



(51) МПК

C07D 403/14 (2006.01)*C07D 403/04* (2006.01)*C07D 405/14* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*A61K 31/404* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2005141553/04**, **28.05.2004**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.05.2004(30) Конвенционный приоритет:
30.05.2003 US 60/474,741(43) Дата публикации заявки: **27.07.2006**(45) Опубликовано: **10.07.2009** Бюл. № 19(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 02/051409 A**, **04.07.200**. **WO 98/40380 A**, **17.09.1998**. **WO 01/55131 A**, **02.08.2001**. **WO 03/008410 A**, **30.01.2003**. **ZHU Z et al. Phosphate prodrugs of PD 154075. BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS**, **2000**, vol.10, no. 10, p.1121-1124. **RU 99120077 A**, **20.08.2001**.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **30.12.2005**(86) Заявка РСТ:
CA 2004/000793 (28.05.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/106328 (09.12.2004)Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

**АТТАРДО Джорджио (СА),
ДАИРИ Кенза (СА),
ЛАВАЛЛЕ Жан-Франсуа (СА),
РИУ Элиз (СА),
ТРИПАТХИ Сасмита (СА)**

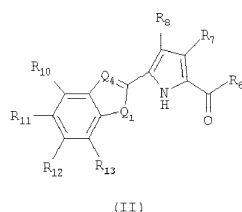
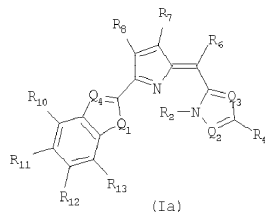
(73) Патентообладатель(и):

**ЖЕМЭН ИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
КАНАДА ИНК. (СА)****(54) ТРИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к тригетероциклическим соединениям формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемым солям в качестве ингибитора роста раковых или опухолевых клеток, к способу их получения, к фармацевтической композиции на их основе, способу лечения с их использованием, а также к промежуточным

соединениям формулы (II) и способу его получения. Соединения могут найти применение для лечения различных видов рака, таких как рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак молочной железы, хроническая лимфоцитарная лейкемия, острая миелоцитарная лейкемия или острая лимфоцитарная лейкемия. В общих формулах (Ia) и (II)



Q_1 означает $-N(R_1)-$; Q_2 означает $-C(R_3)-$; Q_3 означает $-C(R_5)-$; Q_4 означает $-C(R_9)-$; R_1 означает $-Y_m(R_a)$, где R_a означает $-H$, $-OH$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-OS(O)_2ONa-$; R_2 означает $-H$; R_3 , R_4 и R_5 независимо означают $-Y_m(R_b)$, где R_b означает $-H$, галоген, $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил) или $-OR_{14}$, при условии, что если значение m радикала $Y_m(R_b)$

равно 0, то R_5 не является H ; R_6 означает $-H$; R_7 означает $-Y_m(R_c)$, где R_c означает $-O-(C_1-C_8$ алкил) или $-NH(фенил)$, R_8 означает $-Y_m(R_d)$, где R_d означает $-H$, $-OH$, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает $-H$, галоген, 5-6-членный гетероцикл, содержащий 2 гетероатома, выбранных из N или O , $-OR_{14}$, или $-O-C(O)OR_{14}$; каждый R_{14} независимо означает $-H$, $-C_1-C_8$ алкил, $-фенил$, 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом, который представляет собой S ; каждый Y независимо означает $-C_1-C_8$ алкилен-; каждый m независимо равен 0 или 1. 16 н. и 25 з.п. ф-лы, 4 табл., 6 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 403/14 (2006.01)*C07D 403/04* (2006.01)*C07D 405/14* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*A61K 31/404* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005141553/04, 28.05.2004**(24) Effective date for property rights:
28.05.2004(30) Priority:
30.05.2003 US 60/474,741(43) Application published: **27.07.2006**(45) Date of publication: **10.07.2009 Bull. 19**(85) Commencement of national phase: **30.12.2005**(86) PCT application:
CA 2004/000793 (28.05.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/106328 (09.12.2004)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**ATTARDO Dzhordzhio (CA),
DAIRI Kenza (CA),
LAVALLE Zhan-Fransua (CA),
RIU Ehliiz (CA),
TRIPATKhI Sasmita (CA)**

(73) Proprietor(s):

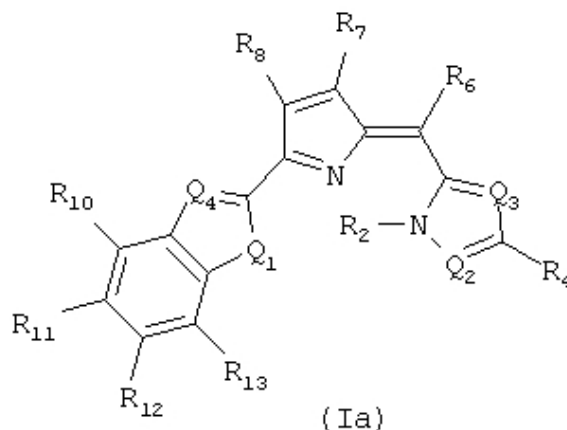
**ZhEMEHn IKS FARMAS'JuTIKALZ KANADA
INK. (CA)**

(54) TRIHETEROCYCLIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF AND METHODS FOR CANCER TREATMENT

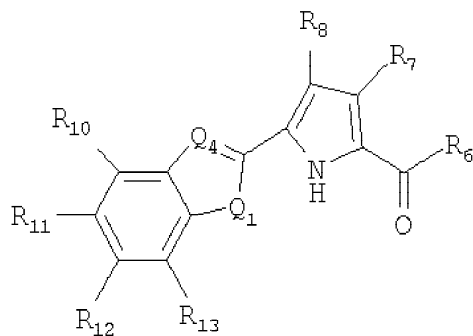
(57) Abstract:

FIELD: chemistry, medicine.

SUBSTANCE: invention refers to the triheterocyclic compounds of formula (Ia) and their pharmaceutically acceptable salts used as growth inhibitors of the cancer or tumor cells, to the preparation method and pharmaceutical compositions thereof, to the treatment method used aforesaid compounds as well as to the intermediates of formula (II) the to the method of its preparation. In general formulas (Ia)



and



(II)

Q is $-N(R_1)-$; Q_2 is $-C(R_3)-$; Q_3 is $-C(R_5)-$;

Q_4 is $-C(R_9)-$; R_1 is $-Y_m(R_a)$, where $-R_a$ is $-H$, $-OH$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-OS(O)_2ONa-$; R_2 is $-H$; R_3 , R_4 and R_5 independently are $-Y_m(R_b)$, where R_b is $-H$, halogen, $-C_1-C_8$ alkyl, $-O-(C_1-C_8$ alkyl) or $-OR_{14}$, -at condition that if value m of radical $Y_m(R_b)$ is equal 0, then R_5 is not H; R_6 is $-H$; R_7 is $-Y_m(R_c)$, where $-R_c$ is $-O-(C_1-C_8$ alkyl) or $-NH(phenyl)$, R_8 is $-Y_m(R_d)$, where $-R_d$ is $-H$, $-OH$, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} and R_{13} independently are $-Y_m(R_e)$, where R_e is $-H$, halogen, 5-6-membered heterocycle containing 2 heteroatoms selected from N or O, $-OR_{14}$, or $-O-C(O)OR_{14}$; every R_{14} independently is $-H$, $-C_1-C_8$ alkyl, -phenyl, 5-6-membered heterocycle containing one heteroatom being S; every Y independently is $-C_1-C_8$ alkylene-; every m independently is equal 0 or 1.

EFFECT: claimed compounds can find application for treatment of different cancer species.

41 cl, 4 tbl, 4 dwg, 8 ex

1. Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается тригетероциклических соединений, композиций, содержащих тригетероциклическое соединение, и способов, полезных при лечении или профилактике рака или новообразований, включающих введение эффективного количества тригетероциклического соединения. Соединения, композиции и способы по изобретению также полезны при лечении или профилактики рака или новообразований или для ингибирования роста раковой клетки или опухолевой клетки, лечении или профилактике вирусной инфекции или для ингибирования репликации или инфекционности вируса.

2. Предпосылки изобретения

2.1 Рак и новообразования

Раком оражено в мире порядка 20 миллионов взрослых и детей, и за этот год выявлено более 9 миллионов новых случаев (международное агентство по изучению рака; www.iarc.fr). Согласно американскому обществу по борьбе с раком ожидается, что порядка 563100 американцев может умереть от рака в этом году, более 1500 человек в день. С 1990 только в Соединенных Штатах от рака погибло почти пять миллионов, и выявлено порядка 12 миллионов новых случаев.

В настоящее время раковая терапия включает хирургическую операцию, химиотерапию и/или лучевую терапию в целях уничтожения опухолевых клеток в организме пациента (см., например, Stockdale, 1998, "Principles of Cancer Patient Management", in Scientific American: Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). Все указанные способы несут определенные сложности для пациента. Операция, например, может быть противопоказана в связи с состоянием здоровья пациента или может быть неприемлема для пациента. Кроме того, хирургическое вмешательство может привести к неполному удалению опухолевой ткани. Лучевая терапия эффективна, только когда облучаемая опухолевая ткань обладает большей чувствительностью к облучению, чем нормальная ткань, и, кроме того, лучевая терапия часто может вызывать серьезные побочные эффекты (Id.) Что касается химиотерапии, существует множество химиотерапевтических средств, приемлемых для лечения новообразований. Однако несмотря на доступность ряда химиотерапевтических средств химиотерапия имеет множество недостатков (см., например, Stockdale, 1998, "Principles Of Cancer Patient Management" in Scientific American Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10). Почти все химиотерапевтические средства являются токсичными, и химиотерапия ведет к существенным и часто опасным, побочным эффектам, включая сильную тошноту, подавление деятельности косного мозга, иммуносупрессию и т.д. Кроме того, многие опухолевые клетки устойчивы или развивают устойчивость к химиотерапевтическим средствам через множественную лекарственную устойчивость.

Tamura et al., JP 93086374, раскрывают метациклопродигиозин и/или продигиозин-25C как полезные при лечении лейкоза, но приводят данные только для активности продигиозина-25C в отношении клеток L-5178Y in vitro. Hirata et al., JP 10120562, описывают применение циклопродигиозина в качестве ингибитора вакуолярного АТФазного протонного насоса и считают, что циклопродигиозин может обладать усиливающей противоопухолевую активность способностью. Hirata et al., JP 10120563, описывают применение циклопродигиозина в качестве терапевтического средства против лейкоза, в качестве иммунодепрессанта и в качестве индуцирующего апоптоз фактора. В JP 61034403, от Kirin Brewery Co. Ltd, описана способность продигиозина увеличивать время выживания мышей с лейкозом.

Boger, 1988, J. Org. Chem. 53:1405-1415 описывает цитотоксическую активность продигозина, продигозена и 2-метил-3-пентилпродигозена in vitro в отношении лейкозных клеток P388 мышей. Национальный институт рака (см. web-сайт Developmental Therapeutics Program of the NCI/NIH), описывает данные, полученные из результатов скрининга опухолевой клеточной линии человека, включая скрининг для бутилциклогептил-продигинин-НСI; однако исследование не показывает, что используемые для скрининга соединения являются селективными в отношении раковых клеток (например, в сравнении с нормальными клетками).

Таким образом, в данной области существует настоятельная необходимость в новых соединениях, композициях и способах, полезных при лечении рака и новообразований, характеризующихся сниженными побочными эффектами или отсутствием побочных эффектов. Кроме того, существует потребность в способах лечения рака, обеспечивающих специфическое лечение в отношении раковых клеток с повышенной специфичностью и пониженной токсичностью.

2.2 Вирусы и заболевания

Помимо рака большое число заболеваний людей и животных обусловлено вирулентными и оппортунистическими вирусными инфекциями (см., Belshe (Ed.) 1984 *Textbook of Human Virology*, PSG Publishing, Littleton, MA). Вирусные заболевания широкого ряда тканей, включая дыхательные пути, ЦНС, кожу, мочеполовую систему, глаза, уши, иммунную систему, желудочно-кишечный тракт и костно-мышечную систему, поражают большое число людей всех возрастов (см., Table 328-2 In: Wyngaarden and Smith, 1988, *Cecil Textbook of Medicine*, 18th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp.1750-1753).

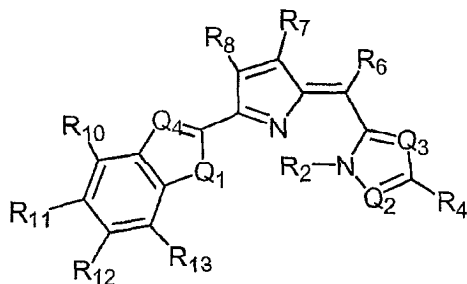
Хотя приложены значительные усилия для разработки эффективной противовирусной терапии, вирусные инфекции продолжают угрожать жизням миллионов людей во всем мире. В основном попытки создания противовирусных лекарственных средств сфокусированы на некоторых стадиях цикла жизни вируса (см., например, Mitsuya, H., et al., 1991, FASEB J. 5:2369-2381, discussing HIV). Однако общим недостатком, связанным с использованием многих современных противовирусных лекарственных средств, являются вредные побочные эффекты, такие как токсичность в отношении организма "хозяина" или устойчивость некоторых вирусных штаммов.

Таким образом, в данной области существует потребность в противовирусных соединениях, композициях и способах, позволяющих безопасно и надежно лечить вирусное заболевание и не имеющих вышеуказанных недостатков.

Цитирование и идентификация любой ссылки из раздела 2 данной заявки не является признанием того, что указанная ссылка определяет известный уровень техники для настоящего изобретения.

3. Сущность изобретения

Настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (Ia):



(Ia)

и их фармацевтически приемлемых солей, где:

Q_1 означает -O-, -S- или -N(R_1)-;

Q_2 означает -C(R_3)- или -N-;

Q_3 означает -C(R_5)- или -N-;

Q_4 означает -C(R_9)- или -N-;

R_1 означает - $Y_m(R_a)$, где - R_a означает -H, -OH, -C₁-C₈алкил, -C₂-C₈алкенил,

-C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил, -нафтил,

-3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄,

-O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,

-O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,

-S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -OS(O)₂O-,

-O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄,

-C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄,

-NHC(S)N(R₁₄)₂, -NR₁₄C(S)NHR₁₄ или -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R_2 означает -H, -C₁-C₈алкил или -OH;

R_3 , R_4 и R_5 независимо означают - $Y_m(R_b)$, где R_b означает -H, галоген, -NH₂, -CN, -NO

₂, -SH, -N₃, -C₁-C₈алкил, -O-(C₁-C₈алкил),

-C₂-C₈алкенил, -C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил,

-нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄,

-O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,

-O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,

-S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄,

-O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄,

-C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,

-NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂, или R_3 и R_4 , или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода,

к которому они присоединены, образуют 5-9-членное кольцо, при условии, что если Q_3

означает -C(R_5)- и $m=0$, то R_5 не является H;

R_6 означает -H, галоген, -OH, -NH₂, -C₁-C₈алкил или -O-(C₁-C₈алкил);

R_7 означает - $Y_m(R_c)$, где - R_c означает -C₁-C₈алкил,

-O-(C₁-C₈алкил), -O-бензил, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₅алкил),

-N(C₁-C₅алкил)₂, -NH(фенил), -N(фенил)₂, -NH(нафтил),

-N(нафтил)₂, -CN, -NO₂, -N₃, -C₂-C₈алкинил, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄,

$-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$,
 $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$,
 $-S(O)_2R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$,
 $-O(CH_2)_n C(O)O(CH_2)_n CH_3$, $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$, $-O-C(S)NHR_{14}$,
 $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$,
 $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$,
 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;
 R_8 означает $-Y_m(R_d)$, где $-R_d$ означает $-H$, $-OH$, галоген, amino, $-NH(C_1-C_5\text{алкил})$, $-N(C_1-C_5\text{алкил})_2$, $-NH(\text{фенил})$, $-N(\text{фенил})_2$,
 $-NH(\text{нафтил})$, $-N(\text{нафтил})_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 , $-C_1-C_8\text{алкил}$,
 $-O-(C_1-C_8\text{алкил})$, $-(C_1-C_8\text{алкил})-OH$, $-C_2-C_8\text{алкенил}$,
 $-C_2-C_8\text{алкинил}$, $-C_3-C_{12}\text{циклоалкил}$, $-\text{фенил}$, $-\text{нафтил}$,
 $-3-9\text{-членный гетероцикл}$, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$,
 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$,
 $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$,
 $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$,
 $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$,
 $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$,
 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;
 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает $-H$, галоген, $-NH$
 $-C_1-C_8\text{алкил}$, $-NH(C_1-C_5\text{алкил})$,
 $-N(C_1-C_5\text{алкил})_2$, $-NH(\text{фенил})$, $-N(\text{фенил})_2$, $-NH(\text{нафтил})$,
 $-N(\text{нафтил})_2$, $-C(O)NH(C_1-C_5\text{алкил})$, $-C(O)N(C_1-C_5\text{алкил})_2$,
 $-NHC(O)(C_1-C_5\text{алкил})$, $-NHC(=NH_2^+)NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 ,
 $3-9\text{-членный гетероцикл}$, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$,
 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$,
 $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$,
 $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$,
 $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$,
 $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$,
 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$, или R_{11} и R_{12} , вместе с атомом углерода, к
 которому они присоединены, образуют 5-9-членный гетероцикл;
 каждый R_{14} независимо означает $-H$, $-C_1-C_8\text{алкил}$, $-C_3-C_{12}\text{циклоалкил}$, $-\text{фенил}$,
 $-\text{нафтил}$, $-3-9\text{-членный гетероцикл}$, $-C_2-C_8\text{алкенил}$ или $-C_2-C_8\text{алкинил}$;
 каждый Y независимо означает $-C_1-C_8\text{алкилен-}$, $-C_2-C_8\text{алкенилен-}$ или
 $-C_2-C_8\text{алкинилен-}$;
 каждый m независимо равен 0 или 1; и
 каждый n независимо означает целое число, изменяющееся в пределах от 0 до 6.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления $-O\text{-бензил}$ является
 незамещенным.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает

3-метоксибензилокси.

В некоторых конкретных вариантах осуществления -фенил является незамещенным.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает фенилдиметиламин. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)NHR_{14}$ и R_{14} означает фенилдиметиламин.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает $-OCH_2C(O)OC_2H_5$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает бензилоксифенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)NHR_{14}$ и R_{14} означает бензилоксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает парабромфенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)R_{14}$ и R_{14} означает парабромфенил.

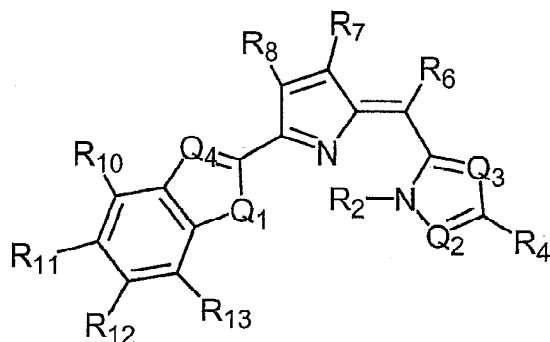
В некоторых конкретных вариантах осуществления R_a означает парагидроксифенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления Y_m означает $-CH_2-$ и R_{14} означает парагидроксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает $-NH(\text{фенил})OCH_3$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 означает $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{11} и R_{12} не объединяются вместе с атомом углерода, к которому присоединена каждая из групп.

Далее, изобретение касается композиций, содержащих фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и эффективное количество соединения, имеющего формулу (Ia):



(Ia)

и их фармацевтически приемлемых солей, где:

Q_1 означает $-O-$, $-S-$ или $-N(R_1)-$;

Q_2 означает $-C(R_3)-$ или $-N-$;

Q_3 означает $-C(R_5)-$ или $-N-$;

Q_4 означает $-C(R_9)-$ или $-N-$;

R_1 означает $-Y_m(R_a)$, где $-R_a$ означает $-H$, $-OH$, $-C_1-C_8$ алкил,

$-C_2-C_8$ алкенил, $-C_2-C_8$ алкинил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, -фенил,

-нафтил, -3-9-членный гетероцикл, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_nOR_{14}$, $-C(O)R_{14}$,

$-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$,

-O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,
 -S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -OS(O)₂O-,
 -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄,
 -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄,
 -NHC(S)N(R₁₄)₂, -NR₁₄C(S)NHR₁₄ или -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R₂ означает -H, -C₁-C₈алкил или -OH;

R₃, R₄ и R₅ независимо означают -Y_m(R_b), где R_b означает -H, галоген, -NH₂, -CN, -NO

₂, -SH, -N₃, -C₁-C₈алкил, -O-(C₁-C₈алкил),

-C₂-C₈алкенил, -C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил,

-нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄,

-O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,

-O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,

-S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄,

-O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄,

-C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,

NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂, или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членное кольцо, при условии, что если Q₃ означает -C(R₅)- и m=0, то R₅ не является H;

R₆ означает -H, галоген, -OH, -NH₂, -C₁-C₈алкил или -O-(C₁-C₈алкил);

R₇ означает -Y_m(R_c), где -R_c означает -C₁-C₈алкил,

-O-(C₁-C₈алкил), -O-бензил, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₅алкил),

-N(C₁-C₅алкил)₂, -NH(фенил), -N(фенил)₂, -NH(нафтил),

-N(нафтил)₂, -CN, -NO₂, -N₃, -C₂-C₈алкинил, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄,

-C(O)R₁₄, -O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,

-O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,

-S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄,

-O(CH₂)_nC(O)O(CH₂)_nCH₃, -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄,

-O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄,

-NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂, -NR₁₄C(S)NHR₁₄,

-NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R₈ означает -Y_m(R_d), где -R_d означает -H, -OH, галоген, амина, -NH(C₁-C₅алкил), -N(C₁-C₅алкил)₂, -NH(фенил), -N(фенил)₂,

-NH(нафтил), -N(нафтил)₂, -CN, -NO₂, N₃, -C₁-C₈алкил,

-O-(C₁-C₈алкил), -(C₁-C₈алкил)-OH, -C₂-C₈алкенил,

-C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил, -нафтил,

-3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)R₁₄,

-C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂,

-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄, -S(O)₂R₁₄,

-NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄,

-O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂,

-NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,

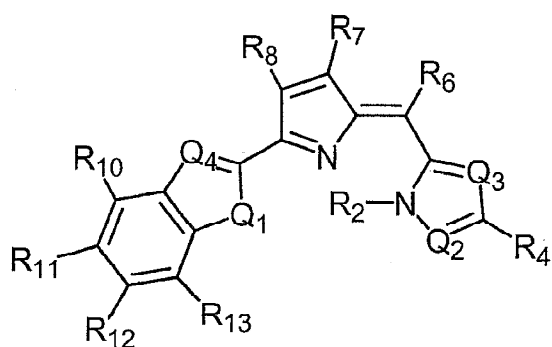
$-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;
 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает -H, галоген, -NH
 2, C_1 - C_8 алкил, -NH(C_1 - C_5 алкил),
 5 -N(C_1 - C_5 алкил) $_2$, -NH(фенил), -N(фенил) $_2$, -NH(нафтил),
 -N(нафтил) $_2$, -C(O)NH(C_1 - C_5 алкил), -C(O)N(C_1 - C_5 алкил) $_2$,
 -NHC(O)(C_1 - C_5 алкил), -NHC(=NH $_2^+$)NH $_2$, -CN, -NO $_2$, N $_3$,
 3-9-членный гетероцикл, -OR $_{14}$, -O(CH $_2$) $_n$ OR $_{14}$, -C(O)R $_{14}$, -O-C(O)R $_{14}$,
 10 -C(O)(CH $_2$) $_n$ -R $_{14}$, -O-C(O)OR $_{14}$, -O-C(O)NHR $_{14}$, -O-C(O)N(R $_{14}$) $_2$,
 -C(O)N(R $_{14}$) $_2$, -C(O)OR $_{14}$, -C(O)NHR $_{14}$, -S-R $_{14}$, -SOR $_{14}$, -S(O) $_2$ R $_{14}$,
 -NHC(O)R $_{14}$, -NHSR $_{14}$, -NHSOR $_{14}$, -NHS(O) $_2$ R $_{14}$, O-C(S)R $_{14}$, -O-C(S)OR $_{14}$,
 -O-C(S)NHR $_{14}$, -O-C(S)N(R $_{14}$) $_2$, -C(S)OR $_{14}$, -C(S)NHR $_{14}$, -C(S)N(R $_{14}$) $_2$,
 15 -NHC(S)R $_{14}$, -NR $_{14}C(S)R_{14}$, -NHC(S)NHR $_{14}$, -NHC(S)N(R $_{14}$) $_2$,
 -NR $_{14}C(S)NHR_{14}$, -NR $_{14}C(S)N(R_{14})_2$ или R $_{11}$ и R $_{12}$, вместе с атомом углерода, к
 которому они присоединены, образуют 5-9-членный гетероцикл;
 каждый R $_{14}$ независимо означает -H, -C $_1$ -C $_8$ алкил, -C $_3$ -C $_{12}$ циклоалкил, -фенил,
 20 -нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -C $_2$ -C $_8$ алкенил или -C $_2$ -C $_8$ алкинил;
 каждый Y независимо означает -C $_1$ -C $_8$ алкилен-, -C $_2$ -C $_8$ алкенилен- или
 -C $_2$ -C $_8$ алкинилен-;
 25 каждый m независимо равен 0 или 1; и
 каждый n независимо означает целое число, изменяющееся в пределах от 0 до 6.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления
 -О-бензил является незамещенным.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_7$ означает
 30 3-метоксибензилокси.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления -фенил является незамещенным.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_{14}$ означает
 фенилдиметиламин. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R $_1$
 35 означает -C(O)NHR $_{14}$ и R $_{14}$ означает фенилдиметиламин.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_7$ означает -OCH $_2$ C(O)OC $_2$ H $_5$.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_{14}$ означает бензилоксифенил.
 Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R $_1$ означает -C(O)NHR $_{14}$
 40 и R $_{14}$ означает бензилоксифенил.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_{14}$ означает парабромфенил.
 Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R $_1$ означает -C(O)R $_{14}$ и
 R $_{14}$ означает парабромфенил.
 45 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_a$ означает
 парагидроксифенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления Y $_m$
 означает -CH $_2$ - и R $_{14}$ означает парагидроксифенил.
 50 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_7$ означает -NH(фенил)OCH $_3$.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_1$ означает -(CH $_2$) $_2$ OS(O) $_2$ O-.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R $_{11}$ и R $_{12}$ не объединяются
 вместе с атомом углерода, к которому присоединена каждая из групп.

