

Настоящее изобретение относится к новым химическим соединениям, в частности к новым 1,3-диарилпроп-2-ен-1-онам, к композициям на их основе и к применению новых соединений в качестве лекарственных средств.

Более конкретно, изобретение относится к особым 1,3-диарилпроп-2-ен-1-онам, обладающим противораковой активностью, в частности активностью, ингибирующей полимеризацию тубулина.

1,3-Диарилпроп-2-ен-1-оны или "хальконы" уже более века широко известны из литературы.

Однако несмотря на то, что многочисленные публикации посвящены применению хальконов в терапии, лишь немногие из них касаются применения этих соединений в области онкологии.

Из публикаций, описывающих применение хальконов в области онкологии, можно назвать следующие документы:

WO 01/72980, описывающий замещенные хальконы, обладающие противораковой и противовоспалительной активностью. Эти соединения представляют собой производные 1-(3,5-диметоксифенил)-проп-2-ен-1-онов, в которых фенильная группа в положении 3 никогда не замещается аминогруппой.

WO 99/22728, защищающий, в частности, замещенные хальконы как таковые, ингибирующие 5α -редуктазную активность в отношении стероидных гормонов, и предназначенные для лечения таких патологий, как алопеция, облысение, ожирение, кожные заболевания, рак простаты, рак молочных желез. В описании изобретения не представлено ни одного характерного примера халькона, за исключением единственного продукта под индексом HZIV 82 (Е-3-(4-N,N-диметиламинофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)-проп-2-ен-1-он), представленного на фиг. 2.

WO 99/00114, защищающий применение хальконов, у которых проп-2-ен-1-оновая цепочка является насыщенной или ненасыщенной. В примерах получения описаны только некоторые группы хальконов. В каждом из представленных примеров описаны соединения, в которых один из двух фенильных циклов является монозамещенным. Если аминогруппа присутствует, то она находится в форме N,N-диметиламиногруппы и она является единственным заместителем одного из двух фенильных циклов, имеющих на пропеноновой цепочке. Описаны два продукта, обладающих противораковой активностью, которыми являются 1-(4-гидроксифенил)-3-(2,3-диметоксифенил)-проп-2-ен-1-он и 1-(4-гидроксифенил)-3-(2,5-диметоксифенил)-проп-2-ен-1-он.

WO 98/58913, раскрывающий хальконы, являющиеся производными 1-(2-гидроксифенил)-3-арилпроп-2-ен-1-онов, обладающие антипролиферативной активностью.

EP 288794-B1, описывающий применение в онкологии 1-(арил)-3-(4-X-фенил)-проп-2-ен-1-онов, где X обозначает заместитель NR₂ или NHCOR, в котором R=алкил.

WO 91/17749, раскрывающий способ лечения рака с применением хальконов. Эти хальконы описаны и защищены в очень общем виде. Так, многие заместители могут заменять какой-либо водород, который находится на проп-2-ен-1-оновой цепочке или на фенильном ядре. Ни один из описанных хальконов не имеет аминогруппу, которую бы несла одна или другая арильная группа.

Статью Michael L. Edwards et al., опубликованную в журнале J. Med. Chem. 1990, т. 33, с. 1948-1954, описывающую хальконы, используемые в качестве антимитотических агентов. В ней представлены и протестированы в опыте *in vitro* на линиях раковых клеток хальконы, у которых фенил, находящийся в положении 3 на проп-2-ен-1-оновой цепи, замещен либо (i) в положении 4 группой NHC(O)CH₃, C(CH₃)₃, SCH₃, S(O)CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NO₂, F, CN, OCH(CH₃)₂, Br, CF₃, N-морфолино, NH-бутил, О-бутил, NHC(O)OCH₃, N(C₂H₅)₂, либо (ii) в положении 3 группой NHC(O)CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NO₂. Ни один из хальконов не имеет на одном из арильных циклов никакую другую группу кроме аминогруппы.

Статью Sylvie Ducki et al., опубликованную в журнале Bioorg. Med. Chem. Letters 1988, т. 8, с. 1051-1056, описывающую хальконы, которые имеют антимитотическую активность. Исследование было проведено на основании работ Michael L. Edwards et al., цитированных выше. Авторы выяснили, что замена заместителя 4-N,N-диметиламино на заместители 4-метокси и 3-гидрокси значительно улучшают антимитотическую активность, в частности в отношении клеток K562.

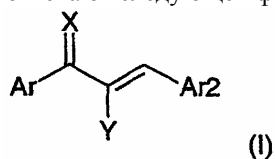
Неожиданно было обнаружено, что соединения, имеющие звено 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она, в котором фенил в положении 3 замещен двумя разными группами, по меньшей мере одна из которых является амином или предшественником амина, имеют значительную активность, выраженную в ингибировании полимеризации тубулина.

Кроме того, эти соединения вызывают значительный некроз *in vivo*, что является очень благоприятным фактом, способствующим дальнейшему развитию эффективных лекарственных средств для лечения раковых заболеваний.

Кроме того, было обнаружено, что соединения согласно изобретению вызывают некроз опухолей минуты спустя после введения тестируемого соединения и что ядро опухоли полностью разрушается менее чем за один день без видимого воздействия на здоровые соседние клетки. Эти соединения могут быть пригодными для лечения пациентов, страдающих неоперабельными опухолями, т.е. в случаях, когда удаление опухоли сопряжено со значительным риском (i) для жизни пациента в результате операции или (ii) с возможными последствиями такой операции в отношении качества жизни пациента (переход на инвалидность).

Наконец, соединения согласно изобретению быстро метаболизируются в организме, что исключает продолжительность их воздействия на организм.

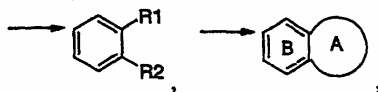
Соединения согласно изобретению отвечают следующей формуле:



в которой

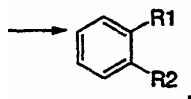
а) Y выбирают из группы, состоящей из атома галогена, линейного алкила C₁-C₇, разветвленного алкила C₁-C₇, замещенного линейного алкила C₁-C₇, замещенного разветвленного алкила C₁-C₇, циклоалкила, замещенного циклоалкила, NH₂, NH(R₄), N(R₄)₂, аралкила, замещенного аралкила, COOH, COO(R₄), CONH₂, CONH(R₄), CON(R₄)₂, CN, в которой R₄ обозначает алкил или циклоалкил C₁-C₇, возможно замещенный, и если имеются два заместителя R₄, то они могут быть соединены между собой с образованием цикла;

б) Ar₂ выбирают из группы, состоящей из

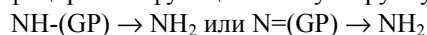


в которой

1) если Ar₂ обозначает группу



то один из R₁, R₂ выбран из группы, состоящей из NH₂, NH₂.HZ, NHC(O)-аминокислоты, NH-(GP); N=(GP); в которой аминокислота предпочтительно является серином; GP является метаболизируемым заместителем, позволяющим модифицировать функциональную группу



и HZ является минеральной или органической кислотой;

а другой из R₁, R₂ выбран из группы, состоящей из CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, SCH₃, NH(R₅), N(R₅)₂, N(R₅)(GP), N(R₅)C(O)-аминокислоты, в которой R₅ обозначает алкил C₁-C₂, и если присутствуют два R₅, то они могут быть соединены между собой с образованием цикла;

2) когда Ar₂ обозначает группу



то цикл A является 5- или 6-членным гетероциклом, конденсированным с бензольным циклом B, причем гетероцикл A является ароматическим или не ароматическим, содержащим 1 или 2 гетероатома, по меньшей мере один из которых является атомом азота, непосредственно соединенным с циклом B и несущим боковую цепочку R₈, которая выбрана из группы, состоящей из H, (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкила-ОН, (C₁-C₃)алкил-O(C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкила-NH₂, (C₁-C₃)алкила-NH(R₇), (C₁-C₃)алкила-N(R₇)₂,

—(C₁-C₂)alkyl-N(R₉), где R₉ выбран из H, (C₁-C₃)алкила; и в которой R₇ обозначает независимо группу (C₁-C₃)алкил или (C₃-C₇)циклоалкил, или же, если присутствуют два R₇, то они соединены между собой с образованием 5-членного гетероцикла;

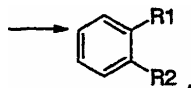
в) X выбран из группы, состоящей из O, NOH, NO(R₃), в котором R₃ выбран из группы, состоящей из H, линейного алкила C₁-C₇, разветвленного алкила C₁-C₇, циклоалкила, линейного галогенсодержащего алкила C₁-C₇, разветвленного галогенсодержащего алкила C₁-C₇, замещенного циклоалкила, галогенсодержащего циклоалкила; аралкила, замещенного аралкила; и

г) Ar выбран из группы, состоящей из 2,5-диметоксифенила, 2,3,4-триметоксифенила, 3,4,5-триметоксифенила, 2,3,5-триметоксифенила, 2,4,5-триметоксифенила, 2,3,4,5-тетраметоксифенила, 3-метокси-4,5-метилendiокси, 3-метокси-4,5-этилендиокси, 2-метокси-4,5-метилendiокси, 2-метокси-4,5-этилендиокси, 2-метокси-3,4-метилendiокси, 2-метокси-3,4-этилендиокси.

Предпочтительно X обозначает атом кислорода.

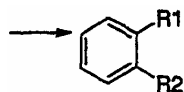
Арил Ar предпочтительно обозначает 3,4,5-триметоксифенил или 3-метокси-4,5-метилendiоксил.

Группу Y предпочтительно выбирают из группы, состоящей из Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃. Первое предпочтительное соединение согласно изобретению имеет заместитель Ar₂, предпочтительно обозначающий группу



в которой R1 и R2 выбраны из группы комбинаций (R1, R2), состоящей соответственно из (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), (NH₂, N(R5)₂), (N(R5)₂, OCH₃), (N(R5)₂, OC₂H₅), (N(R5)₂, NH₂), (OCH₃, NH₂), (OC₂H₅, NH₂).

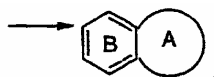
Более предпочтительное соединение согласно изобретению имеет заместитель Ar2, обозначающий группу



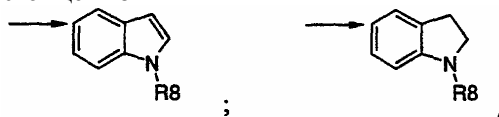
в которой один из R1, R2 обозначает NHC(O)-аминокислоту, и тем, что аминокислота выбрана из природных аминокислот или аминокислот не природного происхождения. Предпочтительные аминокислоты выбирают из глицина, N-метилпролина, серина, лизина, N-ω-нитроаргинина, и аминокислота находится в форме чистых энантиомеров, в рацемической форме или обогащена одним из энантиомеров.

Соединения согласно изобретению находятся в свободной форме или в форме соли, предпочтительно в форме соли. Предпочтительной формой соли является гидрохлорид.

Второе предпочтительное соединение согласно изобретению имеет предпочтительно заместитель Ar2, обозначающий группу



которая выбрана из группы, состоящей из



в которых R8 предпочтительно обозначает метил, гидроксиметил или 2-диметиламиноэтил.

