

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 026611

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2017.04.28

(21) Номер заявки

201400879

(22) Дата подачи заявки

2013.01.14

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 239/95 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИНОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ТАНКИ И ПАРП

(31) 12000841.2

(32) 2012.02.09

(33) ЕР

(43) 2015.01.30

(86) PCT/EP2013/000078

(87) WO 2013/117288 2013.08.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

Бухштальер Ханс-Петер, Эсдар
Кристина, Лойтнер Биргитта (DE)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(56) DATABASE CA [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YOOK, JONG IN ET AL.: "Pharmaceutical composition for treating or preventing diseases caused by the nuclear export of GSK3", XP002693311, retrieved from STN, Database accession no. 2011:1163731, abstract, RN:958609-65-9 & WO 2011/111880 A1 (MEDIGENTEK CO., LTD., S. KOREA; BIOINFORMATICS & MOLECULAR DESIGN RESE), 15 September 2011 (2011-09-15)
DATABASE CHEMCATS [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 April 2011 (2011-04-11), XP002693312, Order number: STOCK5S-31088, SE858367, STOCK6S-42867, STOCK6S-40573, STK273283, STOCK5S-99544 & "Ryan Scientific High Throughput Screening Compound Library", 11 April 2011 (2011-04-11), Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC, 29465, USA
WO-A1-03055865
WO-A1-2006094604
WO-A1-2008107478

(57) Изобретение относится к производным тетрагидрохиназолина, которые являются ингибиторами танкиразы и могут применяться, в частности, для лечения заболеваний, таких как злокачественное новообразование, сердечно-сосудистые заболевания, поражения центральной нервной системы и различные формы воспаления.

B1

026611

026611 B1

Предпосылки создания изобретения

Задачей изобретения является обнаружение новых соединений, которые обладают ценными свойствами, в частности, таких, которые могут быть использованы для получения лекарственных средств.

Настоящее изобретение относится к производным тетрагидрохиназолина, которые ингибируют активность танкираз (TANK) и поли(ADP-рибоза)полимеразы PARP-1. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению пригодны для лечения заболеваний, таких как злокачественное новообразование, рассеянный склероз, сердечно-сосудистых заболеваний, поражений центральной нервной системы и различных форм воспаления. Настоящее изобретение также обеспечивает способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, которые содержат эти соединения, и способы лечения заболеваний с использованием фармацевтических композиций, которые содержат эти соединения.

Ядерный фермент поли(ADP-рибоза) полимераза-1 (PARP-1) является представителем семейства ферментов PARP. Это семейство ферментов роста включает PARP, такие как, например, PARP-1, PARP-2, PARP-3 и Vault-PARP; и Танкиразы (TANK), такие как, например, TANK-1 и TANK-2. PARP также обозначается как полиг(аденозин 5'-дифосфорибоза) полимераза или PARS (полиг(ADP-рибоза) синтетаза). Полагают, что TANK-1 необходима для полимеризаций связанных с митотическим веретеном поли(ADP-рибозы). Полиг(ADP-рибозил)ирующая активность TANK-1 должна быть решающей для точного образования и поддержания биполярности веретена. Кроме того, полагают, что PARP активность TANK-1 необходима для нормального разделения теломер перед анафазой. Интерференция с танкиразной PARP активностью приводит к аберрантному митозу, который вызывает временную остановку клеточного цикла, возможно, вследствие активации контрольной точки веретена, с последующей клеточной гибелью. Таким образом, полагают, что ингибирование танкираз имеет цитотоксическое действие на пролиферацию опухолевых клеток (WO 2008/107478). Ингибиторы PARP описаны M. Rouleau и др. в Nature Reviews, том 10, 293-301 в клинических исследованиях злокачественных новообразований (табл. 2, с. 298).

В соответствии с обзором Horvath и Szabo (Drug News Perspect 20(3), April 2007, 171-181) в самых последних исследованиях было показано, что PARP ингибиторы усиливают гибель раковых клеток главным образом в связи с их препятствием репарации ДНК на различных уровнях. В самых последних исследованиях также было показано, что PARP ингибиторы ингибируют ангиогенез, либо путем ингибирования экспрессии фактора роста, или путем ингибирования индуцированных фактором роста клеточных пролиферативных ответов. Эти данные также могут оказывать влияния на характер противораковых эффекторов PARP ингибиторов *in vivo*.

Также в исследовании Tentori и др. (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) было показано, что PARP ингибиторы аннулируют индуцированную VEGF или плацентным фактором роста миграцию и предотвращают образование трубочкообразных сетей в клеточных системах, и повреждают ангиогенез *in vivo*. В исследовании также показано, что индуцированный фактором роста ангиогенез является дефектным у PARP-1 "knock-out" мышей. Результаты исследования обеспечивают подтверждение для нацеливания PARP на антиангидиогенез, добавляя новые терапевтические показания в применение PARP ингибиторов при лечении злокачественного новообразования.

Хорошо известно, дефекты в консервативных путях передачи сигналов играют ключевую роль в происхождении и поведении по существу всех злокачественных новообразований (E.A.Fearon, Cancer Cell, том 16, изд. 5, 2009, 366-368). Wnt путь является мишенью для противораковой терапии. Ключевой особенностью Wnt пути является регулированный протеолиз (деградация) β -катенина с помощью комплекса, разрушающего β -катенин. Белки, такие как WTX, APC или Axin, задействованы в процессе разложения. Правильное разложение β -катенина является важным для избегания несоответствующей активации Wnt пути, которая наблюдается при многих злокачественных новообразованиях. Танкиразы ингибируют активность Axin и, следовательно, ингибируют разложение β -катенина. В результате этого, ингибиторы танкиразы повышают разложение β -катенина. В недавнем издании журнала Nature были предложены не только важные новые сведения относительно белков, регулирующих Wnt передачу сигналов, а также дополнительно подтверждается подход антагонизации уровней β -катенина и локализации с помощью небольших молекул (Huang и др., 2009; Nature, том 461, 614-620). Соединение XAV939 ингибирует рост DLD-1-раковых клеток. Они обнаружили, что XAV939 блокирует Wnt-стимулированное накопление β -катенина путем повышения уровней белков AXIN1 и AXIN2. В последующей работе авторами было показано, что XAV939 регулирует уровни AXIN посредством ингибирования танкираз 1 и 2 (TNKS1 и TNKS2), которые обе являются членами семейства белков полиг(ADP-рибоза) полимераза (PARP) (S.J. Hsiao и др., Biochimie 90, 2008, 83-92).

Было обнаружено, что соединения в соответствии с изобретением и их соли обладают чрезвычайно ценными фармакологическими свойствами, а также хорошей переносимостью.

Настоящее изобретение специфически относится к соединениям в соответствии с изобретением, которые ингибируют Танкиразу 1 и 2, к композициям, которые содержат эти соединения, и к способам их применения для лечения заболеваний и осложнений, индуцированных TANK.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением могут использоваться для выделения и ис-

следования активности или экспрессии TANK. Дополнительно, они особенно пригодны для применения в диагностических методах для заболеваний в связи с нерегулированной или нарушенной активностью TANK.

Хозяин или пациент может принадлежать к любому из видов млекопитающих, например, к видам приматов, в частности, к людям; грызунам, включая мышей, крыс и хомяков; кроликам, лошадям, коровам, собакам, котам и т.д. Животные модели представляют интерес для экспериментальных исследований, обеспечивая модель для болезней человека.

Чувствительность определенной клетки к лечению с помощью соединений в соответствии с данным изобретением может определяться с помощью анализов *in vitro*. Типично, к культуре клеток прибавляют соединение в соответствии с данным изобретением при различных концентрациях в течение периода времени, который является достаточным для того, чтобы позволить активным агентам, таким, как анти IgM, индуцировать клеточный ответ, такой как экспрессия поверхностного маркера, обычно от одного часа до одной недели. *In vitro* анализ может осуществляться при использовании культивируемых клеток, полученных из крови или из образца биопсии. Количество экспрессированного поверхностного маркера оценивают с помощью проточной цитометрии при использовании специфических антител, которые узнают маркер. Доза варьирует в зависимости от используемого специфического соединения, специфического заболевания, состояния пациента и т.д. Терапевтическая доза типично является достаточной для того, чтобы значительно уменьшить численность нежелательной клеточной популяции в целевой ткани при поддержании жизнеспособности пациента. Лечение в общем случае продолжается до возникновения значительного снижения, например, снижения, которое составляет по крайней мере 50% клеточной нагрузки, и может продолжаться до отсутствия существенного обнаружения нежелательных клеток в организме.

Уровень техники

Другие производные тетрагидрохиназолина с модулирующей активностью по отношению к рецептору гистамина H4 были описаны в WO 2011/078143. Другие производные тетрагидрохиназолина с противоопухолевой активностью были описаны в WO 2006/094604.

Синтез других производных тетрагидрохиназолина был описан Sekiya и др. в Chem. Pharm. Bull. 29(4), 948-954 (1981).

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, включающей:

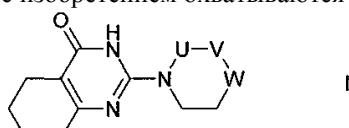
№	Название и/или структура
"A5"	2-[4-(3-фторфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A6"	2-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A8"	2-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A9"	2-[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он

"A10"	2-(4-трифторметилпиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A11"	2-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A13"	2-(4-трет-бутилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A14"	2-[4-(4-метоксифенил)-3-оксолиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A15"	2-[4-(пиперидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A16"	2-[4-(6-гидроксиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A18"	N-пиридин-2-ил-2-[4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетамид
"A19"	2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A20"	2-[4-(морфолин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A21"	2-[4-(3-аминопропаноил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A22"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид
"A23"	2-[4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]-N-пиридин-3-илацетамид
"A24"	2-[4-(2,2-диметилпропаноил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A25"	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A26"	2-[4-[2-(2-пиридилил)этил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A27"	2-[4-(пиперидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A28"	4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-2-карбоксамид
"A29"	2-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A30"	(2R)-1-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-2-карбоксамид
"A31"	2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A32"	2-[4-(3-пиридилил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A33"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
"A34"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензамид
"A35"	2-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он

"A36"	2-[4-(4-фтор-2-метокси-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A37"	2-[4-(2,4-диметоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A38"	2-[4-(2-хлор-4-метокси-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A39"	2-[4-(2-хлор-4-фтор-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A40"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетамид
"A41"	2-(3-фенилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A42"	2-[4-(2-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A43"	2-[4-[2-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A44"	2-[4-(6-метоксилиридин-3-ил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A45"	4-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
"A46"	2-[4-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]фенил]ацетонитрил
"A47"	2-[4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A48"	2-[4-(4-этоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A49"	2-[4-(4-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A50"	2-[4-(4-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A51"	2-[4-(6-метокси-3-пиридилил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A52"	2-[4-(5-метокси-2-пиридилил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A53"	2-[4-гидрокси-4-(4-метокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A54"	2-[4-(2-метокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A55"	2-[4-(4-метокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A56"	2-[4-(2-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A57"	2-[4-[2-(1-гидрокси-1-метил-этил)фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он

и к их фармацевтически приемлемым солям, сольватам.

Эти соединения в соответствии с изобретением охватываются формулой I



в которой U представляет собой CH_2 или CHR^2 ;

V представляет собой CH_2 , CHR^2 или CO ;

W представляет собой NR^1 или CR^3R^6 либо представляет собой NH , если U или V представляют собой CHR^2 ;

R^1 представляет собой Ar, Het, COA, COAr¹, COHet, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHAr}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHHet}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ или $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$;

R^2 представляет собой A, Ar¹, Hal, CN, COA, COOH, COOA, CONR⁴R⁵, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ или $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$;

R^3 представляет собой H, OH или OA;

R^4 , R^5 , каждый независимо друг от друга, представляют собой H или A;

R^6 представляет собой A или Ar¹;

Ar представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен Hal, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{Cys}$, Alk, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{S(O)}_m\text{A}$, фенокси, бензилокси, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , NHCONH_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COAlk}$, $\text{NHCOCO}=\text{CH}(\text{CH}_2)_p\text{NA}_2$, CHO, COA, SO_3H , $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NHOA}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NHA}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NA}_2$, NHCOHetz^3 , COHet^3 , $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$ и/или $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH(OH)(CH}_2)$;

Ar¹ представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal, A, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{S(O)}_m\text{A}$, фенокси, бензилокси, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$,

$(CH_2)_nNA_2$, $(CH_2)_nCN$, NO_2 , $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONA_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , $NHCONH_2$, $(CH_2)_nNHCOA$, CHO , COA и/или SO_3H ;

Нет представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который имеет от 1 до 4 атомов N, O и/или S, который может быть незамещен или моно-, ди-, три- или тетразамещен Hal, A, $(CH_2)_nHet^3$, $OHet^3$, $NH(CH_2)_nHet^3$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, фенилом, бензилом, CHO , COA , $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, CN , $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_pCH(OH)(CH_2)_pOH$, $(CH_2)_pCH(OH)(CH_2)_pOA$, $NH(CH_2)_pNH_2$, $NHSO_2A$, $NASO_2A$, SO_2A , $(CH_2)_nCONR^4R^5$, $(CH_2)_nSO_2NR^4R^5$ и/или $=O$;

Het^3 представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, который имеет от 1 до 4 атомов N, O и/или S, который может быть незамещен или моно-, ди-, три- или тетразамещен A, Hal, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNA_2$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $COOA$, Ar^3 и/или $=O$;

A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, который имеет 1-10 атомов углерода, где 1-7 атомов H могут быть заменены F и/или Cl и/или где одна или две несмежные CH_2 группы могут быть заменены O, NH, S, SO, SO₂ и/или CH=CH группами, Cus представляет собой циклический алкил, который имеет 3-7 атомов углерода;

Alk представляет собой алкенил или алкинил, который имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атомов C;

Ar³ представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal и/или A;

Hal представляет собой F, Cl, Br или I;

m представляет собой 0, 1 или 2;

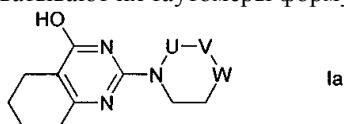
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

p представляет собой 1, 2, 3 или 4,

а также их фармацевтически приемлемые сольваты, соли, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

Соединения формулы I также охватывают их оптически активные формы (стереоизомеры), энантиомеры, рацематы, диастереомеры и гидраты и сольваты.