Согласно другому аспекту изобретение касается способов лечения рака у пациента, включающих введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, имеющего вышеуказанную формулу (Ia), где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для соединений формулы (Ia).

Согласно еще одному из аспектов изобретение касается способов лечения, направленного против вируса и вирусной инфекции у пациента, включающих введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, имеющего вышеуказанную формулу (Ia), где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для соединений формулы (Ia).

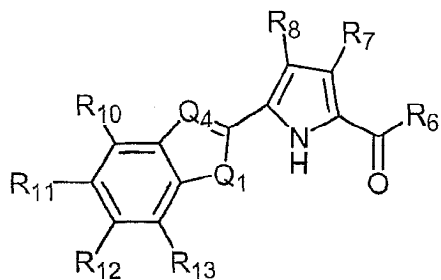
Дальнейший аспект настоящего изобретения касается способов, полезных для получения тригетероциклических соединений, имеющих формулу (Ia).

По одному из вариантов осуществления изобретение касается способа получения соединения, имеющего формулу (Ia):



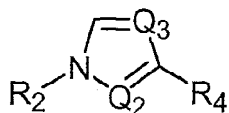
(Ia)

включающего контактирование соединения формулы (II)



(II)

с соединением формулы (iv)



(iv)

в присутствии органического астворителя и протонной кислоты за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ia),

где

Q_1 означает -O-, -S- или $-N(R_1)-$;

Q_2 означает $-C(R_3)-$ или $-N-$;

5 Q_3 означает $-C(R_5)-$ или $-N-$;

Q_4 означает $-C(R_9)-$ или $-N-$;

R_1 означает $-Y_m(R_a)$, где $-R_a$ означает -H, -OH, $-C_1-C_8$ алкил,

$-C_2-C_8$ алкенил, $-C_2-C_8$ алкинил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, -фенил,

10 -нафтил, 3-9-членный гетероцикл, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$,

$-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n -R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$,

$-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$,

$-S(O)_2 R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2 R_{14}$, $-OS(O)_2 O-$,

15 $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$, $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$,

$-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$,

$-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ или $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_2 означает -H, $-C_1-C_8$ алкил или -OH;

20 R_3 , R_4 и R_5 независимо означают $-Y_m(R_b)$, где R_b означает -H, галоген, $-NH_2$, -CN, -NO

2, -SH, $-N_3$, $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил),

$-C_2-C_8$ алкенил, $-C_2-C_8$ алкинил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, -фенил,

25 -нафтил, 3-9-членный гетероцикл, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$,

$-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n -R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$,

$-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$,

$-S(O)_2 R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2 R_{14}$, $-O-C(S)R_{14}$,

30 $-O-C(S)OR_{14}$, $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$,

$-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$,

$-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$, или R_3 и R_4 , или R_4 и R_5 вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членное кольцо, при условии,

35 что если Q_3 означает $-C(R_5)-$ и $m=0$, то R_5 не является H;

R_6 означает -H, галоген, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_8$ алкил или $-O-(C_1-C_8$ алкил);

R_7 означает $-Y_m(R_c)$, где $-R_c$ означает $-C_1-C_8$ алкил,

$-O-(C_1-C_8$ алкил), -O-бензил, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_5$ алкил),

40 $-N(C_1-C_5$ алкил) $_2$, -NH(фенил), -N(фенил) $_2$, -NH(нафтил),

-N(нафтил) $_2$, -CN, -NO $_2$, $-N_3$, $-C_2-C_8$ алкинил, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$,

$-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n -R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$,

$-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$,

45 $-S(O)_2 R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2 R_{14}$,

$-O(CH_2)_n C(O)O(CH_2)_n CH_3$, $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$, $-O-C(S)NHR_{14}$,

$-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$,

$-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$,

50 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_8 означает $-Y_m(R_d)$, где $-R_d$ означает -H, -OH, галоген, амина, $-NH(C_1-C_5$ алкил),

$-N(C_1-C_5$ алкил) $_2$, -NH(фенил), -N(фенил) $_2$,

- NH(нафтил), -N(нафтил)₂, -CN, -NO₂, N₃, -C₁-C₈алкил,
 -O-(C₁-C₈алкил), -(C₁-C₈алкил)-OH, -C₂-C₈алкенил,
 -C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил, -нафтил,
 5 -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)R₁₄,
 -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂,
 -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄, -S(O)₂R₁₄,
 -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄,
 10 -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂,
 -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,
 -NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;
 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо означают -Y_m(R_e), где R_e означает -H, галоген, -NH
 15 2, C₁-C₈алкил, -NH(C₁-C₅алкил),
 -N(C₁-C₅алкил)₂, -NH(фенил), -N(фенил)₂, -NH(нафтил),
 -N(нафтил)₂, -C(O)NH(C₁-C₅алкил), -C(O)N(C₁-C₅алкил)₂,
 20 -NHC(O)(C₁-C₅алкил), -NHC(=NH₂⁺)NH₂, -CN, -NO₂, N₃,
 3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)R₁₄,
 -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂,
 -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄, -S(O)₂R₁₄,
 25 -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄,
 -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂,
 -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,
 -NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂, или R₁₁ и R₁₂, вместе с атомом углерода, к
 30 которому они присоединены, образуют 5-9-членный гетероцикл;
 каждый R₁₄ независимо означает -H, -C₁-C₈алкил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил,
 -нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -C₂-C₈алкенил или -C₂-C₈алкинил;
 каждый Y независимо означает -C₁-C₈алкилен-, -C₂-C₈алкенилен- или
 35 -C₂-C₈алкинилен-;
 каждый m независимо равен 0 или 1; и
 каждый n независимо означает целое число, изменяющееся в пределах от 0 до 6.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления -O-бензил является
 40 незамещенным.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R₇ означает
 3-метоксибензилокси.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления -фенил является незамещенным.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R₁₄ означает
 45 фенилдиметиламин. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R₁
 означает -C(O)NHR₁₄ и R₁₄ означает фенилдиметиламин.
 В некоторых конкретных вариантах осуществления R₇ означает -OCH₂C(O)OC₂H₅.
 50 В некоторых конкретных вариантах осуществления R₁₄ означает бензилоксифенил.
 Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R₁ означает -C(O)NHR₁₄
 и R₁₄ означает бензилоксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает парабромфенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)R_{14}$ и R_{14} означает парабромфенил.

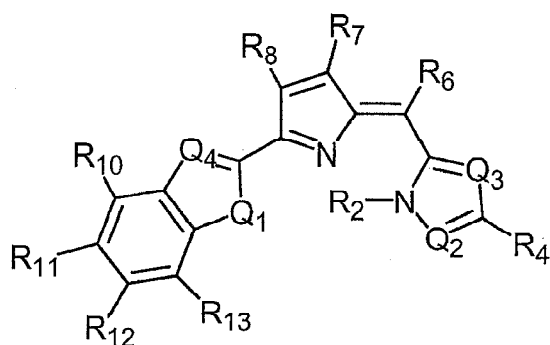
В некоторых конкретных вариантах осуществления R_a означает парагидроксифенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления Y_m означает $-CH_2-$ и R_{14} означает парагидроксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает $-NH(\text{фенил})OCH_3$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 означает $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{11} и R_{12} не объединяются вместе с атомом углерода, к которому присоединена каждая из групп.

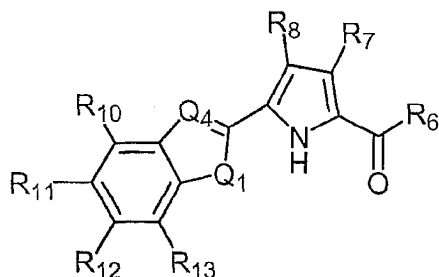
Согласно другому варианту осуществления изобретение касается способа получения соединения, имеющего формулу (Ia):



(Ia)

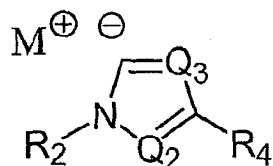
указанный способ включает стадии:

(a) контактирования соединения формулы (II)



(II)

с соединением формулы (v)

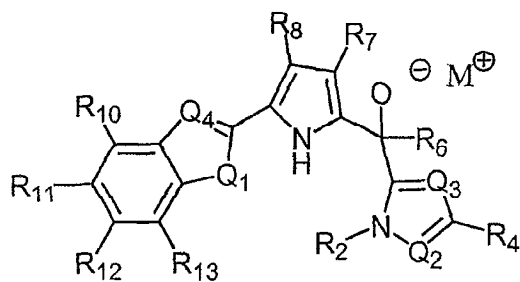


(v)

где M означает Li, Na, K, Rb или Cs,

в присутствии по существу безводного апротонного органического растворителя за

период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (vi),



(vi)

где М принимает вышеуказанные значения, и
(b) протонирования соединения формулы (vi) с помощью донора Н⁺ за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ia),
где

Q₁ означает -O-, -S- или -N(R₁)-;

Q₂ означает -C(R₃)- или -N-;

Q₃ означает -C(R₅)- или -N-;

Q₄ означает -C(R₉)- или -N-;

R₁ означает -Y_m(R_a), где -R_a означает -H, -OH, -C₁-C₈ алкил,

-C₂-C₈ алкенил, -C₂-C₈ алкинил, -C₃-C₁₂ циклоалкил, -фенил,

-нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄,

-O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,

-O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,

-S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -OS(O)₂O-,

-O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄,

-C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄,

-NHC(S)N(R₁₄)₂, -NR₁₄C(S)NHR₁₄ или -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R₂ означает -H, -C₁-C₈ алкил или -OH;

R₃, R₄ и R₅ независимо означают -Y_m(R_b), где R_b означает -H, галоген, -NH₂, -CN, -NO
2, -SH, -N₃, -C₁-C₈ алкил, -O-(C₁-C₈ алкил),

-C₂-C₈ алкенил, -C₂-C₈ алкинил, -C₃-C₁₂ циклоалкил, -фенил,

-нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄,

-O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,

-O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,

-S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄,

-O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄,

-C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,

-NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂, или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членное кольцо, при условии, что если Q₃ означает -C(R₅)- и m=0, то R₅ не является H;

R₆ означает -H, галоген, -OH, -NH₂, -C₁-C₈ алкил или -O-(C₁-C₈ алкил);

R_7 означает $-Y_m-(R_c)$, где $-R_c$ означает $-C_1-C_8$ алкил,
 $-O-(C_1-C_8$ алкил), $-O$ -бензил, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_5$ алкил),
 $-N(C_1-C_5$ алкил) $_2$,
 $-NH$ (фенил), $-N$ (фенил) $_2$, $-NH$ (нафтил), $-N$ (нафтил) $_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$,
 $-C_2-C_8$ алкинил, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$,
 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$,
 $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$,
 $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-O(CH_2)_n C(O)O(CH_2)_n CH_3$,
 $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$, $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$,
 $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$,
 $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;
 R_8 означает $-Y_m(R_d)$, где $-R_d$ означает $-H$, $-OH$, галоген, amino, $-NH(C_1-C_5$ алкил), $-N(C_1-C_5$ алкил) $_2$, $-NH$ (фенил), $-N$ (фенил) $_2$,
 $-NH$ (нафтил), $-N$ (нафтил) $_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 , $-C_1-C_8$ алкил,
 $-O-(C_1-C_8$ алкил), $-(C_1-C_8$ алкил)- OH , $-C_2-C_8$ алкенил,
 $-C_2-C_8$ алкинил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, $-фенил$, $-нафтил$,
 $-3-9$ -членный гетероцикл, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$,
 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$,
 $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$,
 $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$,
 $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$,
 $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$,
 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;
 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает $-H$, галоген, $-NH$
 $_2$, $-C_1-C_8$ алкил, $-NH(C_1-C_5$ алкил),
 $-N(C_1-C_5$ алкил) $_2$, $-NH$ (фенил), $-N$ (фенил) $_2$, $-NH$ (нафтил),
 $-N$ (нафтил) $_2$, $-C(O)NH(C_1-C_5$ алкил), $-C(O)N(C_1-C_5$ алкил) $_2$,
 $-NHC(O)(C_1-C_5$ алкил), $-NHC(=NH_2^+)NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 ,
 $3-9$ -членный гетероцикл, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$,
 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$, $-O-C(O)N(R_{14})_2$,
 $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$,
 $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$,
 $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$,
 $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$,
 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$, или R_{11} и R_{12} , вместе с атомом углерода, к
 которому они присоединены, образуют $5-9$ -членный гетероцикл;
 каждый R_{14} независимо означает $-H$, $-C_1-C_8$ алкил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, $-фенил$,
 $-нафтил$, $-3-9$ -членный гетероцикл, $-C_2-C_8$ алкенил или $-C_2-C_8$ алкинил;
 каждый Y независимо означает $-C_1-C_8$ алкилен-, $-C_2-C_8$ алкенилен- или
 $-C_2-C_8$ алкинилен-;
 каждый m независимо равен 0 или 1; и

каждый n независимо означает целое число, изменяющееся в пределах от 0 до 6.

В некоторых конкретных вариантах осуществления -О-бензил является незамещенным.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает 3-метоксибензилокси.

В некоторых конкретных вариантах осуществления -фенил является незамещенным.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает фенилдиметиламин. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)NHR_{14}$ и R_{14} означает фенилдиметиламин.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает $-OCH_2C(O)OC_2H_5$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает бензилоксифенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)NHR_{14}$ и R_{14} означает бензилоксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает парабромфенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)R_{14}$ и R_{14} означает парабромфенил.

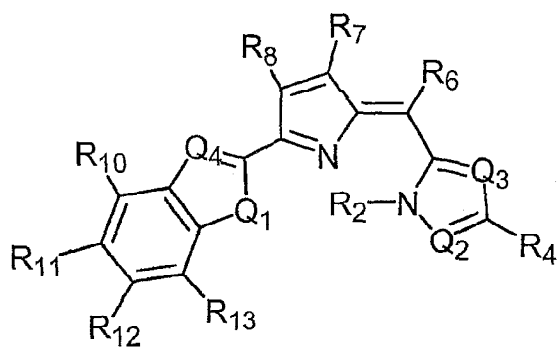
В некоторых конкретных вариантах осуществления R_a означает парагидроксифенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления Y_m означает $-CH_2-$ и R_{14} означает парагидроксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает $-NH(фенил)OCH_3$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 означает $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{11} и R_{12} не объединяются вместе с атомом углерода, к которому присоединена каждая из групп.

Далее, изобретение касается композиций, содержащих фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и эффективное количество соединения, имеющего формулу (Ib):



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

Q_1 означает -O-, -S- или $-N(R_1)-$;

Q_2 означает $-C(R_3)-$ или $-N-$;

Q_3 означает $-C(R_5)-$ или $-N-$;

Q_4 означает $-C(R_9)-$ или $-N-$;

R_1 означает $-Y_m(R_a)$, где $-R_a$ означает -H, -OH, $-C_1-C_8$ алкил,

-C₂-C₈алкенил, -C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил,
 -нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄,
 -O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,
 5 -O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,
 -S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -OS(O)₂O-,
 -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄,
 -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄,
 10 -NHC(S)N(R₁₄)₂, -NR₁₄C(S)NHR₁₄ или -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R₂ означает -H, -C₁-C₈алкил или -OH;

R₃, R₄ и R₅ независимо означают -Y_m(R_b), где R_b означает -H, галоген, -NH₂, -CN, -NO
 2, -SH, -N₃, -C₁-C₈алкил, -O-(C₁-C₈алкил),

15 -C₂-C₈алкенил, -C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил,
 -нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄,
 -O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,
 20 -O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,
 -S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄,
 -O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄,
 -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,
 25 -NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂, или R₃ и R₄, или R₄ и R₅ вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членное кольцо, при условии,
 что если Q₃ означает -C(R₅)- и m=0, то R₅ не является H;

R₆ означает -H, галоген, -OH, -NH₂, -C₁-C₈алкил или -O-(C₁-C₈алкил);

30 R₇ и R₈ независимо означают -Y_m(R_d), где -R_d означает -H,
 -OH, галоген, амино, -NH(C₁-C₅алкил), -N(C₁-C₅алкил)₂,
 -NH(фенил), -N(фенил)₂, -NH(нафтил), -N(нафтил)₂, -CN, -NO₂, -N₃,
 -C₁-C₈алкил, -O-(C₁-C₈алкил), -(C₁-C₈алкил)-OH, -O-бензил,

35 -C₂-C₈алкенил, -C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил,
 -нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -CH₂O(CH₂)_nOR₁₄,
 -O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,
 -O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,
 40 -S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄,
 -O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄,
 -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,
 -NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

45 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо означают -Y_m(R_e), где R_e означает -H, галоген, -NH
 2, C₁-C₈алкил, -NH(C₁-C₅алкил),

-N(C₁-C₅алкил)₂, -NH(фенил), -N(фенил)₂, -NH(нафтил),
 -N(нафтил)₂, -C(O)NH(C₁-C₅алкил), -C(O)N(C₁-C₅алкил)₂,
 50 -NHC(O)(C₁-C₅алкил), -NHC(=NH₂⁺)NH₂, -CN, -NO₂, N₃,

3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -CH₂O(CH₂)_nOR₁₄, -O-C(O)R₁₄,
 -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂,

$-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$,
 $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2R_{14}$, $O-C(S)R_{14}$, $O-C(S)OR_{14}$,
 $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$,
 $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$,
 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$, или R_{11} и R_{12} , вместе с атомом углерода, к
 которому они присоединены, образуют 5-9-членный гетероцикл;
 каждый R_{14} независимо означает -H, $-C_1-C_8$ алкил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, -фенил,
 -нафтил, -3-9-членный гетероцикл, $-C_2-C_8$ алкенил или $-C_2-C_8$ алкинил;
 каждый Y независимо означает $-C_1-C_8$ алкилен-, $-C_2-C_8$ алкенилен- или
 $-C_2-C_8$ алкинилен-;

каждый m независимо равен 0 или 1; и

каждый n независимо означает целое число, изменяющееся в пределах от 0 до 6.

В некоторых конкретных вариантах осуществления -O-бензил является незамещенным.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает

3-метоксибензилокси.

В некоторых конкретных вариантах осуществления -фенил является незамещенным.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает

фенилдиметиламин. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1

означает $-C(O)NHR_{14}$ и R_{14} означает фенилдиметиламин.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает $-OCH_2C(O)OC_2H_5$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает бензилоксифенил.

Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)NHR_{14}$

и R_{14} означает бензилоксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{14} означает парабромфенил.

Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R_1 означает $-C(O)R_{14}$ и

R_{14} означает парабромфенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_a означает

парагидроксифенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления Y_m

означает $-CH_2-$ и R_{14} означает парагидроксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает $-NH(фенил)OCH_3$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 означает $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$.

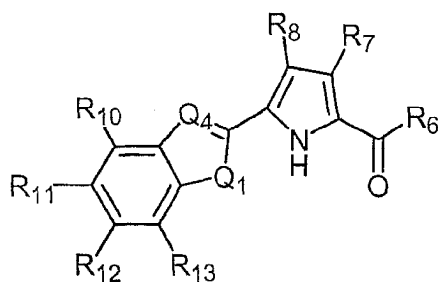
В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{11} и R_{12} не объединяются вместе с атомом углерода, к которому присоединена каждая из групп.

Согласно другому аспекту изобретение касается способов лечения рака у пациента, включающих введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, имеющего вышеуказанную формулу (Ib), где Q_1-Q_4 , R_2 , R_4 , R_6-R_8 и $R_{10}-R_{13}$ определены выше для соединений формулы (Ib).

Согласно еще одному из аспектов изобретение касается способов лечения, направленного против вируса и вирусной инфекции у пациента, включающих введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, имеющего

вышеуказанную формулу (Ib), где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для соединений формулы (Ib).

