



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2019 142 111** (13) **A**

(51) МПК

C07D 207/14 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 407/10 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019142111, 25.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.05.2017 JP 2017-104841

(43) Дата публикации заявки: 28.06.2021 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 26.12.2019

(86) Заявка РСТ:
JP 2018/020101 (25.05.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/216795 (29.11.2018)

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

(71) Заявитель(и):

ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)

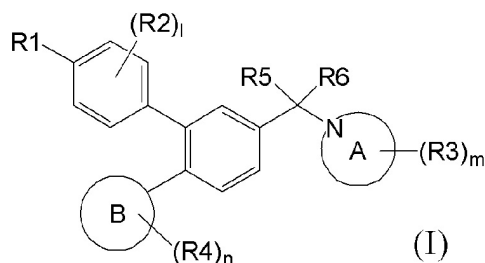
(72) Автор(ы):

ОСАДА, Акико (JP)

(54) УСИЛИТЕЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ БИФЕНИЛА

(57) Формула изобретения

1. Противоопухолевый состав, содержащий соединение бифенила, представленное формулой (I), или его соль и один или более других противоопухолевых агентов, которые применяют в комбинации:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной

ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является amino, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или C1–С6 алкилом, и

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным C1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным C2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным C1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным C3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным C1–С8 алкилом, замещенным C2–С6 алкенилом, замещенным C1–С6 алкокси, замещенным C3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, C1–С6 алкокси, гидроксид, C1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10-членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен C1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10-членным ненасыщенным углеводородом, (C2–С7 ацил)окси, amino, который может быть замещен C1–С6 алкилом или C2–С7 ацилом, C3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (C1–С6 алкокси)(C1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или C1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или C1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 является водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 5,

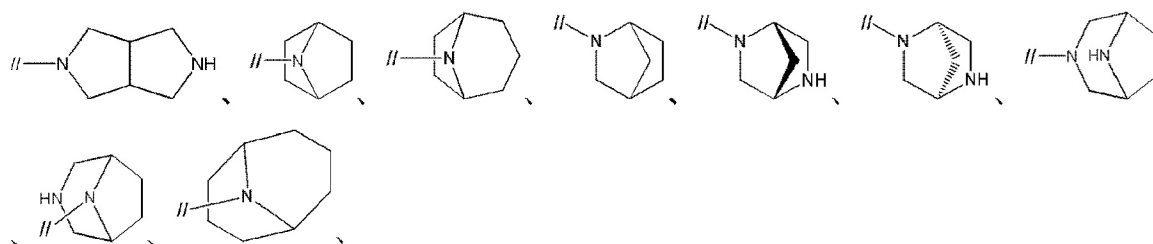
где если l равен 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

2. Противоопухольевый состав по п. 1, где соединение бифенила удовлетворяет следующим условиям в формуле (I):

кольцо А является пирролидинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, азепанилом, диазепанилом,



2,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.4]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.5]деканилом или 9-оксадiazаспиро[3.5]нонанилом,

кольцом В является фенил, нафтил, пиридил, пиразолопиридил, пиразолопиримидинил, индолил, индолинил, 2-оксоиндолинил, индазоллил, бензоимидазоллил, бензоизоксазоллил, бензотиазоллил, бензотриазоллил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазоллил, 1,3-дигидроизобензофуранил,

дигидробензооксазинил, бензодиоксилил, дигидробензодиоксилил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазолил,

R1 является нитро или циано,

R2 является фтором, и присутствует в положении орто относительно R1 в фениле,

R3 является амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, циклобутиламино или метилом (если присутствуют два или более R3, R3 могут быть одинаковыми или разными);

R4 является фтором, хлором, бромом, йодом, нитро, циано, карбокси, метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, трет-бутилом, дифторметилом, трифторметилом, фторэтилом, аминоэтилом, гидроксиметилом, гидроксиэтилом, гидроксипропилом, гидроксидиметилэтилом, гидроксиметилпропилом, гидроксиметилбутилом, гидроксиэтилбутилом, карбоксиметилом, карбамоилметилом, метилкарбамоилметилом, диметилкарбамоилметилом, ацетиламиноэтилом, метоксиэтилом, гидроксциклопропилметилом, гидроксциклопропилэтилом, гидроксциклобутилметилом, метилкарбонилоксиэтилом, изобутенилом, метокси, гидроксипропоксид, циклопропилом, гидроксиметилциклопропилом, метоксиметилциклопропилом, гидроксциклопропилциклопропилом, фенилкарбамоилциклопропилом, бензилокси, диметиламино, карбамоилом, метилкарбамоилом или диметилкарбамоилом (если присутствуют два или более R4, R4 могут быть одинаковыми или разными);

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или C1-C6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 является водородом;

n является целым числом от 0 до 3, и

если n равно 2-3, от двух до трех R4 могут быть одинаковыми или разными.