Соединения формулы I также охватывают их таутомеры формулы Ia



Термин сольваты соединений в соответствии с изобретением обозначает аддукты молекул инертного растворителя на соединениях, которые образуются благодаря их силе взаимного притяжения. Сольваты представляют собой, например, моно- или дигидраты или алкоголяты. Подразумевается, что изобретение также относится к сольватам солей. Термин фармацевтически приемлемые производные обозначает, например, соли соединений в соответствии с изобретением и также так называемые пролекарства соединений.

Как используется в настоящем изобретении и если специально не указано иначе, термин "пролекарство" обозначает производное соединения формулы I, которое может быть гидролизовано, окислено или по-другому реагировать в биологических условиях (in vitro или in vivo), обеспечивая активное соединение, в частности соединение формулы I. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваясь только ими, производные и метаболиты соединения формулы I, которые включают биогидролизуемые компоненты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды, и биогидролизуемые аналоги фосфата. В определенных вариантах осуществления, пролекарства соединений с карбоксильными функциональными группами представляют собой низшие алкиловые сложные эфиры карбоновой кислоты. Карбоксилатные сложные эфиры легко образуются путем этерификации любых компонентов карбоновой кислоты, присутствующих в молекуле. Пролекарства типично можно приготавливать, используя хорошо известные методы, такие как методы, описанные Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ое изд. (Donald J. Abraham ред., 2001, Wiley) и Design and Application of Prodrugs (H.Bundgaard ред., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

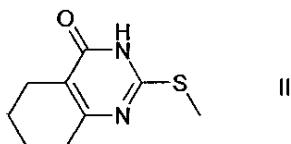
Выражение "эффективное количество" обозначает количество лекарственного средства или фармацевтического активного компонента, которое вызывает в ткани, системе, животном или человеке биологическую или медицинскую ответную реакцию, которую предполагает или желает получить, например, исследователь или лечащий врач. Дополнительно, выражение "терапевтически эффективное количество" обозначает то количество, которое имеет следующие последствия по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал этого количества: улучшение лечения, излечение, предотвращение или элиминацию заболевания, синдрома, состояния, жалобы, расстройства или побочных действий, или также уменьшения прогрессирования заболевания, жалобы или расстройства.

Термин "терапевтически эффективное количество" также охватывает количества, которые эффективны для повышения нормальной физиологической функции.

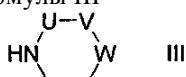
Соединения формулы I также могут быть в виде смесей, например, смесей двух диастереомеров, например, в соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 или 1:1000. Особенно предпочтительными являются смеси стереоизомерных соединений.

"Таутомеры" относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от окружения, в котором находится соединение, и могут отличаться в зависимости от того, например, будет ли соединение представлять собой твердое вещество или находится в органическом или водном растворе.

Соединения формулы I и их соли могут быть получены способом, который отличается тем, что соединение формулы II



подвергают реакции с соединением формулы III



в которой U, V и W имеют значения, указанные выше,
и/или основание или кислоту формулы I превращают в одну из его солей.

Выше и ниже, радикалы U, V и W имеют значения, указанные для формулы I, если специально не указано иначе.

A представляет собой алкил, который является неразветвленным (линейным) или разветвленным, и имеет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. A предпочтительно представляет собой метил, кроме того, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, кроме того, также пентил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этантибутил, 1-этанти-1-метилпропил, 1-этанти-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-триметилпропил, кроме того, предпочтительно, например, трифторметил. А особенно предпочтительно представляет собой алкил, который имеет 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, трифторметил, пентафторметил или 1,1,1-трифторметил.

Кроме того, A представляет собой предпочтительно CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂ или NHCH₂CH₃.

Cus представляет собой циклический алкил, который имеет 3-7 атомов углерода, предпочтительно представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил.

Alk представляет собой неразветвленный или разветвленный алкенил или алкинил, который имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атомов C, предпочтительно представляет собой изопропенил, проп-2-инил, винил или аллил.

U представляет собой предпочтительно CH₂.

V представляет собой предпочтительно CH₂.

W представляет собой предпочтительно NR¹ или представляет собой NH, если U или V представляют собой CHR².

W особенно предпочтительно представляет собой NR¹.

R² представляет собой предпочтительно A, Ar¹, CONR⁴R⁵ или (CH₂)_nOH.

R⁴ представляет собой предпочтительно H, метил, этил, пропил или бутил.

R⁵ представляет собой предпочтительно H, метил, этил, пропил или бутил.

Ar представляет собой предпочтительно o-, m- или p-толил, o-, m- или p-этилфенил, o-, m- или p-пропилфенил, o-, m- или p-изопропилфенил, o-, m- или p-трет-бутилфенил, o-, m- или p-гидроксифенил, o-, m- или p-нитрофенил, o-, m- или p-аминофенил, o-, m- или p-(N-метиламино)фенил, o-, m- или p-(N-метиламинокарбонил)фенил, o-, m- или p-метоксифенил, o-, m- или p-этоксифенил, o-, m- или p-этоксикарбонилфенил, o-, m- или p-(N,N-диметиламино)фенил, o-, m- или p-(N,N-диметиламинокарбонил)фенил, o-, m- или p-(N-этиламино)фенил, o-, m- или p-(N,N-диэтиламино)фенил, o-, m- или p-фторфенил, o-, m- или p-бромфенил, o-, m- или p-хлорфенил, o-, m- или p-(метилсульфонамидо)фенил, o-, m- или p-(метилсульфонил)фенил, o-, m- или p-цианофенил, o-, m- или p-карбоксифенил, o-, m- или p-метоксикарбонилфенил, o-, m- или p-формилфенил, o-, m- или p-ацетилфенил, o-, m- или p-аминосульфонилфенил, o-, m- или p-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил, o-, m- или p-[3-(N,N-диэтиламино)пропокси]фенил, кроме того, предпочтительно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дигалогенфенил, 2,4- или 2,5-динитрофенил, 2,5- или 3,4-диметоксифенил, 3-нитро-4-хлорфенил, 3-амино-4-хлор-, 2-амино-3-хлор-, 2-амино-4-хлор-, 2-амино-5-хлор- или 2-амино-6-хлорфенил, 2-нитро-4-N,N-диметиламино- или 3-нитро-4-N,N-диметиламинофенил, 2,3-диаминофенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6-

или 3,4,5-трихлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидрокси-3,5-дихлорфенил, п-йодфенил, 3,6-дихлор-4-аминофенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил, 3-бром-6-метоксифенил, 3-хлор-6-метоксифенил, 3-хлор-4-ацетамидофенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 3-амино-6-метилфенил, 3-хлор-4-ацетамидофенил или 2,5-диметил-4-хлорфенил.

Аг, кроме того, предпочтительно представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен Hal, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$ и/или $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$. Ar¹ представляет собой предпочтительно фенил. Ar³ представляет собой предпочтительно фенил.

Независимо от дальнейших замещений, Het представляет собой предпочтительно 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 2-, 4-, 5- или 6-пиридининил, кроме того, предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или 5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 4- или 5-изоиндолил, индазолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 5- или 6-хиноксалинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-2Н-бензо-1,4-оксазинил, также предпочтительно 1,3-бензодиоксол-5-ил, 1,4-бензодиоксан-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4-, -5-ил или 2,1,3-бензоксдиазол-5-ил, азабицикло[3.2.1]октил или дibenзофуранил. Гетероциклические радикалы также могут быть частично или полностью гидрированы.

Независимо от дальнейших замещений, Het также может, таким образом, представлять собой, предпочтительно, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или 5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазолил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридинил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пирамидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-3,4-дигидро-2Н-бензо-1,4-оксазинил, кроме того, предпочтительно 2,3-метилендиоксифенил, 3,4-метилендиоксифенил, 2,3-этилендиоксифенил, 3,4-этилендиоксифенил, 3,4-(диформилендиокси)фенил, 2,3-дигидробензофуран-5- или 6-ил, 2,3-(2-оксометилендиокси)фенил или также 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-6- или -7-ил, кроме того, предпочтительно 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-2-оксофуранил, 3,4-дигидро-2-оксо-1Н-хиназолинил, 2,3-дигидробензоксазолил, 2-оксо-2,3-дигидробензоксазолил, 2,3-дигидробензимидазолил, 1,3-дигидроиндол, 2-оксо-1,3-дигидроиндол или 2-оксо-2,3-дигидробензимидазолил.

Het предпочтительно представляет собой пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиранил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пирамидинил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индолил, бензо-1,3-диоксолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксиил, индазолил или бензотиадиазолил, каждый из которых незамещен или моно-, ди- или тризамещен $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ и/или =O.

Независимо от дальнейших замещений, Het³ представляет собой предпочтительно 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 2-, 4-, 5- или 6-пиридининил, кроме того, предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или 5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 4- или 5-изоиндолил, индазолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 5- или 6-хиноксалинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-2Н-бензо-1,4-оксазинил, также предпочтительно 1,3-бензодиоксол-5-ил, 1,4-бензодиоксан-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4-, -5-ил или 2,1,3-бензоксдиазол-5-ил, азабицикло[3.2.1]октил или дibenзофуранил. Гетероциклические радикалы также могут быть частично или полностью гидрированы.

Независимо от дальнейших замещений, Het также может, таким образом, представлять собой, предпочтительно, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или 5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-

пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имиазолил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридинил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиrimидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-, 3,4-дигидро-2Н-бензо-1,4-оксазинил, кроме того, предпочтительно 2,3-метилендиоксифенил, 3,4-метилендиоксифенил, 2,3-этилендиоксифенил, 3,4-этилендиоксифенил, 3,4-(дифторметилендиокси)фенил, 2,3-дигидробензофуран-5- или 6-ил, 2,3-(2-оксометилендиокси)фенил или также 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-6- или -7-ил, кроме того, предпочтительно 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-2-оксофуранил, 3,4-дигидро-2-оксо-1Н-хиназолинил, 2,3-дигидробензоксазолил, 2-оксо-2,3-дигидробензоксазолил, 2,3-дигидробензимидазолил, 1,3-дигидроиндол, 2-оксо-1,3-дигидроиндол или 2-оксо-2,3-дигидробензимидазолил.

Het³ предпочтительно представляет собой пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, 2,3-дигидропиразолил, 1,2-дигидропиридинил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридинил, пирамидинил, триазолил, 4,5-дигидро-1Н-[1,2,4]триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетрагидро-бензотиофенил, пиридазинил или пиразинил, каждый из которых незамещен или моно-, ди-, три- или тетразамещен A, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ и/или =O.

Hal предпочтительно представляет собой F, Cl или Br, а также I, особенно предпочтительно F или Cl.

Все радикалы, которые встречаются более одного раза, могут быть одинаковыми или различными, т.е. они независимы друг от друга.

Соединения формулы I могут иметь один или несколько хиральных центров и поэтому встречаются в различных стереоизомерных формах. Формула I охватывает все эти формы.

Таким образом, соединения формулы I, в которых по меньшей мере один из указанных радикалов имеет одно из предпочтительных значений, указанных выше, являются предпочтительными. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть представлены следующими подформулами Ia-Ig, которые соответствуют формуле I и в которых значения радикалов существенно не отличаются от значений, приведенных для формулы I, но в которых

в Ia Ar представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен Hal, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$ и/или $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$;

в Ib Ar¹ представляет собой фенил;

в Ic Het представляет собой пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиридинил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридинил, пирамидинил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридазинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индолил, бензо-1,3-диоксолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индазолил или бензотиадиазолил, каждый из которых незамещен или моно-, ди- или тризамещен $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ и/или =O;

в Id Het³ представляет собой пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, 2,3-дигидропиразолил, 1,2-дигидропиридинил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридинил, пирамидинил, триазолил, 4,5-дигидро-1Н-[1,2,4]триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетрагидро-бензотиофенил, пиридазинил или пиразинил, каждый из которых незамещен или моно-, ди-, три- или тетразамещен A, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ и/или =O;

в Ie A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, который имеет 1-10 атомов углерода, где 1-7 атомов H могут быть заменены F и/или Cl;

в If U представляет собой CH_2 ,

V представляет собой CH_2 , CHR^2 или CO ,

W представляет собой NR^1 или CR^3R^6 , или представляет собой NH, если U или V представляют собой CHR^2 ,

R¹ представляет собой Ar, Het, COA, COAr¹, COHet, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHAr}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHHet}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ или $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$,

R² представляет собой A, Ar¹, CONR^4R^5 или $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,

R³ представляет собой H, OH или OA,

R⁴, R⁵, каждый независимо друг от друга, представляют собой H или A,

R⁶ представляет собой A или Ar¹,

Ar представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен Hal, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$ и/или $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$,

Ar¹ представляет собой фенил,

Het представляет собой пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, дигидропиразо-

лил, дигидропиридил, дигидропиранил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиrimидинил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридазинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индолил, бензо-1,3-диоксолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индазолил или бензотиадиазолил, каждый из которых незамещен или моно-, ди- или тризамещен $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ и/или $=\text{O}$, А представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, который имеет 1-10 атомов углерода, где 1-7 атомов Н могут быть заменены F и/или Cl, n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

в Ig U представляет собой CH_2 ,

V представляет собой CH_2 ,

W представляет собой NR^1 ,

R^1 представляет собой Ar, Het, COA, COAr¹, COHet, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHAr}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHHet}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ или $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$,

R^4 , R^5 , каждый независимо друг от друга, представляют собой H или A,

Ar представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен Hal, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$ и/или $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$,

Ar¹ представляет собой фенил,

Het представляет собой пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, дигидропиразолил, дигидропиридил, дигидропиранил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиrimидинил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридазинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индолил, бензо-1,3-диоксолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индазолил или бензотиадиазолил, каждый из которых незамещен или моно-, ди- или тризамещен $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ и/или $=\text{O}$,

A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, который имеет 1-10 атомов углерода, где 1-7 атомов Н могут быть заменены F и/или Cl,

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

Соединения формулы I, а также исходные вещества для их получения могут, кроме того, быть получены при помощи методов, известных per se, как подробно описано в литературе (например, в стандартных работах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [методы органической химии], Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт) в условиях реакций, которые известны и подходящие для указанных реакций. Также при этом можно применять разнообразные модификации, которые известные per se, но о которых здесь подробно не упоминается.

Исходные соединения формул II и III в целом известны. Тем не менее, если они являются новыми, то они могут быть получены с помощью методов, известных per se.

Соединения формулы I предпочтительно могут быть получены путем взаимодействия на первой стадии соединения формулы II с соединением формулы III.

В зависимости от применяемых условий, продолжительность реакции находится в интервале от нескольких минут до 14 дней, температура реакции находится в интервале приблизительно от -10 и 180°, обычно в интервале от 30 и 170°, в частности от приблизительно 60 и приблизительно 160°.

