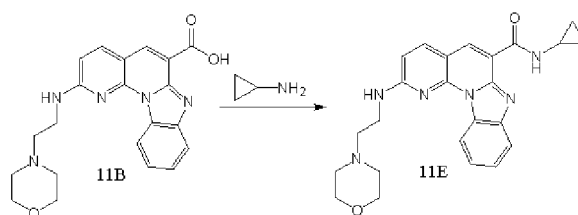
Пример 67. Синтез 2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламида (соединение 11D)



Соединение 11D синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (40 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

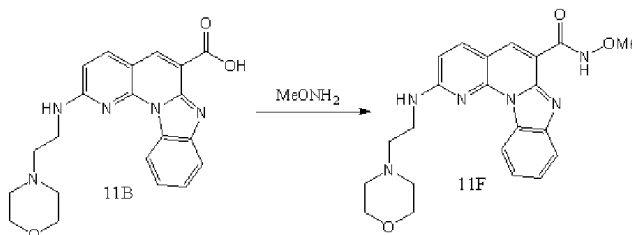
LCMS: m/z 405 (M+H)⁺.

Пример 68. Синтез 2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты циклопропиламида (соединение 11E)



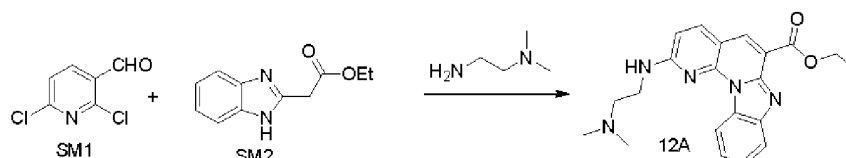
Соединение 11E синтезировали в соответствии с процедурой для соединения 4A.

Пример 69. Синтез 2-(2-морфолин-4-илэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метоксиамида (соединение 11F)



Соединение 11F синтезировали в соответствии с процедурой для соединения 4A.

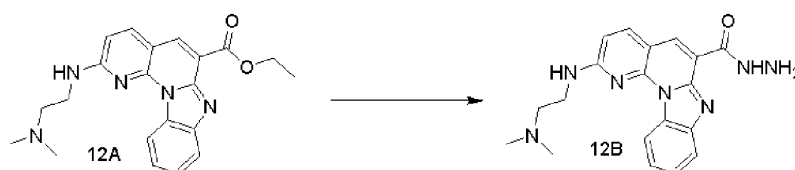
Пример 70. Синтез сложного этилового эфира 2-(2-диметиламиноэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 12A)



В раствор SM1 (1,76 г, 10 ммоль) и SM2 (2,04 г, 10 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (100 мл) добавляли N1,N1-димилэтан-1,2-диамин (2,64 г, 30 ммоль) и смесь перемешивали при перегонке с обратным холодильником в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=50:1) для получения 1,4 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 12A в виде твердого вещества желтого цвета (760 мг, выход 20%).

LCMS: m/z 378 (M+H)⁺.

Пример 71. Синтез 2-(2-диметиламиноэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты гидразида (соединение 12B)



Соединение 12B синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (11 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4D.

LCMS: m/z 364,5 (M+H)⁺.

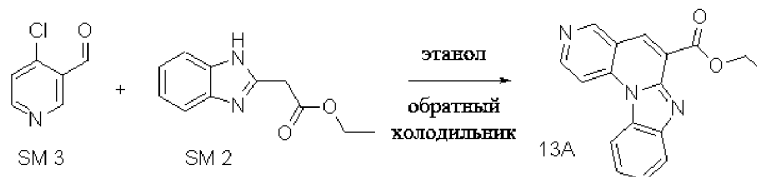
Пример 72. Синтез 2-(2-диметиламиноэтиламино)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламида (соединение 12C)



Соединение 12C синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (20 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4D.

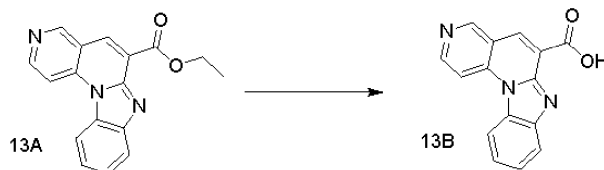
LCMS: m/z 363 ($M+H$)⁺.

Пример 73. Синтез сложного этилового эфира 3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 13A)



В раствор соединения SM3 (0,7 г) и соединения SM2 (1,02 г) в этаноле (50 мл) добавляли пиперидин (15 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения смесь фильтровали и промывали этанолом, сушили для получения соединения 13A в виде твердого вещества желтого цвета (1,2 г).

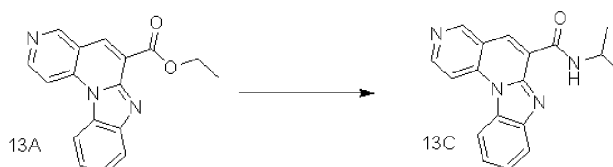
Пример 74. Синтез 3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (соединение 13B)



Соединение 13B синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (420 мг) в соответствии с процедурой для соединения 1A.

LCMS: m/z 264,4 ($M+H$)⁺.

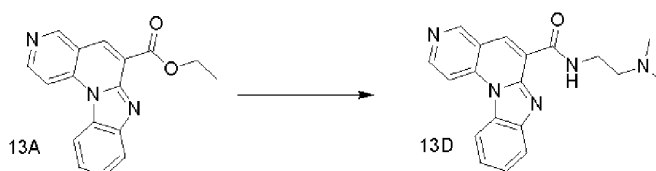
Пример 75. Синтез 3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты изопропиламида (соединение 13C)



Соединение 13C синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (25 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4D.