3. Противоопухолевый состав по п. 1 или 2, где соединение бифенила выбирают из следующих (1)-(7):

(1) 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил;

(2) 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил;

(3) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-гидрокси-2-метилпропил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрил-изомер-B;

(4) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1.2.3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-B;

(5) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1.2.3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X;

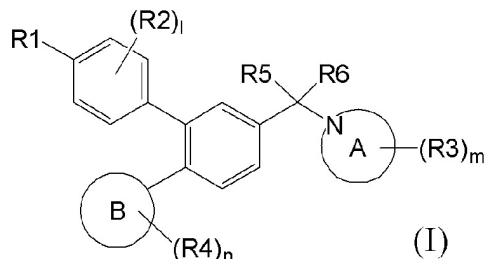
(6) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1.2.3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X;

(7) 5'-(((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1.2.3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X.

4. Противоопухолевый состав по любому из пп. 1-3, где одним или более другими противоопухолевыми агентами являются, по меньшей мере, один, выбранный из антимаболитов, противоопухолевых антибиотиков, молекулярных таргетных лекарственных средств, лекарственных средств на основе платины и лекарственных средств на основе растительных алкалоидов.

5. Противоопухолевый состав по любому из пп. 1–3, где одним или более другими противоопухолевыми агентами являются, по меньшей мере, один, выбранный из цитарабина, азациитидина, децитабина, гуадецитабина, даунорубицина, третиноина (ATRA), RG7388, карбоплатина, цисплатина, паклитаксела, иринотекана (SN-38) и этопозида.

6. Усилитель противоопухолевого эффекта для противоопухолевого агента, где усилитель противоопухолевого эффекта содержит в качестве активного ингредиента соединение бифенила, представленное формулой (I), или его соль:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14-членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14-членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является amino, моно- или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно- или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10-членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10-членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, amino, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 является водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

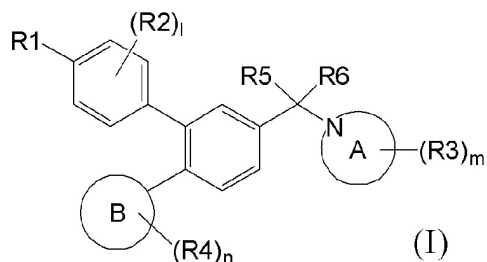
m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 5,

где если l равен 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;
если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

7. Противоопухолевый агент, содержащий соединение бифенила или его соль для лечения пациента с раком, вводимый с одним или более другими противоопухолевыми агентами, где соединение бифенила представлено формулой (I):



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14-членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14-членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно- или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно- или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10-членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10-членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 является водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 5,

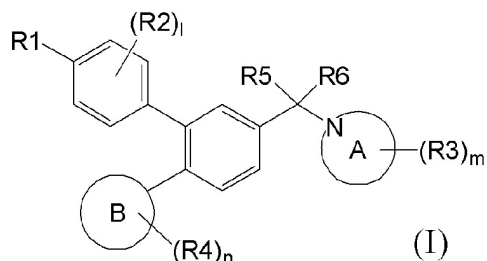
где если l равен 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

8. Противоопухолевый состав, содержащий комбинацию соединения бифенила или

его соли и одного или более других противоопухолевых агентов, где соединение бифенила представлено формулой (I):



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10–членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 является водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

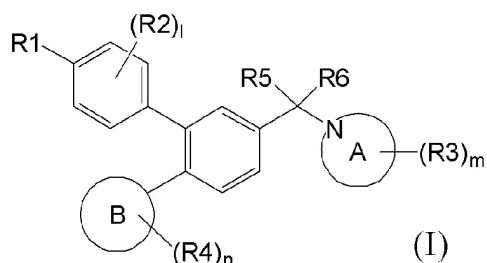
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равен 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

9. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения опухоли, где композиция содержит соединение бифенила, представленное формулой (I), или его соль и один или более других противоопухолевых агентов:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10–членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 являются водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

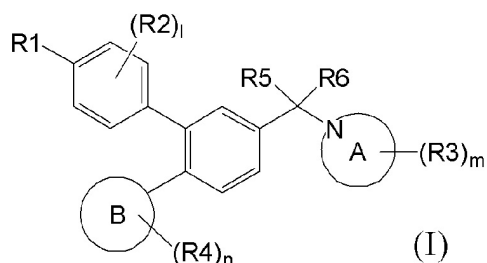
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

10. Соединение бифенила, представленное формулой (I), или его соль для усиления противоопухолевого эффекта одного или более других противоопухолевых агентов:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10–членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 является водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

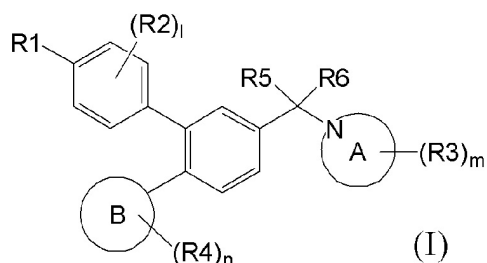
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

11. Применение соединения бифенила, представленного формулой (I), или его соли для усиления противоопухолевого эффекта одного или более противоопухолевых агентов:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10–членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 являются водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