Настоящее изобретение охватывает также соединения, имеющие формулу (II):



(II)

и их фармацевтически приемлемые соли, где:

Q_1 означает -O-, -S- или -N(R_1)-;

Q_4 означает -C(R_9)- или -N-;

R_1 означает - $Y_m(R_a)$, где - R_a означает -H, -OH, -C₁-C₈алкил,

-C₂-C₈алкенил, -C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил,

-нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄,

-O-C(O)R₁₄, -C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄,

-O-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄,

-S(O)₂R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -OS(O)₂O-,

-O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄, -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄,

-C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂, -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄,

-NHC(S)N(R₁₄)₂, -NR₁₄C(S)NHR₁₄ или -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R_6 означает -H, галоген, -OH, -NH₂, -C₁-C₈алкил или -O-(C₁-C₈алкил);

R_7 и R_8 независимо означают - $Y_m(R_d)$, где - R_d означает -H,

-OH, галоген, амино, -NH(C₁-C₅алкил), -N(C₁-C₅алкил)₂,

-NH(фенил), -N(фенил)₂, -NH(нафтил), -N(нафтил)₂, -CN, -NO₂, -N₃,

-C₁-C₈алкил, -O-(C₁-C₈алкил), -(C₁-C₈алкил)-OH, -O-бензил,

-C₂-C₈алкенил, -C₂-C₈алкинил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -феил,

-нафтил, -C₇-C₁₂(фенил)алкил, -C₇-C₁₂(нафтил)алкил,

-C₇-C₁₂(фенил)алкенил, -C₇-C₁₂(нафтил)алкенил,

-C₇-C₁₂(фенил)алкинил, -C₇-C₁₂(нафтил)алкинил,

-3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)R₁₄,

-C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂,

-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄, -S(O)₂R₁₄,

-NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄,

-O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂,

-NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,

-NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают - $Y_m(R_e)$, где R_e означает -H, галоген,

$-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкил})$,
 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкил})_2$, $-\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{фенил})_2$, $-\text{NH}(\text{нафтил})$,
 $-\text{N}(\text{нафтил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкил})_2$,
 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{ алкил})$, $-\text{NHC}(=\text{NH}_2^+)\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, N_3 ,
 3-9-членный гетероцикл, $-\text{OR}_{14}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$,
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{14}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$, $-\text{S}-\text{R}_{14}$, $-\text{SOR}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{NHSR}_{14}$, $-\text{NHSOR}_{14}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{14}$, $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$,
 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$,
 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}_{14}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$,
 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ или R_{11} и R_{12} , вместе с атомом углерода, к
 которому они присоединены, образуют 5-9-членный гетероцикл;
 каждый R_{14} независимо означает $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкил, $-\text{фенил}$,
 $-\text{нафтил}$, $-\text{3-9-членный гетероцикл}$, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил или $-\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил;
 каждый Y независимо означает $-\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен-, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенилен- или
 $-\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинилен-;

каждый m независимо равен 0 или 1; и

каждый n независимо означает целое число, изменяющееся в пределах от 0 до 6.

Соединение формулы (Ia), (Ib) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль
 ("тригетероциклическое соединение") полезны при лечении или профилактике рака или
 новообразований у нуждающегося в таком лечении или профилактике пациента,
 оказывая ингибирующее действие на рост раковой клетки или опухолевой клетки, при
 лечении или профилактике вирусной инфекции у нуждающегося в таком лечении или
 профилактике пациента, или для ингибирования репликации или инфекционности
 вируса.

Далее, изобретение касается способов лечения или профилактики рака или
 новообразований, включающих введение нуждающемуся в таком лечении или
 профилактике пациенту эффективного количества тригетероциклического соединения.

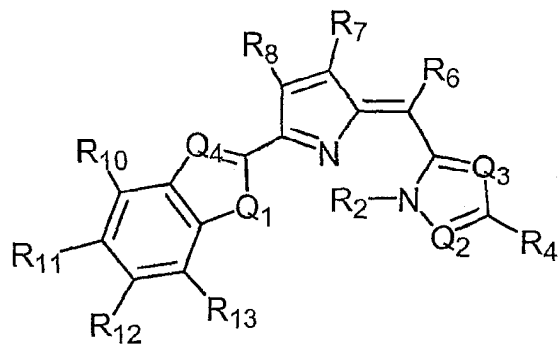
Изобретение также касается способов ингибирования роста раковых или
 опухолевых клеток, включающих контактирование раковой или опухолевой клетки с
 эффективным количеством тригетероциклического соединения.

Кроме того, изобретение касается способов лечения или профилактики вирусной
 инфекции, включающих введение нуждающемуся в таком лечении или профилактике
 пациенту эффективного количества тригетероциклического соединения.

Изобретение также касается способов ингибирования репликации или
 инфекционности вируса, включающих контактирование вируса или
 вирусинфицированной клетки с эффективным количеством тригетероциклического
 соединения.

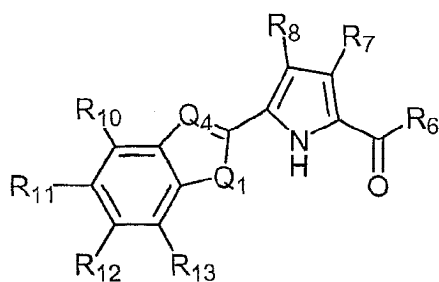
Согласно дальнейшему аспекту изобретение касается способов, полезных для
 получения тригетероциклических соединений, имеющих формулу (Ib).

По одному из вариантов осуществления изобретение касается способа получения
 соединения, имеющего формулу (Ib):



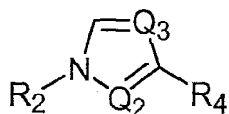
(Ib)

включающего контактирование соединения формулы (II)



(II)

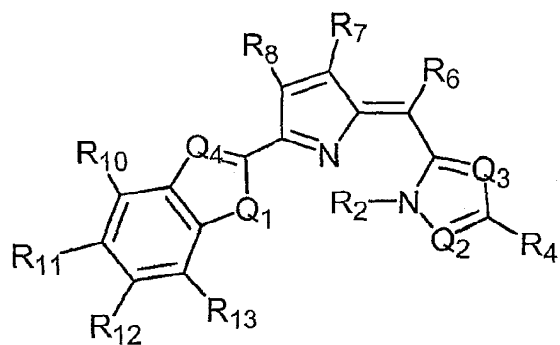
с соединением формулы (iv)



(iv)

в присутствии органического растворителя и протонной кислоты за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ib), где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для тригетероциклических соединений формулы (Ib).

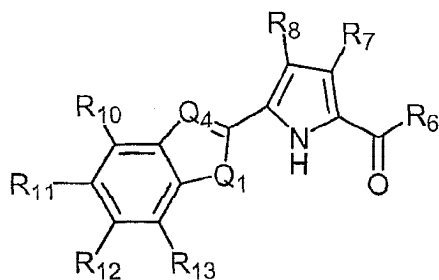
Согласно другому варианту осуществления изобретение касается способов получения соединения, имеющего формулу (Ib):



(Ib)

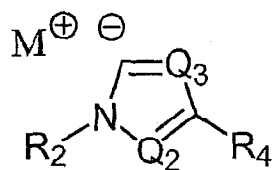
включающего стадии:

(a) контактирования соединения формулы (II)



(II)

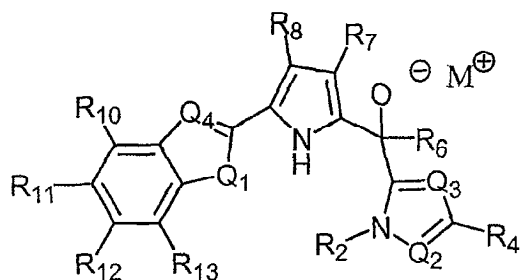
с соединением формулы (v)



(v)

где М означает Li, Na, K, Rb или Cs,

в присутствии, по существу, безводного апротонного органического растворителя, за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (vi)

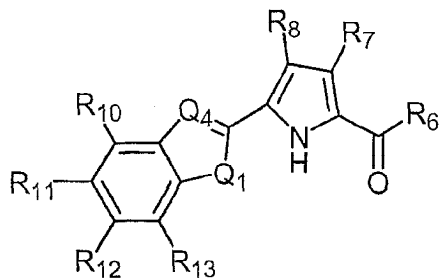


(vi)

где М принимает вышеуказанные значения; и

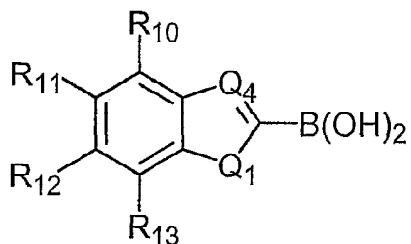
(b) протонирования соединения формулы (vi) с помощью донора H^+ за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ib), где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для соединений формулы (Ib).

Согласно другому аспекту изобретение касается способов получения соединения, имеющего формулу (II):



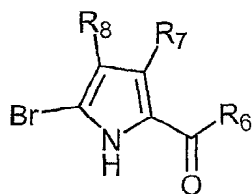
(II)

включающего контактирование соединения формулы (iii)

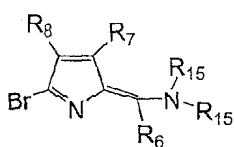


(iii)

с соединением формулы (ii) или соединением формулы (iia)



(ii)

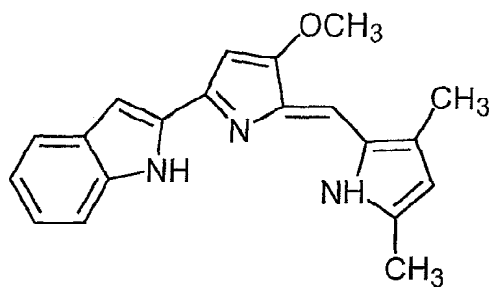


(iia)

в присутствии органического растворителя, основания и Ni- или Pd-катализатора за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (II),

где Q₁-Q₄, R₆-R₈ и R₁₀-R₁₃ определены выше для тригетероциклических соединений формулы (II) и где R₁₅ независимо означает C₁-C₈алкил, циклоалкил или фенил.

Согласно конкретному варианту осуществления тригетероциклическое соединение представляет собой соединение 1:

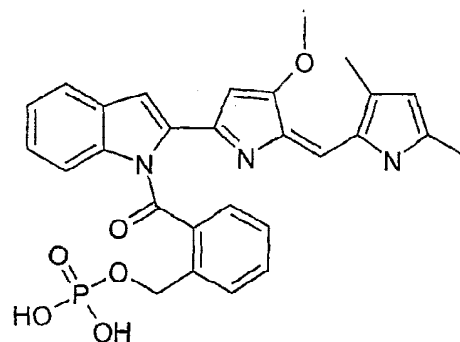
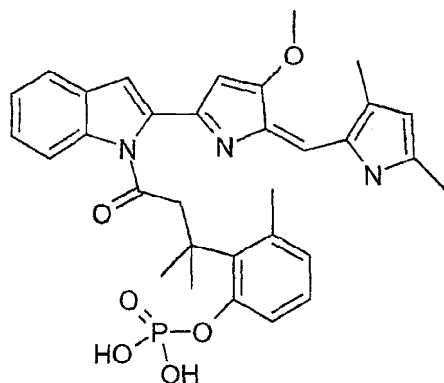


Соединение 1,
или его фармацевтически приемлемую соль.

По другому варианту осуществления тригетероциклическое соединение представляет собой виннокислую соль **соединения 1**.

Согласно еще одному варианту осуществления тригетероциклическое соединение представляет собой мезитатную соль **соединения 1**.

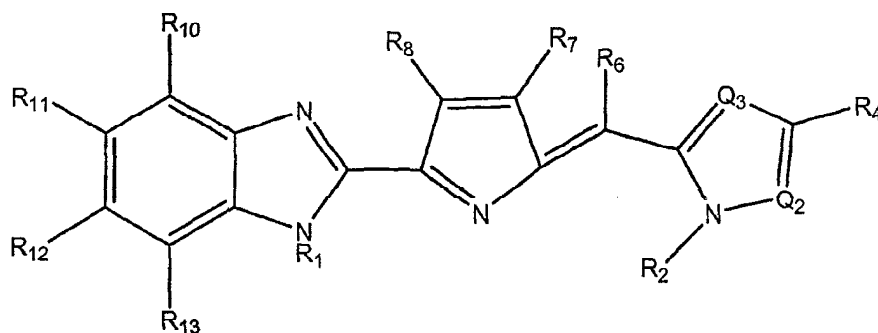
По еще одному варианту осуществления тригетероциклическое соединение представляет собой пролекарство **соединения 1**. Согласно более конкретным вариантам пролекарством **соединения 1** является **соединение 66** или **соединение 67**, или их фармацевтически приемлемые соли.



Соединение 66
моно[2-(3-{2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5H-пиррол-2-ил]индол-1-ил}-1,1-диметил-3-оксopропил)-3-метилфенил]овый эфир фосфорной кислоты

Соединение 67
моно(2-{2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5H-пиррол-2-ил]индол-1-карбонил}бензил)овый эфир фосфорной кислоты

Настоящее изобретение охватывает соединения, имеющие формулу (Ic):



и его фармацевтически приемлемые соли, где:

Q_1 означает -O-, -S- или -N(R₁)-;

Q_2 означает -C(R₃)- или -N-;

Q_3 означает $-C(R_5)-$ или $-N-$;

Q_4 означает $-C(R_9)-$ или $-N-$;

R_1 означает $-Y_m(R_a)$, где $-R_a$ означает $-H$, $-OH$, $-C_1-C_8$ алкил,

5 $-C_2-C_8$ алкенил, $-C_2-C_8$ алкинил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, $-фенил$,
 $-нафтил$, $-3-9$ -членный гетероцикл, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$,
 $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$,
 $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$,
10 $-S(O)_2 R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2 R_{14}$, $-OS(O)_2 O-$,
 $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$, $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$,
 $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$,
 $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ или $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

15 R_2 означает $-H$, $-C_1-C_8$ алкил или $-OH$;

R_3 , R_4 и R_5 независимо означают $-Y_m(R_b)$, где R_b означает $-H$, галоген, $-NH_2$, $-CN$, $-NO$
2 $-SH$, $-N_3$, $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил),

20 $-C_2-C_8$ алкенил, $-C_2-C_8$ алкинил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, $-фенил$,
 $-нафтил$, $-3-9$ -членный гетероцикл, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$,
 $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$,
 $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$,
25 $-S(O)_2 R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2 R_{14}$, $-O-C(S)R_{14}$,
 $-O-C(S)OR_{14}$, $-O-C(S)NHR_{14}$, $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$,
 $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$, $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$,
 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$, $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$, или R_3 и R_4 , или R_4 и R_5 вместе с атомом

30 углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членное кольцо;

R_6 означает $-H$, галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-C_1-C_8$ алкил или $-O-(C_1-C_8$ алкил);

R_7 означает $-Y_m(R_c)$, где $-R_c$ означает $-C_1-C_8$ алкил,

35 $-O-(C_1-C_8$ алкил), $-O$ -бензил, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_5$ алкил),
 $-N(C_1-C_5$ алкил) $_2$, $-NH(фенил)$, $-N(фенил)_2$, $-NH(нафтил)$,
 $-N(нафтил)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C_2-C_8$ алкинил, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$,
 $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)(CH_2)_n R_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$, $-O-C(O)NHR_{14}$,
 $-O-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NHR_{14}$, $-S-R_{14}$, $-SOR_{14}$,
40 $-S(O)_2 R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-NHSR_{14}$, $-NHSOR_{14}$, $-NHS(O)_2 R_{14}$,
 $-O(CH_2)_n C(O)O(CH_2)_n CH_3$, $-O-C(S)R_{14}$, $-O-C(S)OR_{14}$, $-O-C(S)NHR_{14}$,
 $-O-C(S)N(R_{14})_2$, $-C(S)OR_{14}$, $-C(S)NHR_{14}$, $-C(S)N(R_{14})_2$, $-NHC(S)R_{14}$,
 $-NR_{14}C(S)R_{14}$, $-NHC(S)NHR_{14}$, $-NHC(S)N(R_{14})_2$, $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$,
45 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_8 означает $-Y_m(R_d)$, где $-R_d$ означает $-H$, $-OH$, галоген, amino, $-NH(C_1-C_5$ алкил), $-N(C$
1 $-C_5$ алкил) $_2$, $-NH(фенил)$, $-N(фенил)_2$,

50 $-NH(нафтил)$, $-N(нафтил)_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 , $-C_1-C_8$ алкил,

$-O-(C_1-C_8$ алкил), $-(C_1-C_8$ алкил)- OH , $-C_2-C_8$ алкенил,

$-C_2-C_8$ алкинил, $-C_3-C_{12}$ циклоалкил, $-фенил$, $-нафтил$,

$-3-9$ -членный гетероцикл, $-OR_{14}$, $-O(CH_2)_n OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$,

-C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂,
 -C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄, -S(O)₂R₁₄,
 -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄,
 5 -O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂,
 -NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,
 -NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо означают -Y_m(R_e), где R_e означает -H, галоген, -NH
 10 2, C₁-C₈алкил, -NH(C₁-C₅алкил),

-N(C₁-C₅алкил)₂, -NH(фенил), -N(фенил)₂, -NH(нафтил),
 -N(нафтил)₂, -C(O)NH(C₁-C₅алкил), -C(O)N(C₁-C₅алкил)₂,

15 -NHC(O)(C₁-C₅алкил), -NHC(=NH₂⁺)NH₂, -CN, -NO₂, N₃,

3-9-членный гетероцикл, -OR₁₄, -O(CH₂)_nOR₁₄, -C(O)R₁₄, -O-C(O)R₁₄,

-C(O)(CH₂)_n-R₁₄, -O-C(O)OR₁₄, -O-C(O)NHR₁₄, -O-C(O)N(R₁₄)₂,

-C(O)N(R₁₄)₂, -C(O)OR₁₄, -C(O)NHR₁₄, -S-R₁₄, -SOR₁₄, -S(O)₂R₁₄,

20 -NHC(O)R₁₄, -NHSR₁₄, -NHSOR₁₄, -NHS(O)₂R₁₄, -O-C(S)R₁₄, -O-C(S)OR₁₄,

-O-C(S)NHR₁₄, -O-C(S)N(R₁₄)₂, -C(S)OR₁₄, -C(S)NHR₁₄, -C(S)N(R₁₄)₂,

-NHC(S)R₁₄, -NR₁₄C(S)R₁₄, -NHC(S)NHR₁₄, -NHC(S)N(R₁₄)₂,

-NR₁₄C(S)NHR₁₄, -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂, или R₁₁ и R₁₂, вместе с атомом углерода, к

25 которому они присоединены, образуют 5-9-членный гетероцикл;

каждый R₁₄ независимо означает -H, -C₁-C₈алкил, -C₃-C₁₂циклоалкил, -фенил,

-нафтил, -3-9-членный гетероцикл, -C₂-C₈алкенил или -C₂-C₈алкинил;

каждый Y независимо означает -C₁-C₈алкилен-, -C₂-C₈алкенилен- или

30 -C₂-C₈алкинилен-;

каждый m независимо равен 0 или 1; и

каждый n независимо означает целое число, изменяющееся в пределах от 0 до 6.

В некоторых конкретных вариантах осуществления -O-бензил является
 35 незамещенным.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R₇ означает
 3-метоксибензилокси.

В некоторых конкретных вариантах осуществления -фенил является незамещенным.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R₁₄ означает

40 фенилдиметиламин. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R₁
 означает C(O)NHR₁₄ и R₁₄ означает фенилдиметиламин.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R₇ означает -OCH₂C(O)OC₂H₅.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R₁₄ означает бензилоксифенил.

45 Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R₁ означает C(O)NHR₁₄ и
 R₁₄ означает бензилоксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R₁₄ означает парабромфенил.

50 Согласно еще более конкретным вариантам осуществления R₁ означает -C(O)R₁₄ и
 R₁₄ означает парабромфенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_a означает

парагидроксифенил. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления Y_m означает $-CH_2-$ и R_{14} означает парагидроксифенил.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_7 означает $-NH(\text{фенил})OCH_3$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 означает $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{11} и R_{12} не объединяются вместе с атомом углерода, к которому присоединена каждая из групп.

Согласно другому аспекту изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих соединение вышеуказанной формулы (Ic), где Q_2 и Q_3 , R_1-R_8 и $R_{10}-R_{13}$ определены выше для соединений формулы (Ic).

Согласно другому аспекту изобретение касается способов лечения рака у пациента, включающих введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, имеющего вышеуказанную формулу (Ic), где Q_2 и Q_3 , R_1-R_8 и $R_{10}-R_{13}$ определены выше для соединений формулы (Ic).

Согласно еще одному из аспектов изобретение касается способов лечения, направленных против вируса и вирусной инфекции у пациента, включающих введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, имеющего вышеуказанную формулу (Ic), где Q_2-Q_3 , R_1-R_8 и $R_{10}-R_{13}$ определены выше для соединений формулы (Ic).

3.1 Определения и сокращения

Как использовано в данном описании, "галоген" означает $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$.

Как использовано в данном описании, " C_1-C_8 алкил" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу с 1-8 атомами углерода, которые могут быть незамещенными или необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, включающей $-галоген$, $-NH_2$, $-OH$, $-O-(C_1-C_8 \text{ алкил})$, фенил или нафтил. Примеры C_1-C_8 - линейных или разветвленных алкильных групп включают, но не ограничиваясь ими, метил, этил, 1-пропил,

2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, 1-гептил и 1-октил.

Как использовано в данном описании, " C_1-C_5 алкил" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу с 1-5 атомами углерода. Примеры C_1-C_5 линейных или разветвленных алкильных групп включают, но не ограничиваясь ими, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил и 1-пентил.

Как использовано в данном описании, " C_2-C_8 алкенил" означает ненасыщенную линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую 2-8 атомов углерода и, по меньшей мере, одну двойную связь, которая может быть незамещенной или необязательно замещена фенильной или нафтильной группой.

Как использовано в данном описании, " C_2-C_8 алкинил" означает ненасыщенную

линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую 2-8 атомов углерода и, по меньшей мере, одну тройную связь, которая может быть незамещенной или необязательно замещена фенильной или нафтильной группой.

Как использовано в данном описании, "C₁-C₈алкилен" означает C₁-C₈алкильную группу, в которой один из атомов водорода C₁-C₈алкильной группы заменен связью.

Как использовано в данном описании, "C₂-C₈алкенилен" означает C₂-C₈алкенильную группу, в которой один из атомов водорода C₂-C₈алкенильной группы заменен связью.

Как использовано в данном описании, "C₂-C₈алкинилен" означает C₂-C₈алкинильную группу, в которой один из атомов водорода C₂-C₈алкинильной группы заменен связью.

Как использовано в данном описании, "C₃-C₁₂циклоалкил" означает неароматическую насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую систему углеводородных колец, содержащую 3-12 атомов углерода. Примеры C₃-C₁₂циклоалкильных групп включают, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, адамантил, бицикло[2.2.2]окт-2-енил и бицикло[2.2.2]октил.

Как использовано в данном описании, "-3-9-членный гетероцикл" означает 3-9-членное ароматическое или неароматическое моноциклическое или бициклическое кольцо из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы. Примеры 3-9-членных гетероциклов включают, но не ограничиваясь ими, азиридирил, оксиранил, тирианил, азиририл, диазиридирил, диазиририл, оксазиридирил, азетидирил, азетидинорил, оксетанил, тиетанил, пиперидирил, пиперазинил, морфолинил, пирролил, оксазинил, тиазинил, диазинил, триазинил, тетразинил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, индолил, изохинолинил, хинолинил, хиназолинил, пирролидинил, пуририл, изоксазолил, бензизоксазолил, фуририл, фуразанил, пиридирил, оксазолил, бензоксазолил, тиазолил, бензтиазолил, тиофенил, пиазолил, триазолил, бензодиазолил, бензотриазолил, пиримидирил, изоиндолил и индазолил.