Примерами подходящих инертных растворителей являются углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксиол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутианол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, дизопропиоловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликоловые эфиры, такие как этиленгликольмонометиловый илиmonoэтиловый эфир, этиленгликольдиметиловый эфир (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФА); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); сероуглерод; карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота или уксусная кислота; нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей. Особенно предпочтительным является изоамиловый спирт.

Кроме того, свободные аминогруппы могут быть ацилированы подходящим образом с помощью хлорангидрида или ангидрида кислоты или алкилированы с помощью незамещенного или замещенного алкилгалогенида, благоприятно в инертном растворителе, таком как дихлорметан или ТГФ, и/или в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин, при температуре в интервале от -60 до +30°.

Фармацевтические соли и другие формы

Соединения, раскрытое в изобретении, могут использоваться в своей заключительной, несолевой форме. С другой стороны, настоящее изобретение также относится к применению таких соединений в форме их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть получены с помощью разнообразных органических и неорганических кислот и оснований в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Фармацевтически приемлемые формы солей соединений в соответствии

с изобретением готовят, главным образом, при использовании традиционных способов. В случае, если соединение в соответствии с изобретением содержит группу карбоновой кислоты, то его приемлемая соль может быть образована с помощью реакции соединения с приемлемым основанием для получения соответствующей соли присоединения основания. Примерами таких оснований являются гидроксиды щелочных металлов, включая гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития; гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид бария и гидроксид кальция; аллоксиды щелочных металлов, например, этианолят калия и пропанолят натрия; а также различные органические основания, такие, как пиперидин, диэтаноламин и N-метилглутамин. Сюда также включены соли алюминия соединений в соответствии с изобретением. Для некоторых соединений в соответствии с изобретением соли присоединения кислоты могут быть образованы путем обработки указанных соединений фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами, например, гидрогалогенидами, такими, как гидрохлорид, гидробромид или гидройодид; другими минеральными кислотами, и их соответствующими солями такими, как, сульфат, нитрат или фосфат и др.; и алкил- и моноарилсульфонатами, такими, как этиансульфонат, толуолсульфонат и бензолсульфонат; и другими органическими кислотами и их соответствующими солями, такими, как ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, салицилат, аскорбат и др. Таким образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений в соответствии с изобретением включают следующие соли, но не ограничиваясь только ими, ацетат, адипат, альгинат, аргинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этиансульфонат, фумарат, галактерат (из слизевой кислоты), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гемисукцинат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изетионат, изобутират, лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, манделат, метаfosфат, метансульфонат, метилбензоат, моногидрофосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фосфат, фосфонат, фталат.

Кроме того, основные соли соединений в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваясь только ими, соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(III), железа(II), лития, магния, марганца(III), марганца(II), калия, натрия и цинка. Предпочтительными среди перечисленных выше солей являются аммонийные; соли щелочных металлов натрия и калия; и соли щелочно-земельных металлов кальция и магния. Соли соединений в соответствии с изобретением, которые имеют происхождение от фармацевтически приемлемых органических нетоксических оснований, включают, но не ограничиваясь только ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, также включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, аргинин, бетаин, кофеин, хлорпрокайн, холин, N,N'-дibenзилэтилендиамин (бензатин), дициклогексиламин, диэтаноламин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лидокаин, лизин, меглумин, N-метил-D-глюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокайн, пурины, теобромин, триэтаноламин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин и трис-(гидроксиметил)метиламин (трометамин).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые включают основные азотсодержащие группы, могут быть кватернизированы с помощью таких агентов, как C₁-C₄-алкилгалогениды, например, метил-, этил-, изопропил- и трет-бутилхлорид, бромид и йодид; ди-C₁-C₄-алкилсульфаты, например, диметил-, диэтил- и диамилсульфат; C₁₀-C₁₈-алкилгалогениды, например, децил-, додецил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлорид, бромид и йодид; и арил-C₁-C₄-алкилгалогениды, например, бензилхлорид и фенетилбромид. Указанные соли позволяют получать как растворимые в воде, так и растворимые в масле соединения в соответствии с изобретением.

Предпочтительные фармацевтические соли, указанные выше, включают, но не ограничиваясь только ими, ацетат, трифторацетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемисукцинат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, изетионат, манделат, меглумин, нитрат, олеат, фосфонат, пивалат, фосфат натрия, стеарат, сульфат, сульфосалицилат, тартрат, тиомалат, тозилат и трометамин.

Особенно предпочтительными являются гидрохлорид, дигидрохлорид, гидробромид, малеат, мезилат, фосфат, сульфат и сукцинат.

Кислотно-аддитивные соли основных соединений в соответствии с изобретением получают путем приведения в контакт формы свободных оснований с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли традиционным способом. Свободное основание можно регенерировать путем приведения в контакт формы соли с основанием и выделения свободного основания традиционным способом. Формы свободного основания в некоторой степени отличаются от своих соответствующих форм солей своими определенными физическими свойствами, такими, как растворимость в полярных растворителях, однако во всем остальном соли являются эквивалентными своим соответствующим формам свободных оснований для целей настоящего изобретения.

Как было указано, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединений в со-

ответствии с изобретением образуются с металлами или аминами, такими, как щелочные металлы и щелочноземельные металлы или органические амины. Предпочтительные металлы представляют собой натрий, калий, магний и кальций. Предпочтительные органические амины представляют собой N,N'-дibenзилэтилендиамин, хлорпрокайн, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метил-D-глюкамин и прокайн.

Соли присоединения основания кислых соединений в соответствии с изобретением получают путем приведения в контакт формы свободной кислоты с достаточным количеством желаемого основания для получения соли традиционным способом. Форма свободной кислоты может быть регенерирована путем приведения в контакт формы соли с кислотой и выделения формы свободной кислоты известным способом. Формы свободной кислоты в некоторой степени отличаются от своих соответствующих форм солей определенными физическими свойствами, такими, как растворимость в полярных растворителях, однако во всем остальном соли являются эквивалентными своим соответствующим формам свободных кислот для целей настоящего изобретения.

Если соединение в соответствии с изобретением включает более чем одну группу, которая способна к образованию фармацевтически приемлемых солей этого типа, то изобретение также охватывает составные соли. Примеры типичных составных форм солей включают, но не ограничиваясь только ими, битартрат, диацетат, дифумарат, димеглумин, дифосфат, динатрий и тригидрохлорид.

В свете описанного выше можно увидеть, что выражение "фармацевтически приемлемая соль" в контексте данного изобретения предназначено для обозначения активного компонента, который включает соединение в соответствии с изобретением в форме своей соли, особенно в том случае, если указанная форма соли обеспечивает указанному активному компоненту улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению со свободной формой указанного активного компонента или любой другой солью указанного активного компонента, которые использовались ранее. Фармацевтически приемлемая форма соли активного компонента может также изначально обеспечивать желаемое фармакокинетическое свойство указанному активному компоненту, которым он ранее не обладал, а также может даже положительно влиять на фармакодинамику указанного активного компонента в отношении его терапевтической активности в организме.

Изотопы

Далее также предполагается, что соединение формулы I включает его изотопно-меченные формы. Изотопно-меченная форма соединения формулы I является идентичной указанному соединению, за исключением того факта, что один или более атомов указанного соединения были замещены атомом или атомами, которые имеют атомную массу или атомное число, отличное от атомной массы или атомного числа упомянутого атома, которое обычно существует в природе. Примеры изотопов, которые являются легко доступными коммерчески и которые могут быть введены в соединение формулы I в соответствии с хорошо известными способами, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединение формулы I, его пролекарственная форма или фармацевтически приемлемая соль, которые содержат один или более указанных выше изотопов и/или другие изотопы других атомов также составляют объем настоящего изобретения. Изотопно-меченное соединение формулы I может использоваться в ряде способов. Например, меченное изотопами соединение формулы I, например, в которое введен радиоактивный изотоп, такой, как ^3H или ^{14}C , будет полезным в анализах исследования распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Такие радиоактивные изотопы, например, тритий, (^3H) и углерод-14, (^{14}C), являются особенно предпочтительными для облегчения процесса приготовления и высокой способности к выявлению. Введение более тяжелых изотопов, например, дейтерия (^2H), в соединение формулы I, будет обеспечивать терапевтические преимущества, основывающиеся на большей метаболической стабильности указанного соединения, меченного изотопами. Большая метаболическая стабильность проявляется непосредственно в повышении времени полураспада *in vivo* или снижении требуемой дозы, что при большинстве условий будет составлять предпочтительное воплощение указанного изобретения. Меченное изотопом соединение формулы I обычно получают путем осуществления процедур, раскрытых в схемах синтеза и в описании, относящемся к ним, в разделах, касающихся примеров и способов получения, описанных в данной заявке, путем замены немеченого изотопами реагента его соответствующим легкодоступным реагентом, меченным изотопом.

Дейтерий (^2H) также может быть введен в соединение формулы I с целью изменения окислительно-го метаболизма соединения путем первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которое происходит по причине замещения изотопного ядра, что, в свою очередь, вызывается изменением энергий основного состояния, что необходимо для образования ковалентной связи после указанного изотопного замещения. Замещение тяжелым изотопом будет обычно приводить к снижению энергии основного состояния для химической связи, вызывая, таким образом, уменьшение скорости скорость-лимитирующего этапа разрушения связи. Когда происходит разрушение связи в или поблизости участка седлообразной конфигурации во время координации реакции образования нескольких продуктов, скорости распределения продукта могут существенно изменяться. Например, в случае, если дейтерий связывается с атомом

углерода в положении, в котором не происходит обмен, различия скорости $k_M/k_D=2-7$ являются типичными. Такое отличие в скорости, которое успешно применяется к соединению формулы I, чувствительному к окислению, может в значительной степени влиять на профиль указанного соединения *in vivo* и приводит к улучшению фармакокинетических свойств.

В процессе обнаружения и совершенствования терапевтических агентов средний специалист в данной области ищет пути оптимизации фармакокинетических параметров до тех пор, пока не получит желательные *in vitro* свойства. Является рациональным предположить, что многие соединения со слабыми фармакокинетическими профилями страдают неустойчивостью к окислительному метаболизму. Анализы *in vitro* микросом печени, которые сейчас являются доступными, обеспечивают ценную информацию о процессе окислительного метаболизма, что, в свою очередь, позволяет получить рациональную модель меченных дейтерием соединений формулы I с улучшенной стабильностью вплоть до резистентности к такому окислительному метаболизму. Таким образом, получают значительное улучшение фармакокинетических профилей соединений формулы I, что может быть количественно выражено в величинах увеличения периода полураспада *in vivo* ($t_{1/2}$), в концентрации при максимальном терапевтическом эффекте (C_{max}), площадью под кривой ответа на определенную дозу (AUC) и F; в величинах уменьшения клиренса, дозе и материальных затрат.

Приведенное далее предназначено для иллюстрации сказанного выше: соединение формулы I, которое имеет многочисленные потенциальные сайты для окислительного метаболизма, например, атомы водорода бензила и атомы водорода, соединенные с атомом азота, готовят как серии аналогов, в которых различные комбинации атомов водорода заменяются атомами дейтерия так, что некоторые, большинство или все указанные атомы водорода заменяются на атомы дейтерия. Определение периода полураспада обеспечивает подходящее и точное определение степени улучшения резистентности к окислительному метаболизму. Таким образом определяют, что период полураспада исходного соединения может быть продлен вплоть до 100% как результат такого замещения водорода дейтерием.

Замещение водорода дейтерием в соединении формулы I может также использоваться для достижения благоприятного изменения в профиле метаболита исходного соединения как путем уменьшения или устранения нежелательных токсических метаболитов. Например, когда токсический метаболит возникает при окислительном расщеплении углерод-водородной связи C-H, то с достаточной вероятностью предполагается, что меченный дейтерием аналог значительно уменьшит или устранит продукцию нежелательного метаболита, даже в случае, когда отдельное окисление не является скоростью-лимитирующим этапом. Кроме того, информация, относящаяся к уровню техники в отношении замещения водорода дейтерием, может быть найдена у Hanzlik и др., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990; Reider и др., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987; Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985; Gillette и др., Biochemistry 33 (10) 2927-2937, 1994; и Jarman и др. Carcinogenesis 16 (4), 683-688, 1993.

Кроме того, изобретение относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением и/или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и необязательно наполнители и/или вспомогательные вещества.

Лекарственные препараты могут вводиться в виде дозированных единиц, которые содержат заранее установленное количество активного компонента на дозированную единицу. Такая единица может включать, например, от 0,5 мг до 1 г, предпочтительно от 1 до 700 мг, более предпочтительно от 5 до 100 мг, соединения в соответствии с изобретением, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению, способа введения, а также возраста, веса тела и состояния пациента, или фармацевтические композиции могут вводиться в виде дозированных единиц, которые содержат заранее установленное количество активного компонента на дозированную единицу. Предпочтительными дозированными единицами лекарственных препаратов являются те, которые содержат суточную дозу или часть суточной дозы, как указано выше, или соответствующую порцию их активного компонента. Лекарственные средства этого типа также могут быть получены способом, который хорошо известен в области фармацевтики.

Лекарственные препараты могут адаптироваться для введения при помощи любого подходящего способа, например, путем перорального (включая буккальное или подъязычное), ректального, назального, местного (включая буккальное, подъязычное или трансдермальное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное или внутрикожное) введения. Такие препараты могут быть приготовлены с помощью любого способа, известного в области фармацевтики, например, путем объединения активного компонента с наполнителем(ями) или вспомогательным(ыми) веществом(ами).

Лекарственные препараты, адаптированные для перорального введения, могут вводиться в виде отдельных единиц, таких как, например, капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или супензии в водных или неводных жидкостях; пищевых пен или пенистых пищевых продуктов; или жидких эмульсий масло-в-воде или жидких эмульсий вода-в-масле.

Так, например, в случае перорального введения в виде таблетки или капсулы, активный компонент может быть объединен с пероральным, нетоксичным и фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, таким как, например, этанол, глицерин, вода и т.п. Порошки получают путем измельчения соединения до подходящего небольшого размера и смешивания его с фармацевтическим наполнителем,

измельченным аналогичным способом, таким как, например, пищевой углеводород, такой как, например, крахмал или маннит. Также можно добавлять ароматизатор, консервант, диспергирующее вещество и краситель.

Капсулы получают путем приготовления порошковой смеси, как описано выше, и заполняют ею желатиновые капсулы определенной формы. Перед заполнением капсул к порошковой смеси можно добавлять скользящие и смазывающие вещества, такие как, например, высокодисперсная кремниевая кислота, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или полиэтиленгликоль в твердой форме. Для улучшения доступности лекарственного средства, заключенного в капсулу, также можно добавлять дезинтегрирующее вещество или солюбилизатор, такой как, например, агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия.