LCMS: m/z 305,5 ($M+H$)⁺.

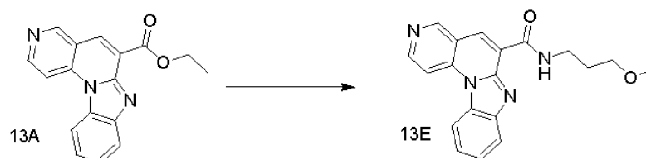
Пример 76. Синтез 3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-диметиламиноэтил)-амида (соединение 13D)



Соединение 13D синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (38 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4D.

LCMS: m/z 334,5 ($M+H$)⁺.

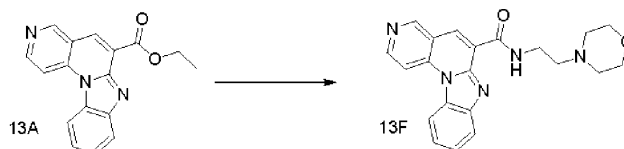
Пример 77. Синтез 3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (3-метоксипропил)амида (соединение 13E)



Соединение 13E синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (22 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4D.

LCMS: m/z 336,5 (M+H)⁺.

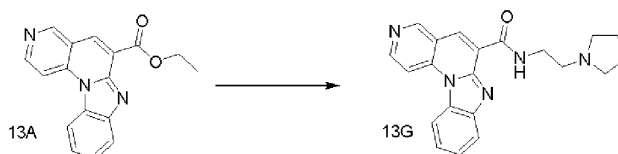
Пример 78. Синтез 3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-морфолин-4-илэтил)амида (соединение 13F)



Соединение 13F синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (41 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4D.

LCMS: m/z 376,5 (M+H)⁺.

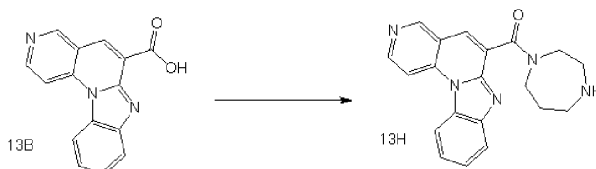
Пример 79. Синтез 3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (2-пирролидин-1-илэтил)амида (соединение 13G)



Соединение 13G синтезировали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (31 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4D.

LCMS: m/z 360,4 (M+H)⁺.

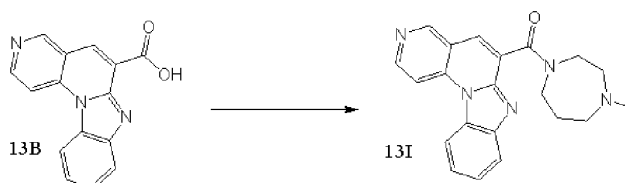
Пример 80. Синтез [1,4]дiazепан-1-ил-(3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанона (соединение 13H)



Соединение 13H синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (10 мг) в соответствии с процедурой для соединения 7D.

LCMS: m/z 346 (M+H)⁺.

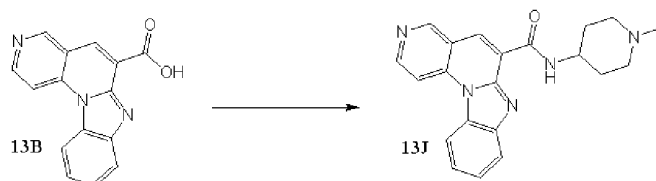
Пример 81. Синтез (4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-(3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанона (соединение 13I)



Соединение 13I синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (10 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 360 (M+H)⁺.

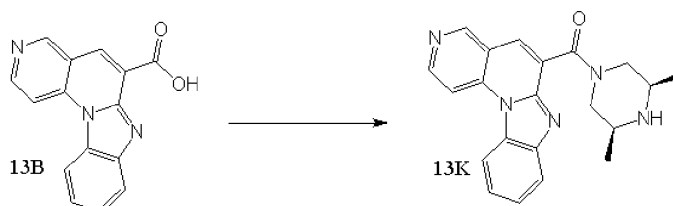
Пример 82. Синтез 3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1-метилпиперидин-4-ил)амида (соединение 13J)



Соединение 13J синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (16 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 360 (M+H)⁺.

Пример 83. Синтез (3,5-диметилпиперазин-1-ил)-(3,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-ил)метанола (соединение 13K)



Соединение 13K синтезировали в виде твердого вещества желтого цвета (16 мг) в соответствии с процедурой для соединения 4A.

LCMS: m/z 360 (M+H)⁺.

Пример 84. Репрезентативные данные IC₅₀, основанные на клетках.

Ингибирующую активность репрезентативных соединений по изобретению в отношении клеточной пролиферации определяли с использованием анализа жизнеспособности клеток с аламаром синим, как описано далее.

3000 клеток злокачественной опухоли в 100 мкл клеточных культуральных сред высевали в каждую лунку 96-луночного планшета с прозрачным дном и черными стенками, предварительно обработанного для клеточной культуры.

В следующие сутки соединения серийно разводили (3-кратно в клеточных культуральных средах) в 96-луночном полипропиленовом родительском планшете от ряда А до ряда F для получения 6 концентраций (10 мкМ, 3,3 мкМ, 1,1 мкМ, 370 нМ, 124 нМ и 41 нМ) для каждого тестируемого соединения. Ряды G и H содержали только DMSO.