"5-9-членное кольцо" означает 5-9-членное ароматическое или неароматическое моноциклическое или бициклическое кольцо, состоящее только из атомов углерода или атомов углерода и 1-4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы. Примеры 5-9-членных колец включают, но не ограничиваясь ими, цикlopентил, циклогексил или циклогептил, которые могут быть насыщенными или ненасыщенными, пиперидирил, пиперазинил, морфолинил, пирролил, оксазинил, тиазинил, диазинил, триазинил, тетразинил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, индолил, изохинолинил, хинолинил, хиназолинил, пирролидинил, пуририл, изоксазолил, бензизоксазолил, фуририл, фуразанил, пиридирил, оксазолил, бензоксазолил, тиазолил, бензтиазолил, тиофенил, пиазолил, триазолил, бензодиазолил, бензотриазолил, пиримидирил, изоиндолил и индазолил.

Как использовано в данном описании, -О-бензильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Как использовано в данном описании, -фенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Когда указано, что описываемые в данном описании группы являются "замещенными или незамещенными", то в случае замещенных групп указанные группы могут быть замещены любым подходящим заместителем или заместителями,

не оказывающими отрицательного влияния на требуемую активность соединения. Примеры предпочтительных заместителей могут быть найдены в описанных ниже иллюстративных примерах соединений и вариантах осуществления, а также включают галоген (хлор, иод, бром или фтор); C₁₋₆-алкил; C₂₋₆-алкенил; C₂₋₆-алкинил; гидроксил; C₁₋₆-алкоксил; amino; нитро; тиол; простой тиоэфир; имин; циано; амидо; фосфонато; фосфин; карбоксил; тиокарбонил; сульфонил; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; кислород (=O), галогеналкил (например, трифторметил); карбоциклический циклоалкил, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил), или гетероциклоалкил, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил); карбоциклический или гетероциклический, моноциклический или конденсированный или неконденсированный полициклический арил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, пиридинил, хиолинил, изохиолинил, акридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил); бензилокси; amino (первичный, вторичный или третичный); -N(CH₃)₂; O-низший алкил; -O-арил, арил; арил-низший алкил; CO₂CH₃; -OCH₂CH₃; метокси; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; и такие группы могут быть также замещены конденсированной кольцевой структурой или мостиком, например, -OCH₂O-.

Эти заместители могут, необязательно, быть замещены заместителем, выбранным из указанных групп.

"Эффективное количество" означает количество тригетероциклического соединения, эффективное для: лечения или профилактики рака или новообразования; ингибирования роста раковой клетки или опухолевой клетки; лечения или профилактики вирусной инфекции или ингибирования репликации или инфекционности вируса.

Фраза "по существу, безводный", как использовано в данном описании применительно к реакционной смеси или органическому растворителю, означает, что реакционная смесь или органический растворитель содержат приблизительно менее 1 массового процента воды; по одному из вариантов осуществления менее 0,5 массовых процентов воды; по другому варианту осуществления менее 0,25 процентов воды от массы реакционной смеси или органического растворителя.

По одному из вариантов осуществления при введении пациенту, например млекопитающему в ветеринарных целях или человеку в клинических целях, тригетероциклические соединения вводят в изолированной форме. Как использовано в данном описании, "изолированный" означает, что тригетероциклические соединения отделены от других компонентов либо (a) природного источника, такого как растение или клетка, преимущественно бактериальная культура, либо (b) синтетической органической химической реакционной смеси. Согласно еще одному варианту осуществления тригетероциклические соединения очищены посредством общепринятых методов. Как использовано в данном описании, "очищенный" означает, что, будучи выделенным, изолят содержит, по меньшей мере, 95%, предпочтительно, по меньшей мере, 98%, отдельного тригетероциклического соединения от массы изолята.

Как использовано в данном описании, термин "Т/С-величина" означает величину, полученную путем: (а) деления величины изменения по сравнению с изначальным среднего объема опухоли излечиваемых мышей на величину изменения по сравнению с изначальным среднего объема опухоли мышей, отвечающих отрицательному контролю; и (б) численное значение, полученное на стадии (а), умноженное на 100.

Следует отметить, что тригетероциклические соединения по изобретению могут иметь один или более хиральных центров и/или одну или более двойных связей и, следовательно, существуют в виде стереоизомеров, таких как изомеры относительно двойной связи (т.е., геометрические изомеры), энантиомеров или диастереомеров. Согласно изобретению приведенные в данном описании химические структуры и, следовательно, соединения по изобретению охватывают все соответствующие энантиомеры и стереоизомеры, то есть как стереохимически чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую), так и энантиомерные и стереомерные смеси, например, рацематы.

Как использовано в данном описании и если не оговорено особо, термин "стереохимически чистый" означает состав, содержащий один стереоизомер соединения и, по существу, свободный от других стереоизомеров этого соединения. Например, стереохимически чистый состав соединения, имеющего один хиральный центр, должен быть, по существу, свободен от противоположного энантиомера соединения. Стереохимически чистый состав соединения, имеющего два хиральных центра, должен быть, по существу, свободен от других диастереомеров соединения. Типичное стереомерно чистое соединение содержит приблизительно свыше 80 мас.% стереоизомера соединения и приблизительно менее 20 мас.% других стереоизомеров соединения, более предпочтительно свыше 90 мас.% одного стереоизомера соединения и менее 10 мас.% других стереоизомеров соединения, еще предпочтительней свыше 95 мас.% одного стереоизомера соединения и менее 5 мас.% других стереоизомеров соединения и наиболее предпочтительно свыше 97 мас.% одного стереоизомера соединения и менее 3 мас.% других стереоизомеров соединения.

Энантиомерные и стереоизомерные смеси соединений по изобретению могут быть разделены на составляющие энантиомеры и стереоизомеры хорошо известными методами, такими как газовая хроматография с хиральной фазой, высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной фазой, кристаллизация соединений в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и стереоизомеры могут также быть получены из стереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов путем хорошо известных способов асимметрического синтеза.

Следует отметить, что если существует расхождение между изображенной структурой и названием, изображенная структура имеет преимущественную силу. Кроме того, если стереохимия структуры или часть структуры не указана, например, с помощью полужирных или пунктирных линий, структуру или часть структуры следует интерпретировать как охватывающую все возможные стереоизомеры.

В данном описании, если не оговорено особо, использованы следующие сокращения и определения:

Сокращение

BOC

DEF

dpf

ДМФА

Определение

-C(O)OC(CH₃)₃

N,N-диэтилформамид

1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен

N,N-диметилформамид

ДМСО	диметилсульфоксид
ТГФ	тетрагидрофуран
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
MeOH	метанол
5 Tf	-SO ₂ CF ₃
dba	дибензилиденацетон
Ph	фенил
TBDMSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
10 DBU	1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ЖХ/МС	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

4. Краткое описание чертежей

На фиг.1 приведено сравнение действия тартрата соединения 1 на жизнеспособность раковых линий клеток H1299 и C33A и нормальных линий клеток HMEC и MRC5, измеренного спустя 72 часа после обработки 0,5 мкМ тартрата соединения 1.

Фиг.2 иллюстрирует изменение массы тела SCID-мышей за период времени после обработки цисплатином при дозе 4 мг/кг или тартратом соединения 1 при дозе 4,5 мг/кг. Линия -□- означает контрольную группу, линия -Δ- означает группу, обработанную цисплатином, и линия -○- означает группу, обработанную тартратом соединения 1.

Фиг.3 иллюстрирует изменение в объеме опухоли SCID-мышей, которым имплантированы цервикальные раковые клетки C33A человека, обработанных цисплатином при дозе 4 мг/кг или тартратом соединения 1 при дозе 4,5 мг/кг. Линия -□- означает контрольную группу, линия -Δ- означает группу, обработанную цисплатином, и линия -○- означает группу, обработанную тартратом соединения 1.

Фиг.4: конверсия соединения 66 (пролекарство) в соединение 1 (лекарство) с течением времени в присутствии очищенной плацентарной щелочной фосфатазы человека.

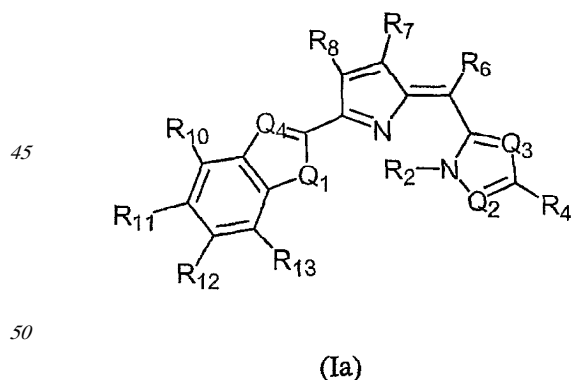
Фиг.5: конверсия соединения 66 (пролекарство) в соединение 1 (лекарство) с течением времени в присутствии очищенной кишечной фосфатазы теленка.

Фиг.6: действие мезилатной соли соединения 1 и соединения 66 (пролекарство) на рост опухолей предстательной железы у мышей.

5. Подробное описание изобретения

5.1 Тригетероциклические соединения формулы (Ia)

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает соединения, имеющие формулу (Ia)



и их фармацевтически приемлемые соли, где:

Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для формулы (Ia).

Первый подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ia) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает -C(R_5)- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Второй подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ia) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -O-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает -C(R_5)- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Третий подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ia) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -S-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает -C(R_5)- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Четвертый подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ia) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_2 означает -N-;

Q_3 означает -C(R_5)- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Пятый подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ia) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает -N- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Шестой подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ia) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает -C(R_5)-;

Q_4 означает -CH- и

R_2 и R_6 означают -H.

Седьмой подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ia) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает -C(R_5)-;

Q_4 означает -CH- и

R_2, R_4, R_6, R_8 и $R_{10}-R_{13}$ означают -H.

Восьмой подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ia) составляет

подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_2 означает -C(C_1 - C_8 алкил)-;

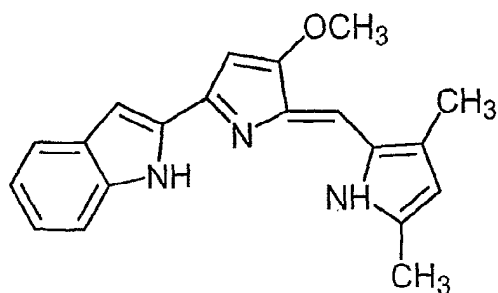
Q_3 означает -C(C_1 - C_8 алкил)-;

Q_4 означает -CH-;

R_2, R_4, R_6, R_8 и $R_{10}-R_{13}$ означают -H и

R_7 означает -O-(C_1 - C_8 алкил).

Иллюстративным тригетероциклическим соединением формулы (Ia) является:

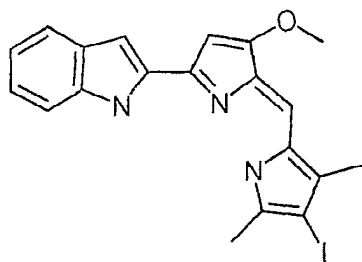


Соединение 1

или его фармацевтически приемлемая соль.

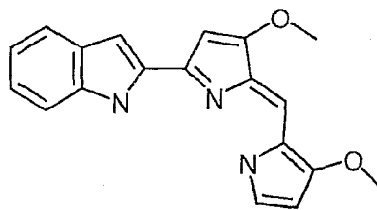
По одному из вариантов осуществления фармацевтически приемлемой солью соединения 1 является виннокислая соль (тарtrat). По другому варианту осуществления фармацевтически приемлемой солью соединения 1 является мезилатная соль.

Другие иллюстративные тригетероциклические соединения формулы (Ia) приведены ниже:



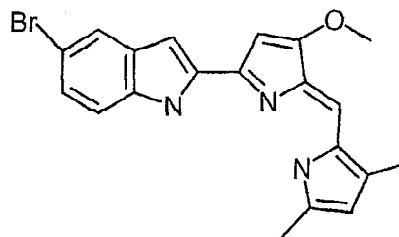
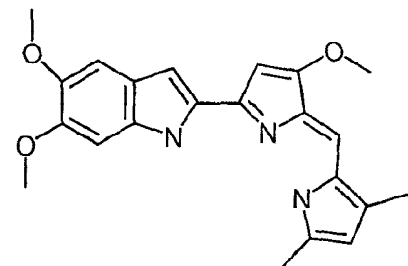
соединение 2

2-[5-(4-иод-3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5H-пиррол-2-ил]-1H-индол;



соединение 3

2-[4-метокси-5-(3-метокси-1H-пиррол-2-илметил)-5H-пиррол-2-ил]-1H-индол;

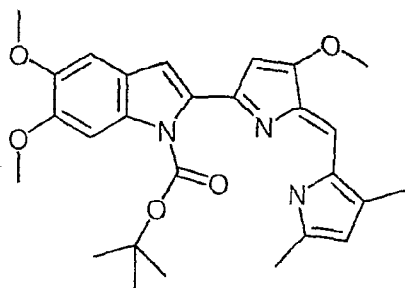


соединение 4
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметилен)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-5,6-диметокси-1Н-индол;

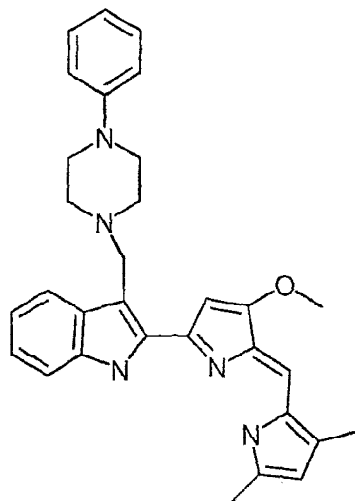
5

10

15



соединение 7
5-бром-2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметилен)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол;

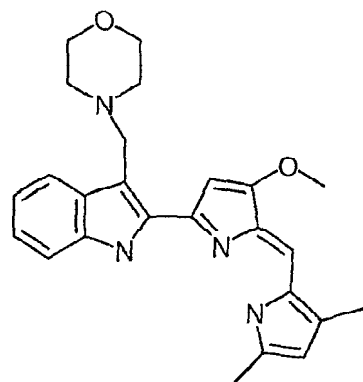


соединение 5
трет-бутиловый эфир
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметилен)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-5,6-диметоксииндол-1 карбоновой
кислоты;

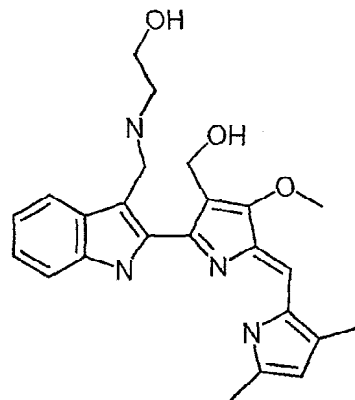
20

25

30



соединение 8
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметилен)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-3-(4-фенилпиперазин-1-илметил)-
1Н-индол;

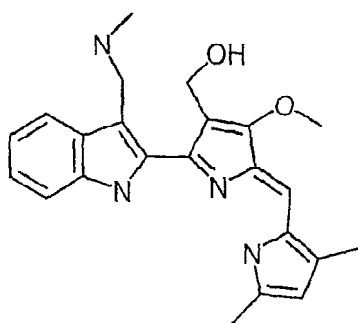


соединение 6
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметилен)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-3-морфолин-4-илметил-1Н-индол;

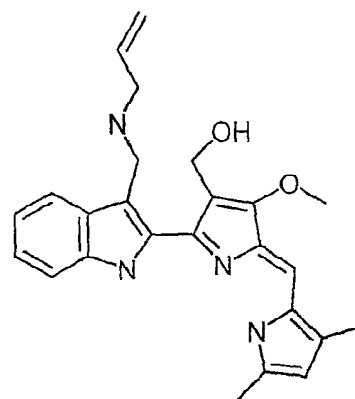
35

40

45



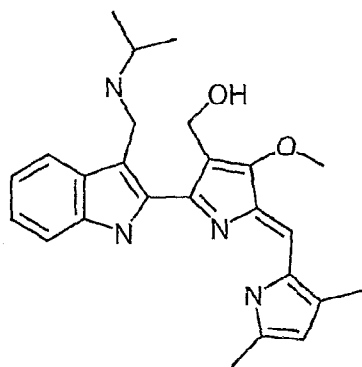
соединение 9
2-({2-5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметилен)-
3-гидроксиметил-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил}-
1Н-индол-3-илметил}амино)этанол;



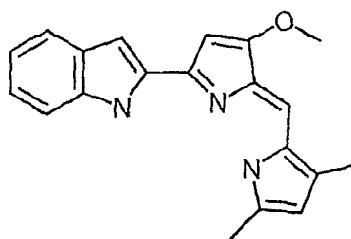
соединение 10
[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметилен)-4-метокси-2-
(3-метиламинометил-1Н-индол-2-ил)-5Н-пиррол-3-ил]метанол;

50

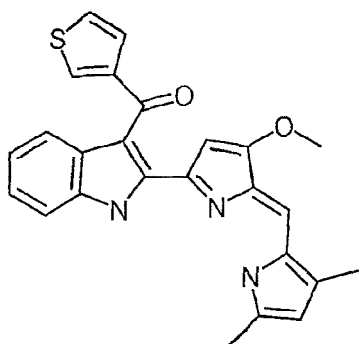
соединение 13
[2-(3-аллиламинометил-1Н-индол-2-ил)-5-
(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметилен)-
4-метокси-5Н-пиррол-3-ил]-метанол;



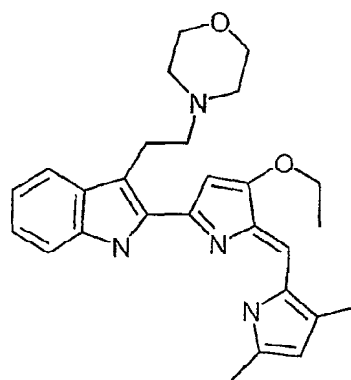
соединение 11
{5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-2-
[3-изопропиламинометил]-1H-индол-2-ил]-
4-метокси-5H-пиррол-3-ил} метанол;



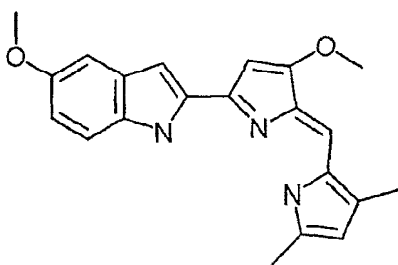
соединение 1
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5H-пиррол-2-ил]-1H-индол;



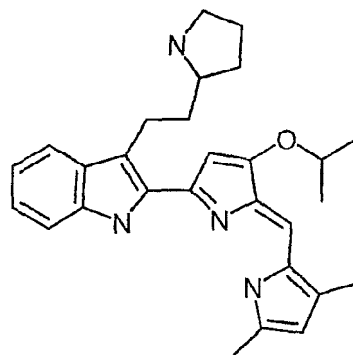
соединение 12
{2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5H-пиррол-2-ил]-1H-индол-3-ил} тиюфен-3-илметанон;



соединение 14
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-этокси-5H-пиррол-2-ил]-3-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-индол;

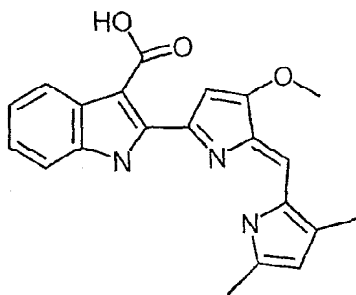


соединение 15
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5H-пиррол-2-ил]-5-метокси-1H-индол;



соединение 18
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-изопропокси-5H-пиррол-2-ил]-3-(2-пирролидин-2-илэтил)-
1H-индол;

5

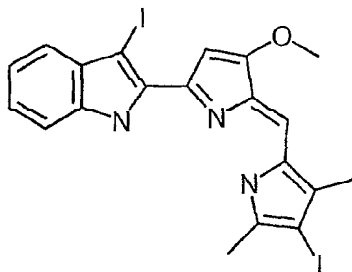


10

15

соединение 16
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-карбоновая кислота;

20

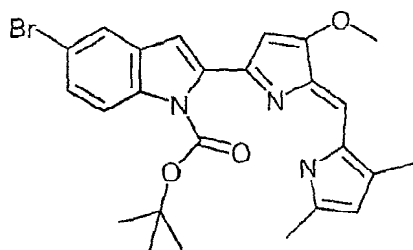


25

30

соединение 17
3-иод-2-[5-(4-иод-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол;

35

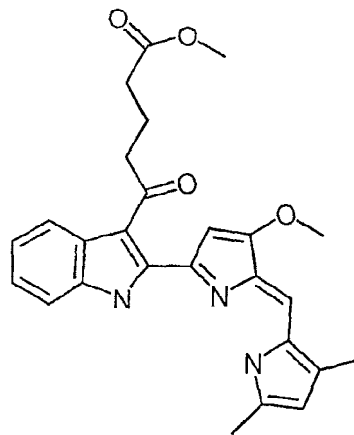


40

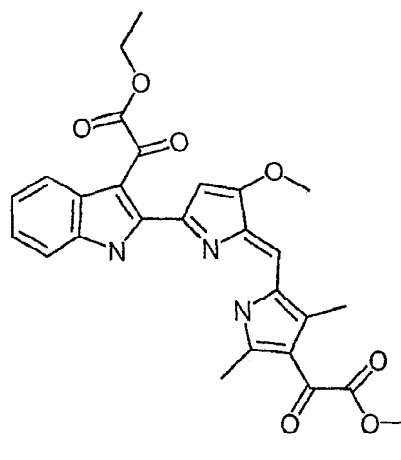
45

соединение 21
трет-бутиловый эфир
5-бром-2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-карбоновой кислоты;

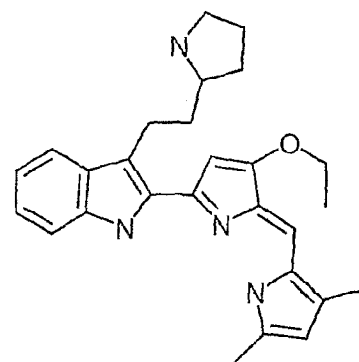
50



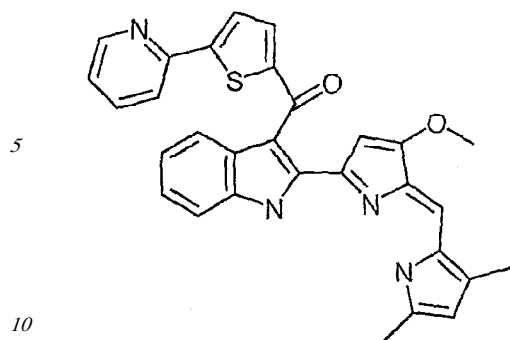
соединение 19
метиловый эфир
5-{2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил}-5-оксопентановая
кислота;



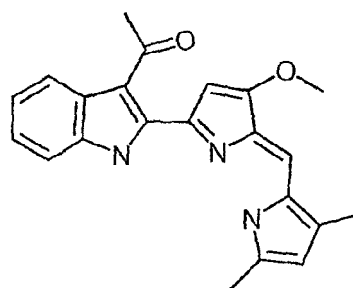
соединение 20
этиловый эфир
{2-[5-(4-этоксикалил-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил} оксоуксусная
кислота;



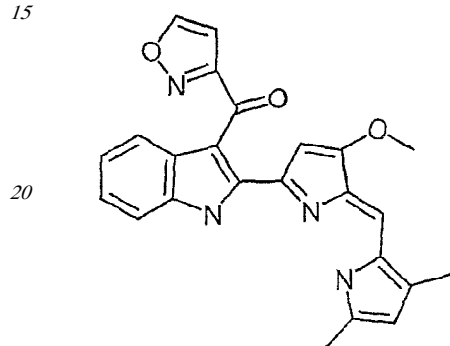
соединение 24
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-этокси-5Н-пиррол-2-ил]-3-(2-пирролидин-2-илэтил)-1Н-индол;