Предпочтительное соединение согласно изобретению может быть выбрано из следующей группы соединений:

E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
E-3-(4-амино-3-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
гидрохлорид E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(2,5-диметоксифенил)пропенон;
E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-бром-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
E-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
E-2-метил-3-(1-метил-2,3-дигидро-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
E-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон-оксим;
гидрохлорид E-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;

E-2-метил-3-(1-гидроксиметил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
E-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенон;
E-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенон;

хлоргидрат {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид (S)-2,6-диаминогексановой кислоты,

3-(3-[Nω-нитро-L-аргининамидо]-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид 1-метилпиirroлидин-2-карбоновой кислоты,

гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид аминокислоты.

Более предпочтительным продуктом согласно изобретению является гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид (S) 2-амино-3-гидроксипропановой кислоты.

Интересными продуктами согласно изобретению являются также следующие ниже продукты:

E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-хлор-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-бром-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-этил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-пропил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-(1-метилэтил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-этоксифенил)-2-хлор-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-этоксифенил)-2-бром-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-этоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-этоксифенил)-2-этил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-этоксифенил)-2-пропил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
E-3-(3-амино-4-этоксифенил)-2-(1-метилэтил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

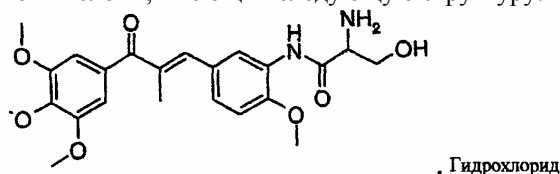
[illegible]

{2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-аминопропановой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-амино-3-фенилпропановой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид пирролидин-2-карбоновой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-амино-3-гидроксипропановой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-амино-3-гидроксипропановой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-амино-3-(1-Н-индол-5-ил)пропановой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-амино-2-метилбутановой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-(N-метиламино)-уксусной кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 2-амино-5-[3-(1-нитрогуанидино)]пентановой кислоты,
 {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенил]фенил}амид 1-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты,
 E-2-метил-3-(1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(2,3-дигидро-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-метил-2,3-дигидро-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-гидроксиметил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-гидроксиэтил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-метоксиметил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-(N,N-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-(N,N-диметиламинопропил)-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-[1-(2-пирролидинэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон.
 Предпочтительные соединения согласно изобретению выбирают из следующих соединений:
 E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
 E-3-(4-амино-3-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
 гидрохлорид E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(2,5-диметоксифенил)пропенон,
 E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-бром-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-метил-2,3-дигидро-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропеноноксим,
 гидрохлорид E-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-гидроксиметил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 E-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон,
 дихлоргидрат {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2,6-диаминогексановой кислоты,
 гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида 2-амино-5-[3-(1-нитрогуанидино)]пентановой кислоты,
 гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида аминуксусной кислоты,
 гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты,
 гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида 1-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты.
 Соединения согласно изобретению могут находиться в свободной форме или в форме соли, если они содержат по меньшей мере один солеобразующий заместитель.

Соединения, содержащие по меньшей мере один солеобразующий заместитель, предпочтительны в форме соли. Заместителем, образующим соль, является например, аминный, алкиламинный, диалкиламинный заместитель, имино-, гуанидино-, гидразино-, имидазолино-, пиридо-, пиримидо-, пиридазино-заместитель.

Предпочтительной формой соли является гидрохлорид.

Предпочтительным соединением в форме соли, который имеет наиболее интересные свойства, является гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты, имеющий следующую структуру:



Соединения согласно изобретению могут быть использованы для приготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения патологических состояний, в частности рака.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, в сочетании с фармацевтически приемлемым эксципиентом, выбранным в зависимости от вида введения.

Фармацевтическая композиция может находиться в твердой или жидкой форме или в форме липосом.

Из твердых композиций можно назвать порошки, желатиновые капсулы, таблетки. Из форм для орального введения можно также назвать твердые формы, защищенные от кислой среды желудка. Носителями, используемыми для твердых форм, являются, в частности, минеральные носители, такие как фосфаты, карбонаты, или органические носители, такие как лактоза, целлюлоза, крахмал или полимеры. Жидкие формы представляют собой растворы суспензий или дисперсий. Они содержат в качестве носителя диспергирующий агент: либо воду, либо органический растворитель (этанол, NMP и другие) или смесь поверхностно-активных веществ и растворителей, или комплексобразующих агентов и растворителей.

Из жидких форм предпочтительны те, которые можно вводить в виде инъекций, и поэтому они должны иметь соответствующий состав.

При введении в виде инъекций предпочитают внутривенный, внутривентрикулярный, внутримышечный или подкожный путь введения, однако, предпочтительно внутривенное введение.

Дозы для приема соединений пациентом определяет практикующий врач в зависимости от пути введения и от состояния больного.

Соединения согласно изобретению можно вводить или индивидуально или в комбинации с другими противораковыми средствами. Для составления пригодных комбинаций могут быть использованы следующие агенты: алкилирующие агенты, в частности циклофосфамид, мелфалан, ифосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, преднимустин, кармусти, ломустин, семустин, стептозотоцин, декарбазин, темозоломид, прокарбазин и гексаметилмеламин, производные платины, как, например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин, антибиотические агенты, как, например, блеомицин, митомицин, дактиномицин, антимицротубулиновые агенты, как, например, винбластин, винкристин, виндезин, винорельбин, таксоиды (паклитаксель и доцетаксель), антрациклины, как, например, доксорубин, даунорубин, идарубин, эпирубин, митоксантрон, лозоксантрон, топоизомеразы I и II групп, такие как этопозид, тенипозид, амсакрин, иринотекан, топотекан и томудекс, флуоропиримидины, такие как 5-флуороурацил, UFT, флоксуридин, аналоги цитидина, такие как 5-азациитидин, цитарабин, гемцитабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, аналоги аденозина, такие как пентостатин, цитарабин или фосфат флударабина, метотрексат и фолиновая кислота, ферменты и различные соединения, такие как L-аспарагиназа, гидроксимочевина, транс-ретиноевая кислота, сурамин, дексразоксан, амифостин, герсептин, а также эстрогенные, андрогенные гормоны, противососудистые агенты, такие как производные комбретастина или колхицина и их пролекарства.

Можно также сочетать лечение соединениями согласно изобретению с лечением методом облучения. Эти методы лечения могут проводиться одновременно, раздельно или последовательно. Метод лечения врач выбирает в зависимости от состояния больного, подлежащего лечению.

Соединения согласно изобретению способствуют дезагрегации клеточных скоплений, образующихся из ткани сосудов. В частности, соединения согласно изобретению могут найти первое терапевтическое применение для ингибирования роста раковых клеток и одновременно для ингибирования деструкции имеющихся сосудов. Ингибирование васкуляризации определяют по тесту с откреплением клеток, описанному ниже.

Тест для определения ингибирования васкуляризации

Тест для определения открепления эндотелиальных клеток был проведен для отбора соединений на основе их активности "in vitro". Этот тест характеризуется тем, что эндотелиальные клетки, засеянные в

планшеты, дно которых покрыто связующим агентом, выбранным предпочтительно из желатина, фибронектина или витронектина, после культивирования, разводятся средой, содержащей исследуемое соединение, затем клетки метят флуоресцирующим веществом и клетки, которые открепилась, промывают и флуоресценцию оставшихся клеток подсчитывают на флуориметре.

Суть этого теста состоит в измерении открепления эндотелиальных клеток, выращенных на субстрате на основе связующего, выбранного предпочтительно из фибронектина, витронектина или желатина. Предпочтительно на следующий день после засева клеток на планшете, содержащем, например, 96 лунок, культуральную среду заменяют средой, содержащей исследуемое соединение в отсутствие сыворотки. Готовят 6 таких препаратов с тремя разными концентрациями (0,1, 0,3 и 0,6 мкМ) и готовят 6 контрольных образцов без добавления противососудистого агента. После 2 ч обработки с исследуемым веществом клетки метят кальцеином-АМ (1,6 мкг/мл) в среде культуры, дополненной 0,1% BSA (бычьего сывороточного альбумина). Открепленные клетки удаляют промывкой культуральной жидкостью, содержащей 0,1% бычьего сывороточного альбумина; в каждую лунку добавляли 100 мкл среды.

Флуоресценцию оставшихся клеток подсчитывают на флуориметре. Полученные данные выражают по отношению к контролю (необработанные клетки).

Для оценки открепления эндотелиальных клеток *in vitro* работают следующим образом.

Клетки HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) культивируют в среде ECGM-MV, содержащей 5% эмбриональной бычьей сыворотки, факторы роста (EGF 10 нг/мл, гидрокортизон 1 мкг/мл, 0,4% ростовой добавки с гепарином) и антибиотики (50 нг/мл амфотерицина, 50 мкг/мл гентамицина). Для осуществления теста на открепление, клетки HDMEC засевают из расчета 5000 клеток на 96-луночные планшеты с прозрачным дном (Costar), предварительно покрытые фибронектином (10 мкг/мл) или витронектином (1 мкг/мл) или желатином.

Спустя 24 ч культуральную среду заменяют средой ECGM-MV 0,1% BSA, содержащей указанные продукты. Исследуемыми концентрациями каждого продукта были 0,1-0,3 и 1 мкМ. После 2 ч обработки клетки метили в течение 1 ч с помощью кальцеина (1,6 мкг/мл, Molecular Probes) в среде ECGM-MV 0,1% BSA. Открепленные клетки отделяли путем промывки средой ECGM-MV 0,1% BSA; в каждую лунку добавляли 100 мкл среды. Флуоресценцию клеток, оставшихся связанными с субстратом лунок, определяли с помощью флуориметра Spectrafluor Plus (Tecan, инициация при 485 нм, излучение при 535 нм). Получали средний результат из шести разных образцов и выражали в виде процента от контроля (необработанные клетки).

Эффект открепления клеток выше или равный 15% рассматривался как значительный.

Продукт согласно изобретению может быть пригоден для ингибирования полимеризации тубулина в тесте *in vitro*.

Оценка ингибирования полимеризации тубулина

Тубулин выделяли из головного мозга свиньи согласно опубликованным методам (Shelanski et al. 1973, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768. Weingarten et al., 1975, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 1858-1862). Кратко, метод заключается в том, что головной мозг измельчают и центрифугируют в экстрагирующем буфере. Тубулин, находящийся во всплывшей части экстракта, подвергают двум последовательным циклам полимеризации при 37°C и деполимеризации при 4°C перед его выделением из MAPs (Microtubule Associated Proteins) путем хроматографии на колонке фосфоцеллюлозы P11 (Whatmann). Таким образом выделенный тубулин имеет чистоту более 95%.

Его сохраняют в буфере, называемом RB/2 с 30% глицерина, состав которого следующий: 50 mM MES-NaOH [2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота], pH 6,8; 0, 25 mM MgCl₂; 0,5 mM EGTA; глицерин 30% (об.), 0,2 mM GTP (гуанозин-5'-трифосфата).

За полимеризацией тубулина в микротрубочках следят по методу нефелометрии следующим образом. Концентрацию тубулина в буфере RB/2 30% глицерина доводят до 10 мкМ (1 мг/мл) и добавляют в буфер 1 mM GTP и 6 mM MgCl₂. Полимеризацию инициируют повышением температуры от 6 до 37°C в емкости с оптическим окном 1 см, помещенном в спектрофотометр марки UVIKON 931 (Kontron), снабженный термостатированным держателем емкости. Увеличение мутности раствора происходит при 350 нм.