После выполнения титрований среды в планшетах с клетками устранили и 100 мкл разведений лекарственных средств переносили в планшеты с клетками. После 96 ч инкубации при 37°C 10 мкл раствора резазурина из набора Alamar Blue Cell Viability (Invitrogen, Carlsbad, CA) добавляли в среды и инкубировали клетки при 37°C в течение еще 3 ч. В конце этой инкубации измеряли образование резозурина с использованием считывателя микропланшетов Spectramax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Пример 85. Анализ количественной ПЦР в реальном времени для избирательного ингибирования транскрипции РНК полимеразы I.

3000 клеток злокачественной опухоли в 100 мкл клеточных культуральных сред высевали в каждую лунку 96-луночного планшета с прозрачным дном и черными стенками, предварительно обработанного для клеточной культуры.

В следующие сутки соединения серийно разводили (3-кратно в клеточных культуральных средах) в 96-луночном полипропиленовом родительском планшете от ряда А до ряда F для получения 6 концентраций (10 мкМ, 3,3 мкМ, 1,1 мкМ, 370 нМ, 124 нМ и 41 нМ) для каждого тестируемого соединения. Ряды G и H содержали только DMSO.

После выполнения титрования среды в планшетах с клетками удаляли и 100 мкл разведений лекарственных средств переносили в планшеты с клетками. После 96 ч инкубации при 37°C 10 мкл раствора резазурина из набора Alamar Blue Cell Viability (Invitrogen, Carlsbad, CA) добавляли в среды и клетки инкубировали при 37°C в течение еще 3 ч.

В конце этой инкубации образование резозурина измеряли с использованием считывателя микропланшетов Spectramax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Анализ транскрипции Pol I использовали для того, чтобы измерять ингибирование синтеза рРНК, зависящее от соединения, в сравнении с мРНК. В кратком изложении, в этой процедуре используют анализ количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (количественная ПЦР в реальном времени) для определения количества вновь синтезированной рРНК и мРНК в клетках злокачественной опухоли, обработанных лекарственными средствами. Формат этого анализа одинаков для всех протестированных клеточных линий. Протокол анализа описан далее.

2×10^5 клеток злокачественной опухоли в 2 мл клеточных культуральных сред высевали в каждую лунку 6-луночного планшета с прозрачным дном и черными стенками, предварительно обработанного для клеточной культуры. В следующие сутки соединения серийно разводили (5-кратно в клеточных культуральных средах) в 15 мл конических пробирках для получения 6 концентраций (25 мкМ, 5 мкМ, 1 мкМ, 200 нМ, 40 нМ и 8 нМ) для каждого тестируемого соединения.

После выполнения титрований среды в планшетах с клетками устраняли и 2 мл разведений лекарственных средств переносили в планшеты с клетками. После 2 ч инкубации при 37°C среды с разведениями лекарственных средств устраняли, клетки в планшете промывали один раз в 2 мл ледяного PBS и выделяли общую РНК из клеток, используя RNAqueous®-Micro Total RNA Isolation Kit (Lechnologies, Carlsbad, CA) в соответствии с протоколом производителя), и определяли ее концентрацию с использованием реактива Ribogreen (Life Lechnologies, Carlsbad, CA).

Относительные уровни 45S прерибосомальной РНК и с-мус мРНК измеряли с использованием proprietary набора праймеров-зондов Applied Biosystems (Foster City, CA) для с-мус мРНК и собственного набора праймеров-зондов (прямой праймер: CCGCGCTCTACCTTACCTACCT, обратный праймер: GCATGGCTTAATCTTTGAGACAAG, зонд: TTGATCCTGCCAGTAGC) для прерибосомальной РНК. Анализ выполняли на 7500HT Real Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Пример 86. Бесклеточный анализ транскрипции Pol I.

Для того чтобы измерять непосредственный эффект репрезентативных соединений, оказываемый на транскрипцию РНК полимеразы I, использовали анализ, основанный на ядерном экстракте. Протокол анализа описан далее.

Соединения серийно разводили (5-кратно в клеточных культуральных средах) в 96-луночном полипропиленовом родительском планшете от ряда А до ряда Е, для получения 5 концентраций (50 мкМ, 10 мкМ, 2 мкМ, 400 нМ и 80 нМ) для каждого тестируемого соединения. Ряд G содержал только DMSO.

После выполнения титрований реакцию смесь, состоящую из 30 нг/мкл ДНК матрицы, соответствующей области (-160/+379) в рекомбинантной ДНК, и 3 мг/мл ядерного экстракта, выделенного из клеток HeLa S3, в буфере, содержащем 10 мМ Tris HCl pH 8,0, 80 мМ KCl, 0,8% поливиниловый спирт, 10 мг/мл α-аманитин, объединяли с тестируемыми соединениями и инкубировали при условиях окружающей среды в течение 20 мин.

Транскрипцию инициировали посредством добавления смеси рНТФ (New England Biolabs, Ipswich, MA) до конечной концентрации 1 мМ и инкубировали в течение 1 ч при 30°C. После этого добавляли ДНКазу I и реакцию дополнительно инкубировали в течение 2 ч при 37°C.