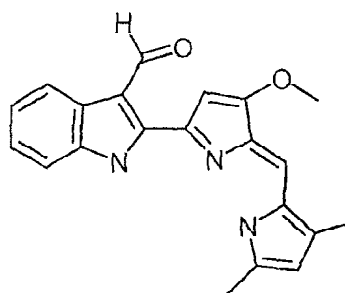
соединение 22
{2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил}-
(5-пиридин-2-илтиофен-2-ил)метанол;



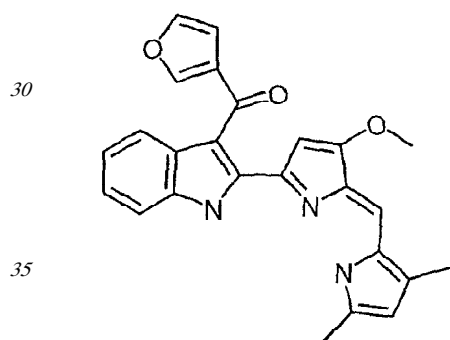
соединение 25
1-[2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил]этанол;



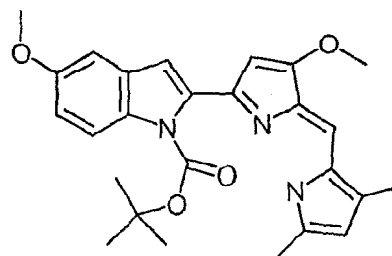
соединение 23
{2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил}изоксазол-3-илметанол;



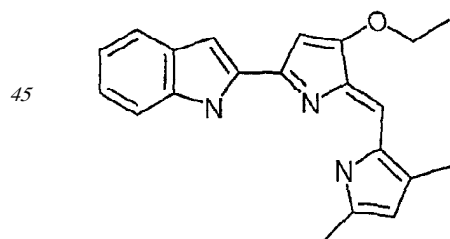
соединение 26
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-карбальдегид;



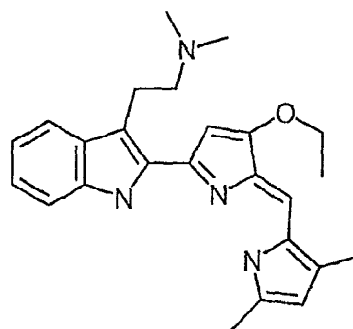
соединение 27
{2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил}фуран-3-илметанол;



соединение 30
трет-бутиловый эфир 2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-5-метоксииндол-1-карбоновой
кислоты;



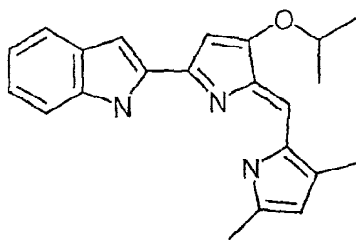
соединение 28
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-этокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол;



соединение 31
(2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-этокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил)этилдиметиламин;

50

5

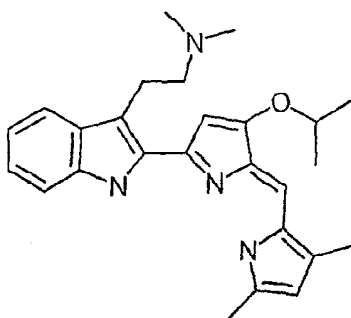


10

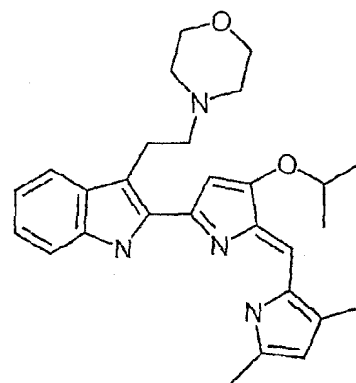
соединение 29

2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-изопропокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол;

15



20



соединение 32

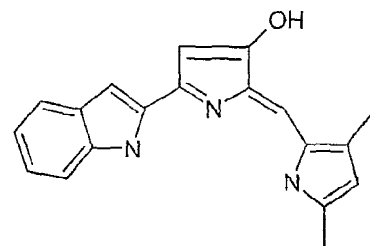
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-изопропокси-5Н-
пиррол-2-ил]-3-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-индол и

25

соединение 33

(2-{2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-изопропокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил} этил)диметиламин

30

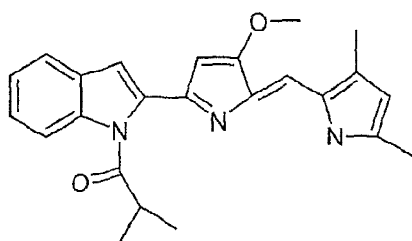


35

соединение 34

2-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-5-(1Н-индол-2-ил)-
2Н-пиррол-3-ол

40



45

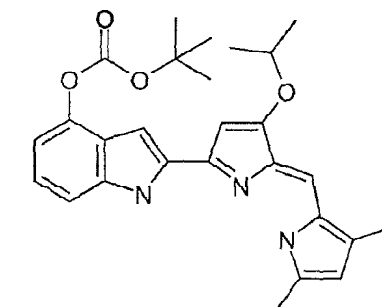
соединение 35

1-[2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-ил]-2-метилпропан-1-он

50

соединение 37

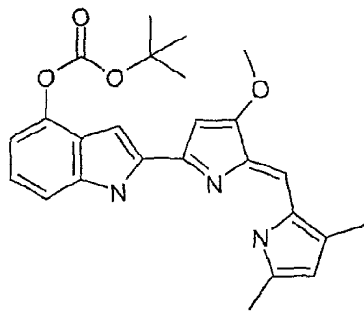
{2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-ил} метанол



соединение 38

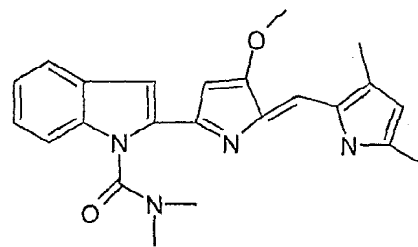
трет-бутиловый эфир 2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-
4-изопропокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-4-илловый эфир
карбоновой кислоты

5



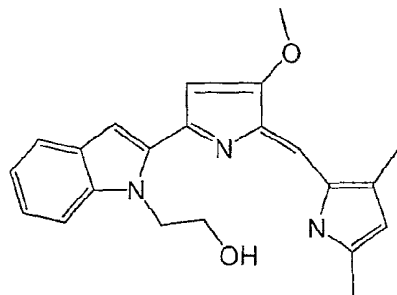
10

соединение 36
трет-бутиловый эфир
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5H-пиррол-2-ил]-1H-индол-4-иловый эфир карбоновой
кислоты



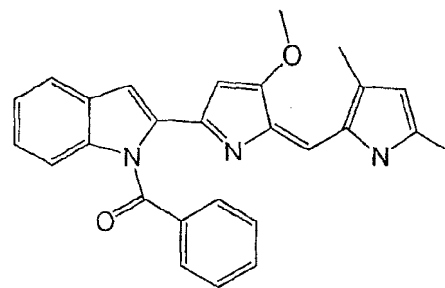
соединение 39
диметиламид
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5H-пиррол-2-ил]индол-1-карбоновой кислоты

15



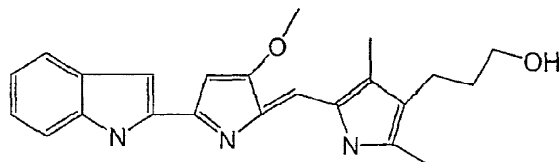
20

соединение 40
2-[2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5H-пиррол-2-ил]индол-1-ил] этанол



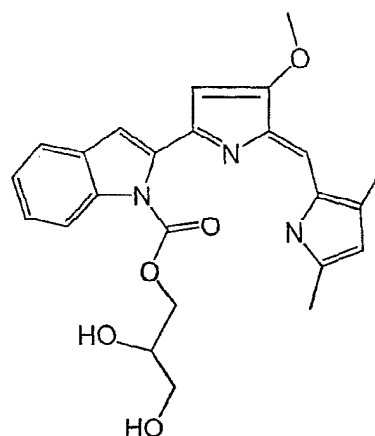
соединение 43
{2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5H-пиррол-2-ил]индол-1-ил} фенилметанон

30



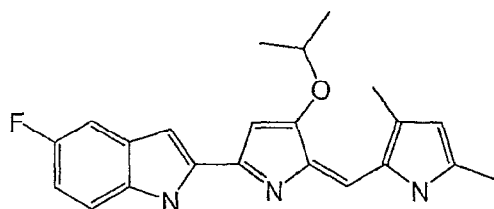
35

соединение 41
3-[5-[5-(1H-индол-2-ил)-3-метокси-5H-пиррол-2-илиденметил]-
2,4-диметил-1H-пиррол-3-ил] пропан-1-ол



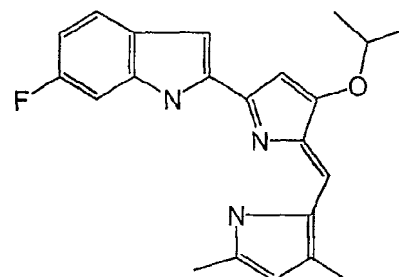
соединение 44
2,3-дигидроксипропиловый эфир
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-метокси-5H-пиррол-2-ил]индол-1-карбоновой кислоты

40



45

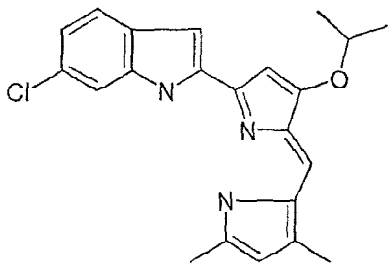
соединение 42
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-изопропокси-5H-пиррол-2-ил]-5-фтор-1H-индол



соединение 45
2-[5-(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илметил)-
4-изопропокси-5H-пиррол-2-ил]-6-фтор-1H-индол

50

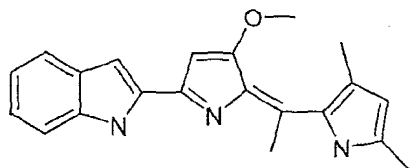
5



10

соединение 46
6-хлор-2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-изопропокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол

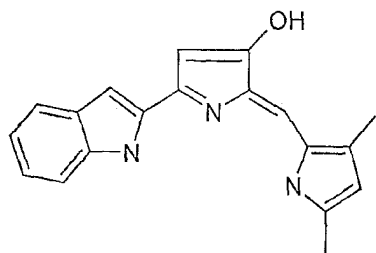
15



20

соединение 47
2-[5-[1-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)этилен]-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол

25

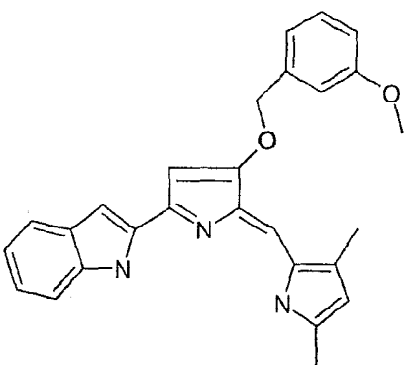


30

35

соединение 50
2-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-5-(1Н-индол-2-ил)-2Н-пиррол-3-ол

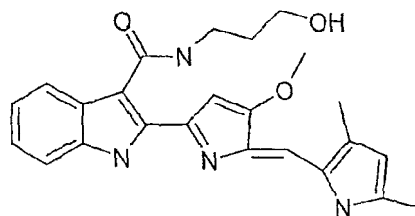
40



45

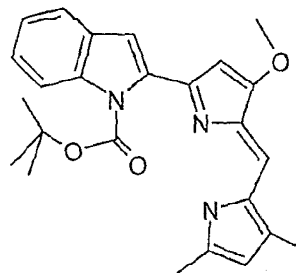
50

соединение 51
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-(3-метоксибензилокси)-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол



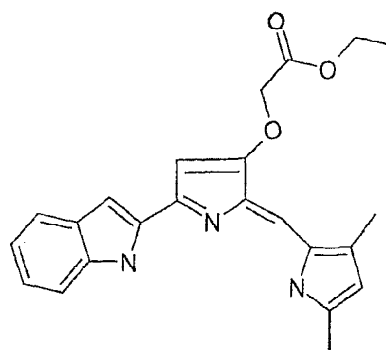
соединение 48

(3-гидроксипропил)амид
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-3-карбоновой кислоты



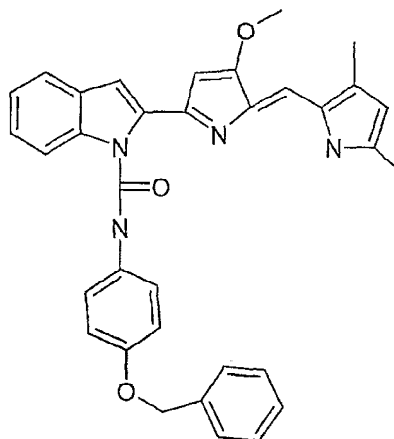
соединение 49

трет-бутиловый эфир 2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-карбоновой кислоты



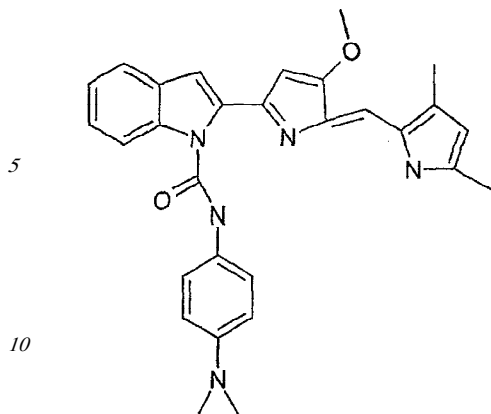
соединение 53

этиловый эфир
[2-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-5-(1Н-индол-2-ил)-2Н-пиррол-3-илокси]уксусной кислоты



соединение 54

(4-бензилоксифенил)амид
2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-карбоновой кислоты

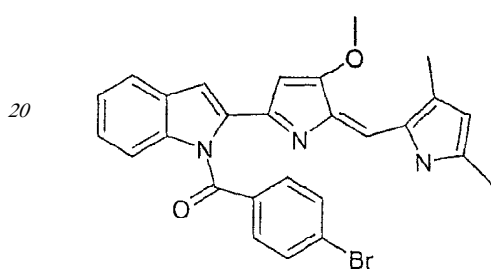


соединение 52

(4-диметиламинофенил)амид

2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-

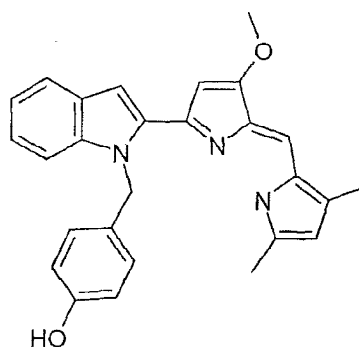
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-карбоновой кислоты



соединение 55

(4-бромфенил)-(2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-

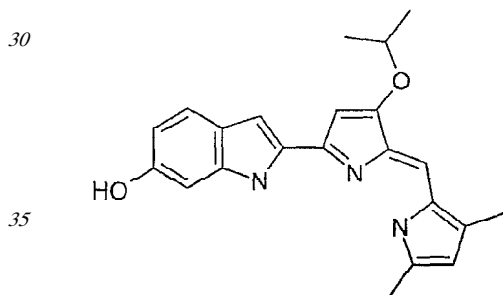
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-ил}метанон



соединение 58

4-{2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-

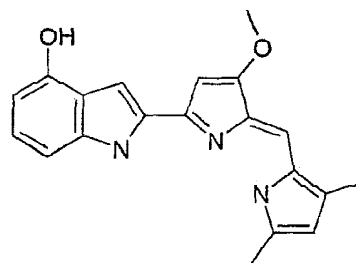
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-илметил}фенол



соединение 56

2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-

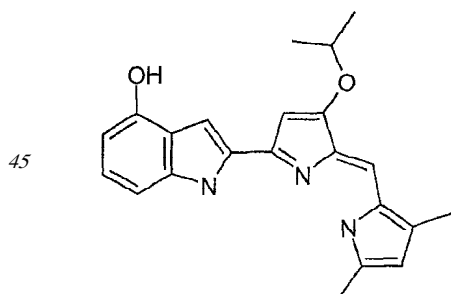
4-изопропокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-6-ол



соединение 59

2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-

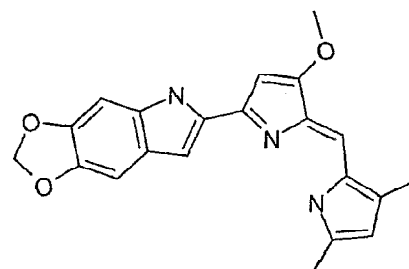
4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-4-ол



соединение 57

2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-

4-изопропокси-5Н-пиррол-2-ил]-1Н-индол-4-ол



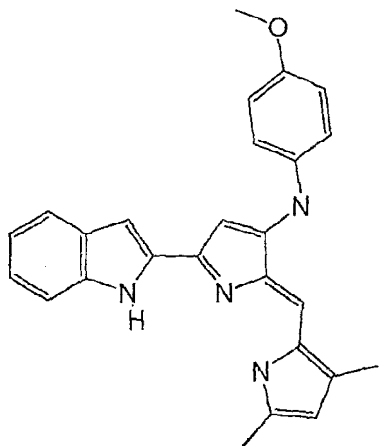
соединение 60

6-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-

4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]-5Н-[1,3]диоксол[4,5-f]индол

5

10

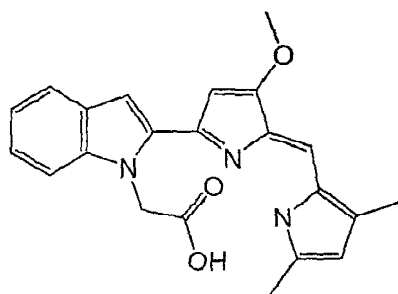


15

соединение 61
[2-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-5-(1Н-индол-2-ил)-2Н-пиррол-3-ил]-(4-метоксифенил)амин

20

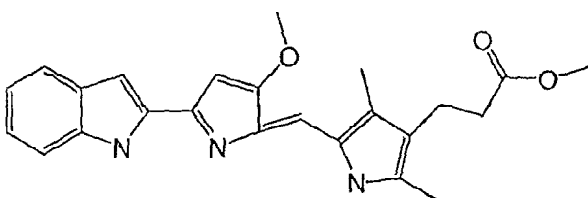
25



30

соединение 62
{2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-ил}уксусная кислота

35



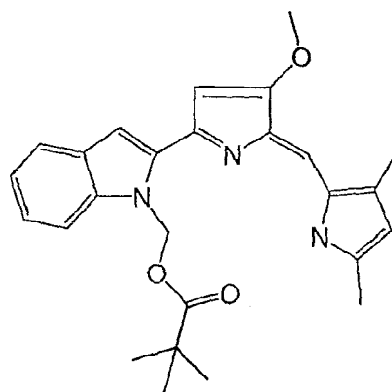
40

соединение 63
метилловый эфир
3-[5-[5-(1Н-индол-2-ил)-3-метокси-1Н-пиррол-2-илиденметил]-2,4-диметил-1Н-пиррол-3-ил]пропионовой кислоты

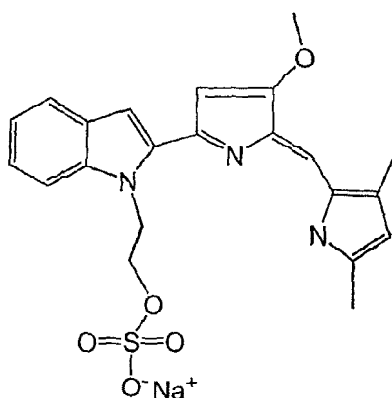
45

и их фармацевтически приемлемые соли.
5.2 Тригетероциклические соединения формулы (Ib)
Как указано выше, настоящее изобретение охватывает соединения, имеющие формулу (Ib)

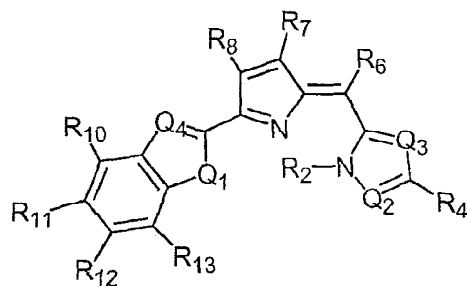
50



соединение 64
2-[5-(3,5-диметил)-1Н-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-илметилловый эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты



соединение 65
натриевая соль
моно-(2-[2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-ил]этилов)ового эфира серной кислоты



(Ib)

и их фармацевтически приемлемые соли, где:

Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для формулы (Ib).

Настоящее изобретение касается также композиций, содержащих фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество тригетероциклического соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также касается способов лечения или профилактики рака или новообразований, включающих введение нуждающемуся в таком лечении или профилактике пациенту эффективного количества тригетероциклического соединения формулы (Ia) или (Ib).

Кроме того, изобретение касается способов ингибирования роста раковой или опухолевой клетки, включающих контактирование раковой или опухолевой клетки с эффективным количеством тригетероциклического соединения формулы (Ia) или (Ib).

Далее, изобретение касается способов лечения или профилактики вирусной инфекции, включающих введение нуждающемуся в таком лечении или профилактике пациенту эффективного количества тригетероциклического соединения формулы (Ia) или (Ib).

Кроме того, изобретение касается способов ингибирования репликации или инфекционности вируса, включающих контактирование вируса или вирусинфицированной клетки с эффективным количеством тригетероциклического соединения формулы (Ia) или (Ib).

Первый подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ib) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает -C(R_5)- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Второй подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ib) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -O-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает -C(R_5)- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Третий подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ib) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -S-;

Q_2 означает -C(R_3)-;

Q_3 означает $-C(R_5)-$ и

Q_4 означает $-C(R_9)-$.

Четвертый подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ib) составляет

5 подкласс, где:

Q_1 означает $-NH-$;

Q_2 означает $-N-$;

Q_3 означает $-C(R_5)-$ и

10 Q_4 означает $-C(R_9)-$.

Пятый подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ib) составляет подкласс, где:

Q_1 означает $-NH-$;

15 Q_2 означает $-C(R_3)-$;

Q_3 означает $-N-$ и

Q_4 означает $-C(R_9)-$.

Шестой подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ib) составляет подкласс, где:

20 Q_1 означает $-NH-$;

Q_2 означает $-C(R_3)-$;

Q_3 означает $-C(R_5)-$;

25 Q_4 означает $-CH-$ и

R_2 и R_6 означают $-H$.

Седьмой подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ib) составляет подкласс, где:

30 Q_1 означает $-NH-$;

Q_2 означает $-C(R_3)-$;

Q_3 означает $-C(R_5)-$;

Q_4 означает $-CH-$ и

35 R_2, R_4, R_6, R_8 и $R_{10}-R_{13}$ означают $-H$.

Восьмой подкласс тригетероциклических соединений формулы (Ib) составляет подкласс, где:

Q_1 означает $-NH-$;

40 Q_2 означает $-C(C_1-C_8\text{алкил})-$;

Q_3 означает $-C(C_1-C_8\text{алкил})-$;

Q_4 означает $-CH-$;

R_2, R_4, R_6, R_8 и $R_{10}-R_{13}$ означают $-H$ и

45 R_7 означает $-O-(C_1-C_8\text{алкил})-$.

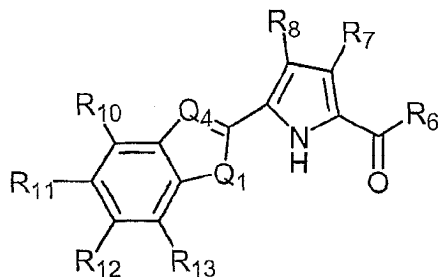
По одному из вариантов осуществления изобретение касается композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. По другому варианту осуществления фармацевтически приемлемой солью является виннокислая соль. Согласно еще одному варианту осуществления фармацевтически приемлемой солью является мезилатная соль.