Продукты растворяют до концентрации 10 mM в ДМСО и вводят с разными концентрациями (0,5-10 мкМ) в раствор тубулина перед полимеризацией. Показатель CI 50 определяют как концентрацию продукта, которая ингибирует на 50% скорость полимеризации. Продукт считается очень активным, если его показатель CI 50 ниже или равен 3 мкМ.

Оценка ингибирования пролиферации клеток HeLa

Пролиферацию клеток HeLa определяют введением [¹⁴C]-тимидина следующим образом. Клетки HeLa (опухолевые эпителиальные клетки человека) культивируют в среде DMEM (Gibco), содержащей 10% околоплодной телячьей сыворотки и антибиотики (1% пенициллина, 1% стрептомицина). Для проведения теста на пролиферацию засевают 96-луночные микропланшеты цитостар (Aniersham) из расчета 5000 клеток на лунку. Затем вводят [¹⁴C]-тимидин (0,1 мкCi/лунка) и исследуемые соединения. Используют разные концентрации соединений до 10 мкМ; концентрация диметилсульфоксида (используемого как растворитель соединений) в среде не превышает 0,5%. Спустя 48 ч после инкубирования при 37°C

измеряют наведенную в клетках радиоактивность путем подсчета планшета в счетчике TRI-LUX (Wallac). Показатель CI 50 определяют как концентрацию соединения, при которой уменьшается на 50% радиоактивность по сравнению с необработанным контролем. Продукт, у которого показатель CI 50 ниже 1 мкМ, считается цитотоксичным.

Оценка эффекта открепления эндотелиальных клеток HDMEC

Для оценки открепления эндотелиальных клеток в тесте *in vitro* работают следующим образом.

Клетки HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) культивируют в среде ECGM-MV, которая содержит 5% околоплодной телячьей сыворотки, факторы роста (10 нг/мл EGF, 1 мкг/мл гидрокортизона, 0,4% ростовой добавки с гепарином) и антибиотики (50 нг/мл амфотерцина, 50 мкг/мл гентамицина). Для проведения теста на открепление, клетки HDMEC засевают из расчета 5000 клеток в 96-луночных планшетах с прозрачным дном (Costar), предварительно покрытые фибронектином (10 мкг/мл), или витронектином (1 мкг/мл), или желатином. Спустя 24 ч культуральную среду заменяют на среду ECGM-MV 0,1% BSA, содержащую исследуемые вещества. Каждый продукт исследовался с концентрациями 0,1-0,3 и 1 мкМ. После 2 ч обработки клетки метили в течение часа с помощью кальцеина (1,6 мкг/мл, Molecular Probes) в среде ECGM-MV 0,1% BSA. Открепившиеся клетки удаляли промывкой средой ECGM-MV 0,1% BSA; в каждую лунку добавляли 100 мкг среды. Флуоресценцию клеток, которые оставались связанными с субстратом лунок, подсчитывали на флуориметре марки Spectrafluor Plus (Tecan, инициация при 485 нм, излучение при 535 нм). Полученные данные являются средним значением из шести разных образцов и выражены в процентах от контроля (необработанные клетки).

Эффект открепления клеток, превышающий или равный 15% считается значительным.

Оценка некроза опухоли в тесте *in vivo*

Мышей выращивали либо в питомнике IFFA-CREDO (область Oncins, 69210 L'Arbresle, France) из породы, полученной в лабораториях Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA, либо в питомнике Charles River France (76410 St Aubin les Elbeuf, France), из породы, полученной Charles River, USA. Вес мышей в начале опыта составлял выше 18 г. Они имели свободный доступ к корму (UAR reference 113, Villemoisson, 91160 Epinau sur Orge, France) и к воде.

Используемые опухоли трансплантируют в настоящее время в наших лабораториях.

Все эти опухоли находятся в банке Frederick Cancer Research Facility (Frederick, MD, USA), в банке депонированных опухолей Национального Института Рака (NCI), или в коллекции American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA).

Методики трансплантации опухоли, химиотерапия и анализ данных подробно изложены Corbett et al., 1982a; Corbett et al., 1982b.

Если описывать кратко, животных, подходящих для исследования, собирали вместе и им имплантировали с двух сторон опухоли в день 0.

Рост опухолей происходил свободно до желаемого размера. Затем мышам вводилась внутривенная инъекция раствора исследуемого соединения.

Отбор проб опухолей осуществлялся обычно (но не обязательно) спустя 24 ч после обработки.

Мышей умерщвляли путем смещения черепа. Имплантированные опухоли вместе с покрывающей их кожей, а также близлежащие ткани извлекали и помещали на хранение в 10%-ый (об) формальдегид (Carlo Erba, Val de Reuil, France).

Образцы обрабатывали, сортировали, окрашивали гематоксилином, эозином и желтым шафраном, затем исследовали под микроскопом. Некроз опухоли (некроз плюс минус перерождение) определяли с помощью микроскопа, используя следующую шкалу значений от 0 до 5:

- 0 - отсутствие некроза
- 1 - минимальный, менее 5%
- 2 - незначительный, 5-25%
- 3 - умеренный, 25-50%
- 4 - ярко выраженный, 50-75%
- 5 - значительный, выше 75%

Значения, оценивающие некроз опухоли спустя 24 ч после введения исследуемого вещества, соответствуют именно некрозу, вызванному введенным веществом, его можно четко отличить от любого другого некроза, появившегося при эксперименте.

Некроз, связанный с экспериментом, оценивают на необработанном контрольном образце.

Модель опухоли представляет собой аденокарциному мыши C51. Эта опухоль толстой кишки является аденомой слизистой толстой кишки стадии III. Она поддерживалась путем последовательных подкожных пассажей самкам мышей породы BALB/c в течение всех 18 дней. Эксперименты проводились на самках мышей породы BALB/c.

Результаты

В описанных выше условиях были получены следующие результаты согласно указанным ниже примерам:

Пример 1: доза 24,5 мг/кг/инъекция - некроз степени 5;

пример 2: доза 50 мг/кг/инъекция - некроз степени 5.

Ссылки

Corbett T.H., Leopold W.R., Dykes D.J., Roberts B.J., Griswold D.P., Jr. and Schabel, F.M., Jr., Toxicity and anticancer activity of a new triazine antifolate (NSC 127755). *Cancer Res.*, 1982a, 42, 1707-1715.

Corbett T.H., Roberts, B.J., Trader M.W., Laster W.R., Jr., Griswold D.P., Jr. and Schabel F.M., Jr., Response of transplantable tumors of mice to anthracenedione derivatives alone and in combination with clinically useful agents. *Cancer Treat. Rep.*, 1982b, 66, 1187-1200.

Обозначения

"Галоген" обозначает элемент, выбранный из F, Cl, Br, I.

"Линейный алкил C₁-C₇" обозначает заместитель, выбранный из метила, этила, н-пропила, н-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила.

"Разветвленный алкил C₁-C₇" обозначает заместитель, выбранный из 1-метилэтила, 1-метилпропила, 2-метилпропила, 1,1-диметилэтила, 1-метилбутила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 1,1-диметилпропила, 1,2-диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 1-метилпентила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 4-метилпентила, 1,1-диметилбутила, 1,2-диметилбутила, 1,3-диметилбутила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила, 3,3-диметилбутила, 1,1,2-триметилпропила, 1,2,2-триметилпропила, 1-этил-1-метилпропила, 1-этил-2-метилпропила, 1-этилбутила, 2-этилбутила, 1-метилгексила, 2-метилгексила, 3-метилгексила, 4-метилгексила, 5-метилгексила, 1,1-диметилпентила, 1,2-диметилпентила, 1,3-диметилпентила, 1,4-диметилпентила, 2,2-диметилпентила, 2,3-диметилпентила, 2,4-диметилпентила, 3,3-диметилпентила, 3,4-диметилпентила, 4,4-диметилпентила, 1,1,2-триметилбутила, 1,1,3-триметилбутила, 1,2,2-триметилбутила, 1,2,3-триметилбутила, 1,3,3-триметилбутила, 2,2,3-триметилбутила, 2,3,3-триметилбутила, 1,1,2,2-тетраметилпропила, 1-этилпентила, 2-этилпентила, 3-этилпентила, 1-этил-1-метилбутила, 1-этил-2-метилбутила, 1-этил-3-метилбутила, 2-этил-1-метилбутила, 2-этил-2-метилбутила, 2-этил-3-метилбутила, 1-пропилбутила, 1-(1-метилэтил)-бутила, 1-(1-метилэтил)-2-метилпропила.

"Циклоалкил" может быть заместителем, выбранным из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, бицикло[2.2.1]гептила.

"Арил" может быть заместителем, выбранным из фенила, нафтила, пиридила, хинолила, изохинолила, пиримидила, пиперазина, триазила, карбазолила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензоксазолила, триазолила, тетразолила, бензотриазолила, тиенила, фурила, пиролила, бензотиенила, бензофурила, индолила.

"Аралкил" обозначает алкильный заместитель, который сам замещен арильной группой, указанной ниже. Примером аралкильного заместителя является группа бензил.

Термин "замещенный", который употреблен, в частности, в выражениях "замещенный линейный алкил C₁-C₇", "замещенный разветвленный алкил C₁-C₇", "замещенный циклоалкил", "замещенный аралкил", относится только к заместителю, отличающемуся от H, и который может быть выбран из алкила, F, Cl, Br, I, N(R₇, R₈), N(O)(R₇, R₈), NO, NO₂, O(R₇), S(R₇), SO(R₇), SO₂(R₇), OSO₂(R₇), PO₃(R₇), OPO₃(R₇), CO(R₇), COO-(R₇), CONH-(R₇), CON(R₇, R₈), CN, C=C-(R₇), N=C-(R₉), арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила, в которых R₇, R₈ выбирают независимо друг от друга из группы, состоящей из H, алкила, алкилена, арила, гетероарила, аралкила, C(O)-(R₇), C(S)-(R₇), алкила-O(R₇), алкила-S(R₇), алкила-N(R₇, R₈), и в которых, если R₇, R₈ присутствуют одновременно, то они могут быть связаны между собой с образованием цикла, R₉ выбирают из группы, состоящей из алкила, алкилена, арила, гетероарила, аралкила, алкила-O(R₇), алкила-S(R₇), алкила-N(R₇, R₈); а также ко всем другим пригодным заместителям, известным специалисту на дату подачи заявки.

Термин "аминированная кислота" включает аминокислоты, природные и синтезированные, в форме чистых энантиомеров или их смеси.

Термин "аминокислота" или "аминокислота" является синонимами термина "аминированная кислота".

"Метаболизируемый заместитель" включает все заместители, имеющие по меньшей мере одну функциональную группу, расщепляемую в результате метаболизма в живом организме. Примерами расщепляемых функциональных групп являются амидные, имидные, иминные, сложно эфирные, лактоновые, лактамные, ацетальные, полуацетальные, карбонатные, карбаматные, мочевиные группы.