Расщепление ДНКазой останавливали посредством добавления EDTA до конечной концентрации 10 мМ, после чего незамедлительно следовало 10 мин инкубации при 75°C и затем образцы переносили в 4°C. Уровни получаемого транскрипта анализировали посредством количественной ПЦР с обратной транскрипцией на 7500HT Real Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA), используя следующий набор праймеров-зондов:

зонд Pol I ctctggcctaccgggtgaccgggcta,

прямой праймер Pol I gctgacacgctgtcctctggcg и

обратный праймер Pol I ggctcaagcaggagcgcggc.

Пример 87. Тестирование ингибирования транскрипции, управляемой РНК полимеразой I и II.

Клетки A375 и U87-MG высевали в 6-луночном формате по 2×10^5 клеток/лунка на ночь. В следующие сутки клетки обрабатывали серийно разведений (всего 6 доз: 25 мкМ, 5 мкМ, 1 мкМ, 200 нМ, 40 нМ, 8 нМ) тестируемых соединений. Через 2 ч после начала обработки клетки промывали и лизировали для выделения РНК, которое осуществляли с использованием RNAqueous-Mini Total RNA Isolation kit (Ambion).

Результирующие концентрации РНК определяли с использованием Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit (Molecular Probes). Эффект, оказываемый на транскрипцию, управляемую РНК полимеразой I и РНК полимеразой II, оценивали посредством мониторинга результирующих уровней 45S прерибосомальной РНК и сМЫС мРНК соответственно. Для этого авторы изобретения выполняли анализ количественной ПЦР с обратной транскрипцией Taqman, используя TaqMan® RNA-to-Ct™ 1-Step Kit (Life Technologies) с собственным набором праймеров-зондов для 45S прерибосомальной РНК (Drygin et al. 2009, Cancer Res. 69:7653) и смеси праймеров-зондов Hs00153408 ml (Life Technologies) для сМЫС мРНК. Анализ осуществляли на Applied Biosystems 7500 Fast Real Time PCR System (ABI), используя способ абсолютного количественного определения. Данные анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad).

Пример 88. Фармацевтическая активность репрезентативных соединений.

Репрезентативные данные ингибирования клеточной пролиферации из анализа с аламаром синим (например, пример 84 в настоящем документе) и ингибирования транскрипции Pol I и II в клеточной линии U-87 MG из количественной ПЦР (QPCR) (примеры 86 и 87) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фармацевтическая активность IC50										
Соединение	A375	A2058	Malme-3M	SK-MEL 28	2008	A2780	ES.2	U-87 MG	PolI	PolII
1A	+++									
2A	+									
2B	+									
2C	++									
2D	++									
2E	+++	+							++	-
2F	++									
2G	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
3A	+++									
3B	+++									

+++ обозначает активность меньше 1 мкМ;

++ обозначает активность больше 1 и меньше 5 мкМ;

+ обозначает активность больше 5 и меньше 10 мкМ;

- обозначает активность больше 10 мкМ.

Пример 89. Фармацевтическая активность репрезентативных соединений.

Репрезентативное ингибирование клеточной пролиферации в анализе с аламаром синим (например, пример 84 в настоящем документе) представлено в табл. 2.

Таблица 2

Соединение	ES.2	Hs.294T	WM-115	Hep G2	SKM-1
2G	+++	+++	++	+++	+++
1A	+++	+++	+++	+++	+++
3A				+++	+++
3B				+++	+++

+++ обозначает активность меньше 1 мкМ;

++ обозначает активность больше 1 и меньше 5 мкМ.

Пример 90. Фармацевтическая активность репрезентативных соединений.

Репрезентативное ингибирование клеточной пролиферации в анализе с аламаром синим (например, пример 84 в настоящем документе) представлено в табл. 3.

Таблица 3

Клеточная линия	Соединение			Клеточная линия	Соединение		
	2G	1A	3A		2G	1A	3A
KG-1	+++	+++	+++	DLD-1	+++	++	+++
ML-2	+++	+++	+++	CT26	++	+	+
NB4Av	+++	+++	+++	LnCAP	++	+	+
NOMG1	+++	+++	+++	4T1	+	+	+
SKM_1_AV	+++	+++	+++	NCH1299	++	++	+
B16-F10	++	+	++	HCF-116	+++	+++	+++
AGS	+++	++	+++	A549	++	+	+
MCF7	++	++	+	PC-3	+++	++	++
MDAMB-231	+++	++	+++	HT-1080	++	++	+

+++ обозначает активность меньше 1 мкМ;

++ обозначает активность больше 1 и меньше 5 мкМ;

+ обозначает активность больше 5 и меньше 10 мкМ.

Пример 91. Фармацевтическая активность репрезентативных соединений.

Репрезентативное ингибирование клеточной пролиферации в анализе с аламаром синим (например, пример 84 в настоящем документе) представлено в табл. 4.

Таблица 4

Фармацевтическая активность в клеточной линии A375											
Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
4F	***	11D	**	13D	***	3F	***	12C	***	7C	
4C	***	4E	**	13F	*	3G	**	5B	*	7F	**
10E	***	7D		13G	***	3H	***	5C	**	7G	
9B	**	8B	***	3C	***	3I	**	5E	**	7I	**
12B	**	8D	***	3D	***	4A	*	5D	*	13E	*
11C	*	13C	*	3E	**	4D	***	6A	*	7B	

*** обозначает IC₅₀ меньше 1 мкМ;

** обозначает IC₅₀ больше 1 и меньше 5 мкМ;

* обозначает IC₅₀ больше 5 и меньше 10 мкМ;

- обозначает IC₅₀ больше 10 мкМ.