Согласно другим вариантам осуществления соединением, используемым в

настоящих способах, является соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль. По еще одному варианту осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой виннокислую соль. Согласно другому варианту осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой мезилатную соль.

5.3 Тригетероциклические соединения формулы II

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает соединения, имеющие формулу (II)



(II)

и их фармацевтически приемлемые соли, где:

Q_1 - Q_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для формулы (II).

Первый подкласс тригетероциклических соединений формулы (II) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Второй подкласс тригетероциклических соединений формулы (II) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -O- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Третий подкласс тригетероциклических соединений формулы (II) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -S- и

Q_4 означает -C(R_9)-.

Четвертый подкласс тригетероциклических соединений формулы (II) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_4 означает -CH- и

R_6 означает -H.

Пятый подкласс тригетероциклических соединений формулы (II) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_4 означает -CH-;

R_6 означает -H и

R_{10} - R_{13} означают -H.

Шестой подкласс тригетероциклических соединений формулы (II) составляет подкласс, где:

Q_1 означает -NH-;

Q_4 означает -CH-;

R_6 означает -H;

R_8 и R_{10} - R_{13} означают -H и

5 R_7 означает -O-(C_1 - C_8 алкил).

Настоящее изобретение также касается композиций, содержащих фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

10 Кроме того, изобретение касается способов лечения или профилактики рака или новообразований, включающих введение нуждающемуся в таком лечении или профилактике пациенту эффективного количества тригетероциклического соединения формулы (II).

15 Изобретение также касается способов ингибирования роста раковой или опухолевой клетки, включающих контактирование раковой или опухолевой клетки с эффективным количеством тригетероциклического соединения формулы (II).

Далее, изобретение касается способов лечения или профилактики вирусной инфекции, включающих введение нуждающемуся в таком лечении или профилактике пациенту эффективного количества тригетероциклического соединения формулы (II).

20 Кроме того, изобретение касается способов ингибирования репликации или инфекционности вируса, включающих контактирование вируса или вирусинфицированной клетки с эффективным количеством тригетероциклического соединения формулы (II).

25 5.4 Способы получения тригетероциклических соединений

Далее, изобретение касается способов, полезных для получения тригетероциклических соединений.

30 Соединения по изобретению могут быть получены по стандартной, хорошо известной синтетической методике, см., например, *March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4th ed., 1992. Иллюстративные способы описаны ниже. Исходные вещества, пригодные для получения соединений по изобретению и соответствующих промежуточных соединений, являются коммерчески доступными или могут быть получены из коммерчески доступных веществ, применяя известные

35 синтетические способы и реагенты.

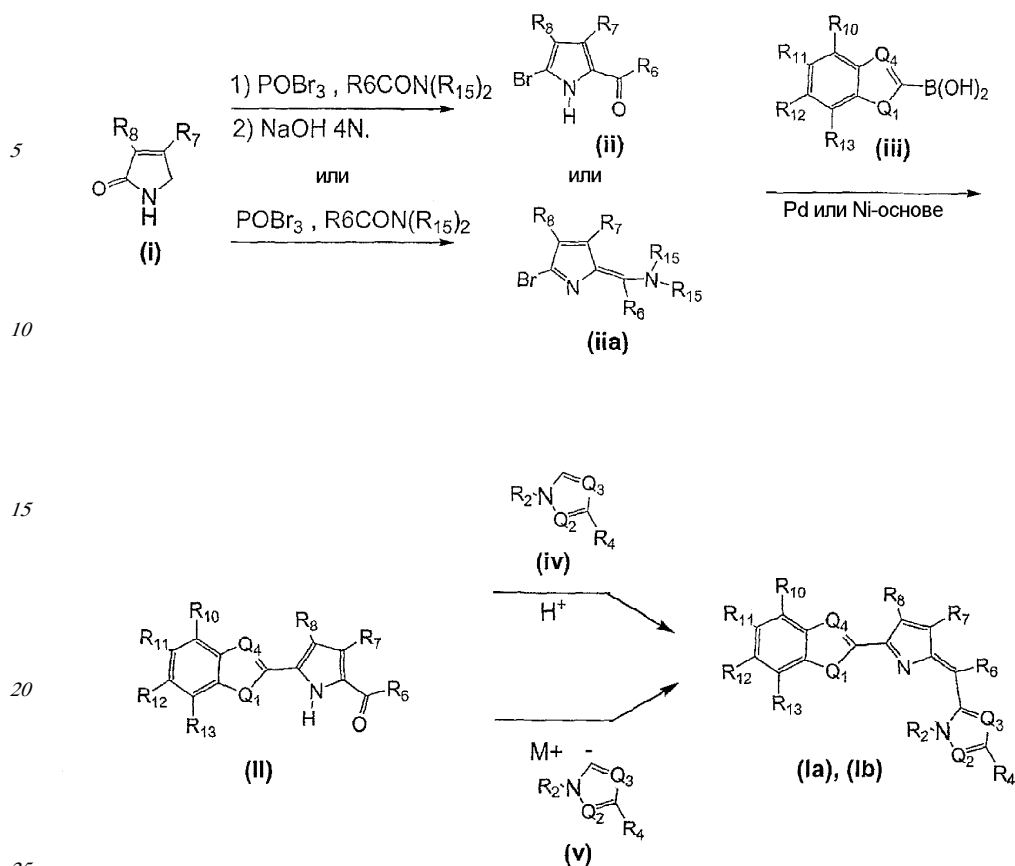
Пример способов синтеза, полезных для получения тригетероциклических соединений, приведен ниже и обобщен на схеме 1.

40 Тригетероциклические соединения могут быть получены согласно общепринятым органическим синтезам, например, как описано ниже. Схема 1 представляет общую методику, по которой могут быть получены тригетероциклические соединения, где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для тригетероциклических соединений формул (Ia), (Ib) и (II).

Схема 1

45

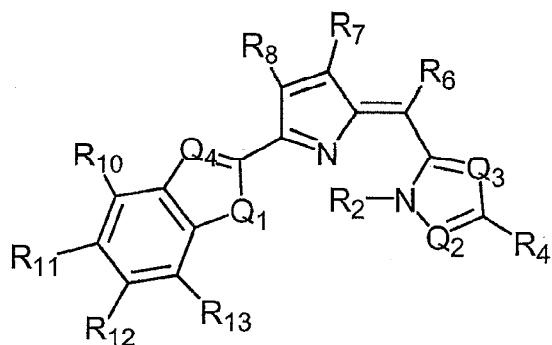
50



Например, коммерчески доступный или полученный синтетически пирролидинон формулы (i) подвергают формилированию по Вильсмайеру в присутствии фосфорилбромид и алкилформамида, получая бромированный пирролилальдегид формулы (ii) или бромированный пирролиленамин (iia). Соединение формулы (ii) или (iia) подвергают затем катализируемой палладием или никелем реакции перекрестного сочетания с бороновой кислотой формулы (iii), что дает дигетероциклическое соединение формулы (II). Соединение формулы (II) затем подвергают реакции сочетания в кислотных условиях с пирролом формулы (iv), что приводит к образованию соединения формулы (Ia) или (Ib). Согласно альтернативному варианту осуществления соединение формулы (II) подвергают конденсации с соединением формулы (v) (анион соединения формулы (iv)), получая соединение формулы (Ia) или (Ib).

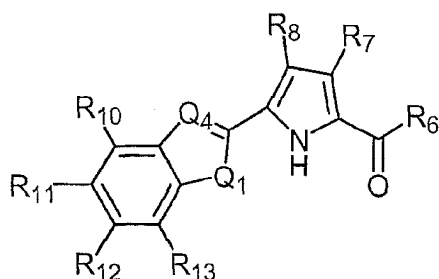
5.4.1 Получение соединений формулы (Ia) из соединений формулы (II) путем опосредованного кислотой сочетания

По одному из конкретных вариантов осуществления изобретение касается способов получения тригетероциклических соединений формулы (Ia)



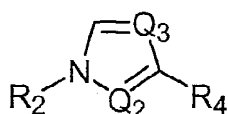
(Ia)

включающих контактирование соединения формулы (II)



(II)

с соединением формулы (iv)



(iv)

в присутствии органического растворителя и протонной кислоты за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ia), где Q₁-Q₄, R₂, R₄, R₆-R₈ и R₁₀-R₁₃ определены выше для тригетероциклических соединений формул (Ia).

Возможен мониторинг образования тригетероциклического соединения формулы (Ia) с использованием общепринятых аналитических методов, включающих, но не ограничиваясь ими, тонкослойную хроматографию ("ТСХ"), высокоэффективную жидкостную хроматографию ("ВЭЖХ"), газовую хроматографию ("ГХ") и спектроскопию ядерного магнитного резонанса ("ЯМР"), такую как ¹H или ¹³C ЯМР.

Концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси обычно находится в пределах приблизительно от 0,01 моль до 3 моль на литр реакционной смеси. По одному из вариантов осуществления концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,05 моль до 1 моль на литр реакционной смеси. По другому варианту осуществления концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,1 моль

до 0,5 моль на литр реакционной смеси.

Количество соединения формулы (iv) в реакционной смеси обычно составляет, по меньшей мере, приблизительно 1,5-кратный молярный избыток по отношению к количеству тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления количество соединения формулы (iv) в реакционной смеси составляет, по меньшей мере, приблизительно от 2-кратного молярного избытка до 10-кратного молярного избытка по отношению к количеству тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления количество соединения формулы (iv) в реакционной смеси составляет, по меньшей мере, приблизительно от 3-кратного молярного избытка до 10-кратного молярного избытка по отношению к количеству тригетероциклического соединения формулы (II).

Количество протонной кислоты в реакционной смеси обычно составляет приблизительно от 0,0001 до 5 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления количество протонной кислоты в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,001 до 3 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления количество протонной кислоты в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,01 до 1 молярного эквивалента на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II).

Подходящие протонные кислоты для использования в способе по изобретению включают, но не ограничиваясь ими, такие кислоты, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, серная кислота, перхлорная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, п-бромбензолсульфоновая кислота, п-нитробензолсульфоновая кислота, п-трифторметилбензолсульфоновая кислота, смеси указанных кислот и водные смеси указанных кислот. По одному из вариантов осуществления протонная кислота представляет собой водную хлористоводородную кислоту или водную бромистоводородную кислоту.

Реакционная смесь дополнительно содержит органический растворитель. Подходящие органические растворители включают, но не ограничиваясь ими, спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол и трет-бутанол; и простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ТГФ и диоксан. По одному из вариантов осуществления растворителем является метанол или этанол.

По одному из вариантов осуществления реакционная смесь является по существу безводной.

Количество органического растворителя в реакционной смеси обычно составляет, по меньшей мере, около 10 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 20 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 30 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в

количестве, по меньшей мере, около 40 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 10 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 20 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 30 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 40 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II).

Обычно взаимодействие протекает за период времени в интервале приблизительно от 5 минут до 20 часов. По одному из вариантов осуществления взаимодействие протекает за период времени в интервале приблизительно от 10 минут до 10 часов. По другому варианту осуществления взаимодействие протекает за период времени в интервале приблизительно от 30 минут до 2 часов.

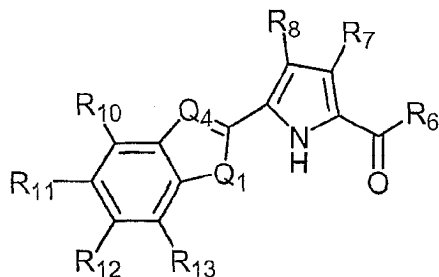
Обычно реакционная температура изменяется в пределах приблизительно от 25°C до 100°C. По одному из вариантов осуществления реакционная температура изменяется в пределах приблизительно от 25°C до 40°C. По другому варианту осуществления реакционная температура приблизительно равна комнатной температуре.

Обычно общий выход выделенного и очищенного тригетероциклического соединения формулы (Ia) составляет приблизительно свыше 70 процентов в расчете на количество тригетероциклического соединения формулы (II) или на количество соединения формулы (iv). По одному из вариантов осуществления общий выход выделенного и очищенного тригетероциклического соединения формулы (Ia) составляет приблизительно свыше 75 процентов в расчете на количество тригетероциклического соединения формулы (II) или на количество соединения формулы (iv). По другому варианту осуществления общий выход выделенного и очищенного тригетероциклического соединения формулы (Ia) составляет приблизительно свыше 80 процентов в расчете на количество тригетероциклического соединения формулы (II) или на количество тригетероциклического соединения формулы (iv).

5.4.2 Способ получения соединений формулы (Ia) из соединений формулы (II) по реакции конденсации

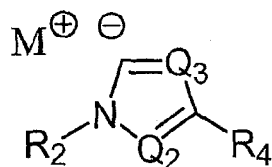
По другому варианту осуществления изобретение касается способов получения соединения формулы (Ia), включающих стадии:

(a) контактирования соединения формулы (II)



(II)

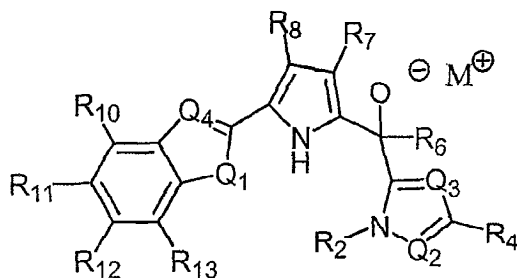
с соединением формулы (v)



(v)

где М означает Li, Na, K, Rb или Cs,

в присутствии по существу безводного апротонного органического растворителя за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (vi),



(vi)

где М принимает вышеуказанные значения, и

(b) протонирования соединения формулы (vi) с помощью донора H^+ за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ia), где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для соединений формулы (Ia).

Возможен мониторинг образования тригетероциклического соединения формулы (Ia) с использованием общепринятых аналитических методов, включающих, но не ограничиваясь ими, ТСХ, ВЭЖХ, ГХ и ЯМР, такой как 1H или ^{13}C ЯМР.

Концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси обычно находится в пределах приблизительно от 0,01 моль до 3 моль на литр реакционной смеси. По одному из вариантов осуществления концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,05 моль до 1 моль на литр реакционной смеси. По другому варианту осуществления концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,1 моль до 0,5 моль на литр реакционной смеси.

Количество соединения формулы (v) в реакционной смеси обычно составляет приблизительно от эквимольного количества до 2-кратного молярного избытка по отношению к эквивалентному количеству тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления количество соединения формулы (v) в реакционной смеси составляет приблизительно эквимольное по отношению к количеству тригетероциклического соединения формулы (II).

По одному из вариантов осуществления реакционная смесь является по существу безводной.

Соединение формулы (v) может быть получено депротонированием соединения формулы (iv) с помощью основания, такого как *n*-бутиллитий, с применением методик, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. В качестве примера методик, пригодных для получения соединения формулы (v) из соединения формулы (iv) с использованием основания, см. Martinez et al., *J. Org. Chem.*, **46**, 3760 (1981) и Minato et al., *Tetrahedron Lett.*, **22**:5319 (1981).

Реакционная смесь может также содержать по существу безводный апротонный органический растворитель. Подходящие апротонные растворители включают, но не ограничиваясь ими, ТГФ, ДМФА, ДМСО, *N*-метилпирролидинон и диэтиловый эфир. Такие апротонные растворители могут быть получены по существу безводными при хранении над осушителем, при хранении над молекулярными ситами или перегонкой.

По одному из вариантов осуществления апротонный растворитель представляет собой по существу безводный ТГФ, отделенный перегонкой от натрийбензофенонкетала.

Количество органического растворителя в реакционной смеси обычно составляет, по меньшей мере, около 10 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 20 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 30 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 40 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 10 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 20 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 30 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 40 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II).

Обычно стадию (а) проводят при температуре приблизительно от -78°C до 100°C . По одному из вариантов осуществления стадию (а) проводят при температуре приблизительно от -25°C до 75°C . По другому варианту осуществления стадию (а) проводят при температуре приблизительно от -10°C до 30°C . Обычно стадию (а) осуществляют за период времени, достаточный для получения реакционной смеси, в которой количество тригетероциклического соединения формулы (II) снижено, по меньшей мере, на 85 процентов от исходного количества. По одному из вариантов осуществления период времени является достаточным для получения реакционной смеси, в которой количество тригетероциклического соединения формулы (II) снижено, по меньшей мере, на 90 процентов от исходного количества. По другому варианту осуществления период времени является достаточным для получения реакционной смеси, в которой количество тригетероциклического соединения формулы (II) снижено, по меньшей мере, на 93 процента от исходного количества. Возможен мониторинг протекания взаимодействия с использованием общепринятых аналитических методов, включающих, но не ограничиваясь ими, любой из указанных выше.

Обычно стадию (а) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 0,5 часа до 48 часов. По одному из вариантов осуществления стадию (а) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 2 часов до 24 часов. По другому варианту осуществления стадию (а) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 4 часов до 12 часов.

Способ также включает стадию протонирования соединения формулы (vi) с помощью донора H^{+} .

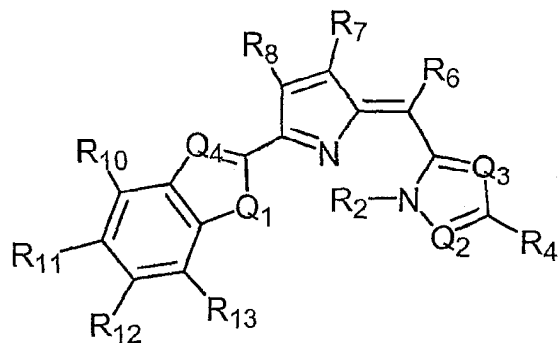
Подходящие доноры H^{+} включают, но не ограничиваясь ими, воду и протонную кислоту, такую как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, серная кислота, перхлорная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, п-бромбензолсульфоновая кислота, п-нитробензолсульфоновая кислота, п-трифторметилбензолсульфоновая кислота и смеси указанных кислот. По одному из вариантов осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту или бромистоводородную кислоту. По другому варианту осуществления кислота представляет собой водную хлористоводородную кислоту или водную бромистоводородную кислоту.

Обычно стадию (b) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 10 секунд до 1 часа. По одному из вариантов осуществления стадию (b) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 30 секунд до 0,5 часа. По другому варианту осуществления стадию (b) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 1 минуты до 10 минут.

Соединение формулы (Ia) может быть выделено и очищено, как описано выше.

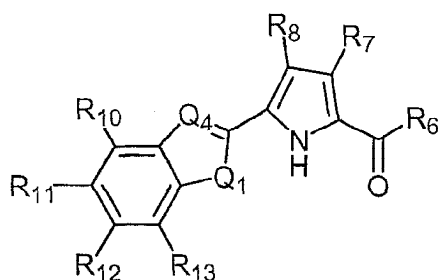
5.4.3 Получение соединений формулы (Ib) из соединений формулы (II) путем опосредованного кислотой сочетания

По одному из конкретных вариантов осуществления изобретение касается способов получения тригетероциклических соединений формулы (Ib)



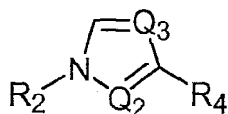
(Ib)

включающих контактирование соединения формулы (II)



(II)

с соединением формулы (iv)



(iv)

в присутствии органического растворителя и протонной кислоты за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ib), где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для тригетероциклических соединений формул (Ib).

Возможен мониторинг образования тригетероциклического соединения формулы (Ib) с использованием общепринятых аналитических методов, включающих, но не ограничиваясь ими, тонкослойную хроматографию ("ТСХ"), высокоэффективную жидкостную хроматографию ("ВЭЖХ"), газовую хроматографию ("ГХ") и спектроскопию ядерного магнитного резонанса ("ЯМР"), такую как ^1H или ^{13}C ЯМР.

Концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси обычно находится в пределах приблизительно от 0,01 моль до 3 моль на литр реакционной смеси. По одному из вариантов осуществления концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,05 моль до 1 моль на литр реакционной смеси. По другому варианту осуществления концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,1 моль до 0,5 моль на литр реакционной смеси.

Количество соединения формулы (iv) в реакционной смеси обычно составляет, по меньшей мере, приблизительно от 1,5-кратного молярного избытка до 10-кратного молярного избытка по отношению к количеству тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления количество соединения формулы (iv) в реакционной смеси составляет, по меньшей мере, приблизительно от 2-кратного молярного избытка до 10-кратного молярного избытка по отношению к количеству тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления количество соединения формулы (iv) в реакционной смеси составляет, по меньшей мере, приблизительно от 3-кратного молярного избытка до 10-кратного молярного избытка по отношению к количеству тригетероциклического соединения формулы (II).

Количество протонной кислоты в реакционной смеси обычно составляет приблизительно от 0,0001 до 5 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления количество протонной кислоты в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,001 до 3 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления количество протонной кислоты в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,01 до 1 молярного эквивалента на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II).

Подходящие протонные кислоты для использования в способах по изобретению включают, но не ограничиваясь ими, такие кислоты, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, серная кислота, перхлорная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, п-бромбензолсульфоновая кислота, п-нитробензолсульфоновая кислота, п-трифторметилбензолсульфоновая кислота, смеси указанных кислот и водные смеси указанных кислот. По одному из вариантов осуществления протонная кислота представляет собой водную хлористоводородную кислоту или водную бромистоводородную кислоту.

Реакционная смесь дополнительно содержит органический растворитель. Подходящие органические растворители включают, но не ограничиваясь ими, спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол и трет-бутанол; и простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ТГФ и диоксан. По одному из вариантов осуществления растворителем является метанол или этанол.

По одному из вариантов осуществления реакционная смесь является по существу безводной.

Количество органического растворителя в реакционной смеси обычно составляет, по меньшей мере, около 10 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 20 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 30 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в

количестве, по меньшей мере, около 40 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 10 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 20 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 30 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 40 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II).

Обычно взаимодействие протекает за период времени в интервале приблизительно от 5 минут до 20 часов. По одному из вариантов осуществления взаимодействие протекает за период времени в интервале приблизительно от 10 минут до 10 часов. По другому варианту осуществления взаимодействие протекает за период времени в интервале приблизительно от 30 минут до 2 часов.

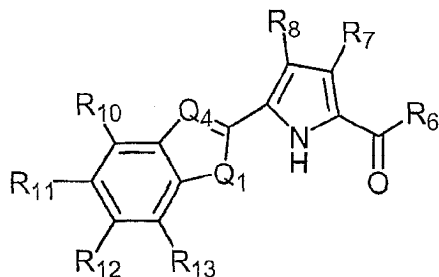
Обычно реакционная температура изменяется в пределах приблизительно от 25°C до 100°C. По одному из вариантов осуществления реакционная температура изменяется в пределах приблизительно от 25°C до 40°C. По другому варианту осуществления реакционная температура приблизительно равна комнатной температуре.