Дополнительно, если это является желательным или необходимым, в смесь также можно добавлять подходящие связующие, смазывающие вещества, дезинтеграторы, а также красители. Подходящими связующими являются крахмал, желатин, природные сахара, такие как, например, глюкоза или бета-лактоза, подсластители, приготовленные из кукурузы, естественных и синтетических резин, такие как, например, аравийская камедь, трагакантовая камедь или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие вещества, которые могут применяться в таких дозированных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Дезинтеграторы включают, но не ограничиваясь только ими, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п. Лекарственные средства в виде таблеток получают, например, путем приготовления порошковой смеси, гранулирования или сухого прессования смеси, добавления смазывающего вещества и дезинтегратора и прессования полученной смеси в таблетки. Порошковую смесь готовят путем смешивания соединения, измельченного подходящим образом, с разбавителем или основанием, как описано выше, и необязательно со связующим, таким как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, замедлителем растворения, таким как, например, парафин, усилителем поглощения, таким как, например, четвертичная соль, и/или абсорбентом, таким как, например, бентонит, каолин или дикальцийфосфат. Порошковую смесь можно гранулировать путем смачивания со связующим, таким как, например, сироп, крахмальная паста, слизь акации или растворы целлюлозы или полимерных веществ и прессования ее через сито. В качестве альтернативы грануляции, порошковую смесь можно пропускать через таблетированную машину, получая куски неправильной формы, которые распадаются, образуя гранулы. Гранулы можно замасливать путем добавления стеариновой кислоты, стеарата, талька или минерального масла для предотвращения слипания в таблетированной листовой форме. После этого смазанную смесь спрессовывают, получая таблетки. Соединения в соответствии с изобретением также можно объединять с сыпучим инертным наполнителем и затем подвергать прямому прессованию, получая таблетки без осуществления стадий грануляции или сухого прессования. Таблетки также можно покрывать прозрачным или светонепроницаемым защитным слоем, состоящим из шеллакового запечатывающего слоя, слоя сахара или полимерного вещества и глянцевого слоя воска. К этим покрытиям также можно добавлять красители для возможности различия между разными дозируемыми единицами.

Жидкости для перорального введения, такие как, например, раствор, сиропы и эликсиры, могут быть приготовлены в виде дозируемых единиц таким образом, чтобы они содержали заранее установленное количество соединения. Сиропы могут быть получены путем растворения соединения в водном растворе с подходящим ароматизатором, тогда как эликсиры готовят с применением нетоксичного спиртового наполнителя. Суспензии могут быть приготовлены путем диспергирования соединения в нетоксичном наполнителе. Также можно добавлять солюбилизаторы и эмульсификаторы, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры сорбита, консерванты, ароматические добавки, такие как, например, масло мяты перечной, или натуральные заменители сахара или сахарин, или другие искусственные заменители сахара и т.п.

Лекарственные препараты для перорального введения в виде дозированных единиц могут быть инкапсулированы в микрокапсулы, если это является желательным. Также лекарственный препарат может быть приготовлен таким образом, чтобы пролонгировать или замедлить высвобождение, например, путем применения покрытий или заделывания требуемого вещества в полимеры, воск и т.п.

Соединения в соответствии с изобретением и их соли, сольваты и физиологически функциональные производные также могут вводиться в виде липосомных систем доставки, таких как, например, небольшие однослойные пузырьки, большие однослойные пузырьки и многослойные пузырьки. Липосомы могут быть образованы с помощью различных фосфолипидов, таких как, например, холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения в соответствии с изобретением и их соли, сольваты и физиологически функциональные производные также могут доставляться с помощью моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которым присоединены молекулы соединения. Соединения также могут быть соединены с растворимыми полимерами в качестве нацеливающих носителей лекарственных средств. Такими полимерами могут являться поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакрилатомидофенол, полигидроксиэтилспартамидофенол или полиэтиленоксид полилизина, замещенный пальмитои-

ловыми радикалами. Кроме того, соединения можно связывать с биоразлагаемыми полимерами, которые пригодны для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, поли-эпилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортэфирами, полиацеталиями, полидигидроксирианами, полицианоакрилатами и перекрестно-сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Лекарственные препараты, адаптированные для трансдермального введения, могут вводиться в виде независимых пластырей для удлиненного, тесного контакта с эпидермисом реципиента. Таким образом, например, активный компонент может доставляться из пластиря путем ионофореза, как в общем описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения, могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Для лечения глаз или других наружных тканей, например рта и кожи, предпочтительно применяются лекарственные препараты в виде местной мази или крема. Для приготовления лекарственного препарата в виде мази активный компонент может применяться с парафиновым или смешивающимся с водой мазевым основанием. Альтернативно, для получения крема активный компонент может быть приготовлен с основой для крема типа масло-в-воде или основой вода-в-масле.

Лекарственные препараты, адаптированные для местного введения в глаза, включают глазные капли, в которых активный компонент растворен или суспендирован в подходящем носителе, предпочтительно в водном растворителе.

Лекарственные препараты, адаптированные для местного введения в полость рта, включают лепешки, пастилки и жидкости для полоскания рта.

Лекарственные препараты, адаптированные для ректального введения, могут вводиться в виде суппозиториев или клизм.

Лекарственные препараты, адаптированные для интраназального введения, в которых носитель представляет собой твердое вещество, включают крупный порошок, имеющий размер частичек, например, в интервале 20-500 мкм, который вводится путем вдыхания, т.е. путем быстрого вдоха через нос из контейнера, содержащего порошок, который придерживают возле носа. Подходящие лекарственные препараты для введения в виде интраназального аэрозоля или носовых капель с жидкостью в качестве носителя включают растворы активного вещества в воде или в масле.

Лекарственные препараты, адаптированные для введения путем ингаляции, включают тонкоизмельченные частички в виде пыли или тумана, которые могут быть получены с помощью различных диспергирующих устройств под давлением с аэрозолями, распылителями или инсуффляторами.

Лекарственные препараты, адаптированные для вагинального введения, могут вводиться в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или аэрозолей.

Лекарственные препараты, адаптированные для парентерального введения, включают водные или неводные стерильные растворы для инъекций, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, с помощью которых лекарственное средство поддерживается изотоническим по отношению к крови реципиента, подвергаемого лечению; и водные или неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспензионную среду и загустители. Лекарственные препараты могут вводиться с помощью емкостей для однократного или многократного введения, например, запечатанных ампул и флаконов, и храниться в лиофилизированном состоянии, при этом непосредственно перед введением необходимо только добавить стерильную жидкость-носитель, например, воду для инъекций. Растворы и суспензии для инъекций, приготовленные согласно рецептуре, могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Также является очевидным, что дополнительно к предпочтительным вышеописанным составляющим, лекарственные препараты также могут содержать другие вещества, которые используются в данной области для конкретных типов лекарственных средств; например, лекарственные препараты, пригодные для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

Терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением зависит от многих факторов, включая, например, возраст и вес животного, определенное состояние, которое необходимо лечить, и его тяжесть, природу лекарственного средства и способ введения, и в конченом счете оно может быть определено лечащим врачом или ветеринаром. Тем не менее, эффективное количество соединения в соответствии с изобретением, как правило, находится в интервале от 0,1 до 100 мг/кг веса тела реципиента (млекопитающего) в сутки и предпочтительно обычно находится в интервале от 1 до 10 мг/кг веса тела в сутки. Следовательно, действующее суточное количество для взрослого млекопитающего весом 70 кг обычно может составлять от 70 до 700 мг, причем это количество может вводиться в виде отдельной дозы один раз в день или обычно в виде циклов частичных доз (таких как, например, два, три, четыре, пять или шесть раз) в день, таким образом, что общая суточная доза является аналогичной. Эффективное количество его соли, сольватата или физиологически функционального производного может быть определено в виде доли эффективного количества соединения в соответствии с изобретением *per se*. Также можно предположить, что аналогичные дозы пригодны для лечения других состояний, описанных

выше.

Комбинированное лечение этого типа можно осуществлять с помощью одновременного, последовательного или раздельного дозирования индивидуальных компонентов лечения. В комбинированных продуктах такого типа применяются соединения в соответствии с изобретением.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением могут быть использованы в виде лекарственных средств, содержащих по меньшей мере одно соединение формулы I и/или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и по меньшей мере один дополнительный активный компонент лекарственного средства.

Также можно использовать комплект (набор), состоящий из отдельных упаковок:

(а) эффективного количества соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях;

(б) эффективного количества дополнительного активного компонента лекарственного средства.

Комплект включает подходящие емкости, такие как коробки, индивидуальные бутылки, пакеты или ампулы. Комплект может включать, например, отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективное количество дополнительного активного компонента лекарственного средства в растворенной или лиофилизированной форме.

"Лечение", как используется в настоящем изобретении, обозначает облегчение, полностью или частично, симптомов, связанных с нарушением или заболеванием, или замедление, или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или предотвращение или профилактику заболевания или нарушения у субъекта, имеющего риск развития такого заболевания или нарушения.

Термин "эффективное количество" применительно к соединению в соответствии с изобретением может обозначать количество, способное облегчать, полностью или частично, симптомы, связанные с нарушением или заболеванием, или замедление или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или предотвращать или обеспечивать профилактику заболевания или нарушения у субъекта, имеющего или с риском развития заболевания, описанного в настоящем изобретении, такого как воспалительные состояния, иммунологические состояния, злокачественные новообразования или метаболические состояния.

В одном варианте осуществления эффективное количество соединения в соответствии с изобретением представляет собой количество, которое ингибирует танкиразу в клетке, такое как, например, *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, эффективное количество соединения формулы (I) ингибирует танкиразу в клетке на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 99%, по сравнению с активностью танкиразы в необработанной клетке. Эффективное количество соединения формулы (I), например, в фармацевтической композиции, может находиться на уровне, который превышает желательный эффект; например, от приблизительно 0,005 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 10 мг/кг веса тела субъекта в единичной лекарственной форме как для перорального, так и для парентерального введения.

Применение

Соединения согласно настоящему изобретению пригодны в качестве фармацевтически активных компонентов для млекопитающих, в особенности для людей, для лечения злокачественного новообразования, рассеянного склероза, сердечно-сосудистых заболеваний, поражений центральной нервной системы и различных форм воспаления.

Настоящее изобретение охватывает применение соединений в соответствии с изобретением и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения злокачественного новообразования, рассеянного склероза, сердечно-сосудистых заболеваний, поражений центральной нервной системы и различных форм воспаления.

Примерами воспалительных заболеваний являются ревматоидный артрит, псориаз, контактный дерматит, аллергическая реакция замедленного типа и другие.

Также охватывается применение соединений в соответствии с изобретением и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, индуцированного танкиразой, или состояния, индуцированного танкиразой у млекопитающего, при котором в этом способе терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением вводят больному млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтическое количество изменяется в зависимости от конкретного заболевания и легко может быть определено специалистом в данной области.

Выражение "заболевания или состояния, индуцированные танкиразой" относится к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или нескольких танкираз. Заболевания, связанные с активностью танкиразы, включают злокачественное новообразование, рассеянный склероз, сердечно-сосудистые заболевания, поражения центральной нервной системы и различные формы воспаления.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, пригодны для применения для лечения заболеваний, при которых ингибирование, регуляция и/или модуляция ингибирования танкиразы играет роль.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры и стереоизо-

меры, включая их смеси во всех соотношениях, пригодны для применения для ингибиования танкира-зы.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры и стереоизо-меры, включая их смеси во всех соотношениях, пригодны для применения для лечения злокачественного новообразования, рассеянного склероза, сердечно-сосудистых заболеваний, поражений центральной нервной системы и различных форм воспаления.

Способ лечения или предотвращения злокачественного новообразования, рассеянного склероза, сердечно-сосудистых заболеваний, поражений центральной нервной системы и различных форм воспа-ления включает введение субъекту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или сольвата. Также раскрыты способы ингибиования танкиразы в клетке, экспрессирующей указанную киназу, которые включают контактирование указанной клетки с эффективным количеством соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или сольвата.

Типичные воспалительные состояния, для лечения или профилактики которых являются полезными соединения в соответствии с изобретением, включают, но не ограничиваются таковыми, не-ANCA (авто-антитело антитело, направленное против цитоплазматических нейтрофилов) васкулит (например, где функция Syk ассоциируется с адгезией нейтрофилов, диапедезом и/или активацией), псориаз, астму, ал-лергический ринит, аллергический конъюнктивит, хроническую крапивницу, крапивницу, анафилакти-ческий шок, бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, подагру, болезнь Крона, слизистый ко-лит, язвенный колит, аллергию на кишечные антигены (например, глютеновая энтеропатия), сахарный диабет (например, диабет типа I и диабет типа II) и ожирение. В некоторых вариантах осуществления изобретения воспалительное состояние представляет собой дерматологическое состояние, такое как, например, псориаз, крапивница, экзема, склеродермия или дерматит. В других вариантах воспалительное состояние представляет собой воспалительное состояние легких, такое как, например, астма, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или респираторный дистресс-синдром у взрос-лых/острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). В других вариантах воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта представляет собой состояние, такое как, например, воспалительное забо-левание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, идиопатическую воспалительную болезнь кишечника, синдром раздраженной толстой кишки или спастическую толстую кишку.

Характерные виды рака, для лечения или профилактики которых являются полезными соединения в соответствии с изобретением, включают, но не ограничиваются таковыми, рак головы, шеи, глаз, рта, горла, пищевода, бронхов, гортани, глотки, груди, костей, легких, толстой кишки, прямой кишки, желуд-ка, предстательной железы, мочевого пузыря, матки, шейки матки, молочной железы, яичников, яичек или других репродуктивных органов, кожи, щитовидной железы, крови, лимфатических узлов, почек, печени, поджелудочной железы, головного мозга, центральной нервной системы, солидные опухоли и злокачественные перерождения крови. Типичные сердечно-сосудистых заболеваний, для лечения или профилактики которых являются полезными соединения в соответствии с изобретением, включают, но не ограничиваются таковыми, рестеноз, атеросклероз и его последствия, такие как инсульт, инфаркт миокарда, ишемические повреждения сердца, легких, кишечника, почек, печени, поджелудочной железы, селезенки или мозга. Способ лечения пролиферативного, аутоиммунного, противовоспалительного или инфекционного заболевания нарушения включает введение субъекту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Предпочтительно заболевание представ-ляет собой злокачественное новообразование.