Пример 92. Фармацевтическая активность репрезентативных соединений.

Репрезентативное ингибирование клеточной пролиферации в анализе с аламаром синим (например, пример 84 в настоящем документе) представлено в табл. 5.

Таблица 5

IC ₅₀ соединения 2G в линиях клеток яичника					
kuramochi	ЛНОС7	ЛНОС9	ЛНОМ1	EF-21	TOV112D
***	***	***	***	***	***

*** обозначает IC₅₀ меньше 1 мкМ.

Пример 93. Фармацевтическая активность репрезентативных соединений.

Репрезентативное ингибирование транскрипции Pol I и II в клеточной линии злокачественной меланомы A375 по данным количественной ПЦР (QPCR) (примеры 85 и 87) представлено в табл. 6.

Таблица 6

IC ₅₀ для Pol I и Pol II		
Соединение	Pol I	Pol II
3A	****	ND
3D	****	**
12C	***	**
13D	****	****
8B	**	*
10E	**	****

**** обозначает IC₅₀ меньше 0,5 мкМ;

*** обозначает IC₅₀ между 0,5 и 1 мкМ;

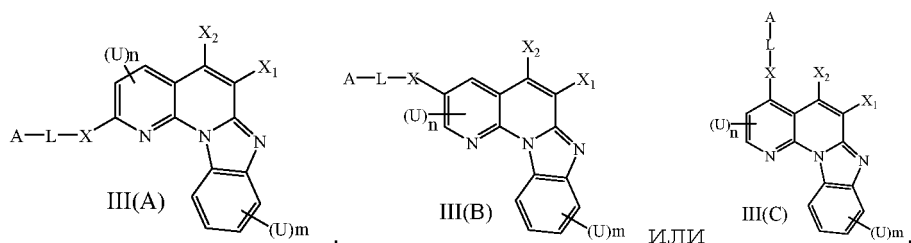
** обозначает IC₅₀ больше 1 мкМ;

ND обозначает "не определено".

Приведенное выше описание раскрытых вариантов осуществления предоставлено для того, чтобы позволить любому специалисту в данной области выполнить или использовать изобретение. Различные модификации в этих вариантах осуществления будут легко видны специалистам в данной области, а общие принципы, описанные в настоящем документе, можно применять к другим вариантам осуществления, не отступая от сущности или объема изобретения. Таким образом, следует понимать, что описание и соединения (показанные на фигурах), представленные в настоящем документе, представляют предпочтительный в настоящее время вариант осуществления изобретения и, следовательно, являются репрезентативными для объекта изобретения, который предполагается настоящим изобретением в широком смысле. Кроме того, понятно, что объем настоящего изобретения полностью охватывает другие варианты осуществления, которые могут быть очевидны специалистам в данной области, и, соответственно, объем настоящего изобретения не ограничен.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое имеет структуру формул III(A), III(B) или III(C):



или его фармацевтически приемлемая соль,

в которых L представляет собой связь или C₁-C₁₀-алкиленовый линкер;

A представляет собой C₂-C₁₀-гетероциклоалкил или NR₄R₅, где R₄ и R₅ независимо представляют собой H, необязательно замещенную C₁-C₈-алкильную или C₂-C₈-гетероалкильную группу R₄ и R₅ образуют связь для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько N, O или S; и

X представляет собой NR₆, где R₆ представляет собой H или C₁-C₈-алкильную группу или R₆ образует связь с R₄ или R₅ для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо;

X₁ представляет собой CN или CONR₂R₃, где R₂ и R₃ независимо выбирают из H, C₁-C₁₀-алкила, C₁-C₁₀-гетероалкила, C₂-C₁₀-алкенила и C₂-C₁₀-гетероалкенила, или необязательно замещенное 3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

X₂ представляет собой H;

(U)_n и (U)_m, каждый независимо, представляют собой H, галоген, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-гетероалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-гетероалкенил, где каждый из R₇, R₈ и R₉ независимо выбирают из H, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-гетероалкила, C₁-C₆-ацила, C₂-C₆-гетероацила, C₆-C₁₀-арила, C₅-C₁₀-гетероарила, C₇-C₁₂-арилалкила или C₆-C₁₂-гетероарилалкила;

"гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбирают из атома, отличного от углерода, кислорода, азота, серы или их сочетаний;

"гетероциклоалкил" относится к циклоалкильной группе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

"гетероалкенил" относится к алкильной группе того типа, в котором присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь и один или несколько скелетных атомов выбирают из атома, отличного от углерода, кислорода, азота, серы или их сочетаний;

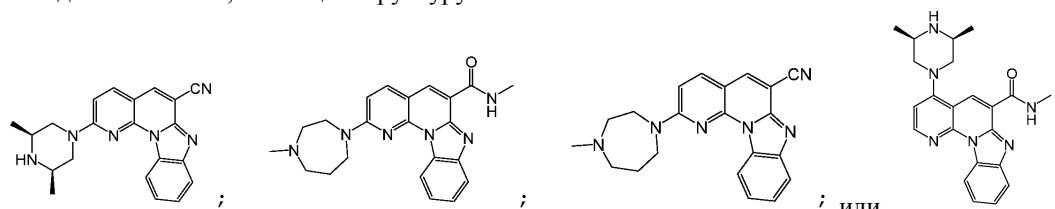
термин "необязательно замещенный" обозначает, что упоминаемая группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкила)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄-алкила), -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄-алкила), -S(=O)₂N(C₁-C₄-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-фторалкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-фторалкокси, -SC₁-C₄-алкила, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; и

термин "карбоциклический" относится к кольцу, где атомы, образующие остов кольца, представляют собой атомы углерода; термин различает "карбоциклическое" и "гетероциклическое" кольцо, в котором остов кольца содержит по меньшей мере один атом, который отличается от углерода.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₆ необязательно образует связь с R₄ или R₅ для того, чтобы образовать 3-8-членное кольцо.