Обычно общий выход выделенного и очищенного тригетероциклического соединения формулы (Ib) составляет приблизительно свыше 70 процентов в расчете на количество тригетероциклического соединения формулы (II) или на количество соединения формулы (iv). По одному из вариантов осуществления общий выход выделенного и очищенного тригетероциклического соединения формулы (Ib) составляет приблизительно свыше 75 процентов в расчете на количество тригетероциклического соединения формулы (II) или на количество соединения формулы (iv). По другому варианту осуществления общий выход выделенного и очищенного тригетероциклического соединения формулы (Ib) составляет приблизительно свыше 80 процентов в расчете на количество тригетероциклического соединения формулы (II) или на количество тригетероциклического соединения формулы (iv).

5.4.4 Способ получения соединений формулы (Ib) из соединений формулы (II) по реакции конденсации

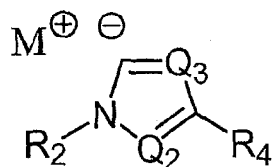
По другому варианту осуществления изобретение касается способов получения соединения формулы (Ib), включающих стадии:

(a) контактирования соединения формулы (II)



(II)

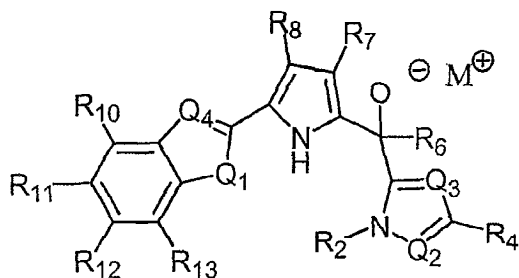
с соединением формулы (v)



(v)

где М означает Li, Na, K, Rb или Cs,

в присутствии по существу безводного апротонного органического растворителя за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (vi),



(vi)

где М принимает вышеуказанные значения, и

(b) протонирования соединения формулы (vi) с помощью донора H^+ за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ib), где Q_1 - Q_4 , R_2 , R_4 , R_6 - R_8 и R_{10} - R_{13} определены выше для соединений формулы (Ib).

Возможен мониторинг образования тригетероциклического соединения формулы (Ib) с использованием общепринятых аналитических методов, включающих, но не ограничиваясь ими, ТСХ, ВЭЖХ, ГХ и ЯМР, такой как 1H или ^{13}C ЯМР.

Концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси обычно находится в пределах приблизительно от 0,01 моль до 3 моль на литр реакционной смеси. По одному из вариантов осуществления концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,05 моль до 1 моль на литр реакционной смеси. По другому варианту осуществления концентрация тригетероциклического соединения формулы (II) в реакционной смеси изменяется в пределах приблизительно от 0,1 моль до 0,5 моль на литр реакционной смеси.

Количество соединения формулы (v) в реакционной смеси обычно составляет приблизительно от эквимольного количества до 2-кратного молярного избытка по отношению к эквивалентному количеству тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления количество соединения формулы (v) в реакционной смеси составляет приблизительно эквимольное по отношению к количеству тригетероциклического соединения формулы (II).

По одному из вариантов осуществления реакционная смесь является по существу безводной.

Соединение формулы (v) может быть получено депротонированием соединения формулы (iv) с помощью основания, такого как *n*-бутиллитий, с применением методик, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. В качестве примера методик, пригодных для получения соединения формулы (v) из соединения формулы (iv) с использованием основания, см. Martinez et al., *J. Org. Chem.*, **46**, 3760 (1981) и Minato et al., *Tetrahedron Lett.*, **22**:5319 (1981).

Реакционная смесь может также содержать по существу безводный апротонный органический растворитель. Подходящие апротонные растворители включают, но не ограничиваясь ими, ТГФ, ДМФА, ДМСО, *N*-метилпирролидинон и диэтиловый эфир. Такие апротонные растворители могут быть получены по существу безводными при хранении над осушителем, при хранении над молекулярными ситами или перегонкой.

По одному из вариантов осуществления апротонный растворитель представляет собой по существу безводный ТГФ, отделенный перегонкой от натрийбензофенонкетала.

Количество органического растворителя в реакционной смеси обычно составляет, по меньшей мере, около 10 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 20 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 30 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, по меньшей мере, около 40 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 10 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 20 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 30 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в реакционной смеси в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 40 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент тригетероциклического соединения формулы (II).

Обычно стадию (а) проводят при температуре приблизительно от -78°C до 100°C . По одному из вариантов осуществления стадию (а) проводят при температуре приблизительно от -25°C до 75°C . По другому варианту осуществления стадию (а) проводят при температуре приблизительно от -10°C до 30°C . Обычно стадию (а) осуществляют за период времени, достаточный для получения реакционной смеси, в которой количество тригетероциклического соединения формулы (II) снижено, по меньшей мере, на 85 процентов от исходного количества. По одному из вариантов осуществления период времени является достаточным для получения реакционной смеси, в которой количество тригетероциклического соединения формулы (II) снижено, по меньшей мере, на 90 процентов от исходного количества. По другому варианту осуществления период времени является достаточным для получения реакционной смеси, в которой количество тригетероциклического соединения формулы (II) снижено, по меньшей мере, на 93 процента от исходного количества. Возможен мониторинг протекания взаимодействия с использованием общепринятых аналитических методов, включающих, но не ограничиваясь ими, любой из указанных выше.

Обычно стадию (а) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 0,5 часа до 48 часов. По одному из вариантов осуществления стадию (а) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 2 часов до 24 часов. По другому варианту осуществления стадию (а) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 4 часов до 12 часов.

Способ также включает стадию протонирования соединения формулы (vi) с помощью донора H^+ .

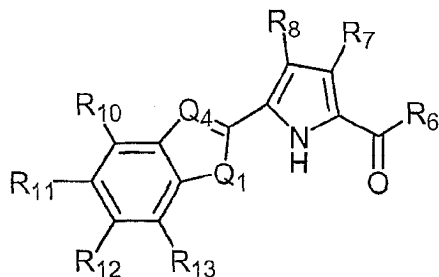
Подходящие доноры H^+ включают, но не ограничиваясь ими, воду и протонную кислоту, такую как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, серная кислота, перхлорная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, п-бромбензолсульфоновая кислота, п-нитробензолсульфоновая кислота, п-трифторметилбензолсульфоновая кислота и смеси указанных кислот. По одному из вариантов осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту или бромистоводородную кислоту. По другому варианту осуществления кислота представляет собой водную хлористоводородную кислоту или водную бромистоводородную кислоту.

Обычно стадию (b) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 10 секунд до 1 часа. По одному из вариантов осуществления стадию (b) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 30 секунд до 0,5 часа. По другому варианту осуществления стадию (b) осуществляют за период времени в интервале приблизительно от 1 минуты до 10 минут.

Соединение формулы (I b) может быть выделено и очищено, как описано выше.

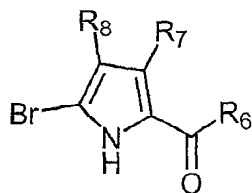
5.4.5 Способ получения соединений формулы (II) с использованием бороновой кислоты

По другому варианту осуществления изобретение касается способов получения соединения формулы (II)

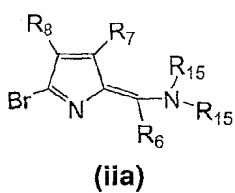


(II)

включающих контактирование соединения формулы (ii) или соединения формулы (iia)

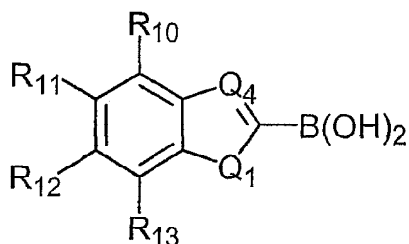


(ii)



(iia)

с соединением формулы (iii)



(iii)

в присутствии органического растворителя, основания и Ni- или Pd-катализатора за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (II),

где Q₁, Q₄, R₆-R₈ и R₁₀-R₁₃ определены выше для соединений формулы (II) и где R₁₅ означает независимо C₁-C₈ алкил, циклоалкил или фенил.

Возможен мониторинг образования тригетероциклического соединения формулы (II) с использованием общепринятых аналитических методов, включающих, но не ограничиваясь ими, ТСХ, ВЭЖХ, ГХ и ЯМР, такой как ¹H или ¹³C ЯМР.

Концентрация соединения формулы (ii) или (iia) обычно находится в пределах приблизительно от 0,01 моль до 3 моль на литр растворителя. По одному из вариантов осуществления концентрация соединения формулы (ii) или (iia) изменяется в пределах приблизительно от 0,05 моль до 1 моль на литр растворителя. По другому варианту осуществления концентрация соединения формулы (ii) или (iia) изменяется в пределах приблизительно от 0,1 моль до 0,5 моль на литр реакционной смеси.

Количество соединения формулы (iii) обычно изменяется в пределах приблизительно от одного молярного эквивалента до 3-кратного молярного избытка на эквивалент соединения формулы (ii) или (iia). По одному из вариантов

осуществления количество соединения формулы (iii) обычно изменяется в пределах приблизительно от одного молярного эквивалента до 2-кратного молярного избытка на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По другому варианту осуществления количество соединения формулы (iii) составляет приблизительно 1,5-кратный

молярный избыток на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia).
Подходящие для использования в способе основания включают, но не ограничиваясь ими, карбонаты щелочных металлов, такие как Na_2CO_3 и K_2CO_3 ; гидроксиды щелочных металлов и щелочноземельных металлов, такие как LiOH, NaOH, KOH, RbOH, CsOH, FrOH, $\text{Be}(\text{OH})_2$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Sr}(\text{OH})_2$,

$\text{Ba}(\text{OH})_2$ и $\text{Ra}(\text{OH})_2$; и алкоксиды щелочных металлов и щелочноземельных металлов, такие как LiOR, NaOR, KOR, RbOR, CsOR, FrOR, $\text{Be}(\text{OR})_2$, $\text{Mg}(\text{OR})_2$, $\text{Ca}(\text{OR})_2$, $\text{Sr}(\text{OR})_2$, $\text{Ba}(\text{OR})_2$ и $\text{Ra}(\text{OR})_2$, где R означает алкильную группу, такую как, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-бутил, трет-бутил или изопропил. Дополнительные основания, пригодные для употребления согласно способу, включают ацетат натрия, ацетат калия, K_3PO_4 , TiOH и стерически затрудненные амины, такие как триэтиламин и диизопропилэтиламин. По одному из вариантов осуществления основанием является $\text{Ba}(\text{OH})_2$.

Количество основания обычно изменяется в пределах приблизительно от одного молярного эквивалента до 3-кратного молярного избытка на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По одному из вариантов осуществления количество основания составляет приблизительно от одного молярного эквивалента до 2-кратного молярного избытка на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По другому варианту осуществления количество основания составляет приблизительно 1,5-кратный молярный избыток на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По альтернативному варианту осуществления количество основания и количество соединения формулы (iii) являются эквимольными.

Подходящие для использования по изобретению Ni- и Pd-катализаторы включают, но не ограничиваясь ими, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dba})_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{OMe})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{трет-бутил})_3$, $\text{NiCl}_2[\text{P}(\text{OMe})_3]_2$, $\text{Ni}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, $\text{Ni}(\text{NEt}_2)_2\text{Cl}_2$ и $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$. По одному из вариантов осуществления катализатором является $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$.

Количество Ni- и Pd-катализатора обычно изменяется в пределах приблизительно от 0,001 молярного эквивалента до эквимольного количества на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По одному из вариантов осуществления количество катализатора изменяется в пределах приблизительно от 0,01 молярного эквивалента до 0,5 молярного эквивалента на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По другому варианту осуществления количество катализатора изменяется в пределах приблизительно от 0,05 молярного эквивалента до 0,2 молярного эквивалента на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia).

Количество органического растворителя составляет обычно, по меньшей мере, около 10 молярных эквивалентов на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в количестве, по меньшей мере, около 20 молярных эквивалентов на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в количестве, по меньшей мере, около 30 молярных эквивалентов на эквивалент соединения формулы (ii) или (ia). По еще одному

варианту осуществления органический растворитель присутствует в количестве, по меньшей мере, около 40 молярных эквивалентов на эквивалент соединения формулы (ii) или (iia). По одному из вариантов осуществления органический растворитель присутствует в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 10 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент соединения формулы (ii) или (iia). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 20 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент соединения формулы (ii) или (iia). По еще одному варианту осуществления органический растворитель присутствует в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 30 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент соединения формулы (ii) или (iia). По другому варианту осуществления органический растворитель присутствует в количестве, изменяющемся в пределах приблизительно от 40 молярных эквивалентов до 1000 молярных эквивалентов на эквивалент соединения формулы (ii) или (iia).

Обычно период времени изменяется в интервале приблизительно от 1 часа до 20 часов. По одному из вариантов осуществления период времени изменяется в интервале приблизительно от 1 часа до 10 часов. По другому варианту осуществления период времени изменяется в интервале приблизительно от 2 часов до 6 часов.

Обычно температура изменяется в пределах приблизительно от 25°C до 150°C. По другому варианту осуществления температура изменяется в пределах приблизительно от 40°C до 120°C. По еще одному варианту осуществления температура изменяется в пределах приблизительно от 50°C до 100°C.

Подходящие растворители включают, но не ограничиваясь ими, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир и диизопропиловый эфир; ТГФ, диоксан, ДМФА, смесь ДМФ/вода, ДМСО, бензол и толуол.

По одному из вариантов осуществления растворителем является смесь ДМФ/вода. В конкретном варианте осуществления растворителем является смесь ДМФ/вода 4:1.

Соединение формулы (II) может быть выделено и очищено, как указано выше для тригетероциклического соединения формулы (Ib).

5.5 Терапевтическое/профилактическое введение и композиции

Благодаря проявляемой активности тригетероциклические соединения удобны для применения в ветеринарном лекарственном средстве и лекарственном средстве для человека. Например, тригетероциклические соединения полезны при лечении или профилактике рака или новообразований или для ингибирования роста раковой или опухолевой клетки. Тригетероциклические соединения также полезны при лечении или профилактике вирусной инфекции или для ингибирования репликации или инфекционности вируса.

Изобретение касается способов лечения и профилактики путем введения пациенту эффективного количества тригетероциклического соединения. Пациентом является животное, включая, но не ограничиваясь ими, человека, млекопитающее или животное, отличное от человека, такое как корова, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, куропатка, кошка, собака, мышь, крыса, кролик, или морская свинка, и более предпочтительно пациентом является млекопитающее, еще более предпочтительно человек.

Рассматриваемые композиции, содержащие эффективное количество тригетероциклического соединения, могут быть введены любым общепринятым

способом, например путем инфузии или болюсного вливания, путем поглощения через эпителиальную или кожно-слизистую выстилки (например, слизистую оболочку полости рта, ректальную и кишечную оболочку и т.д.) и могут быть введены вместе с другим биологически активным агентом. Введение может быть системным или местным. Известны различные системы доставки, например инкапсулирование в липосомах, микрочастицах, микрокапсулах и капсулах и т.д., которые могут быть использованы для введения тригетероциклического соединения. По некоторым вариантам осуществления пациенту вводят более одного тригетероциклического соединения. Способы введения включают, но не ограничиваясь ими, внутрикожное, внутримышечное, интраперитонеальное, внутривенное, подкожное, интраназальное, эпидуральное, пероральное, сублингвальное, интрацеребральное, интравагинальное, трансдермальное, ректальное, путем ингаляции, или местное введение в уши, нос, глаза или на кожу. Выбор предпочтительного способа введения остается на усмотрение практикующего врача и зависит отчасти от области локализации заболевания (такой как область локализации карциномы или вирусной инфекции).

Согласно конкретным вариантам осуществления может быть желательно местное нанесение одного или более тригетероциклических соединений на требующую обработки поверхность. Это может достигаться, например, но без ограничений, путем локального вливания во время хирургической операции, местного нанесения, например в сочетании с повязкой на рану после операции, путем инъекции, посредством катетера, посредством суппозитория или при помощи имплантата, причем указанный имплантат представляет собой пористый, непористый или желатинообразный материал, включающий мембраны, такие как силестикивые мембраны, или волокна. По одному из вариантов осуществления введение может быть выполнено путем прямой инъекции в место локализации (или первичный участок) карциномы, опухоли или новообразования, или предопухолевой ткани. По другому варианту осуществления введение может быть выполнено путем прямой инъекции в место локализации (или первичный участок), вирусной инфекции, ткани или трансплантата органа или аутоиммунной реакции.

В некоторых вариантах осуществления может быть желательно введение одного или более тригетероциклических соединений в центральную нервную систему любым удобным способом, включающим интравентрикулярную и интратекальную инъекцию. Интравентрикулярную инъекцию может облегчить интравентрикулярный катетер, например, подсоединенный к резервуару, такому как резервуар Ommaya.

Может быть также использовано легочное введение, например, путем использования ингалятора или распылителя и составление в композицию с аэрозольным средством или посредством перфузии с использованием фторуглерода или синтетического легочного поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления тригетероциклические соединения могут быть составлены в композицию в виде суппозитория с использованием традиционных связующих веществ или носителей, таких как триглицериды.

По другому варианту осуществления тригетероциклические соединения могут быть доставлены в визикуле, в частности в липосоме (см., Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, там же, pp. 317-327; более широко см. там же).

По еще одному варианту осуществления тригетероциклические соединения могут быть доставлены в системах с регулируемым высвобождением. По другому варианту

осуществления может быть использован насос (см., Langer, выше; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); (Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). По другому варианту осуществления могут быть использованы полимерные материалы (см., Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); см. также, Levy et al., Science 228: 190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989); Howard et al., J. Neurosurg. 71: 105(1989)). По еще одному варианту осуществления система с регулируемым высвобождением может быть размещена по соседству с мишенью для тригетероциклических соединений, например головным мозгом, при этом требуется только часть системной дозы (см., например, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, выше, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Могут быть использованы другие системы с регулируемым высвобождением, приведенные в обзоре Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

Рассматриваемые композиции содержат эффективное количество тригетероциклического соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Для любого из вариантов осуществления термин "фармацевтически приемлемый" означает утвержденный федеративным регулирующим ведомством или правительством штата или внесенный в список фармакопеи США или другой общепризнанной фармакопеи для применения на животных и более предпочтительно для человека. Термин "носитель" означает разбавитель, вспомогательное вещество, эксципиент или растворитель, с которым вводят тригетероциклическое соединение. Такие фармацевтические носители могут быть жидкостями, такими как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. Фармацевтическими носителями могут служить физиологический раствор, аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный оксид кремния, мочевины и тому подобное. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные средства, стабилизаторы, загустители, лубриканты и красители. При введении пациенту тригетероциклические соединения и фармацевтически приемлемые носители должны быть стерильны. По одному из вариантов осуществления вода является носителем при внутривенном введении тригетероциклического соединения. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина могут быть также использованы в качестве жидких носителей, в особенности в растворах для инъекции. Подходящие фармацевтические носители также включают эксципиенты, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рисовая мука, мел, силикагель, стеарат натрия, глицеринмоностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое снятое молоко, глицерин, пропилен, гликоль, полиэтиленгликоль 300, вода, этанол, полисорбат 20 и тому подобное.

Рассматриваемые композиции, если требуется, могут также содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих средств или буферных веществ для регулирования pH.

Рассматриваемые композиции могут быть в форме растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, крупинки, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, составов замедленного высвобождения, суппозиториев, аэрозолей, спреев или в любой другой подходящей для употребления форме. По одному из вариантов осуществления фармацевтически приемлемым носителем является капсула (см., например, патент

США № 5698155). Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin.

Фраза "фармацевтически приемлемая соль (соли)", как использовано в данном описании, включает, но не ограничиваясь ими, соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, используемых в рассматриваемых композициях. Тригетероциклические соединения, входящие в рассматриваемые композиции, являющиеся основными по природе, способны образовывать широкий ряд солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислотами, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, являются такие кислоты, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включающие, но не ограничиваясь ими, сернокислую, лимоннокислую, малеиновокислую, уксуснокислую, щавелевокислую соль, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, мезилат, гидроксиэтилсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метиленбис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Входящие в настоящие композиции тригетероциклические соединения, содержащие аминокгруппу, в дополнение к вышеуказанным кислотам могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Входящие в настоящие композиции соединения, имеющие кислотную природу, способны к образованию основных солей с различными фармакологически и косметически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия лития, цинка, калия и железа.

Согласно другому варианту осуществления тригетероциклические соединения составляют в композиции по общепринятым методикам в виде фармацевтической композиции, предназначенной для человека. Обычно тригетероциклические соединения для внутривенного введения представляют собой растворы в стерильном изотоническом водном буфере. В случае необходимости композиции могут также включать солубилизирующее средство. Композиции для внутривенного введения, необязательно, могут включать местное анестезирующее средство, такое как лигнокаин, для обезболивания на участке инъекции. Обычно ингредиенты поставляются либо раздельно, либо смешанные вместе в единичной дозированной форме, например, в виде сухого лиофилизованного порошка или не содержащего воду концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, показывающим количество активного средства. Когда тригетероциклическое соединение вводят путем инфузии, указанные соединения могут быть распределены, например, по бутылочкам для вливания, содержащим стерильные фармацевтической степени чистоты воду или физиологический раствор. Когда тригетероциклическое соединение вводят путем инъекции, могут поставляться ампулы со стерильной водой для инъекции или физиологическим раствором, с тем чтобы ингредиенты можно было смешивать перед введением.

Композиции для пероральной доставки могут быть, например, в форме таблеток, лепешек, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Перорально вводимые композиции могут содержать одно или более необязательных средств, например подсластители, такие как фруктоза,

аспартам или сахарин; корригенты, такие как мята перечная, винтергриновое масло или вишневое масло; красители и консерванты, обеспечивающие фармацевтически приемлемый препарат. Кроме того, в случае таблеток или пилюль композиции могут быть покрыты оболочкой для замедленной дезинтеграции и всасывания в
5 желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает постоянное действие в течение длительного периода времени. Избирательно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное проводящее соединение, также полезны для перорального введения тригетероциклических соединений. В этих последних платформах жидкость
10 из среды, окружающей капсулу, поглощается проводящим соединением, которое разбухает, вытесняя активный компонент или композицию компонентов через отверстие. Такие доставляющие платформы могут обеспечивать, по существу, нулевой порядок профиля доставки в противоположность остроконечным профилям составов незамедлительного высвобождения. Может быть также использовано
15 обеспечивающее задержку во времени вещество, такое как глицеринмоностеарат или глицеринстеарат. Пероральные композиции могут включать стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, натрийсахарин, целлюлоза или карбонат магния. Такие носители должны иметь фармацевтическую степень чистоты.