"Органическая кислота" обозначает органические молекулы, содержащие по меньшей мере одну функциональную группу, являющуюся донором протонов, например группу COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, и, возможно, OH, если эта функциональная группа непосредственно связана с ароматическим или гетероароматическим циклом.

"Минеральная кислота" обозначает минеральные продукты, являющиеся донорами протонов (H⁺), например HCl, HBr, HI, HIO₄, H₂S, H₂SO₄, H₃PO₂, H₃PO₃, HNO₃; или вещества, выделяющие минеральные

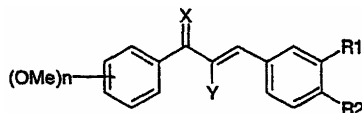
кислоты в результате реакции, например AlCl_3 , AlBr_3 , SnCl_4 , SiCl_4 , TiCl_4 , FeCl_3 , RuCl_3 , которые вступают в реакцию в среде протонного растворителя, такого как вода, по схеме



где a , b , n являются стехиометрическими коэффициентами, целыми или реальными, M обозначает металл, выбранный из указанных выше в качестве примера, Z обозначает галоген.

В дальнейшем описании продукты, отвечающие формуле (I), представлены общей формулой (I), в которой Ar заменен фенилом, замещенным n группами метокси, причем n имеет значение 2, 3 или 4, а положение метоксигрупп на фениле такое, как было указано выше.

Хальконы общей формулы (I)



в которой X обозначает атом кислорода, Y отличается от атома галогена, а n , R_1 и R_2 определены, как описано выше, при условии, что R_1 или R_2 обозначает аминорадикал, получают реакцией сочетания ароматического кетона общей формулы (II), в которой Y отличается от атома галогена, с ароматическим альдегидом общей формулы (III) в условиях, описанных в журнале J. Med. Chem., 1990, 33, 1948.

После этой реакции сочетания проводят восстановление нитрогруппы до аминогруппы по схеме (I)

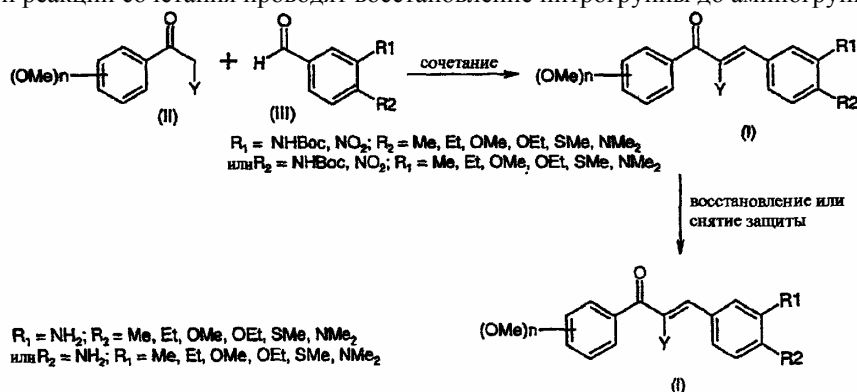


Схема (1)

Обычно работают в аппарате типа Soxhlet с рефлюксом спирта, например этанола, в присутствии пиперидина, уксусной кислоты и молекулярного сита.

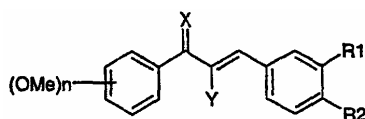
Реакция сочетания между кетоном формулы (II) и альдегидом формулы (III) может быть также осуществлена в случае, когда в радикале R_1 или R_2 нитрорадикал заменен на аминорадикал. Кроме того, реакция сочетания может быть также осуществлена с радикалом R_1 или R_2 , обозначающим какую-либо защищенную форму ароматического амина, такую как, например, трет-бутилоксикарбониламино (NHBOc).

Отщепление защитной группы ароматического амина может быть осуществлено в условиях, описанных в Protective Groups in Organic Chemistry (издатель Wiley). В частном случае восстановления нитрорадикала до аминорадикала, можно применить методы каталитического восстановления, как, например, водородом в присутствии катализатора, такого как 3%-ный палладий на угле, или химического восстановления, как, например, железом в присутствии хлористо-водородной кислоты или хлоридом олова (II).

Ароматические альдегиды формулы (III) являются либо коммерческими продуктами, либо описаны ранее в литературе.

Ароматические кетоны формулы (II) описаны в литературе, и их получают обычно из соответствующих ароматических альдегидов, находящихся в продаже. Если Y обозначает алкил или аралкил, возможно замещенный, то преимущественно подвергают альдегид взаимодействию с соответственно выбранным металлоорганическим соединением, и затем окисляют полученный бензиловый спирт в условиях, описанных в J. Med. Chem., 1990, 33, 1948. Если Y обозначает карбоксирадикал, карбоксилатный или карбоксамидный радикал, то преимущественно реакцию осуществляют между альдегидом и диазоацетатом в условиях, описанных в Synlett, 1996, 369.

Хальконы общей формулы (I)



в которой X обозначает атом кислорода, Y обозначает атом галогена, предпочтительно атом брома или хлора, и n , R_1 и R_2 описаны выше, при условии, что радикал R_1 или R_2 обозначает аминогруппу, могут быть получены путем присоединения галогена, затем дегидрогалогенирования, исходя из халькона, в

котором Y обозначает атом водорода, согласно схеме (II). Особенно предпочтительно проводить последовательные реакции присоединения - элиминирования, когда аминогруппа находится в защищенной форме, такой как нитрогруппа или NHBoc, затем осуществляют восстановление или снимают защиту.

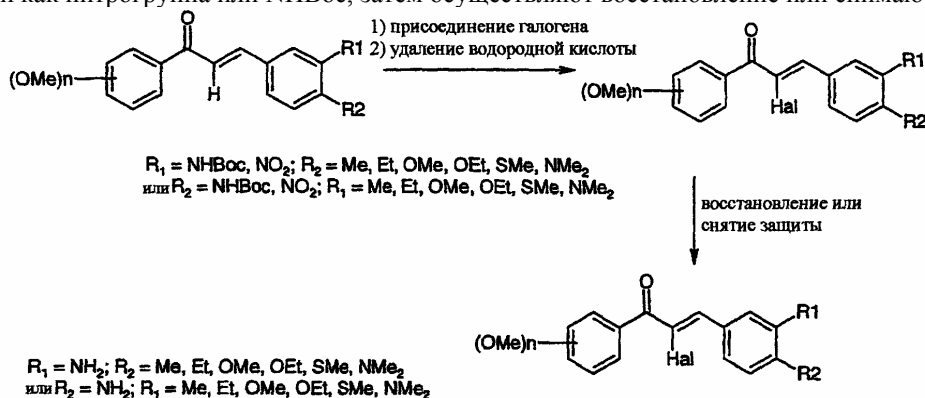
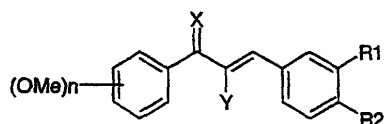


Схема (II)

Присоединение водорода, предпочтительно брома или хлора, осуществляют обычно в растворителе, таком как хлороформ или тетрагидрофуран, при температуре от 0 до 50°C. Дегидрогалогенирование обычно осуществляют в растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии органического или минерального основания, такого как триэтиламин, или гидроксид натрия, или карбонат калия, при температуре между 0°C и температурой кипения с обратным холодильником реакционной среды.

Хальконы общей формулы (I)



в которой X обозначает атом кислорода, Y отличается от атома галогена, n, R1 и R2 имеют указанные выше значения, при условии, что R1 или R2 обозначает аминогруппу, могут быть также получены путем нуклеофильного замещения продукта общей формулы (I), в которой Y обозначает атом галогена, предпочтительно атом брома. В этом случае целесообразно предварительно защитить кетогруппу согласно схеме (III)

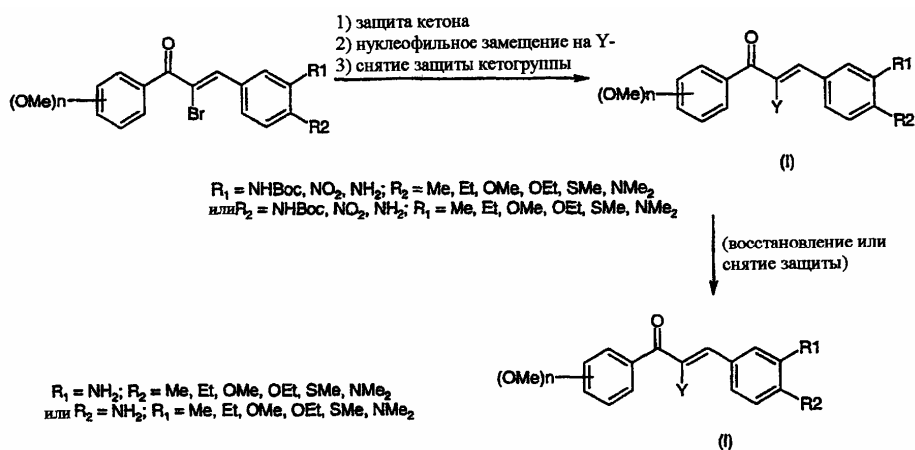
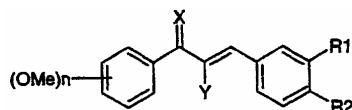


Схема (III)

Хальконы общей формулы (I)



в которой X обозначает атом кислорода, Y обозначает замещенный метил и n, R1 и R2 имеют указанные выше значения, при условии, что R1 или R2 обозначает аминорадикал, могут быть также получены путем нуклеофильного замещения продукта общей формулы (I), в которой Y обозначает радикал бромметил, в условиях, описанных в J. Org. Chem., 1967, 3830, согласно общей схеме (IV)

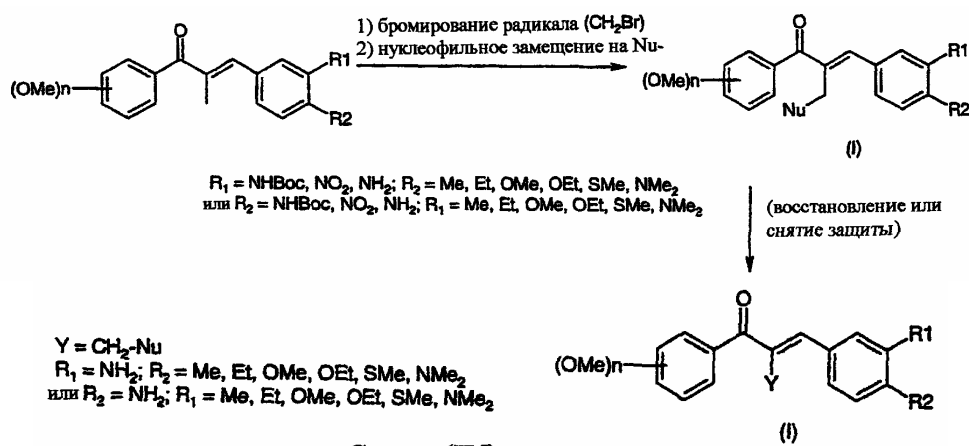
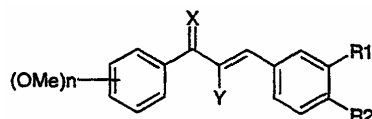


Схема (IV)

Схемы (III) и (IV) иллюстрируют, но не ограничивают, возможности модификации заместителей Y на полученном хальконе, возможны другие методы, известные специалисту, которые могут быть использованы для модификации указанного заместителя Y.