Особенно предпочтительно, если заболевание представляет собой злокачественное новообразова-ние, и введение является одновременным, последовательным или чередующимся с введением по мень-шей мере одного другого активного лекарственного средства. Описанные соединения формулы I могут вводиться в комбинации с другими известными лекарственными средствами, включая противоопухавые средства. Термин " противоопухавое средство" относится к любому средству, которое вводят пациенту со злокачественным новообразованием для лечения рака.

Противоопухавое лечение, описанное в изобретении, может применяться в виде монотерапии, или, дополнительно к соединению по изобретению, можно также применять обычные хирургические методы или радиотерапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать один или несколько следующих классов противоопухавевых средств:

(i) антитоплиферативные/противоопухавевые/повреждающие ДНК лекарственные средства и их комбинации, которые применяются в медицинской онкологии, такие как алкилирующие средства (на-пример, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотный иприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан и нитрозомочевины); антиметаболиты (например, антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабинозид цитозина, гидроксимочевина и гемцитабин); противоопухавевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); ан-тимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и

винорелбин и таксоиды, такие как таксол и таксотер); ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан и камптотецин); и средства, влияющие на дифференциацию клеток (например, ретиноевая кислота, полностью находящаяся в транс-конфигурации, 13-цис-ретиноевая кислота и фенретинид);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), ингибиторы рецептора эстрогена (например, фульвострант); антиандrogenы (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерон ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бузерелин), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастразол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) средства, которые ингибируют инвазию злокачественных клеток (например, ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат, и ингибиторы функции рецептора урокиназного активатора плазминогена);

(iv) ингибиторы действия фактора роста, например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста, антитела к рецептору фактора роста (например, анти-erbB2 антитело трастузумаб [HerceptinTM] и анти-erbB1 антитело цетуксимаб [C225]), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин/треонин киназы, например, ингибиторы семейства фактора роста эпидермиса (например, ингибиторы EGFR семейства тирозинкиназ, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гептигиниб, AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метокситетокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033)), например, ингибиторы семейства фактора роста производных тромбоцитов и, например, ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов;

(v) антиangiогенные вещества, такие как те, которые ингибируют действие фактора роста эндотелия сосудов, (например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов бевасизумаб [AvastinTM], соединения, которые описаны в опубликованных международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354) и соединения, которые действуют по другому механизму (например, линомид, ингибиторы действия интегрина $\alpha v \beta 3$ и ангиостатин);

(vi) вещества, повреждающие сосуды, такие как комбратастатин A4 и соединения, описанные в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(vii) антисмысловая терапия, например, такая, которая направлена на вышеперечисленные мишени, такая как ISIS 2503, антисмыловая терапия на основе гена Ras;

(viii) способы генной терапии, включая, например, способы замены aberrантных генов, такие как способы aberrации p53 или aberrации BRCA1 или BRCA2, GDEPT (пролекарственная терапия, направленная на ген фермента), способы с использованием деаминазы цитозина, тимидинкиназы или бактериальной нитроредуктазы и способы повышения устойчивости пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия резистентности ко многим лекарственным средствам;

(ix) способы иммунотерапии, включая, например, способы повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента в условиях ex vivo и in vivo, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или фактор стимуляции колоний гранулоцитов-макрофагов, способы снижения активности Т-клеток, способы с использованием трансфектированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфектированные дендритные клетки, способы с использованием цитокин-трансфектированных линий опухолевых клеток и способы с использованием анти-идиотипичных антител. Лекарственные средства, приведенные ниже в табл. 1, предпочтительно, но не исключительно, комбинируют с соединениями формулы I.

Таблица 1.

Алкилирующие агенты	Циклофосфамид Бусульфан Ифосфамид Мелфалан Гексаметилмеламин Тиотела Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Ломустин Прокарбазин Алтретамин Эстромустин фосфат Мехлороэстамин Стрептозоцин Темозоломид Семустин
Платиновые агенты	Цисплатин Оксалиплатин Спироплатин Карбоксифталатплатинум Тетраплатин Ормиплатин Ипроплатин	Карбоплатин ZD-0473 (AnorMED) Лобаплатин (Aetema) Сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Антиметаболиты	Азацитидин Гемцитабин Капецитабин 5-фторурацил Флоксуридин 2-хлордезоксиаденозин	Томудекс Триметрексат Деоксикоформицин Флударабин Пентостатин Ралтирексед
	6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин Цитарабин 2-фтордезоксицитидин Метотрексат Идатрексат	Гидроксимочевина Децитабин (SuperGen) Клофарабин (Bioenvision) Ирофулвен (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Этинилицитидин (Taiho)
Ингибиторы топоизомеразы	Амсакрин Эпиреубицин Этопозид Тенипозид или митоксанtron Иринотекан (СРТ-11) 7-этил-10-гидроксикамлопотецин Топотекан Дексразоксанет (TopoTarget) Пиксанtron (Novuspharrna) Аналог ребекамицина (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Рубитекан (SuperGen) Эксатекан мезилат (Daiichi) Хинамед (ChemGenex) Гиматекан (Sigma- Tau) Дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Элзамитруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Противоопухолевые антибиотики	Дактиномицин (Актиномицин D) Доксорувицин (Адриамицин) Деоксирубицин Валрубицин Даунорубицин (Дауномицин) Эпиреубицин Терареубицин Идареубицин Рубидазон Пликамицинп Порфиромицин Цианоморфорлинодоксорувицин Митоксанtron (Новантрон)	Амонафид Азонафид Антрапиразол Оксантразол Лозоксанtron Блеомицин сульфат (Бленоксан) Блеомициновая кислота Блеомицин А Блеомицин В Митомицин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Антимитотические агенты	Паклитаксел Доцетаксел Колхицин Винblastин Винкристин Винорелбин	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer)

	Виндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мивобулин (Warner-Lambert) Цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Эптолилон В (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Криптофицин 52 (Eli Lilly) Винфлунин (Fabre) Ауристатин PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Таксопрексин (Protarga)	A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Комбretастатин А4 (BMS) Изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Паклитаксел (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Азаэптолилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) СА-4-пролекарство (OXiGENE) Доластатин-10 (NrH) СА-4 (OXiGENE)
Ингибиторы ароматазы	Аминоглутетимид Летрозол Анастразол Форместан	Эксеместан Атаместан (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Ингибиторы тимидилат-синтазы	Пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	Трабектедин (PharmaMar) Глувосфамид (Baxter International) Альбумин + 32P (Isotope Solutions) Тимектацин (NewBiotics) Эдотреотид (Novartis)	Мафосфамид (Baxter International) Апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) О6-бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фарнезил-трансферазы	Арглабин (NuOncology Labs) Лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Типифарниб (Johnson & Johnson) Периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы насоса	СВТ-1 (CBA Pharma) Тариквидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Зосуквидар тригидрохлорид (Eli Lilly) Бирикодар дицитрат (Vertex)

Ингибиторы гистон-ацетил-трансферазы	Тацединалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Пивалоилоксиметил бутират (Titan) Депсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы металлопротеиназы Ингибиторы рибонуклеозид-редуктазы	Неовастат (Aeterna Laboratories) Маримастат (British Biotech) Галлия мальтолат (Titan) Триапин (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Тезацитабин (Aventis) Дидокс (Molecules for Health)
TNF-альфа агонисты/ антагонисты	Вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревимид (Celgene)
Антагонисты рецептора эндотелин-А	Атразентан (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецептора ретиноевой кислоты	Фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алитретиноин (Ligand)
Иммуномодуляторы	Интерферон Онкофаг (Antigenics) GMK (Progenics) Аденокарциномная вакцина (Biomira) СТР-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Синхроваксные вакцины (CTL Immuno) Меланомная вакцина (CTL Immuno) p21-RAS вакцина (GemVax)	Дексосомная терапия (Anosys) Пентрикс (Australian Pak Technology) JSF-154 (Tragen) Раковая вакцина (Intercell) Норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Алетин (Dovetail) CLL-тера (Vasogen)
Гормональные и антигормональные агенты	Эстрогены Конъюгированные эстрогены Этнилэстрадиол хлортрианизен Иденестрол Гидроксипрогестерон капроат Медроксипрогестерон Тестостерон	Преднизон Метилпреднизолон Преднизолон Аминоглутетимид Леупролид Гозерелин Леупорелин Бикалутамид Флутамид Октреотид

	Тестостерон пропионат Флуксиместерон Метилтестостерон Дизтилстилбестрол Мегестрол Тамоксифен Торемофин Дексаметазон	Нилутамид Митотан Р-04 (Novogen) 2-Метоксиэстрадиол (EntreMed) Арзоксифен (Eli Lilly)
Фотодинамические агенты	Талапорфин (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) Мотексафин-Гадолиний (Pharmacyclics)	Pd-Бактериофагорбид (Yeda) Лютеций-Тексафирин (Pharmacyclics) Гиперицин
Ингибиторы тирозин-киназы	Иматиниб (Novartis) Лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Эрлотиниб (Oncogene Science) Канертьюниб (Pfizer) Скваламин (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Ваталаниб (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Кахалид F (PharmaMar) СЕР-701 (Cephalon) СЕР-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Феноксидиол О Трастузумаб (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Разные агенты	SR-27897 (CCK-A ингибитор, Sanofi-Synthelabo) Токладезин (цАМФ-агонист, Ribapharm) Альвацидаб (CDK ингибитор, Aventis) CV-247 (COX-2 ингибитор, Ivy Medical) P54 (COX-2 ингибитор, Phytopharm) CapCell™ (CYP450 стимулятор, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 антагонист,	BCX-1777 (PNP ингибитор, BioCryst) Ранпирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell) Галарубицин (Ингибитор синтеза РНК, Dong-A) Тирализамин (восстанавливающий агент, SRI International) N-Ацетилцистеин (восстанавливающий агент, Zambon) R-Флурбипрофен (NF-капнаВ ингибитор, Encore) 3CPA (NF-капнаВ

	GlycoGenesys) G17DT иммуноген (ингибитор гастрин, Apton) Эфапроксирап (оксигенатор, Allos Therapeutics) PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen) Тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences) Гистамин (агонист рецептора гистамина H2, Maxim) Тиазофурин (IMPDH ингибитор, Ribapharm) Циленитид (антагонист интегрина, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 антагонист, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (ингибитор mTOR киназы, Wyeth) Эксисулинд (PDE-V ингибитор, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V ингибитор, Cell Pathways) AG-2037 (GART ингибитор, Pfizer) WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex) PBI-1402 (PMN стимулятор, ProMetic LifeSciences) Бортезомиб (ингибитор протеасомы, Millennium) SRL-172 (Стимулятор Т-клеток, SR Pharma) TLK-286 (ингибитор глутатион-S трансферазы, Telik) PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics) Мидостаурин (PKC ингибитор, Novartis)	ингибитор, Active Biotech) Сеокальцитол (агонист рецептора витамина D, Leo) 131-I-TM-601 (ДНК антагонист, TransMolecular) Эфлорнитин (ODC ингибитор, ILEX Oncology) Минодроновая кислота (ингибитор остеокласта, Yamanouchi) Индисулам (p53 стимулятор, Eisai) Аплидин (PPT ингибитор, PharmaMar) Ритуксимаб (CD20 антитело, Genentech) Гемтузумаб (CD33 антитело, Wyeth Ayerst) PG2 (промотор гематопоеза, Pharmagenesis) ImmunoJ™ (триклозановая жидкость для промывания ротовой полости, Endo) Триацетилуридин (уридиновое пролекарство, Wellstat) SN-4071 (саркомный агент, Signature BioScience) TransMID-107™ (иммунотоксин, KS Biomedix) PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon) Доранидазол (промотор апоптоза, Pola) CHS-828 (цитотоксический агент, Leo) Транс-ретиновая кислота (дифференциатор, NIH) MX6 (промотор апоптоза, MAXIA) Аломин (промотор апоптоза, ILEX Oncology)
	Бриостатин-1 (PKC стимулятор, GPC Biotech) CDA-II (промотор апоптоза, Everlife) SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix) Цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex)	апоптоза, ILEX Oncology) Уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche) Ro-31-7453 (промотор апоптоза, La Roche) Бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia)

Описанные соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые сольваты, соли, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, предпочтительно могут вводиться в комбинации с иммуномодуляторами, предпочтительно с анти-PDL-1- или IL-12. Следующие сокращения относятся соответственно к определениям, приведенным далее:

водн. (водн); ч (час); г (грамм); л (литр); мг (миллиграмм); МГц (Мегагерц); мин (минута); мм (миллиметр); ммоль (миллимоль); mM (миллимолярный); Т.пл. (точка плавления); экв. (эквивалент); мл (миллилитр); л (микролитр); ACN (ацетонитрил); AcOH (уксусная кислота); CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); CD₃OD (дейтерированный метанол); CH₃CN (ацетонитрил); с-hex (циклогексан); DCC (дициклогексил карбодиимид); DCM (дихлорметан); DIC (дизопропил карбодиимид); DIEA (дизопропилэтиламин); ДМФА (диметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-d₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид); ESI (электрораспылительная ионизация); EtOAc (этилацетат); Et₂O (простой диэтиловый эфир); EtOH (этанол); НАТУ гексафторfosfat ((диметиламино-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метилен)диметил аммония); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); i-PrOH (2-пропанол); K₂CO₃ (карбонат калия); ЖХ (жидкост-

ная хроматография); MeOH (метанол); MgSO₄ (сульфат магния); MS (масс-спектрометрия); MTBE (метил трет-бутиловый эфир); NaHCO₃ (бикарбонат натрия); NaBH₄ (борогидрид натрия); NMM (N-метил морфолин); ЯМР (ядерный магнитный резонанс); PyBOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрис-пирролидино-фосфония); КТ (комнатная температура); Rt (время удерживания); SPE (твердофазная экстракция); TBTU (тетрафтор борат 2-(1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,2,3-тетраметилурона); TEA (триэтиламмин); TFA (трифтормукусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); ТСХ (тонкослойная хроматография); УФ (ультрафиолет).

Описание исследований *in vitro*

Сокращения:

GST = глутатион-S-трансфераза;

FRET= резонансный перенос энергии флуоресценции;

HTRF® = (гомогенная флуоресценция с временным разрешением);

HEPES = буфер 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этиансульфоновая кислота;

DTT = дитиотреитол;

BSA = бычий сывороточный альбумин;

CHAPS = детергент;

CHAPS = 3-[3-(3-холамидопропил)диметиламмонио]-1-пропансульфонат.