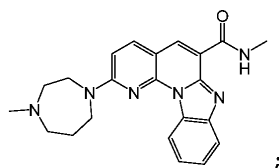
3. Соединение по п.1, где соединение имеет структуру формулы III(A), или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, выбранное из

(i) 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты изопропиламида;

(ii) 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (1-циклопропилэтил)амида;

(iii) 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты циклопропиламида;

(iv) 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (тетрагидропиран-4-ил)амида;

(v) 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты (3-метилоксетан-3-илметил)амида или

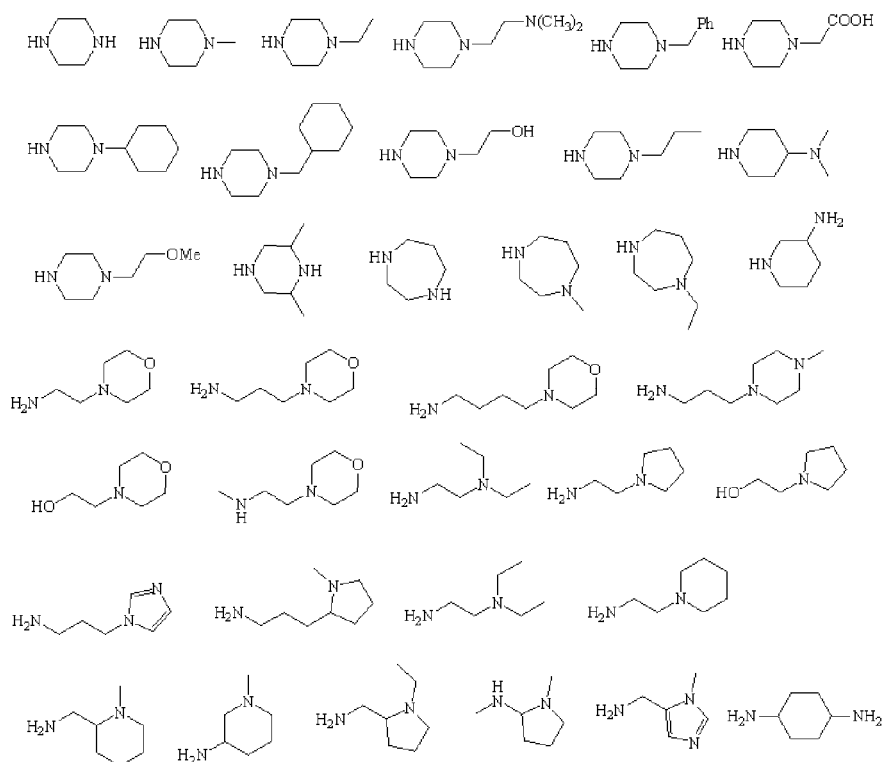
(vi) 2-(4-метил[1,4]дiazепан-1-ил)-1,7,11b-триазабензо[с]флуорен-6-карбоновой кислоты метиламида, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. In vitro способ ингибирования клеточной пролиферации, включающий контактирование клеток с соединением по любому из пп.1-6, в эффективном количестве для ингибирования клеточной пролиферации, где клетки находятся в клеточной линии злокачественной опухоли.

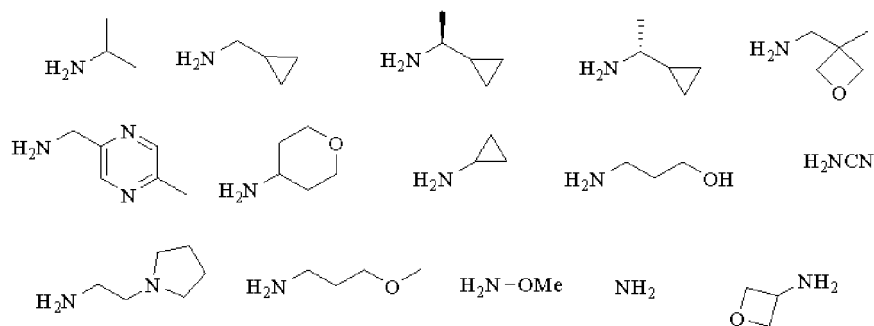
8. Способ по п.7, где клеточная линия злокачественной опухоли представляет собой опухоль молочной железы, опухоль предстательной железы, опухоль поджелудочной железы, опухоль легких, гемопозитическую опухоль, колоректальную опухоль, опухоль кожи или опухоль яичника.

9. Применение соединения по любому из пп.1-6 для лечения злокачественной опухоли.