Хальконы общей формулы (I)



в которой X обозначает радикал N-OR_3 , Y, n, R1 и R2 имеют указанное выше значение, при условии, что R1 или R2 обозначает аминогруппу, могут быть получены путем взаимодействия гидросиламина с продуктом общей формулы (I), в которой X обозначает атом кислорода, согласно схеме (V)

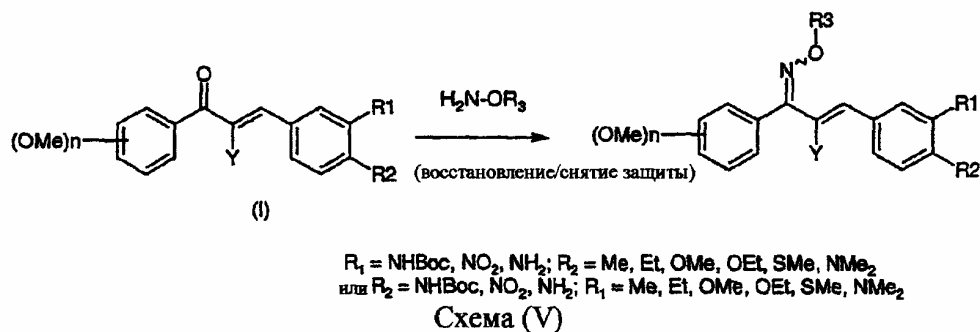
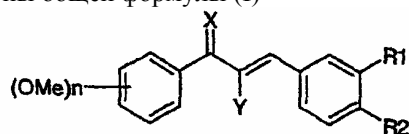


Схема (V)

Настоящее изобретение относится также к пролекарствам, в частности к водорастворимым пролекарствам, представляющим хальконы общей формулы (I)

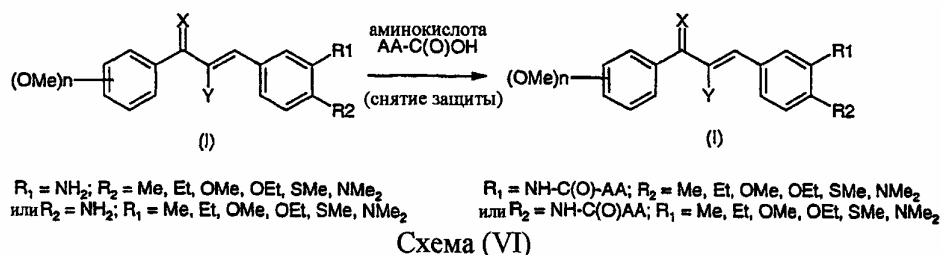


в которой X обозначает атом кислорода или радикал N-OR_3 и Y, n, R1 и R2 имеют указанное выше значение, при условии, что R1 или R2 обозначает расщепляемое производное аминокислоты.

Под расщепляемым производным аминокислоты подразумевают, в частности, производные аминокислот, которые могут быть получены путем сочетания пептидного типа между

i) продуктом общей формулы (I), в которой X обозначает атом кислорода или радикал N-OR_3 , в которой Y, n, R1 и R2 имеют указанное выше значение, при условии, что R1 или R2 обозначает аминокислоту,

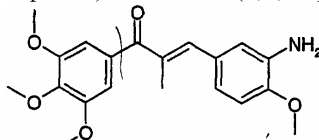
ii) и аминокислотой, природной или модифицированной, возможно, в защищенной форме, за исключением ее карбоксильной группы, в соответствии со схемой (VI), причем если аминокислота частично защищена, то после сочетания следует стадия снятия защиты



Реакцию сочетания пептидного типа осуществляют в традиционных условиях, в органическом растворителе, таком как дихлорметан, в частности, и в присутствии агента сочетания и/или активации, неограничивающим примером которых является смесь EDCI/HOBT.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

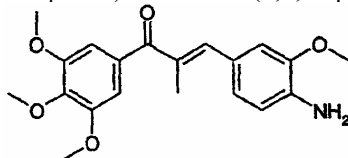
Пример 1. Е-3-(3-Амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон.



Стадия 1. В трехгорлую колбу объемом 25 мл, над которой установлен аппарат Soxhlet, наполненный молекулярным ситом 3Å, последовательно загружают 2,24 г 1-(3,4,5-триметоксифенил)пропанона (который может быть приготовлен согласно методу, описанному в Biorg. Med. Chem. 1998, 8(9), 1051), 1,85 г 3-нитро-4-метоксibenзальдегида, 2 мл пиперидина и 1 мл уксусной кислоты в 20 мл этанола. Среду нагревают с обратным холодильником в течение 48 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем обрабатывают 100 мл этилацетата, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью циклогексана и этилацетата (80/20 об.). Получают 2 г Е-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, содержащего около 5% изомера Z, в виде твердого продукта желтого цвета с температурой плавления между 45 и 50°C.

Стадия 2. В трехгорлой колбе объемом 50 мл суспендируют 485 мг Е-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, полученного на предыдущей стадии, в 20 мл этанола и 2,5 мл воды. При кипячении с обратным холодильником затем добавляют 0,25 мл 37%-ной хлористоводородной кислоты и порциями вводят 2,09 г железных стружек. Кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, затем смесь охлаждают. После добавления 2 г карбоната калия отфильтровывают нерастворимые вещества и промывают 3 раза с помощью 25 мл этанола. После концентрирования фильтратов при пониженном давлении остаток поглощают 50 мл воды и экстрагируют трижды с помощью 50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток оранжевого цвета очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью циклогексана и этилацетата (70/30 об.). Получают 0,35 г чистого Е-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в форме порошка бледно-желтого цвета со следующими характеристиками: температура плавления (Кофлер) = 142°C, элементный анализ: % С = 67,26; % Н = 6,68; % N = 3,97.

Пример 2. Е-3-(4-Амино-3-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон.

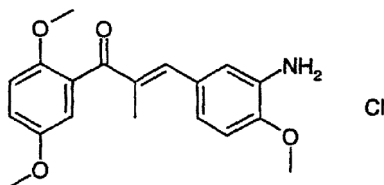


Стадия 1. Работают как описано в примере 1, стадия 1, но используя 2,24 г 1-(3,4,5-триметоксифенил)пропанона и 1,81 г 4-нитро-3-метоксibenзальдегида в 75 мл этанола, содержащего 2 мл пиперидина и 1 мл уксусной кислоты, нагревают с обратным холодильником в течение 96 ч, очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью циклогексана и этилацетата (80/20 об.) и получают 0,7 г Е-3-(4-нитро-3-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, не содержащего изомер Z, в виде высоковязкого желтого масла.

Стадия 2. Работают как описано в примере 1, стадия 2, но используя 700 мг 3-(4-нитро-3-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона и 3,09 г железных стружек, очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (70/30 об.) и получают 0,55 г чистого Е-3-(4-амино-3-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в форме порошка бледно-желтого цвета, имеющего следующие характеристики:

температура плавления (Кофлер) = 140°C, элементный анализ: % С = 67,27; % Н = 6,68; % N = 3,93.

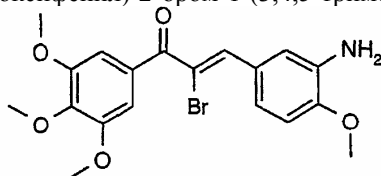
Пример 3. Гидрохлорид Е-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(2,5-диметоксифенил)пропенона.



Стадия 1. Работают как на стадии 1 примера 1, но используя 3,8 г 1-(2,5-диметоксифенил)пропанона и 3,7 г 3-нитро-4-метоксибензальдегида в 75 мг этанола, содержащего 4 мл пиперидина и 2 мл уксусной кислоты, кипятят с обратным холодильником в течение 96 ч, очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (80/20 об.) с последующей перекристаллизацией из изопропилацетата, и получают 0,3 г E-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-2-метил-1-(2,5-диметоксифенил)пропенона, не содержащего изомер Z, в форме кристаллов желтого цвета, плавящихся при 140°C.

Стадия 2. Работают как на стадии 2 примера 1, но используя 280 мг 3-(3-нитро-4-метоксифенил)-2-метил-1-(2,5-диметоксифенил)пропенона и 1,03 г железных стружек после очистки соединения в форме гидрохлорида и перекристаллизации его из смеси этанола с диэтилоксидом, получают 0,25 г чистого гидрохлорида E-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(2,5-диметоксифенил)пропенона в форме кристаллов бледно-желтого цвета, имеющих следующие характеристики: температура плавления (Кофлер) = 178°C, элементный анализ: % C = 62,47; % H = 6,01; % N = 3,77, Cl = 9,14.

Пример 4. E-3-(3-Амино-4-метоксифенил)-2-бром-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон.



Стадия 1. Работают как на стадии 1 примера 1, но используя 3,8 г 3,4,5-триметоксиацетофенона и 3,44 г 3-нитро-4-метоксибензальдегида в 95 мг этанола, содержащего 2,37 мл гидроксида натрия, в течение ночи при комнатной температуре, и, после очистки флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) с элюированием смесью циклогексана с этилацетатом (80/20 об.), получают 6,27 г E-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, не содержащего изомера Z, в виде желтого вязкого масла.

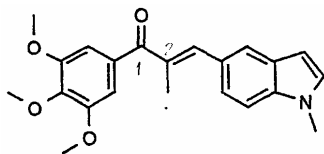
Стадия 2. В трехгорлой колбе объемом 50 мл растворяют 500 мг E-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в 8 мл хлороформа. Прикапывают 40 мкл брома, растворенного в 3 мл хлороформа. Перемешивают 3 ч при температуре окружающей среды и снова добавляют по каплям 40 мкл брома, растворенного в 3 мл хлороформа, и снова перемешивают 3 ч при температуре окружающей среды. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью дихлорметана с циклогексаном (50/50 об.). Получают 554 мг 2,3-дибром-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, имеющего следующую характеристику: масс-спектр (EI/DCI) $M^+ = 533$.

Стадия 3. В трехгорлой колбе объемом 10 мл растворяют 153 мг 2,3-дибром-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в 6 мл дихлорметана, высушенного на молекулярном сите 4Å, затем вводят 81 мкл безводного триэтиламина и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Вводят дополнительно 40 мкл безводного триэтиламина и снова перемешивают в течение 72 ч при температуре окружающей среды. После введения 5 мл дистиллированной воды декантируют органическую фазу, промывают 2 раза с помощью 5 мл воды, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Получают 116 мг E-2-бром-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, содержащего около 10% изомера Z, используемого как таковой на следующей стадии.

Стадия 4. Суспендируют 67,2 мг E-2-бром-3-(3-нитро-4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в 2 мл этанола, затем вводят 167,5 мг хлорида олова (II) и нагревают при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения и разбавления 2 мл воды устанавливают значение pH 8 путем добавления насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют трижды с помощью 5 мл этилацетата. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя дихлорметаном. Получают 34,4 мг E-2-бром-3-(3-амино-4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, не содержащего изомер Z, имеющего следующие характеристики: хроматография на кремнеземной пластине: $R_f = 0,16$ (растворитель дихлорметан).