Стрептавидин-XLent® представляет собой конъюгат стрептавидин-XL665, для которого были оптимизированы условия сочетания для получения конъюгата с улучшенными характеристиками для некоторых исследований, в частности тех, для которых требуется высокая чувствительность.

Тестирование биохимической активности танкираз 1 и 2. Исследование аутопарсилирования.

Исследование аутопарсилирования осуществляли за две стадии: ферментативная реакция, в которой GST-мечена Танкираза-1, соответственно Танкираза-2, переносит биотинилированную ADP-рибозу на себя с биотинилированного NAD в качестве косубстрата и реакция обнаружения, где анализировали FRET с временным разрешением между меченными криптомом анти-GST, которые связывают GST метку фермента и Xlent® меченными-стрептавидином, которые связывают биотин-парсилированный остаток. Аутопарсилирующую активность определяли непосредственно путем повышения HTRF сигнала.

Исследование аутопарсилирования осуществляли в формате анализа на 384 лунок HTRF® (Cisbio, Codolet, France) в микротитровальных низкообъемных планшетах на 384 лунки Greiner nb и использовали для экрана с высокой пропускной способностью. 250 нМ GST-меченной Танкиразы-1 (1023-1327 а/к), соответственно приблизительно 250 нМ GST-меченной Танкиразы-2 (873-1166 а/к) и 5 мкМ bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) в качестве косубстрата инкубировали в общем объеме 5 мкл (50 мМ HEPES, 4 мМ Mg-хлорид, 0,05% Pluronic F-68, 1,4 мМ DTT, 0,5% ДМСО, pH 7,7) при отсутствии или в присутствии тестируемого соединения (10 концентраций разведения) в течение 90 мин при 30°C. Реакцию останавливали путем добавления 1 мкл 50 мМ EDTA раствора. Добавляли 2 мкл раствора для обнаружения (1,6 мкМ SA-Xlent® (Cisbio, Codolet, France), 7,4 нМ Анти-GST-K® (Eu-меченные анти-GST, Cisbio, Codolet, France) в 50 мМ HEPES, 800 мМ KF, 0,1% BSA, 20 мМ EDTA, 0,1% CHAPS, pH 7,0). После инкубирования в течение 1 ч при комнатной температуре HTRF измеряли с помощью много-режимного планшет-ридера Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) при длине волн возбуждения 340 нм (лазерный режим) и длинах волн эмиссии 615 нм и 665 нм. Определяли соотношение сигналов эмиссии. Полное используемое значение представляло реакцию без ингибитора. Используемое значение фармакологического нуля составляло XAV-939 (Tocris) в конечной концентрации 5 мкМ. Определяли ингибирующие значения (IC50), используя либо программу Symyx Assay Explorer® или Condosseo® от GeneData.

Измерение клеточного ингибирования танкиразой

Поскольку было описано, что танкиразы модулируют клеточный уровень Axin2 (Huang и др., 2009; Nature), то повышение уровня Axin2 использовали в качестве анализируемых данных для определения клеточного ингибирования танкираз в анализе на основе Luminex. Клетки клеточной линии карциномы толстой кишки DLD1 высевали в планшеты на 96 лунок при плотности $1,5 \times 10^4$ клеток на лунку. На следующий день, клетки обрабатывали серийными разведениями тестируемого соединения за семь стадий в виде трех повторов с конечной концентрацией ДМСО 0,3%. Через 24 ч клетки лизировали в лизирующем буфере (20 мМ Tris/HCl pH 8,0, 150 мМ NaCl, 1% NP40, 10% Глицерин) и лизаты очищали путем центрифугирования через фильтровальный планшет на 96 лунок (0,65 мкм). Белок Axin2 выделяли из клеточных лизатов путем инкубирования с моноклональным анти-Axin2 антителом (R&D Systems #MAB6078), которое связывается с флуоресцентными карбоксишариками. После этого, связанный Axin2 специфически обнаруживается с помощью поликлонального анти-Axin2 антитела (Cell Signaling #2151) и подходящего PE-флуоресцентного вторичного антитела. Количество выделенного Axin2 белка определяли с помощью прибора Luminex²⁰⁰ (Luminex Corporation) в соответствии с инструкциями производителя путем подсчетывания 100 событий на лунку. Ингибирование Танкиразы тестируемыми соединениями приводит к более высоким уровням Axin2, которые прямо коррелируют с повышением обнаруживаемой флуоресценции. В качестве контролей клетки обрабатывали только растворителем (нейтральный кон-

троль) и со сравнительным ингибитором Танкиразы IWR-2 (3E-06 М), который служил в качестве контроля для максимального повышения Axin2. Для анализа, полученные данные нормализовали по отношению к необработанному контролю с растворителем и подгоняли для определения значений EC₅₀, используя программное обеспечение Assay Explorer (Accelrys).

Тестирование биохимической активности PARP-1. Исследование аутопарсилирования.

Исследование аутопарсилирования осуществляли за две стадии: ферментативная реакция, в которой His-меченный Parp-1 переносит биотинилированную ADP-рибозу/ADP-рибозу на себя с биотинилированного NAD/NAD в качестве косубстрата и реакция обнаружения, где анализировали FRET с временным разрешением между меченым криптатом анти-His антителом, связанным с His меткой фермента и Xlent® меченым-стрептавидином, связанным с биотин-парсилированным остатком. Аутопарсилирующую активность определяли непосредственно путем повышения HTRF сигнала.

Исследование аутопарсилирования осуществляли в формате анализа на 384 лунок HTRF® (Cisbio, Codolet, France) в микротитровальных низкообъемных планшетах на 384 лунки Greiner. 35 нМ His-меченный Parp-1 (человеческий, рекомбинантный, Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Germany) и смесь 125 нМ bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) и 800 нМ NAD в качестве косубстрата инкубировали в общем объеме 6 мкл (100 мМ Tris/HCl, 4 мМ Mg-хлорид, 0,01% IGEPAL® CA630, 1 мМ DTT, 0,5% DMCO, pH 8, 13 нг/мкл активированной ДНК (BPS Bioscience, San Diego, US)) при отсутствии или в присутствии тестируемого соединения (10 концентраций разведения) в течение 150 мин при 23°C. Реакцию останавливали путем добавления 4 мкл раствора Стоп/обнаружение (70 нМ SA-Xlent® (Cisbio, Codolet, France), 2,5 нМ Анти-His-K® (Eu-меченные анти-His, Cisbio, Codolet, France) в 50 мМ HEPES, 400 мМ KF, 0,1% BSA, 20 мМ EDTA, pH 7,0). После инкубирования в течение 1 ч при комнатной температуре HTRF измеряли с помощью многорежимного планшет-ридера Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) при длине волн возбуждения 340 нм (лазерный режим) и длинах волн эмиссии 615 и 665 нм. Определяли соотношение сигналов эмиссии. Полное используемое значение представляло реакцию без ингибитора. Используемое значение фармакологического нуля составляло Olaparib (LCIabs, Woburn, US) в конечной концентрации 1 мкМ. Определяли ингибирующие значения (IC₅₀), используя либо программу Symyx Assay Explorer® или Condosseo® от GeneData.

Тестирование биохимической активности TNK 1 и 2. Активности ELISA (исследование аутопарсилирования).

Для анализа аутопарсилирующей активности TNKS 1 и 2 активности ELISA осуществляли: на первой стадии GST меченный TNKS захватывали на покрытый глутатионом планшете. После этого осуществляли анализ активности с биотинилированным NAD при отсутствии/в присутствии соединений. В процессе ферментативной реакции GST меченный TNKS переносит биотинилированную ADP-рибозу на себя с биотинилированного NAD в качестве косубстрата. Для обнаружения стрептавидин-HRP, добавляли коньюгат, который связывается с биотинилированной TNKS и таким образом захватывается на планшеты. Определяли количество биотинилированной соотв. аутопарсилированной TNKS с люминесцентным субстратом для HRP. Уровень сигнала люминесценции прямо коррелируется с количеством аутопарсилированной TNKS и, следовательно, с активностью TNKS.

Активность ELISA осуществляли в микротитровальных планшетах на 384 лунки, покрытых глутатионом (планшеты для захвата Express, покрытые глутатионом, Biocat, Heidelberg, Germany). Планшеты предварительно уравновешивали с помощью PBS. Затем планшеты инкубировали с 50 мкл 20 нг/лунку GST-меченный Tnks-1 (1023-1327 а/к, собственного производства), соответственно GST-меченный Tnks-2 (873-1166 а/к, собственного производства) в буфере для анализа (50 мМ HEPES, 4 мМ Mg-хлорид, 0,05% Pluronic F-68, 2 мМ DTT, pH 7,7) в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали 3 раза с помощью PBS-Tween-20. Лунки блокировали путем инкубирования при комнатной температуре в течение 20 мин с 50 мкл блокирующего буфера (PBS, 0,05% Tween-20, 0,5% BSA). После этого планшеты промывали 3 раза с PBS-Tween-20. Ферментативную реакцию осуществляли в 50 мкл реакционного раствора (50 мМ HEPES, 4 мМ Mg-хлорид, 0,05% Pluronic F-68, 1,4 мМ DTT, 0,5% DMCO, pH 7,7) с 10 мкМ bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) в качестве косубстрата при отсутствии или присутствии тестируемого соединения (10 концентраций разведения) в течение 1 ч при 30°C. Реакцию останавливали путем промывания 3 раза с PBS-Tween-20. Для обнаружения добавляли 50 мкл 20 нг/мкл стрептавидин, HRP коньюгат (MoBiTec, Göttingen, Germany) в PBS/0,05%Tween-20/0,01%BSA и планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. После трехразового промывания с PBS-Tween-20 добавляли 50 мкл SuperSignal ELISA Femto Maximum чувствительного субстратного раствора (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Germany). После инкубирования в течение 1 мин при комнатной температуре измеряли люминесцентные сигналы с помощью многорежимного планшет-ридера Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) при 700 нм. Полное используемое значение представляло реакцию без ингибитора. Используемое значение фармакологического нуля составляло XAV-939 (Tocris) в конечной концентрации 5 мкМ. Определяли ингибирующие значения (IC₅₀), используя либо программу Symyx Assay Explorer® или Condosseo® от GeneData.

При указании выше и ниже, вся температура приведена в градусах Цельсия °С. В последующих

примерах "обычная обработка" обозначает: при необходимости добавляют воду, pH устанавливают, при необходимости, на значение от 2 до 10, в зависимости от состава конечного продукта, смесь экстрагируют этилацетатом или дихлорметаном, фазы разделяют, органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и выпаривают, и остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле и/или кристаллизации. Rf значения на силикагеле; элюент: этилацетат/метанол 9:1.

Масс-спектрометрия (MS): EI (ионизация электронным ударом) M^+ .

FAB (бомбардировка ускоренными атомами) $(M+H)^+$.

ESI (электрораспылительная ионизация) $(M+H)^+$.

APCI-MS (химическая ионизация при атмосферном давлении - масс-спектрометрия) $(M+H)^+$.

Масс-спектрометрия (MS): EI (ионизация электронным ударом) M^+ .

FAB (бомбардировка ускоренными атомами) $(M+H)^+$.

ESI (электрораспылительная ионизация) $(M+H)^+$.

APCI-MS (химическая ионизация при атмосферном давлении - масс-спектрометрия) $(M+H)^+$.

Тпл. = точка плавления.

Данные ВЭЖХ, представленные в примерах, описанных ниже (представлены время удерживания) получали следующим образом:

P: ВЭЖХ метод:

градиент: 5,5 мин; поток: 2,75 мл/мин от 99:1 до 0:100 H₂O/ацетонитрил,

вода + TFA (0,01 об.%); ацетонитрил + TFA (0,01 об.%),

колонка: Chromolith SpeedROD,

RP 18e 50-4,6,

длина волны: 220 нм,

прибор Merck Hitachi La Chrome.

N: ВЭЖХ-метод:

градиент: 5,5 мин; поток: 2,75 мл/мин от 90:10 до 0:100 H₂O/ACN,

вода + TFA (0,01 об.%); ацетонитрил + TFA (0,01 об.%),

колонка: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4,6,

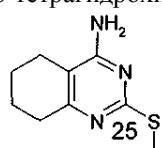
длина волны: 220 нм,

прибор Merck Hitachi La Chrome.

¹H ЯМР записывали на спектрометре Bruker DPX-300, DRX-400 или AVII-400, используя остаточный сигнал дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ) представляли в виде част./млн относительного остаточного сигнала растворителя ($\delta = 2,49$ част./млн в течение 1 ч ЯМР в DMSO-d₆). ¹H ЯМР данные представляли следующим образом: химический сдвиг (мультиплетность, константы взаимодействия, и количество водородов). Мультиплетность сокращали следующим образом: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (широкий).

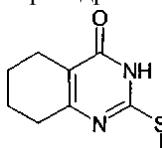
Микроволновую химию осуществляли в однорежимном микроволновом реакторе EmrysTM Optimiser от Personal Chemistry.

Пример 1.1.1. 2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-иламин



Смесь N-циано-S-метилизотиомочевины (10 г; 86,84 ммоль), циклогексанона (90,7 мл; 868,37 ммоль) и пирролидина (0,36 мл; 4,34 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 30 мин, и светло-желтую реакционную смесь перемешивали при 150°C дополнительно в течение 60 ч. Реакционную смесь упаривали насухо. Остаток растворяли в MeOH и очищали путем хроматографии на RP18ec силикагелевой колонке CombiFlash Companion; выход: 5,09 г (27%), масло (чистота: 88%).

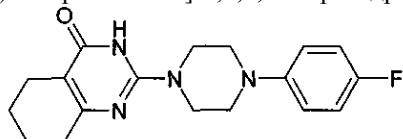
Пример 1.1. 2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-иламин (5,09 г; 23,145 ммоль), 3-метил-1-нитрозооксибутан (11,6 мл; 86,79 ммоль) и трифтруксусную кислоту (23,2 мл; 300,89 ммоль) растворяли в хлороформе (300 мл), светло-желтый раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и экстрагировали с помощью 10% K₂CO₃. Водную фазу отделяли и снова экстрагировали один раз с помощью дихлорметана, после этого добавляли NaCl, и смесь снова экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт, полученный таким образом, адсорбировали на сорбente и

очищали путем хроматографии на SI50 силикагелевой колонке CombiFlash Companion XL. После упаривания фракций продукта, кристаллический остаток растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром, отфильтровывали путем отсасывания и высушивали в вакууме; выход: 2,0 г (57%), кристаллы.