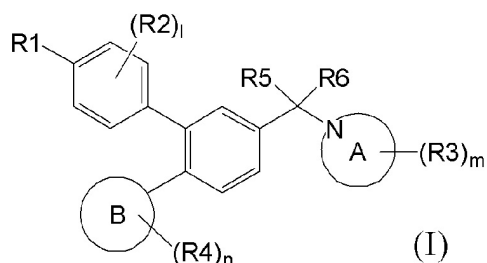
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

12. Применение соединения бифенила, представленного формулой (I), или его соли для производства усилителя противоопухолевого эффекта для одного или более других противоопухолевых агентов:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10–членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 являются водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

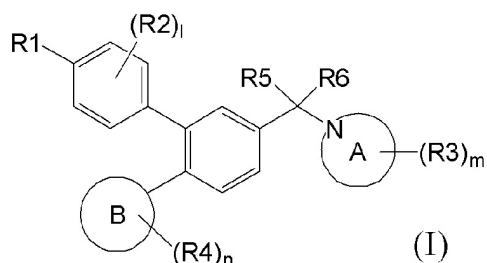
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

13. Способ профилактики и/или лечения опухоли, включающий введение комбинации соединения бифенила, представленного формулой (I), или его соли и одного или более других противоопухолевых агентов в количестве, эффективном для профилактики и/или лечения пациента:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10–членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 являются водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

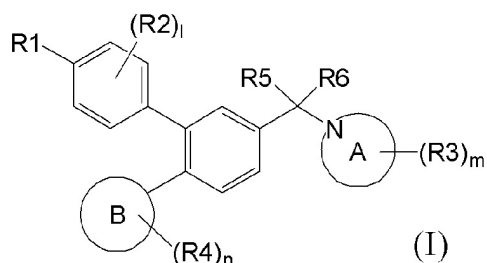
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

14. Способ профилактики и/или лечения опухоли, включающий введение соединения бифенила, представленного формулой (I), или его соли в количестве, эффективном для профилактики и/или лечения, пациенту с раком, которому вводят один или более противоопухолевых агентов:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10–членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 являются водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

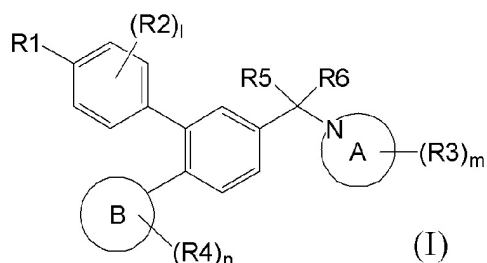
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

15. Способ усиления противоопухолевого эффекта, включающий введение соединения бифенила, представленного формулой (I), или его соли в количестве, эффективном для профилактики и/или лечения, пациенту с раком, которому вводят один или более других противоопухолевых агентов:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5–10–членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 являются водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

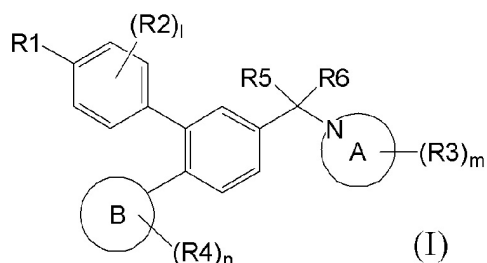
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

16. Продукт в виде комбинированного препарата, применяемого одновременно, последовательно или с интервалом, для профилактики и/или лечения опухоли, где продукт содержит соединение бифенила или его соль и один или более других противоопухолевых агентов, где соединение бифенила представлено формулой (I):



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 являются водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

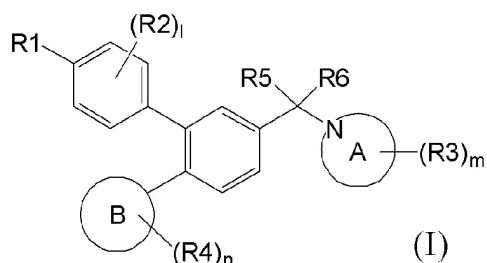
n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

17. Комбинация соединения бифенила, представленного формулой (I), или его соли и одного или более других противоопухолевых агентов:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4–14–членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей 1–3 атома азота, 0–1 атом серы и 0–2 атома кислорода в качестве гетероатомов;

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5–14–членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5–14–членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0–4 атома азота, 0–2 атома серы и 0–3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода;

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно– или ди(C1–С6 алкил)амино, (С3–С7 циклоалкил)амино или С1–С6 алкилом;

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1–С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2–С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1–С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3–С7 циклоалкилом, моно– или ди(С1–С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом;

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1–С8 алкилом, замещенным С2–С6 алкенилом, замещенным С1–С6 алкокси, замещенным С3–С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, С1–С6 алкокси, гидроксид, С1–С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, карбамоил, который может быть замещен С1–С6 алкилом или моноциклическим 5–10–членным ненасыщенным углеводородом, (С2–С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1–С6 алкилом или С2–С7 ацилом, С3–С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (С1–С6 алкокси)(С1–С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными;

R5 и R6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом; R5 и R6 также вместе могут образовывать оксо или тиоксо;

если R5 и R6 являются одинаковыми или разными, и каждый является водородом или С1–С6 алкилом, по меньшей мере, один из R5 и R6 являются водородом;

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными;

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными;

если n равно 2–5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.