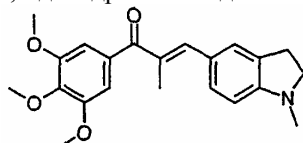
Масс-спектр (EI/DCI) $M^+ = 422$.

Пример 5. E-2-Метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон.



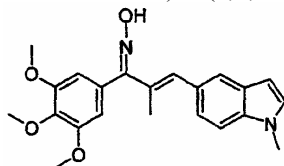
Работают как на стадии 1 примера 1, но используя 4,49 г 1-(3,4,5-триметоксифенил)пропанона и 3,18 г 1-метилиндол-5-карбоксальдегида (который может быть получен согласно Терентьеву и др. J. Gen. Chem. СССР, (1962), 32, 1311), в 100 мл этанола, содержащего 4 мл пиперидина и 2 мл уксусной кислоты, при нагревании с обратным холодильником в течение 48 ч. После очистки флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) с элюированием смесью циклогексана с этилацетатом (80/20 об.) и последующей перекристаллизацией из этанола, получают 2,5 г чистого Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в форме кристаллов бледно-желтого цвета, имеющих следующие характеристики: температура плавления (Кофлер) = 136°C, элементный анализ: % С = 72,52; % Н = 6,45; % N = 3,87.

Пример 6. Е-2-Метил-3-(1-метил-2,3-дигидро-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон.



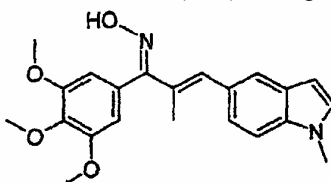
Работают как на стадии 1 примера 1, но используя 4,49 г 1-(3,4,5-триметоксифенил)пропанона и 3,22 г 1-метил-2,3-дигидроиндол-5-карбоксальдегида (который может быть получен согласно Gavineski et coll., Org. Prep. Proced. Int. (1998), 30, 455-60) в 100 мл этанола, содержащего 4 мл пиперидина и 2 мл уксусной кислоты, нагревают с обратным холодильником в течение 48 ч. После очистки флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) с элюированием смесью циклогексана с этилацетатом (70/30 об.) и последующей кристаллизацией в изопропилоксиде получают 1,2 г чистого Е-2-метил-3-(1-метил-2,3-дигидро-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в форме кристаллов бледно-желтого цвета, имеющих следующие характеристики: температура плавления (Кофлер) = 85°C, элементный анализ: % С = 71,91; % Н = 7,04; % N = 3,79.

Пример 7. Е-2-Метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропеноноксим.



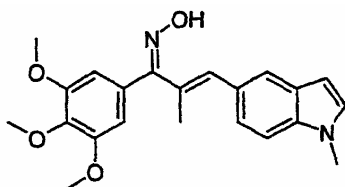
В трехгорлую колбу объемом 25 мг вводят 100 мг Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, полученного в примере 5, 29 мг гидрохлорида гидроксиамина, 0,5 мл пиперидина и 5 мл этанола. Нагревают с обратным холодильником при перемешивании в течение 5 ч, затем продолжают перемешивание при температуре окружающей среды в течение 20 ч. После концентрирования при пониженном давлении реакционную среду обрабатывают 20 мл воды и 25 мл этилацетата. Органическую фазу декантируют, промывают водой и упаривают досуха при пониженном давлении. Очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (80/20 об.), затем перекристаллизацией из этанола и получают 70 мг смеси (60/40) изомеров Z и E Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропеноноксима в форме кристаллов белого цвета, имеющих следующие характеристики: температура плавления (Кофлер) = 150°C, элементный анализ: % С = 68,63; % Н = 6,30; % N = 7,03.

Пример 8. Е-2-Метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон Z-оксим.



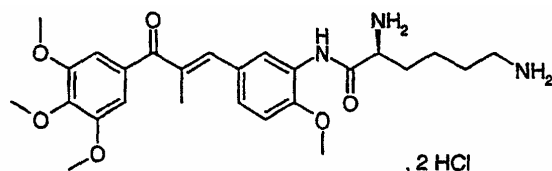
820 мг смеси 60/40 изомеров Z и E Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропеноноксима, полученного в примере 1, разделяют на хиральной колонке типа WHELK 01 S, 10 мкм, содержащей 700 г хиральной стационарной фазы, элюируя смесью n-гептана, этанола и дихлорметана (68/2/30 об.), содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты, со скоростью 100 мл/мин. Выделяя первую элюированную фракцию (время удержания = 22 мин) получают 434 мг Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон Z-оксима.

Пример 9. Е-2-Метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон Е-оксим.



Работают как указано в примере 8, но выделяют вторую элюированную фракцию (время удержания - 28 мин) и получают 328 мг E-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон Е-оксима.

Пример 10. Дихлоргидрат {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2,6-диаминогексановой кислоты.



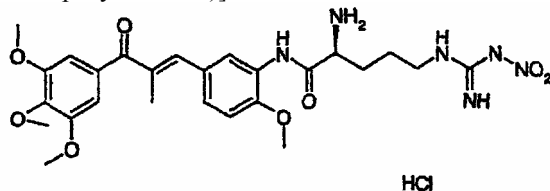
Стадия 1. В колбе емкостью 50 мл растворяют 1 г Boc-Lys(Boc)-ОН.DCHA в 10 мл этилацетата, затем вводят 1,2 экв. (или 2,2 мл) 2М водного раствора серной кислоты. Образуются две прозрачные фазы. Органическую фазу отставляют в сторону. Вводят 5 мл холодной дистиллированной воды в водную фазу, затем ее экстрагируют дважды 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяют и промывают два раза с помощью 10 мл дистиллированной воды, затем сушат над сульфатом магния и выпаривают растворитель в ротационном испарителе (температура бани менее 40°C). Бесцветное масло сушат в вакууме и таким образом получают 0,47 г Boc-Lys(Boc)-ОН.

Стадия 2. В трехгорлую колбу емкостью 50 мл, снабженную термометром и счетчиком пузырьков, помещают Boc-Lys(Boc)-ОН (458 мг, 1,319 ммоль) полученной на стадии 1, растворенной в 7 мл этилацетата. Бесцветный раствор охлаждают до 6°C (баня из льда и воды), затем вводят N-метилморфолин (146,5 мкл, 1,2 экв.), затем пивалоилхлорид (163 мкл, 1,2 экв.). Полученную суспензию белого цвета выдерживают при 5°C в течение 2 ч 30 мин и затем добавляют 3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон (392,9 мг, 1 экв.), суспендированный в 10 мл этилацетата. Суспензию перемешивают при температуре окружающей среды в течение 72 ч, фильтруют на фриттированном стекле, затем твердый продукт промывают этилацетатом. Фильтрат промывают с помощью 10 мл дистиллированной воды, затем 5 мл 1N водного раствора гидроксида натрия, 10 мл дистиллированной воды и 10 мл насыщенного раствора NaCl. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают растворитель в ротационном испарителе.

Полученную сырую реакционную смесь обрабатывают 5 мл этилацетата и 3 мл абсолютного этанола, затем вводят 1 мл 4,8N раствора этанола в хлористо-водородной кислоте. Полученную смесь нагревают при 49°C до получения целевого продукта, наблюдая за ходом реакции по LC/MS. При охлаждении образуется осадок твердого вещества белого цвета, которое фильтруют на фриттированном стекле и промывают этилацетатом. Получают 299,3 мг твердого порошкообразного продукта белого цвета, имеющего следующие характеристики: LC/MS (колонка 50×4,6 мм, кремнезем Hypersil BDS C18 3 мкм; градиент линейного элюирования 5-90% ацетонитрила, содержащего 0,05% трифторуксусной кислоты, в воде, содержащей также 0,05% трифторуксусной кислоты, составляет 3,5 мин при скорости 1 мл/мин; время удержания = 2,67 мин; SM: 486,3 ([M+H]⁺);

элементный анализ: % C = 52,06; % H = 6,73; % N = 7,02; % Cl = 12,7.

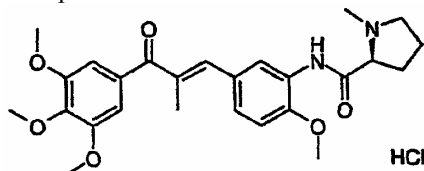
Пример 11. Гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида 2-амино-5-[3-(1-нитрогуанидино)]пентановой кислоты.



Стадия 1. Растворяют 3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон (1 г, 0,279 ммоль) в 150 мл дихлорметана, затем вводят EEDQ (760,1 мг, 1,1 экв.) и Nα-Boc-Nω-нитро-L-аргинин (980,2 мг, 1,1 экв.). Суспензию перемешивают при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Полученный раствор концентрируют в вакууме в ротационном испарителе. Сырую реакционную смесь очищают флеш-хроматографией на силикагеле (кремнезем 60 АС.С 35-70 мкм), элюируя смесью этилацетата с циклогексаном (80/20 об.). Получают 1,5 г {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида 2-(1,1-диметилэтилоксикарбониламино)-5-[3-(1-нитрогуанидино)]пентановой кислоты в виде коричневого масла.

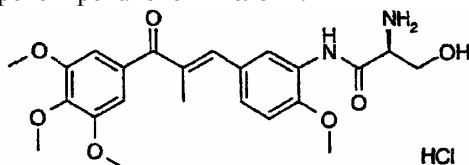
Стадия 2. Полученное масло растворяют в 10 мл этилацетата, затем добавляют 4 мл этанола и 2 мл 4,8N раствора этанола в хлористо-водородной кислоте. Реакционную среду нагревают при 60°C (температура масляной бани) в течение 12 ч. Полученное белое твердое вещество фильтруют на фриттированном стекле, затем промывают этилацетатом и сушат в вакууме. Получают 1,07 г гидрохлорида {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида 2-амино-5-[3-(1-нитрогуанидино)]пентановой кислоты в виде порошка белого цвета, имеющего следующие характеристики: масс-спектр (EI): $m/z = 558$, элементный анализ: % C = 52,84; % H = 6,22; % N = 14,14; % O = 26,80.

Пример 12. Гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида 1-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты.



Растворяют 3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон (450 мг, 1,259 ммоль) в 45 мл диметилформамида, затем добавляют НОВТ (578,3 мг, 3 экв.), НВТУ (1,43 г, 3 экв.), N-метил-L-пролин (487,9 мг, 3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,31 мл, 6 экв.). Среду перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривают в вакууме ($P = 9$ мбар, T бани = 44°C). Сырой остаток поглощают 30 мл дистиллированной воды, затем водную фазу экстрагируют пять раз 60 мл дихлорметана. Органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl, затем сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают в вакууме. Сырую реакцию смесь очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (95/5 об.). 197 мг очищенного продукта растворяют в этилацетате (2 мл), затем добавляют 4,8N раствор этанола в хлористо-водородной кислоте (17 мкл) и перемешивают среду при комнатной температуре в течение 18 ч. После концентрирования растворителя и сушки получают 205 мг гидрохлорида {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида 1-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты, имеющего следующие характеристики: LC/MS (колонка 50×4,6 мм, кремнезем Hypersil BDS C18 3 мкм; градиент линейного элюирования 5-90% ацетонитрила, содержащего 0,05% трифторуксусной кислоты, в воде, содержащей также 0,05% трифторуксусной кислоты, составляет 3,5 мин при скорости 1 мл/мин); время удерживания = 3,03 мин; масс-спектр: 486,32 ($[M+H]^+$).