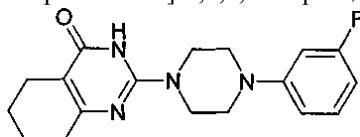
Пример 1. 2-[4-(4-Фторфенил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A6")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и 1-(4-фторфенил)пiperазин (91,8 мкл; 0,51 ммоль) суспензировали в изоамиловом спирте (1 мл) и смесь облучали микроволнами (CEM Discover) при 150°C в течение 2 ч при перемешивании. Осажденные кристаллы отфильтровывали с отсасыванием, тщательно промывали этанолом и простым диэтиловым эфиром и отфильтровывали с отсасыванием. Неочищенный продукт, полученный таким образом, снова промывали горячим этанолом и простым диэтиловым эфиром, отфильтровывали с отсасыванием и высушивали в вакууме при 50°C; выход: 86 мг (50%), кристаллы;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,09 (bs, 1H), 7,13-6,92 (m, 4H), 3,73-3,61 (m, 4H), 3,15-3,03 (m, 4H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,73-1,54 (m, 4H).

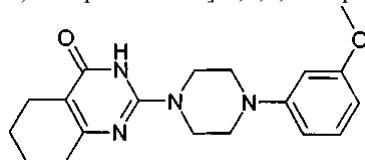
Пример 2. 2-[4-(3-Фторфенил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A5")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и 1-(3-фторфенил)пiperазин (82,6 мкл; 0,51 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 и осуществляли обработку; выход: 54 мг (32%), кристаллы;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,0 (bs, 1H), 7,28-7,16 (m, 1H), 6,84-6,72 (m, 2H), 6,60-6,50 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,26-3,18 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 4H).

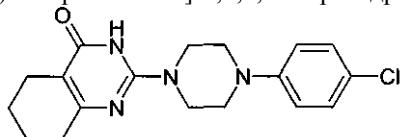
Пример 3. 2-[4-(3-Метоксифенил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A7")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль), 1-(3-метоксифенил)пiperазин гидрохлорид (116,5 мг; 0,51 ммоль) и триэтиламин (141,3 мкл; 1,02 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 (время реакции 4 ч) и осуществляли обработку; выход: 79 мг (45%), кристаллы;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,13 (bs, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 1H), 6,48 (t, J=2,3 Гц, 1H), 6,42-6,36 (m, 1H), 3,76 -3,69 (s, 3H), 3,71-3,61 (m, 4H), 3,21-3,09 (m, 4H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,73-1,54 (m, 4H).

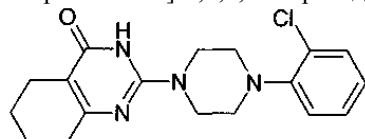
Пример 4. 2-[4-(4-Хлорфенил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A8")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и 1-(4-хлорфенил)пiperазин (100,2 мг; 0,51 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 и осуществляли обработку; выход: 83 мг (47%), кристаллы;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,14 (bs, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,04-6,91 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 4H), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H).

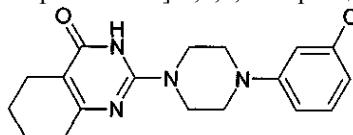
Пример 5. 2-[4-(2-Хлорфенил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A9")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и 1-(2-хлорфенил)пiperазин (84,9 мкл; 0,51 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 и осуществляли обработку; выход: 65 мг (37%), кристаллы;

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,12 (bs, 1H), 7,42 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 3,78-3,63 (m, 4H), 3,06-2,95 (m, 4H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,74-1,57 (m, 4H).

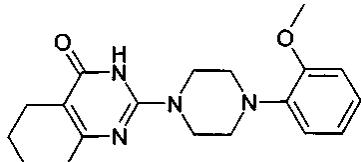
Пример 6. 2-[4-(3-Хлорфенил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A11")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль), 1-(3-хлорфенил)пiperазин гидрохлорид (118,8 мг; 0,51 ммоль) и триэтиламин (141,3 мкл; 1,02 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 (время реакции 4 ч) и осуществляли обработку; выход: 51 мг (29%), кристаллы;

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,13 (bs, 1H), 7,29-7,14 (m, 1H), 7,04-6,87 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 1H), 3,77-3,56 (m, 4H), 3,26-3,13 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,76-1,49 (m, 4H).

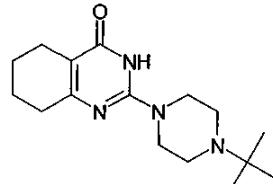
Пример 7. 2-[4-(2-Метоксифенил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A12")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и 1-(2-метоксифенил)пiperазин (98 мг; 0,51 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 (время реакции 4 ч) и осуществляли обработку; выход: 52 мг (30%), кристаллы;

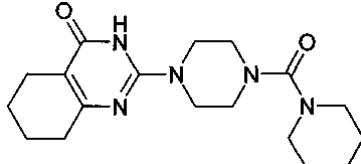
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,07 (bs, 1H), 7,03-6,83 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 4H), 3,01-2,92 (m, 4H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 4H).

Пример 8. 2-(4-трет-Бутилпiperазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A13")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и 1-трет-бутилпiperазин (72,5 мг; 0,51 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 и осуществляли обработку; выход: 42 мг (28%), кристаллы.

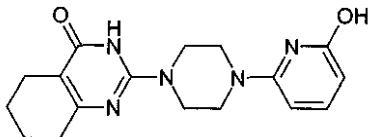
Пример 9. 2-[4-(Пиперидин-1-карбонил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A15")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и пiperазин-1-илпиперидин-1-илметанон (100,5 мг; 0,51 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1. После времени реакции 4 ч снова добавляли пiperазин-1-илпиперидин-1-илметанон (50,3 мг; 0,26 ммоль) и изоамиловый спирт (0,5 мл), смесь снова облучали микроволнами в течение 4 ч. Кристаллы, полученные после обычной обработки, растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали; выход: 17 мг (9%), кристаллы;

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 3,81-3,74 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 4H), 1,63-1,47 (m, 6H).

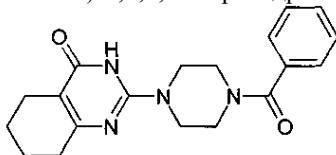
Пример 10. 2-[4-(6-Гидроксиридин-2-ил)пiperазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A16")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-2-ол (91,3 мг; 0,51 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 9 и осуществляли обработку. Неочищенный продукт, полученный после обычной обработки, очищали путем колоночной хроматографии, растирали в порошок с простым диэтиловым эфиrom, отфильтровывали с отсасыванием и высушивали; выход: 17 мг (10%), кристаллы;

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,04 (bs, 1H), 10,38 (bs, 1H), 7,43-7,28 (m, 1H), 6,21-6,05 (m, 1H), 5,88 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,67-3,57 (m, 4H), 3,50-3,37 (m, 4H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H).

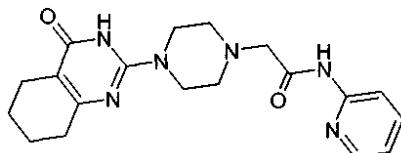
Пример 11. 2-(4-Бензоилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A17")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль), фенилпиперазин-1-илметанон гидрохлорид (115,5 мг; 0,51 ммоль) и триэтиламин (141,3 мкл; 1,02 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 9 (время реакции 6 ч) и осуществляли обработку. Кристаллы, полученные после очистки путем колоночной хроматографии, растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали; выход: 47 мг (27%), кристаллы;

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,12 (bs, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 3,84-3,32 (m, 8H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,31-2,16 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 4H).

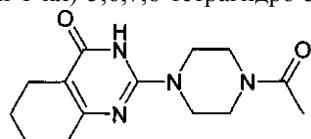
Пример 12. N-пиридин-2-ил-2-[4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетамид ("A18")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль), N-(2-пиридил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид·3HCl·2H₂O (279,5 мг; 0,76 ммоль) и триэтиламин (282,5 мкл; 2,04 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (2 мл) в соответствии с процедурой из примера 9 (время реакции 8 ч) и осуществляли обработку. Полученные кристаллы растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали; выход: 19 мг (10%), кристаллы;

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,06 (bs, 1H), 9,97 (bs, 1H), 8,36-8,28 (m, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,85-7,74 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,61-2,54 (m, 4H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 4H).

Пример 13. 2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A19")

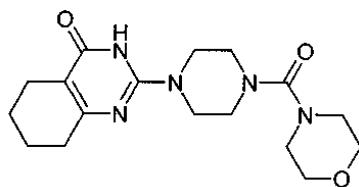


2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и N-ацетилпиперазин (98 мг; 0,76 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 (время реакции 8 ч) и осуществляли обработку. Неочищенный продукт, полученный таким образом, очищали путем колоночной хроматографии; выход: 12 мг (8%), кристаллы;

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,11 (bs, 1H), 3,61-3,40 (m, 8H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,70-1,57 (m, 4H).

Пример 14.

2-[4-(Морфолин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A20")

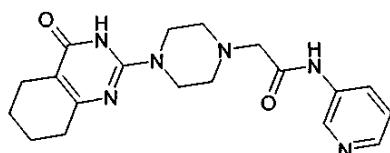


2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и морфолид пиперазинкарбоновой кислоты (152,3 мг; 0,76 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1,5 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 (время реакции 8 ч) и осуществляли обработку.

Полученные кристаллы растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали; выход: 38 мг (21%), кристаллы;

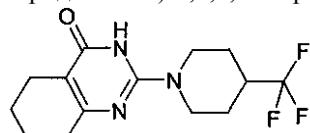
¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,11 (bs, 1H), 3,66-3,45 (m, 8H), 3,24-3,07 (m, 8H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 4H).

Пример 15. 2-[4-(4-Оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2-ил)пiperазин-1-ил]-N-пиридин-3-илацетамид ("A23")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль), N-(3-пиридил)-2-(пiperазин-1-ил)ацетамид·3HCl (251,9 мг; 0,76 ммоль) и триэтиламин (282,5 мкл; 2,04 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (2 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 (время реакции 4 ч) и осуществляли обработку.

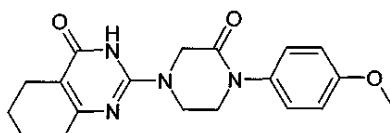
Пример 16. 2-(4-Трифторметилпиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A10")



2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль), 4-трифторметилпиперидин·HCl (97 мг; 0,51 ммоль) и триэтиламин (141,3 мкл; 1,02 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 (время реакции 4 ч) и осуществляли обработку. Неочищенный продукт, полученный таким образом, очищали путем колоночной хроматографии; выход: 43 мг (28%), кристаллы;

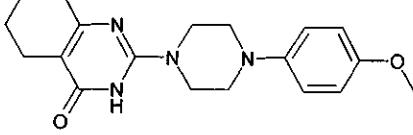
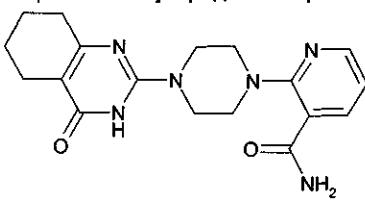
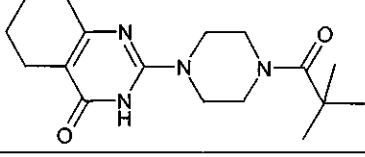
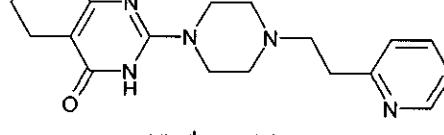
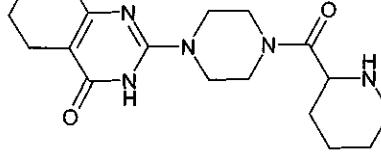
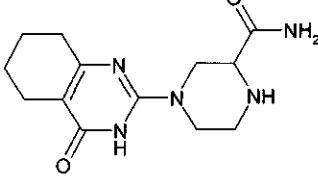
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част./млн] 11,06 (bs, 1H), 4,38 (d, J=12,5 Гц, 2H), 2,94-2,73 (m, 2H), 2,67-2,45 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,81 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,74-1,52 (m, 4H), 1,46-1,24 (m, 2H).

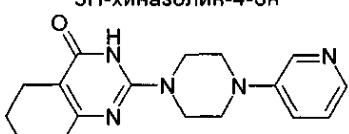
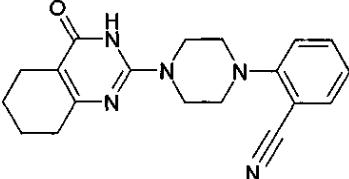
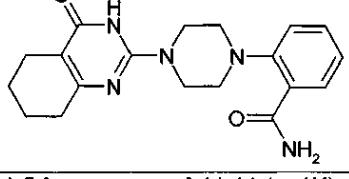
Пример 17. 2-[4-(4-Метоксифенил)-3-оксопиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A14")

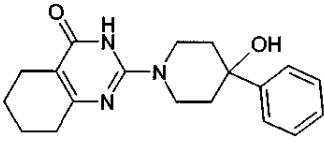
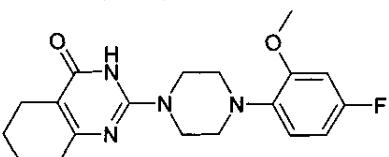
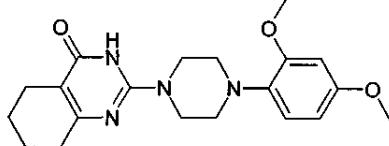
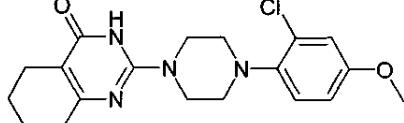
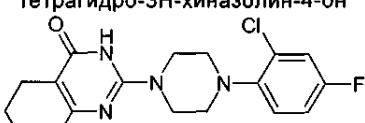


2-Метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он (100 мг; 0,51 ммоль) и 1-(4-метоксифенил)пиперазин-2-он (105 мг; 0,51 ммоль) подвергали реакции в изоамиловом спирте (1 мл) в соответствии с процедурой из примера 1 (время реакции 4 ч) и осуществляли обработку. Неочищенный продукт, полученный таким образом, очищали путем колоночной хроматографии; выход: 8 мг (4%), кристаллы; ВЭЖХ метод Р; RT/мин 2,87.

Аналогично, получали следующие соединения.