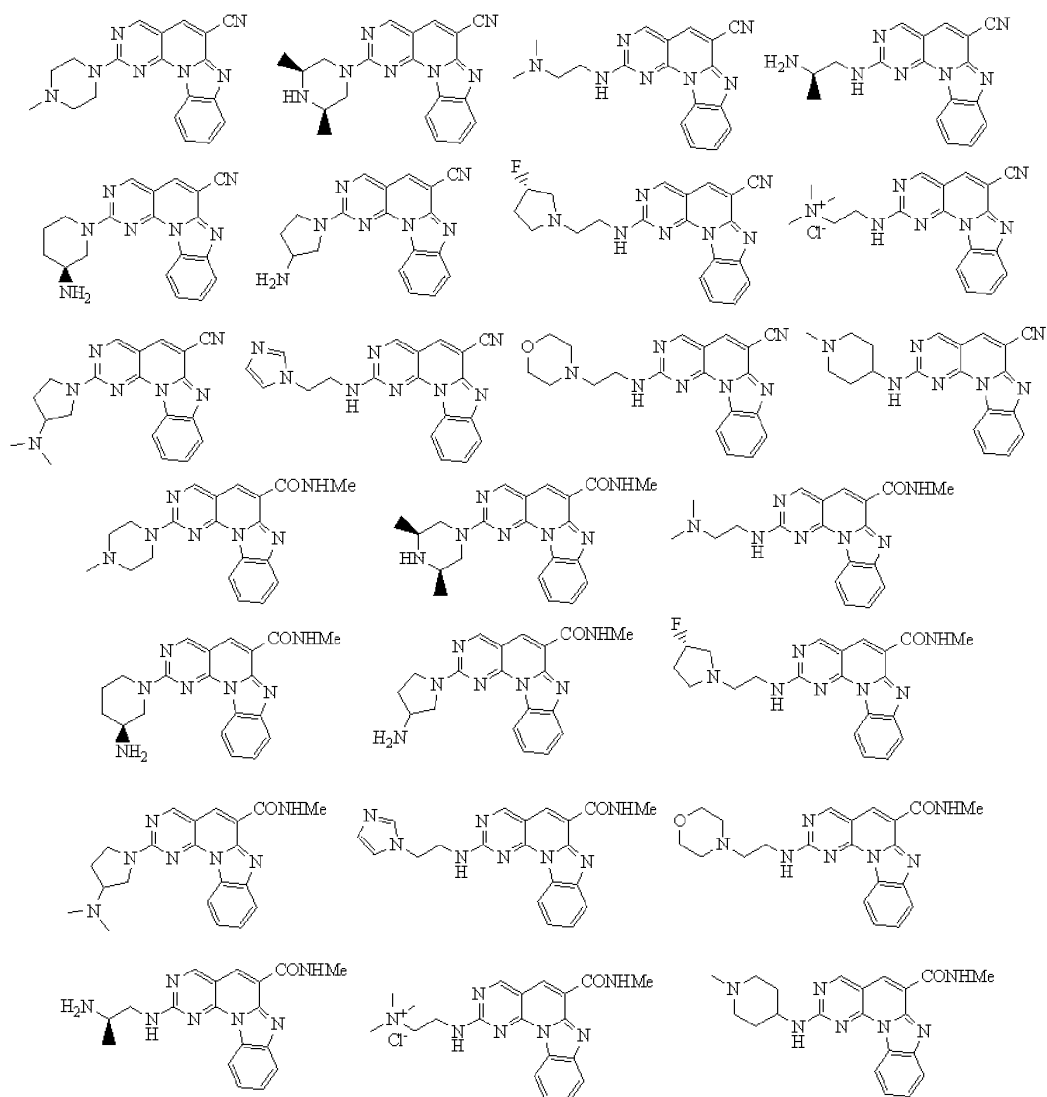
10. Применение по п.9, где злокачественная опухоль является опухолью молочной железы, легких, прямой кишки, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов, толстой кишки, предстательной железы, головного мозга и шеи, кожи, почек, крови или сердца.