Пример 13. Гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты.



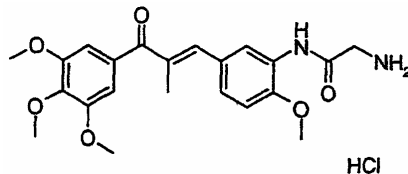
Стадия 1. 3-(3-Амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон (700 мг, 1,96 ммоль) растворяют в 25 мл дихлорметана, затем вводят НОВТ (298 мг, 1,2 экв.), EDCI (422 мг, 1,2 экв.) и N-Вос-L-серин (452 мг, 1,2 экв.). Реакционную среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Вводят 50 мл дихлорметана и 25 мл воды. Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором NaCl, затем сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают в вакууме. Сырую реакцию смесь очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (7/3 об.). Получают 800 мг {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты в виде масла оранжевого цвета, используемого на следующей стадии и имеющего следующие характеристики: масс-спектр (EI): $m/z = 544$.

Стадия 2. {2-Метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид (S)-2-Вос-амино-3-гидроксипропановую кислоту (800 мг) растворяют в 2,5 мл диоксана, затем добавляют по каплям 2,5 мл 4M раствора хлористо-водородной кислоты в диоксане. Реакционную среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 20 ч. После концентрирования растворителя при пониженном давлении остаток обрабатывают 50 мл воды, устанавливают pH 8 путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, затем трижды экстрагируют с 25 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (95/5 об.). Получают 360 мг {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты в виде твердого аморфного вещества бежевого цвета.

240 мг (0,54 ммоль) основания, полученного выше, растворяют в 5 мл диизопропилоксида и 1 мл метанола. Затем добавляют по каплям 0,54 мл 1M раствора хлористо-водородной кислоты в диизопропи-

локсиде и продукт оставляют для кристаллизации в течение 3 ч. После фильтрации с последующей сушкой на воздухе получают 200 мг гидрохлорида {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты в форме кристаллов белого цвета, имеющих следующие характеристики: масс-спектр (EI): $m/z = 494$, элементный анализ: % C = 56,93; % H = 6,58; % N = 5,61; % Cl = 7,12.

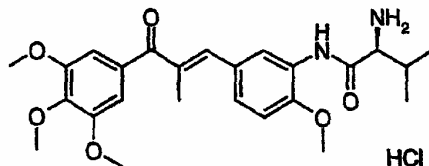
Пример 14. Гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида аминокислоты.



Стадия 1. 3-(3-Амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон (175 мг, 0,5 ммоль) растворяют в 10 мл дихлорметана, затем добавляют НОВТ (75 мг, 1,1 экв.), EDCI (106 мг, 1,1 экв.) и N-Вос-глицин (96 мг, 1,1 экв.). Среду перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Вводят 10 мл дихлорметана и 10 мл воды. Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают в вакууме. Сырую реакцию смесь очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (6/4 об.). Получают 250 мг {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида Вос-аминокислоты в виде воздушной массы бежевого цвета, используемой как таковой на следующей стадии и имеющей следующие характеристики: масс-спектр (EI): $m/z = 514$.

Стадия 2. 250 мг {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида Вос-аминокислоты растворяют в 2 мл диоксана, затем добавляют по каплям 1,1 мл 4М раствора хлористо-водородной кислоты в диоксане. Реакционную среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 20 ч. После концентрирования растворителя при пониженном давлении остаток растворяют в 5 мл диизопропилоксида и 1 мл метанола, затем продукт оставляют для кристаллизации в течение 2 ч. После фильтрации и сушки на воздухе получают 130 мг гидрохлорида {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида аминокислоты в форме кристаллов белого цвета, имеющих следующие характеристики: масс-спектр (EI): $m/z = 450$, элементный анализ: % C = 58,03; % H = 6,17; % N = 6,11; % Cl = 8,29.

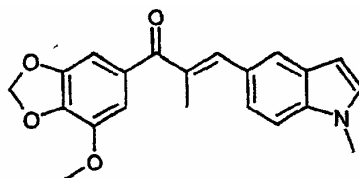
Пример 15. Гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-амино-3-метилбутановой кислоты.



Стадия 1. 3-(3-Амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон (176 мг, 0,5 ммоль) растворяют в 10 мл дихлорметана, затем добавляют НОВТ (75 мг, 1,1 экв.), EDCI (106 мг, 1,1 экв.) и N-Вос-L-валин (120 мг, 1,1 экв.). Среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Вводят 15 мл дихлорметана и 10 мл воды. Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают в вакууме. Сырую реакцию смесь очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (8/2 об.). Получают 260 мг {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-Вос-амино-3-метилбутановой кислоты в виде воздушной массы бежевого цвета, используемой как таковой на следующей стадии и имеющей следующие характеристики: масс-спектр (EI): $m/z = 556$.

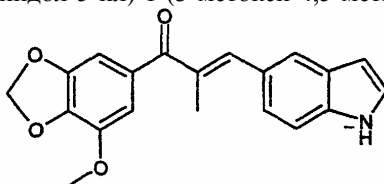
Стадия 2. {2-Метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-Вос-амино-3-метилбутановой кислоты (260 мг) растворяют в 2 мл диоксана, затем добавляют по каплям 1,05 мл 4М раствора хлористо-водородной кислоты в диоксане. Реакционную среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 20 ч. После концентрирования растворителя при пониженном давлении остаток растворяют в 5 мл диизопропилоксида и 0,5 мл метанола, затем продукт оставляют для кристаллизации в течение 3 ч. После фильтрации и сушки на воздухе получают 170 мг гидрохлорида {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амида (S)-2-амино-3-метилбутановой кислоты в форме кристаллов белого цвета, имеющих следующие характеристики: масс-спектр (EI): $m/z = 493$, элементный анализ: % C = 60,56; % H = 7,03; % N = 5,16; % Cl = 7,84.

Пример 16. E-2-Метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон.



Работают как на стадии 1 примера 1, но используют 2,1 г 1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропанона (который может быть получен согласно J. Org. Chem., 1981, 46 (14), 2969-71) и 3,18 г 1-метил-индол-5-карбоксальдегида (который может быть получен согласно Терентьеву и др., J. Gen. Chem. СССР (1962), 32, 1311), в 100 мл этанола, содержащего 2 мл пиперидина и 1 мл уксусной кислоты, при кипячении с обратным холодильником в течение 96 ч. После очистки флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) с элюированием смесью циклогексана с этилацетатом (80/20 об.) и перекристаллизации из изопропанола получают 1,05 г чистого Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенона в виде бледно-желтых кристаллов, имеющих следующие характеристики: температура плавления (Кофлер) = 129°C, элементный анализ: % С = 72,10; % Н = 5,28; % N = 4,06.

Пример 17. Е-2-Метил-3-(1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенон.

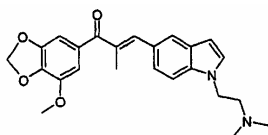


Стадия 1. В трехгорлой колбе объемом 250 мл, находящуюся в атмосфере аргона, растворяют 5 г индол-5-карбоксальдегида в 90 мл ДМФ и 18 мл ДМСО, затем охлаждают до 0°C. Добавляют порциями 2,06 г 60%-го гидрида натрия в масле, затем перемешивают до прекращения выделения газа при достижении температуры окружающей среды. Добавляют по каплям 8,6 г (2-триметилсилилэтил)оксиметилхлорида, затем перемешивают 20 ч при температуре окружающей среды. После этого реакционную среду выливают в смесь из 300 мл воды и 100 г колотого льда, затем экстрагируют 3 раза с помощью 150 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и упаривают досуха при пониженном давлении. Полученное коричневое масло очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (70/30 об.) и получают 9 г 1-(2-триметилсилилэтил)оксиметил-индол-5-карбоксальдегида в виде масла оранжевого цвета, используемого как таковое на следующей стадии.

Стадия 2. Работают как на стадии 1 примера 1, но используют 2,1 г 1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропанона (который может быть получен согласно J. Org. Chem. 1981, 46 (14), 2969-71) и 2,76 г 1-(2-триметилсилилэтил)оксиметил-индол-5-карбоксальдегида в 100 мл этанола, содержащего 2 мл пиперидина и 1 мл уксусной кислоты при кипячении в обратном холодильником в течение 96 ч. После очистки флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) с элюированием смесью циклогексана с этилацетатом (70/30 об.) и кристаллизацией в диизопропилоксиде получают 2 г чистого Е-2-метил-3-[1-(2-триметилсилилэтил)оксиметил-1-Н-индол-5-ил]-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенона в виде белых кристаллов со следующими характеристиками: температура плавления (Кофлер) = 90°C.

Стадия 3. В трехгорлой колбе емкостью 250 мл, находящейся в атмосфере аргона, растворяют 2 г Е-2-метил-3-[1-(2-триметилсилилэтил)оксиметил-1-Н-индол-5-ил]-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенона в 42 мл ТГФ, затем добавляют 4,3 мл 1М раствора фторида тетра-*N*-бутиламмония в ТГФ и кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. После концентрирования при пониженном давлении реакционную среду обрабатывают 75 мл этилацетата и 75 мл воды. Органическую фазу декантируют, промывают водой, сушат над сульфатом магния и упаривают досуха при пониженном давлении. Полученное красное масло очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш), элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (70/30 об.), затем перекристаллизовывают из изопропанола и получают 420 мг чистого Е-2-метил-3-(1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенона в виде твердого вещества бежевого цвета, имеющего следующую характеристику: температура плавления (Кофлер) = 140°C.

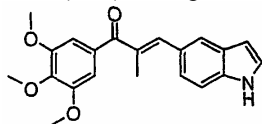
Пример 18. Е-2-Метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенон.



В трехгорлой колбе объемом 250 мл, находящейся в атмосфере аргона, растворяют 336 мг Е-2-метил-3-(1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенона, полученного в примере 17,

в 10,5 мл пиридина, затем охлаждают до 0°C и добавляют 90 мг 60%-го гидрида натрия в масле. После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды снова охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 144 мг (2-хлорэтил)диметиламинхлоргидрата. Нагревают содержимое при 60°C в течение 5 ч. После концентрирования при пониженном давлении реакционную среду обрабатывают 50 мл этилацетата, промывают водой, сушат над сульфатом магния и упаривают досуха при пониженном давлении. Полученную воздушную массу желто-коричневого цвета очищают флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) при элюировании смесью метанола с дихлорметаном (2/98 об.), затем перекристаллизацией из диизопропилоксида и получают 400 мг чистого Е-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3,4,5-триметокси-4,5-метилендиоксифенил)пропенона в виде твердого вещества бежевого цвета, имеющего следующую характеристику: температура плавления (Кофлер) = 118°C.

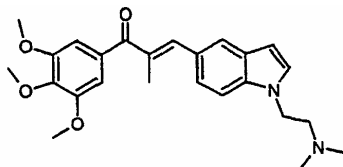
Пример 19. Е-2-Метил-3-(1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон.