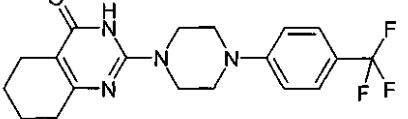
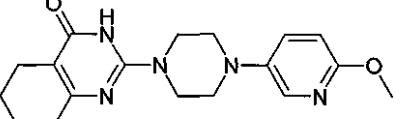
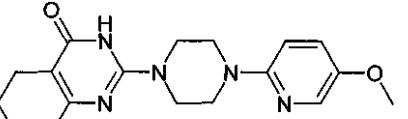
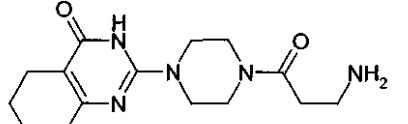
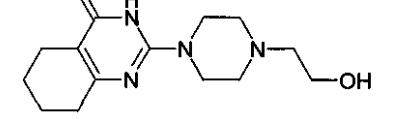
№ соединения	Название и/или структура	Метод ВЭЖХ; RT/мин
"A3"	2-[4-(4-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 2,93
	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,10 (s, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 3,74 – 3,60 (m, 7H), 3,08 – 2,94 (m, 4H), 2,43 – 2,31 (m, 2H), 2,29 – 2,18 (m, 2H), 1,74 – 1,55 (m, 4H)	
"A22"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид 	
"A24"	2-[4-(2,2-диметилпропаноил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"A26"	2-[4-[2-(2-пиридил)этил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он трифторацетат  трифторацетат	P; 2,46
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ + TFA-d ₁) δ [част. на млн] 9,00 – 8,92 (m, 1H), 8,62 – 8,54 (m, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 1H), 4,18 – 3,99 (s, 4H), 3,73 – 3,65 (m, 2H), 3,64 – 3,51 (m, 6H), 2,73 – 2,65 (m, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 1,85 – 1,67 (m, 4H)	
"A27"	2-[4-(пиперидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"A28"	4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-2-карбоксамид 	

"A30"	(2R)-1-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-2-карбоксамид 	
"A32"	2-[4-(3-пиридилил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 2,49
	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,17 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 3,76 – 3,61 (m, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 4H), 2,43 – 2,34 (m, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 2H), 1,73 – 1,55 (m, 4H)	
"A33"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензонитрил 	P; 3,03
	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,13 (s, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 4H), 3,23 – 3,13 (m, 4H), 2,44 – 2,33 (m, 2H), 2,30 – 2,19 (m, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 4H)	
"A34"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензамид 	
	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,11 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,1, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 7,13 (td, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 3,70 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,96 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,42 – 2,34 (m, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 2H), 1,72 – 1,57 (m, 4H)	

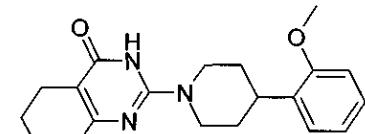
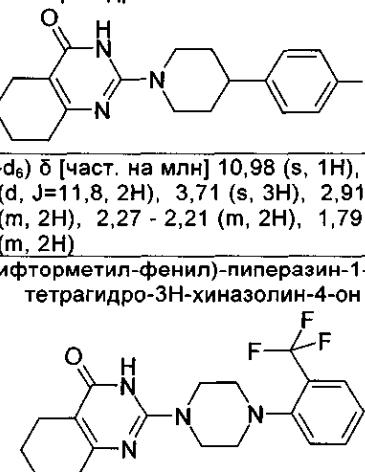
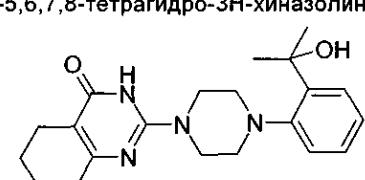
"A35"	2-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 2,83
	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 10,96 (s, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,29 – 4,13 (m, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,73 – 1,55 (m, 6H)	
"A36"	2-[4-(4-фтор-2-метокси-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,06 (s, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 6,75 – 6,63 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 2,93 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 2H), 1,76 – 1,57 (m, 4H)	
"A37"	2-[4-(2,4-диметоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 2,89
	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,14 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 – 3,58 (m, 4H), 2,93 – 2,80 (m, 4H), 2,42 – 2,32 (m, 2H), 2,30 – 2,19 (m, 2H), 1,71 – 1,56 (m, 4H)	
"A38"	2-[4-(2-хлор-4-метокси-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"A39"	2-[4-(2-хлор-4-фтор-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	

¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,10 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,27 – 7,11 (m, 2H), 3,69 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 2,96 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 1,73 – 1,58 (m, 4H)		
"A40"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетамид 	
"A42"	2-[4-(2-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 3,15
¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,07 (s, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 4H), 4,60 (hept, J = 6,1 Гц, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 4H), 3,05 – 2,95 (m, 4H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,30 – 2,19 (m, 2H), 1,72 – 1,56 (m, 4H), 1,30 – 1,24 (d, J = 6,0 Гц, 6H)		
"A43"	2-[4-[2-(трифторометокси)фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,10 (s, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,1, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 3,66 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 3,02 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,42 – 2,34 (m, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 2H), 1,73 – 1,55 (m, 4H)		
"A44"	2-[4-(6-метоксиридин-3-ил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 2,55
¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,12 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,49 (t, 4H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,72 – 1,55 (m, 4H)		

"A45"	4-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензонитрил 	
"A46"	2-[4-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]фенил]ацетонитрил 	P; 2,95
¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,1 (вgs, 1H), 7,24 – 7,16 (м, 2H), 7,02 – 6,95 (м, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,2 Гц, 4H), 3,17 (t, J = 5,2 Гц, 4H), 2,45 – 2,35 (м, 2H), 2,28 – 2,20 (м, 2H), 1,72 - 1,56 (м, 4H)		
"A47"	2-[4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"A48"	2-[4-(4-этоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 3,02
¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,09 (s, 1H), 6,96 – 6,87 (м, 2H), 6,86 – 6,76 (м, 2H), 3,94 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 3,66 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 3,02 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,44 – 2,34 (м, 2H), 2,19 – 2,28 (м, 2H), 1,73 - 1,56 (м, 4H), 1,29 (t, J = 7,0 Гц, 3H)		
"A49"	2-[4-(4-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	

"A50"	2-[4-(4-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 3,29
	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,13 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 3,68 (t, 4H), 3,34 (t, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H)	
"A51"	2-[4-(6-метокси-3-пиридинил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	N; 1,82
	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 7,81 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 3,06 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H)	
"A52"	2-[4-(5-метокси-2-пиридинил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"A21"	2-[4-(3-аминопропаноил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"A25"	2-[4-(2-гидроксииэтил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 2,37
	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 10,96 (s, 1H), 4,38 (t, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 6H), 2,47 - 2,29 (m, 8H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 4H)	

"A29"	2-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"A31"	2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"A41"	2-(3-фенилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
"B1"	2-(4-трет-бутил-пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 2,48
"A53"	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆ +TFA-d ₁) δ [част. на млн] 10,93 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 6,90 – 6,81 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,29 – 3,13 (m, 2H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 2,29 – 2,19 (m, 2H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,72 – 1,54 (m, 6H) 2-[4-гидрокси-4-(4-метокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 2,82

"A54"	2-[4-(2-метокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 3,09
"A55"	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 10,97 (s, 1H), 7,22 – 7,09 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,89 (td, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 2,29 – 2,17 (m, 2H), 1,79 – 1,45 (m, 8H)	P; 3,03
"A56"	2-[4-(2-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	P; 3,30
"A57"	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,10 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 3,66 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 2,88 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,43 – 2,33 (m, 2H), 2,20 – 2,30 (m, 2H), 1,73 – 1,57 (m, 4H)	
"A57"	2-[4-[2-(1-гидрокси-1-метил-этил)фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он 	
	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн] 11,13 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,24 (td, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (td, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,55 – 4,25 (m, 2H), 3,05 – 2,75 (m, 6H), 2,44 – 2,32 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 2H), 1,73 – 1,57 (m, 4H), 1,51 (s, 6H).	

Фармакологические данные

Таблица 2

Ингибирование танкираза некоторыми репрезентативными соединениями формулы I

№ соединения	EC ₅₀ танкираза 1/2 (клеточное исследование)	IC ₅₀ танкираза 1 (ферментативное исследование)	IC ₅₀ танкираза 2 (ферментативное исследование)
"A3"	B	B	B
"A5"	C	B	B
"A6"	B	B	B
"A7"	B	A	B
"A8"	C	B	B
"A9"	B	A	B
"A10"	C	B	B
"A11"	B	B	B
"A12"	B	A	B
"A13"	C	B	B
"A14"	C	C	C
"A15"	C	C	C
"A16"	C	C	C
"A17"		C	C
"A18"	C	B	B
"A19"	C	C	C
"A20"	C	C	C
"A25"		C	C
"A26"		B	B
"A32"		B	B
"A33"	B	A	B
"A34"		A	B
"A35"	B	B	B
"A36"	B	A	B
"A37"	B	B	B
"A39"	B	B	B
"A42"		B	B
"A43"		B	C
"A46"		B	B
"A48"		B	B
"A50"		B	B
"A51"	B	B	B
"A53"	B	B	B
"A54"	B	A	B
"A55"	C	A	B
"A56"	B	A	B

IC₅₀: < 0,3 мкМ = A0,3 - 3 мкМ = B 3-50 мкМ = C.

Соединения, представленные в табл. 1, являются особенно предпочтительными соединениями в соответствии с изобретением.

Таблица 3

Ингибирование танкираз и PARP1 некоторыми репрезентативными соединениями формулы I

№ соединения	IC ₅₀ танкираза 1 (ELISA исследование)	IC ₅₀ танкираза 2 (ELISA исследование)	IC ₅₀ PARP1
"A3"	A	A	A
"A5"	A	A	
"A6"	A	A	B
"A7"	A	A	B
"A8"	A	A	
"A9"	A	A	B
"A10"	A	A	
"A11"	A	A	
"A12"	A	A	B
"A33"	A	A	B
"A34"	A	A	A
"A36"	A	A	B
"A37"	A	A	
"A39"	A	A	
"A48"	A	A	
"A50"			
"A51"	B	B	
"A53"			
"A54"	A	A	
"A55"	A	A	
"A56"	A	A	

IC₅₀: < 0,3 мкМ = A 0,3 - 3 мкМ = B 3-50 мкМ = C.

Следующие примеры относятся к лекарственным средствам.

Пример А. Флаконы для инъекций.

pH раствора 100 г активного компонента формулы I и 5 г Na₂HPO₄ в 3-л бидистиллированной воды устанавливали на 6,5, используя 2н. соляную кислоту, стерилизовали фильтрацией, переносили во флаконы для инъекций, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждый флакон для инъекций содержит 5 мг активного компонента.

Пример Б. Суппозитории.

Смесь 20 г активного компонента формулы I расплавляли с 100 г соевого лецитина и 1400 г какаового масла, разливали в пресс-формы и охлаждали. Каждый суппозиторий содержит 20 мг активного компонента.

Пример В. Раствор.

Раствор приготавливали с 1 г активного компонента формулы I, 9,38 г NaH₂PO₄·2H₂O, 28,48 г Na₂HPO₄·12H₂O и 0,1 г бензалконийхlorida в 940 мл бидистиллированной воды. pH раствора устанавливали на 6,8 и объем раствора доводили до 1 л и стерилизовали путем облучения. Этот раствор может использоваться в форме глазных капель.

Пример Г. Мазь.

500 мг активного компонента формулы I смешивали с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

Пример Д. Таблетки.

Смесь 1 кг активного компонента формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния спрессовывали для получения таблеток обычным способом таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного компонента.

Пример Е. Драже.

Таблетки спрессовывали аналогично примеру Д и затем покрывали обычным способом покрытием из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

Пример Ж. Капсулы.

2 кг активного компонента формулы I помещали в твердые желатиновые капсулы обычным способом таким образом, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного компонента.

Пример З. Ампулы.

Раствор 1 кг активного компонента формулы I в 60 л бидистиллированной воды стерилизовали фильтрацией, переносили в ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждая ампула содержит 10 мг активного компонента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, включающей:

"A5"	2-[4-(3-фторфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A6"	2-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A8"	2-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A9"	2-[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A10"	2-(4-трифторметилпиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A11"	2-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A13"	2-(4-трет-бутилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A14"	2-[4-(4-метоксифенил)-3-оксопиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A15"	2-[4-(пиперидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A16"	2-[4-(6-гидроксиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A18"	N-пиридин-2-ил-2-[4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетамид
"A19"	2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A20"	2-[4-(морфолин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A21"	2-[4-(3-аминопропаноил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A22"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид
"A23"	2-[4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]-N-пиридин-3-илацетамид
"A24"	2-[4-(2,2-диметилпропаноил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A25"	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A26"	2-[4-[2-(2-пиридилил)этил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A27"	2-[4-(пиперидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A28"	4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-2-карбоксамид
"A29"	2-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A30"	(2R)-1-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-2-карбоксамид

"A31"	2-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A32"	2-[4-(3-пиридилил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A33"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
"A34"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензамид
"A35"	2-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A36"	2-[4-(4-фтор-2-метокси-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A37"	2-[4-(2,4-диметоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A38"	2-[4-(2-хлор-4-метокси-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A39"	2-[4-(2-хлор-4-фтор-фенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A40"	2-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетамид
"A41"	2-(3-фенилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A42"	2-[4-(2-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A43"	2-[4-[2-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A44"	2-[4-(6-метоксипиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A45"	4-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
"A46"	2-[4-[4-(4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]фенил]ацетонитрил
"A47"	2-[4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A48"	2-[4-(4-этоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A49"	2-[4-(4-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A50"	2-[4-(4-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A51"	2-[4-(6-метокси-3-пиридилил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A52"	2-[4-(5-метокси-2-пиридилил)пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A53"	2-[4-гидрокси-4-(4-метокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A54"	2-[4-(2-метокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A55"	2-[4-(4-метокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A56"	2-[4-(2-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он
"A57"	2-[4-[2-1-гидрокси-1-метил-этил]фенил]пиперазин-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он

и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты.

2. Лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение по п.1 и/или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или вспомогательное вещество.

3. Применение соединения по п.1 и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, рассеянного склероза, сердечно-сосудистых заболеваний, поражений центральной нервной системы и различных форм воспаления.

4. Применение по п.3 для лечения и/или предотвращения заболеваний, выбранных из рака головы, шеи, глаз, рта, горла, пищевода, бронхов, гортани, глотки, груди, костей, легких, толстой кишке, прямой кишке, желудка, предстательной железы, мочевого пузыря, матки, шейки матки, молочной железы, яичников, яичек или других репродуктивных органов, кожи, щитовидной железы, крови, лимфатических узлов, почек, печени, поджелудочной железы, головного мозга, центральной нервной системы, солидных опухолей и злокачественного перерождения крови.

5. Соединение по п.1, представляющее собой 2-(4-трет-бутилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-хиназолин-4-он ("A13") и/или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты.