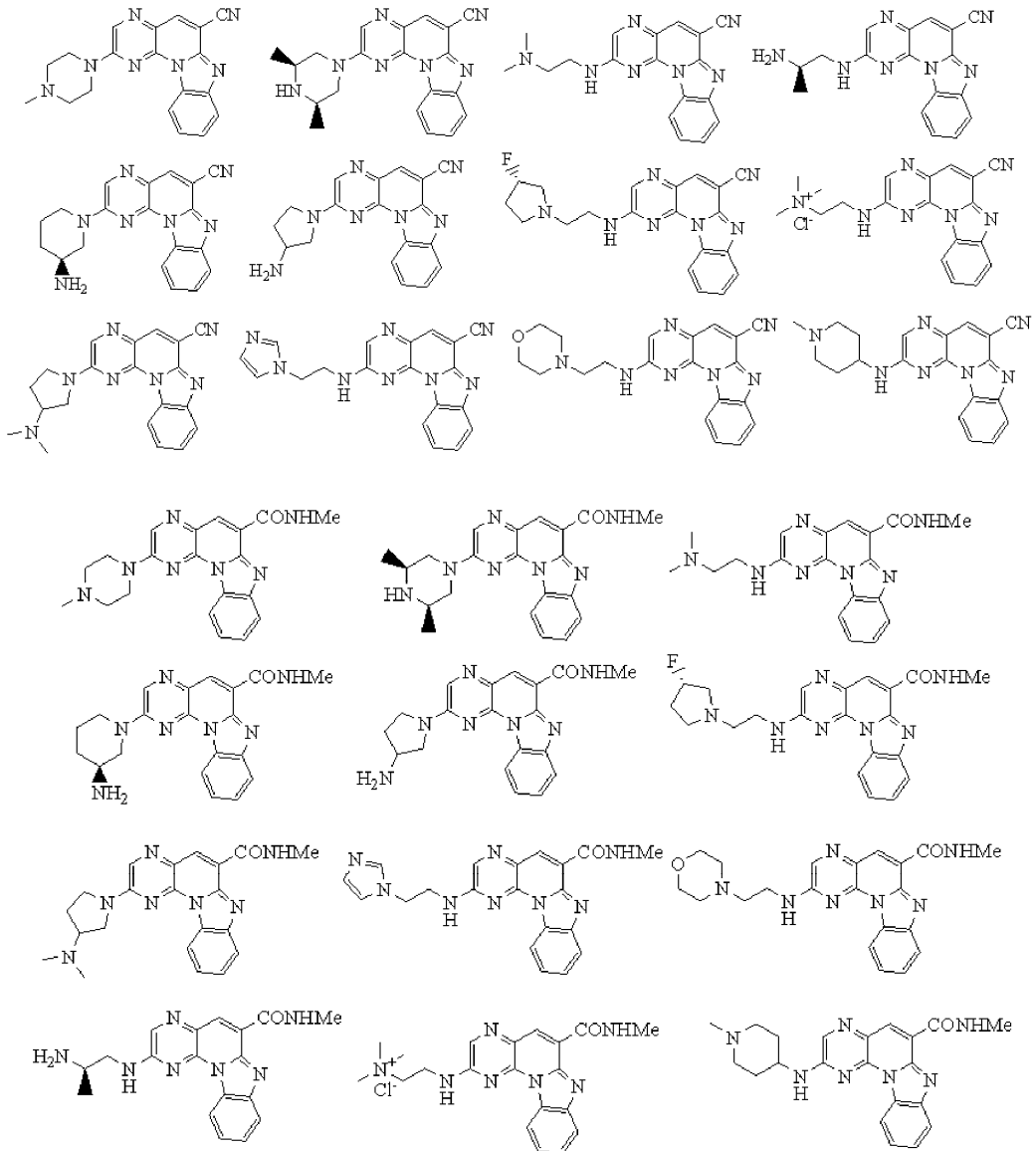
Фиг. 1



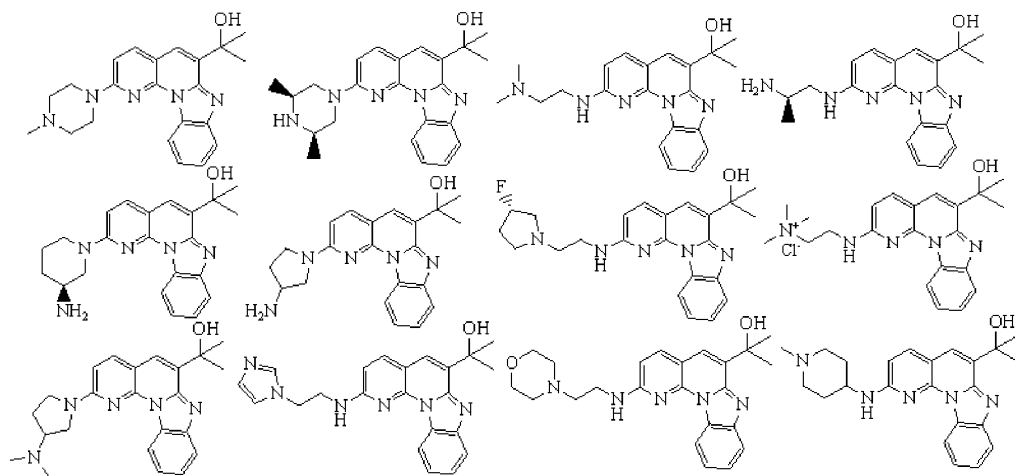
Фиг. 2



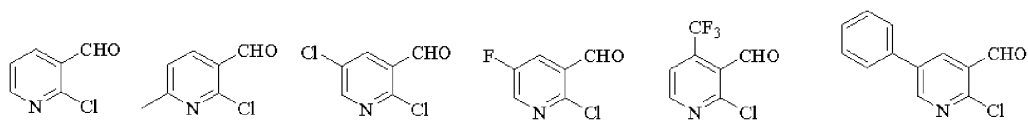
Фиг. 3



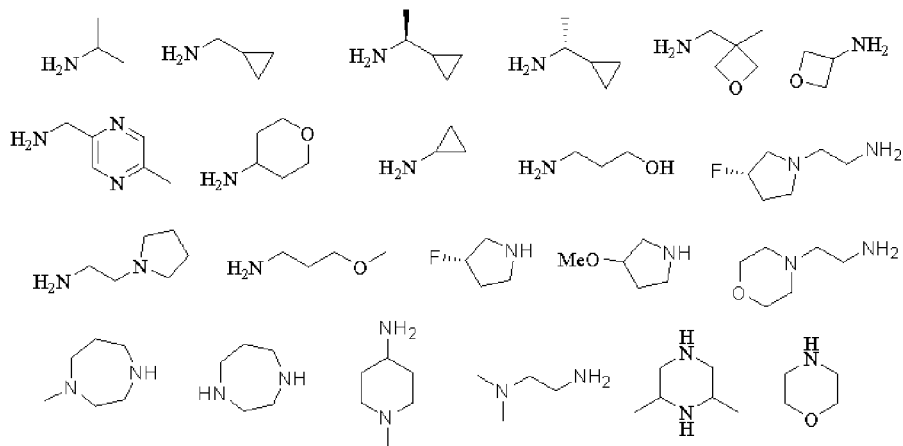
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