Стадия 1. Работают как на стадии 1 примера 1, но используют 2,24 г 1-(3,4,5-триметоксифенил)пропанона и 2,76 г 1-трет-бутилкарбонил-индол-5-карбоксальдегида (который может быть получен согласно J. Org. Chem. 2002, 67 (17), 6256-59) в 100 мл этанола, содержащего 2 мл пиперидина и 1 мл уксусной кислоты, и кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч. После очистки флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) с элюированием смесью циклогексана и этилацетата (70/30 об.) и получают 2,2 г чистого Е-2-метил-3-[1-(1-трет-бутилкарбонил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в виде бледно-желтого масла, используемого на следующей стадии.

Стадия 2. 0,7 г Е-2-метил-3-[1-(1-трет-бутилкарбонил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона растворяют в 15 мл ТГФ. Затем последовательно добавляют 1,5 мл метанола, 0,25 г метилата натрия, перемешивают 18 ч при температуре окружающей среды. После концентрирования при пониженном давлении реакционную среду обрабатывают 75 мл этилацетата и 35 мл воды. Органическую фазу декантируют, промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. После очистки флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) с элюированием смесью дициклометана с диизопропилоксидом (50/50 об.) получают 505 мг чистого Е-2-метил-3-(1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в виде масла оранжевого цвета, имеющего следующие характеристики: масс-спектр (EI): $m/z = 351$, элементный анализ: % C = 71,26; % H = 6,54; % N = 3,72.

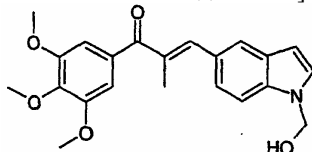
Пример 20. Гидрохлорид Е-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона.



Работают как в примере 18, но используют 350 мг 2-метил-3-(1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, полученного в примере 19, 90 мг 60%-го гидрида натрия в масле и 143 мг гидрохлорида (2-хлорэтил)диметиламина в 10 мл пиридина.

После очистки флеш-хроматографией на силикагеле (70-230 Меш) с элюированием смесью этанола и дихлорметана (5/95 об.) получают 150 мг чистого Е-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в виде желтого масла. Это масло вновь растворяют в 2,5 мл диэтилоксида, затем добавляют 0,4 мл 1М раствора хлористо-водородной кислоты в диэтилоксиде и оставляют продукт для кристаллизации на 20 ч. После фильтрации, промывки диэтилоксидом и сушки при пониженном давлении в присутствии фосфорного ангидрида получают 120 мг гидрохлорида Е-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в виде кристаллов бежево-розового цвета, имеющих следующие характеристики: температура плавления (Кофлер): 127°C, элементный анализ: % C = 65,17; % H = 7,09; % N = 5,68; % Cl = 7,88.

Пример 21. Е-2-Метил-3-(1-гидроксиметил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон.



К раствору 176 мг Е-2-метил-3-(1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона, полученного в примере 19, в 3 мл этанола, последовательно добавляют 2,5 мл 37%-го водного раствора формальдегида, затем 0,55 мл 1N водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 20 ч при температуре окружающей среды добавляют к полученной суспензии 25 мл воды и экстрагируют 3 раза с помощью 15 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом

магния и концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем перекристаллизации из этилацетата получают 35 мг чистого Е-2-метил-3-(1-гидроксиметил-1-Н-индол-5-ил)-(3,4,5-триметоксифенил)пропенона в виде бежевых кристаллов, которые имеют следующие характеристики: температура плавления (Кофлер) = 185°C, элементный анализ: % С = 69,13; % Н = 6,14; % N = 3,36.

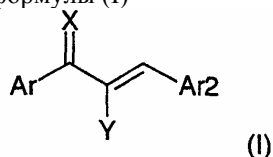
Таблица результатов биологических исследований

Пример N	Тубулин: ингибирование полимеризации CI ₅₀ (мкМ)	Ингибирование пролиферации клеток CI ₅₀ (мкМ)		Открепление клеток HDMEC в %, вызванное соединением примера при концентрации:			Толстая кишка C51 некроз опухоли in vivo
		HDMEC	HeLa	1 мкМ	0,3 мкМ	0,1 мкМ	
1	0,3	0,0025– 0,0032	0,0036– 0,0043	37–42	18–38	21–36	Степень 5 при 24,5 мг/кг
2	2,5	0,0019– 0,0040	0,039– 0,104	31–49	17–32	16–21	Степень 5 при 50 мг/кг
3	0,5	<0,019	<0,019	34	37	31	Не опреде- лено
4	0,6	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
5	0,7	0,03	0,005– 0,01	32	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Степень 5 при 25 мг/кг
6	0,8	0,017– 0,02	Не опреде- лено	28	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Степень 5 при 50 мг/кг
7	2,0	0,3–0,5	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
8	0,8	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
9	3,5	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
10	Статистически недостовверны	0,207– 0,225	Не опреде- лено	36	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Степень 5 при 25 мг/кг
11	Статистически недостовверны	0,4	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
12	Статистически недостовверны	0,32	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
13	10 (статистически недостовверны)	0,03	0,1	31	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Степень 5 при 12,5 мг/кг
14	25 (статистически недостовверны)	0,01	Не опреде- лено	36	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Степень 5 при 25 мг/кг
15	9 (статистически недостовверны)	0,03– 0,06	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
16	0,5	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено

17	0,8	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
18	2,0	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
19	0,8	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
20	2,0	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено
21	0,5	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено	Не опреде- лено

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

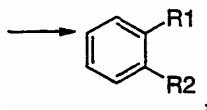
1. Химические соединения общей формулы (I)



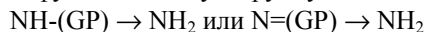
в которой

а) Y выбирают из группы, состоящей из галогена, линейного алкила C₁-C₇, разветвленного алкила C₁-C₇, замещенного линейного алкила C₁-C₇, замещенного разветвленного алкила C₁-C₇, циклоалкила, замещенного циклоалкила, NH₂, NH(R₄), N(R₄)₂, аралкила, замещенного аралкила, COOH, COO(R₄), CONH₂, CONH(R₄), CON(R₄)₂, CN, в которой R₄ обозначает алкил или циклоалкил C₁-C₇, возможно замещенный, и если имеются два заместителя R₄, то они могут быть соединены между собой с образованием цикла;

б) Ar₂ выбирают из группы, состоящей из



один из R₁, R₂ выбран из группы, состоящей из NH₂, NH₂.HZ, NHC(O)-аминокислоты, NH-(GP); N=(GP); в которой аминокислота предпочтительно является серином; GP является метаболизируемым заместителем, позволяющим модифицировать функциональную группу



и HZ является минеральной или органической кислотой;

а другой из R₁, R₂ выбран из группы, состоящей из CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, SCH₃, NH(R₅), N(R₅)₂, N(R₅)(GP), N(R₅)C(O)-аминокислоты, в которой R₅ обозначает алкильную группу C₁-C₂, и если присутствуют два R₅, то они могут быть соединены между собой с образованием цикла;

в) X выбран из группы, состоящей из O, NOH, NO(R₃), в котором R₃ выбран из группы, состоящей из H, линейного алкила C₁-C₇, разветвленного алкила C₁-C₇, циклоалкила, линейного галогенсодержащего алкила C₁-C₇, разветвленного галогенсодержащего алкила C₁-C₇, замещенного циклоалкила, галогенсодержащего циклоалкила; аралкила, замещенного аралкила; и

г) Ar выбран из группы, состоящей из 2,5-диметоксифенила, 2,3,4-триметоксифенила, 3,4,5-триметоксифенила, 2,3,5-триметоксифенила, 2,4,5-триметоксифенила, 2,3,4,5-тетраметоксифенила, 3-метокси-4,5-метилендиокси, 3-метокси-4,5-этилендиокси, 2-метокси-4,5-метилендиокси, 2-метокси-3,4-метилендиокси, 2-метокси-3,4-этилендиокси.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X обозначает кислород.

3. Соединения по п.1 или 2, отличающиеся тем, что Ar является 3,4,5-триметоксифенилом или 3-метокси-4,5-метилендиоксидом.

4. Соединения по пп.1, 2 или 3, отличающиеся тем, что Y выбран из группы, состоящей из Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃.

5. Соединения по любому из пп.1-4, отличающиеся тем, что R₁ и R₂ выбраны из группы комбинаций R₁, R₂, состоящей соответственно из NH₂OCH₃, NH₂, OC₂H₅, NH₂N(R₅)₂, N(R₅)₂OCH₃, N(R₅)₂OC₂H₅, N(R₅)₂NH₂, OCH₃NH₂, OC₂H₅NH₂.

6. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что они выбраны из группы, состоящей из соединений

Е-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;

Е-3-(4-амино-3-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;

гидрохлорид Е-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-метил-1-(2,5-диметоксифенил)пропенона;

Е-3-(3-амино-4-метоксифенил)-2-бром-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;

Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;

- Е-2-метил-3-(1-метил-2,3-дигидро-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
 Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропеноноксим;
 гидрохлорид Е-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
 Е-2-метил-3-(1-гидроксиметил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
 Е-2-метил-3-(1-метил-1-Н-индол-5-ил)-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон;
 Е-2-метил-3-[1-(2-диметиламиноэтил)-1-Н-индол-5-ил]-1-(3-метокси-4,5-метилendioксифенил)пропенон;
 дихлоргидрат {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид (S)-2,6-диаминогексановой кислоты;
 3-(3-[Nω-нитро-L-аргининамидо]-4-метоксифенил)-2-метил-1-(3,4,5-триметоксифенил)пропенон;
 гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид аминоуксусной кислоты;
 гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты;
 гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид 1-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты.
7. Соединения по любому из пп.1-4, отличающиеся тем, что один из R1, R2 является NHC(O)-аминокислотой, и тем, что аминокислота выбрана из природных аминокислот и аминокислот не природного происхождения.
8. Соединения по п.7, отличающиеся тем, что аминокислота выбрана из глицина, лизина, N-метилпролина, серина, Nω-нитроаргинина, причем аминокислота находится в форме чистых энантиомеров, в рацемической форме или в форме, обогащенной одним из энантиомеров.
9. Соединения по одному из пп.1-5, отличающиеся тем, что они находятся в свободной форме или в форме соли.
10. Соединения по п.9, отличающиеся тем, что они находятся в форме соли.
11. Соединения по п.10, отличающиеся тем, что форма соли представляет собой гидрохлорид.
12. Соединения по п.8, отличающиеся тем, что они представляют собой гидрохлорид {2-метокси-5-[2-метил-3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропенил]фенил}амид (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты.
13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12, в сочетании с фармацевтически приемлемым эксципиентом.
14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что она содержит соединение по п.11.
15. Применение соединений по любому из пп.1-11 в качестве агента, ингибирующего полимеризацию тубулина.
16. Применение соединений по любому из пп.1-12 для улучшения отделения эндотелиальных клеток, образующих стенки сосудов, питающих опухоль.
17. Применение соединений по любому из пп.1-12 для усиления некроза опухоли.
18. Применение соединений по любому из пп.1-12 для получения лекарственного средства, пригодного для лечения патологического состояния.
19. Применение по п.18, в котором патологическое состояние представляет собой рак.