Количество тригетероциклического соединения, которое будет эффективным при
20 лечении конкретного нарушения или состояния, зависит от характера нарушения или состояния и может быть установлено с использованием стандартных клинических методик. Кроме того, испытания *in vitro* или *in vivo* могут быть, необязательно, использованы для облегчения установления оптимального диапазона доз. Точная
25 доза, используемая в композициях, также зависит от способа введения и тяжести заболевания или нарушения и выбирается по усмотрению врача с учетом состояния конкретного пациента. Однако подходящий эффективный диапазон доз для внутривенного введения составляет обычно приблизительно от 0,1 до 5 мг,
30 предпочтительно от 0,5 до 3 мг тригетероциклического соединения на килограмм массы тела. В конкретных вариантах осуществления в.в. доза составляет приблизительно от 0,1 до 0,5 мг/кг, от 0,3 до 0,8 мг/кг, от 0,8 до 1,2 мг/кг, от 1,2 до 2,0 мг/кг или от 2,0 до 3,0 мг/кг (либо эквивалентные дозы, представленные в расчете на
35 квадратный метр площади поверхности тела). Альтернативно подходящий диапазон доз для в.в. введения может быть получен при использовании доз приблизительно от 8 до 500 мг без поправки на массу тела пациента или площадь поверхности тела. Подходящий диапазон доз для интраназального введения составляет обычно
приблизительно от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела. Суппозитории обычно
40 содержат от 0,5 мас.% до 10 мас.% одного или более тригетероциклических соединений в отдельности или в комбинации с другим терапевтическим средством. Пероральные композиции могут содержать приблизительно от 10 мас.% до 95 мас.% одного или более тригетероциклических соединений в отдельности или в комбинации с другим
терапевтическим средством. В конкретных вариантах осуществления изобретения
45 подходящий диапазон доз для перорального введения обычно составляет от 0,1 до 20 мг, предпочтительно от 0,5 до 10 мг и более предпочтительно от 1 до 5 мг тригетероциклического соединения на кг массы тела или эквивалентные дозы, представленные в расчете на квадратный метр площади поверхности тела. В
50 конкретных вариантах осуществления пероральные дозы составляют приблизительно от 1 до 7,5 мг/кг, от 7,5 до 10 мг/кг, от 10 до 12,5 мг/кг, от 12,5 до 15 мг/кг или от 15 до 20 мг/кг (либо эквивалентные дозы, представленные в расчете на квадратный метр площади поверхности тела). По другому варианту осуществления подходящий

диапазон доз для перорального введения составляет приблизительно от 20 до 2000 мг, без поправки на массу тела пациента или площадь поверхности тела. Другие эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-эффект, полученных *in vitro* или тест-систем экспериментальных моделей на животных. Такие модели на животных и системы хорошо известны в данной области.

Изобретение также касается фармацевтических упаковок или наборов, включающих один или более контейнеров, содержащих одно или более тригетероциклических соединений. Необязательно, вместе с таким контейнером (контейнерами) может быть инструкция в форме, предписанной ведомством, регламентирующим производство, применение или продажу фармацевтической или биологической продукции, указанная инструкция отражает разрешение агентству на производство, применение или продажу для введения человеку. В некоторых отдельных вариантах осуществления, например при введении для лечения или профилактики рака, набор может также содержать одно или более химиотерапевтических средств, полезных для лечения рака или новообразования, предназначенных для введения в комбинации с тригетероциклическим соединением.

Тригетероциклические соединения предпочтительно исследуют *in vitro* и затем *in vivo*, на требуемую терапевтическую или профилактическую активность перед применением на человеке. Например, испытания *in vitro* могут быть использованы для установления, будет ли предпочтительно введение определенного тригетероциклического соединения или комбинации тригетероциклических соединений.

По одному из вариантов осуществления образец ткани пациента выращивают в культуре и приводят в контакт с тригетероциклическим соединением или иначе обрабатывают тригетероциклическим соединением, наблюдают действие такого тригетероциклического соединения на образец ткани и сравнивают с неконтактировавшей тканью. По другим вариантам осуществления используют модель культуры клеток, в которой клетки клеточной культуры приводят в контакт с тригетероциклическим соединением или иначе обрабатывают тригетероциклическим соединением, наблюдают действие такого тригетероциклического соединения на культуру клеток и сравнивают с неконтактировавшей культурой клеток. Обычно более низкий уровень пролиферации или выживания контактировавших клеток по сравнению с неконтактировавшими клетками указывает на то, что тригетероциклическое соединение является эффективным для лечения пациента. Эффективность и безопасность таких тригетероциклических соединений могут также быть продемонстрированы путем применения систем экспериментальных моделей животных.

Другие хорошо известные квалифицированному специалисту способы также входят в объем изобретения.

5.6 Ингибирование рака и новообразования

Продemonстрировать способность тригетероциклических соединений ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, трансформацию клеток и образование опухолей *in vitro* и *in vivo* можно использованием ряда испытаний, известных в данной области или описанных в данном описании. В таких испытаниях могут быть использованы клетки раковой линии клеток или клетки организма пациента. Многие испытания, хорошо известные в данной области, могут быть использованы для оценки такого выживания и/или роста; например, клеточная пролиферация может быть исследована путем определения включения (^3H)-тимидина, путем прямого подсчета количества клеток, путем установления изменений в транскрипции, трансляции или активности известных

генов, таких как протоонкогены (например, *fos*, *myc*), или маркеров клеточного цикла (Rb, cdc2, циклин A, D1, D2, D3, E и т.д.). Уровни такого белка и мРНК и активность могут быть определены любым хорошо известным в данной области способом. Например, белок может быть определен количественно известными
 5 иммунодиагностическими способами, такими как вестерн-блоттинг или иммуноосаждение с использованием коммерчески доступных антител (например, многие антитела к маркерам клеточного цикла от Santa Cruz Inc.). мРНК может быть определена количественно способами, хорошо известными и стандартными в данной
 10 области, например путем нортерн-анализа, защитой с помощью RNase, полимеразной цепной реакцией в сочетании с обратной транскрипцией и т.д. Жизнеспособность клеток может быть исследована с применением окрашивания трипановым синим или других маркеров на гибель клеток или жизнеспособность, известных в данной области. Дифференциация может быть оценена визуально на основании изменения в
 15 морфологии и т.д.

Настоящее изобретение касается анализов клеточного цикла и пролиферации клеток различными известными в данной области способами, включающими, но не ограничиваясь ими, следующие:

В качестве одного из примеров включение бромдеоксиуридина (BRDU) может быть
 20 использовано в качестве испытания для идентификации пролиферирующих клеток. BRDU-испытание идентифицирует клеточную популяцию, подвергающуюся ДНК-синтезу, путем включения BRDU во вновь синтезированную ДНК. Вновь синтезированная ДНК может быть затем обнаружена с использованием антитела
 25 против BRDU (см., Hoshino et al., 1986, Int. J. Cancer 38, 369; Campana et al., 1988, J. Immunol. Meth. 107, 79).

Клеточная пролиферация может также быть изучена путем применения включения (^3H)-тимидина (см., например, Chen, J., 1996, Oncogene 13:1395-403; Jeoung, J., 1995, J.
 30 Biol. Chem. 270:18367-73). Данное испытание позволяет количественно характеризовать синтез ДНК на S-фазе. В данном испытании, клетки, синтезирующие ДНК, включают (^3H)-тимидин во вновь синтезированную ДНК. Включение может быть затем измерено стандартными для данной области методами, такими как подсчет радиоизотопа в сцинтилляционном счетчике (например, жидкостном
 35 сцинтилляционном счетчике Бекмана LS 3800).

Для измерения клеточной пролиферации может быть также использовано детектирование ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). PCNA представляет собой белок в 36 килодальтон, экспрессия которого возрастает в
 40 пролиферирующих клетках, в частности в ранних фазах G1 и S, и поэтому PCNA может служить в качестве маркера пролиферирующих клеток. Меченые клетки идентифицируют путем иммунного окрашивания, используя антитело против PCNA (см., Li et al., 1996, Curr. Biol. 6:189-199; Vassilev et al., 1995, J. Cell Sci. 108:1205-15).

Клеточная пролиферация может быть также оценена путем отбора проб для
 45 подсчета клеточной популяции за определенный период времени (например, ежедневное определение количества клеток). Подсчет клеток может быть произведен с использованием гемацитометра и световой микроскопии (например, гемацитометра NuLite, Hausser Scientific). Построением графика зависимости числа
 50 клеток от времени получают кривую роста для рассматриваемой популяции. В конкретном варианте осуществления клетки, подсчитываемые таким способом, первоначально смешивают с красителем трипановым синим (Sigma), при этом живые клетки не впускают краситель и подсчитываются как жизнеспособные члены

популяции.

Содержание ДНК и/или индекс частоты митозов клеток могут быть оценены, например, на основании индекса плоидности ДНК клетки. Например, клетки в фазе G1 клеточного цикла обычно имеют индекс плоидности ДНК 2N. Клетки, в которых ДНК реплицировалась, но не прогрессировала через митоз (например, клетки в S-фазе) имеют индекс плоидности выше чем 2N и вплоть до 4N по содержанию ДНК. Индекс плоидности и кинетика клеточного цикла могут быть также измерены, используя испытания с пропидумиодидом (см., например, Turner, T., et al., 1998, *Prostate* 34:175-81). Альтернативно, плоидность ДНК может быть измерена количественно путем окрашивания ДНК по Фельгену (связывает ДНК стехиометрически) с использованием компьютеризированной микроденситометрической системы окрашивания (см., например, Vacus, S., 1989, *Am. J. Pathol.* 135:783-92). По другому варианту осуществления возможен анализ на содержание ДНК путем получения хромосомного препарата (Zabalou, S., 1994, *Hereditas.* 120:127-40; Pardue, 1994, *Meth. Cell Biol.* 44:333-351).

Экспрессия белков клеточного цикла (например, CysA, CysB, CysE, CysD, cdc2, Cdk4/6, Rb, p21, p27 и т.д.) дает основную информацию в отношении пролиферативного состояния клетки или популяции клеток. Например, идентификация в антипролиферативном сигнальном пути может быть выполнена путем

индукции p21^{cip1}. Повышенные уровни экспрессии p21 в клетках приводят к замедленному вступлению в G1 клеточного цикла (Harper et al., 1993, *Cell* 75:805-816; Li et al., 1996, *Curr. Biol.* 6:189-199). Индукция p21 может быть идентифицирована посредством иммунного окрашивания с использованием коммерчески доступного антитела против p21 (например, Santa Cruz). Подобным образом белки клеточного цикла могут быть исследованы вестерн-блот-анализом с использованием коммерчески доступных антител. По еще одному варианту осуществления клеточные популяции синхронизируют перед обнаружением белка клеточного цикла. Белки клеточного цикла могут быть также обнаружены путем FACS (клеточный сортер с активацией флуоресценцией) анализа с использованием антител против рассматриваемого белка. Определение изменений в длине клеточного цикла или скорости клеточного цикла может также быть использовано для оценки ингибирования клеточной пролиферации тригетероциклическими соединениями по изобретению. По одному из вариантов осуществления длину клеточного цикла определяют по времени удвоения популяции клеток (например, используя клетки, контактировавшие или не контактировавшие с одним или более тригетероциклическими соединениями). По другому варианту осуществления FACS-анализ используют для анализа фазы развития клеточного цикла или очистки G1, S и G2/M фракций (см. например, Delia, D. et al., 1997, *Oncogene* 14:2137-47).

Нарушение действия контроля (контролей) запуска клеточного цикла и/или индукция контроля (контролей) запуска клеточного цикла могут быть исследованы описанными в данном описании способами или способами, известными в данной области. Без ограничений, контроль запуска клеточного цикла представляет собой механизм, который гарантирует, что некоторые клеточные явления происходят в определенной последовательности. Гены контроля запуска характеризуются мутациями, позволяющими последующим событиям происходить без завершения предыдущего события (Weinert, T., and Hartwell, L., 1993, *Genetics*, 134:63-80). Индукция или ингибирование генов контроля запуска клеточного цикла могут быть исследованы, например, вестерн-блот-анализом или иммунологическим

окрашиванием и т.д. Нарушение действия контроля (контролей) запуска клеточного цикла может быть дополнительно установлено по развитию клетки с прохождением контроля без предварительного проявления специфических событий (например, прогрессия в митоз без завершения репликации геномной ДНК).

В дополнение к эффектам экспрессии конкретного белка клеточного цикла активность и посттрансляционные модификации белков, вовлеченных в клеточный цикл, могут играть существенную роль в регуляции и пролиферативном состоянии клетки. Изобретение касается исследований, сопровождающихся обнаружением посттрансляционных модификаций (например, фосфорилирования) известным в данной области способом. Например, антитела, обнаруживающие фосфорилированные остатки тирозина, являются коммерчески доступными и могут быть использованы в вестерн-блот-анализе для обнаружения белков с такими модификациями. Согласно другому примеру модификации, такие как миристилирование, могут быть обнаружены методом тонкослойной хроматографии или ВЭЖХ с обращенной фазой (см., например, Glover, C., 1988, *Biochem. J.* 250:485-91; Paige, L., 1988, *Biochem J.*; 250:485-91).

Активность белков проводящих путей и клеточного цикла и/или белковых комплексов часто опосредована активностью киназы. Настоящее изобретение касается исследования активности киназы путем таких методов, как испытание на гистон H1 (см., например, Delia, D. et al., 1997, *Oncogene* 14:2137-47).

С использованием методик, хорошо известных в данной области, может быть также продемонстрировано, что тригетероциклические соединения могут видоизменять пролиферацию клеток в культивируемых клетках *in vitro*. Конкретные примеры моделей клеточных культур включают, но не ограничиваясь ими, для рака легкого, первичные клетки опухоли легкого крыс (Swafford et al., 1997, *Mol. Cell. Biol.*, 17:1366-1374) и клеточные линии крупноклеточного недифференцированного рака (Mabry et al., 1991, *Cancer Cells*, 3:53-58); колоректальные клеточные линии для рака толстой кишки (Park and Gazdar, 1996, *J. Cell Biochem. Suppl.* 24:131-141); стабильные множественные клеточные линии для рака молочной железы (Hambly et al., 1997, *Breast Cancer Res. Treat.* 43:247-258; Gierthy et al., 1997, *Chemosphere* 34:1495-1505; Prasad and Church, 1997, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 232:14-19); ряд хорошо охарактеризованных клеточных моделей рака предстательной железы (Webber et al., 1996, *Prostate*, Part 1, 29:386-394; Part 2, 30:58-64; and Part 3, 30:136-142; Bouliskas, 1997, *Anticancer Res.* 17:1471-1505); для рака мочеполовой системы, стабильные клеточные линии рака мочевого пузыря человека (Ribeiro et al., 1997, *Int. J. Radiat. Biol.* 72:11-20); органнне культуры переходно-клеточных карцином (Booth et al., 1997, *Lab Invest.* 76:843-857) и модели прогрессирования на крысах (Vet et al., 1997, *Biochim. Biophys. Acta* 1360:39-44) и стабильные клеточные линии для лейкозов и лимфом (Drexler, 1994, *Leuk. Res.* 18:919-927, Tohyama, 1997, *Int. J. Hematol.* 65:309-317).

Может быть также продемонстрировано, что тригетероциклические соединения ингибируют трансформацию клеток (или развитие до злокачественного фенотипа) *in vitro*. В данном варианте осуществления клетки с трансформированным клеточным фенотипом приводят в контакт с одним или более тригетероциклическими соединениями и изучают на изменение в характеристиках, связанных с трансформированным фенотипом (ряд характеристик *in vitro*, связанных со способностью к образованию опухолей *in vivo*), таких как, например, но не ограничиваясь ими, колониеобразование на мягком агаре, более округлая клеточная морфология, менее плотное соединение с субстратом, утрата контактного

ингибирования, утрата “якорной” зависимости, высвобождение протеаз, таких как активатор плазминогена, повышенный перенос сахара, сниженная сывороточная потребность или экспрессия эмбриональных антигенов и т.д. (см., Luria et al., 1978, General Virology, 3d Ed., John Wiley & Sons, New York, pp. 436-446).

По одному из вариантов осуществления тригетероциклические соединения являются цитотоксическими.

По другому варианту осуществления тригетероциклические соединения демонстрируют больший уровень цитотоксичности в раковых клетках, чем в нераковых клетках.

Потеря инвазивности или пониженная адгезия могут также быть использованы для демонстрации противораковых действий тригетероциклических соединений.

Например, решающим аспектом образования метастазирующей карциномы является способность предраковой или раковой клетки отделяться от первичного участка заболевания и образовывать новую колонию роста на вторичном участке.

Способность клетки распространяться на периферические участки отражает потенциальную возможность злокачественного состояния. Потеря инвазивности может быть измерена различными известными в данной области способами, включающими, например, индукцию межклеточной адгезии, опосредованной Е-кадгерином. Такая опосредованная Е-кадгерином адгезия может приводить к фенотипической реверсии и потере инвазивности (Hordijk et al., 1997, Science 278:1464-66).

Потеря инвазивности может быть дополнительно исследована путем ингибирования миграции клеток. Коммерчески доступен ряд 2-мерных и 3-мерных клеточных матриц (Calbiochem-Novabiochem Corp. San Diego, CA). Миграция клеток сквозь или внутрь матрицы может быть исследована путем микроскопии, методом центрифужной съемки или видеогрaфии или любым известным в данной области способом, позволяющим количественно оценить миграцию клеток. В близком варианте осуществления потерю инвазивности изучают по ответу на гепатоцидный фактор роста (HGF). HGF-индуцируемое рассеяние клеток находится в соответствии с инвазивностью клеток, таких как почечные клетки собак Madin-Darby (MDCK). Данный анализ идентифицирует клеточную популяцию, утратившую активность по

рассеиванию клеток под действием HGF (Hordijk et al., 1997, Science 278:1464-66). Альтернативно потеря инвазивности может быть измерена по перемещению клеток в камере для хемотаксиса (Neuroprobe/Precision Biochemicals Inc. Vancouver, BC). В таком испытании хемоаттрактант инкубируют на одной стороне камеры (например, на дне камеры) и клетки высевают на фильтре, отделяющем противоположную сторону (например, верх камеры). Чтобы клетки перешли из верхней части камеры на дно камеры, клетки должны активно перемещаться по поам в фильтре. Анализ методом “шахматной доски” числа мигрировавших клеток может быть затем соотнесен с инвазивностью (см., например, Ohnishi, T., 1993, Biochem. Biophys. Res. Commun. 193:518-25).

Может быть также продемонстрировано, что тригетероциклические соединения ингибируют образование опухоли *in vivo*. Большое число моделей гиперпролиферативного нарушения, включая образование опухолей и поражение метастазами, на животных известно в данной области (см. таблицу 317-1, Chapter 317, "Principals of Neoplasia," in Harrison's Principals of Internal Medicine, 13th Edition, Isselbacher et al., eds., McGraw-Hill, New York, p. 1814 и Lovejoy et al., 1997, J. Pathol. 181:130-135). Конкретные примеры включают для рака легких трансплантацию

узелков опухолей крысам (Wang et al., 1997, Ann. Thorac. Surg. 64:216-219) или введение метастазов рака легкого в SCID-мышей, лишенных NK-клеток (Yono and Sone, 1997, Gan To Kagaku Ryoho 24:489-494); для рака толстой кишки, трансплантацию карциномы толстой кишки путем введения раковых клеток толстой кишки человека
 5 бестимусной мыши (Gutman and Fidler, 1995, World J. Surg. 19:226-234), модель неспецифического язвенного колита человека на эдиповом тамарине (Warren, 1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10 Supp 12:45-47) и модели на мышах с мутациями опухолевого супрессора аденоматозных полипов (Polakis, 1997, Biochim. Biophys. Acta
 10 1332:F127-F147); для рака молочной железы, трансгенные модели рака молочной железы (Dankort and Muller, 1996, Cancer Treat. Res. 83:71-88; Amundadittir et al., 1996, Breast Cancer Res. Treat. 39:119-135) и химическую индукцию опухолей у крыс (Russo and Russo, 1996, Breast Cancer Res. Treat. 39:7-20); для рака предстательной железы, химически индуцированные и трансгенные модели на грызунах, и модели
 15 ксенотрансплантата человека (Royai et al., 1996, Semin. Oncol. 23:35-40); для рака мочеполовой системы, индуцированное новообразование мочевого пузыря у крыс и мышей (Oyasu, 1995, Food Chem. Toxicol 33:747-755) и ксенотрансплантаты переходно-клеточных карцином человека у бестимусных мышей (Jarrett et al., 1995, J. Endourol. 9:1-7) и для гематопозитических раковых опухолей, трансплантированный аллогенный костный мозг у животных (Appelbaum, 1997, Leukemia 11 (Suppl. 4):S15-S17).

Кроме того, описаны общие модели на животных, применимые для многих типов рака, включающие, но не ограничиваясь ими, модель на мыши с отсутствием p53
 25 (Donehower, 1996, Semin. Cancer Biol. 7:269-278), мышей Min (Shoemaker et al., 1997, Biochem. Biophys. Acta, 1332:F25-F48) и иммунные реакции на опухоли у крыс (Frey, 1997, Methods, 12:173-188).

Например, тригетероциклическое соединение может быть введено испытываемому животному, предпочтительно испытываемому животному, предрасположенному к
 30 развитию некоторого типа опухоли, и после этого испытываемое животное исследуют на пониженную частоту возникновения опухолеобразования по сравнению с контролями, которым не вводят тригетероциклическое соединение. Альтернативно, тригетероциклическое соединение может быть введено испытываемым животным, имеющим опухоли (например, животным, у которых опухоли были индуцированы
 35 введением злокачественных, опухолевых или трансформированных клеток или введением канцерогена) и последующим исследованием опухолей у испытываемых животных на опухолевую регрессию по сравнению с контролями, которым не вводят тригетероциклическое соединение.

5.7 Лечение или профилактика рака или новообразования, дополнительно включающее применение химиотерапии или лучевой терапии

Рак или новообразование, включающее, но не ограничиваясь ими, неоплазмы, опухоли, метастазы или любое заболевание или нарушение, характеризующееся неконтролируемым ростом клеток, может быть подвергнуто лечению или
 45 предупреждено путем введения эффективного количества тригетероциклического соединения.

По некоторым вариантам осуществления настоящие способы лечения или профилактики рака или новообразования дополнительно включают введение
 50 противоракового химиотерапевтического средства, включающего, но не ограничиваясь ими, метотрексат, таксол, меркаптопурин, тиогуанин, гидроксимочевину, цитарабин, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевину, цисплатин, карбоплатин, митомицин, дакарбазин, прокарбазин, этопозиды,

кампатечины, блеомицин, доксорубицин, идарубицин, даунорубицин, дактиномицин, пликамицин, митоксантрон, аспарагиназу, винбластин, винкристин, винорелбин, паклитаксел и доцетаксел. По другому варианту осуществления противораковыми средствами являются одно или более средств, приведенных ниже в таблице 1.

5

ТАБЛИЦА 1	
Облучение:	γ-облучение
<u>Алкилирующие средства</u>	
Азотные производные горчицы:	циклофосфамид
10	ифосфамид
	трофосфамид
	хлорамбуцил
Нитрозомочевины:	кармустин (BCNU)
	ломустин (CCNU)
15	бусульфан
Алкилсульфонаты	треосульфан
Триазины:	дакарбазин
Содержащие платину соединения:	цисплатин
	карбоплатин
<u>Растительные алкалоиды</u>	
20	Алкалоиды барвинка:
	винкристин
	винбластин
	виндезин
	винорелбин
Таксоиды:	паклитаксел
25	доцетаксел
<u>Ингибиторы топоизомеразы ДНК</u>	
Эпиподофиллины:	этопозид
	тенипозид
	топотекан
30	9-аминокамптотецин
	камптоириротекан
	криснатол
<u>МИТОМИЦИНЫ:</u>	
митомицин С	митомицин С
<u>Антиметаболиты</u>	
<u>Антифолаты:</u>	
Ингибиторы DHFR:	метотрексат
	триметрексат
Ингибиторы IMP-дегидрогеназы:	микофеноловая кислота
40	тиазофурин
	рибавирин
	EICAR
Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы:	гидроксимочевина
	дефероксамин
<u>Пиримидиновые аналоги:</u>	
45	Урациловые аналоги
	5-фторурацил
	флосуридин
	доксифлуридин
	ратитрексед
Цитозиновые аналоги	цитарабин (ара С)
50	цитозинарабинозид
	флударабин
<u>Пуриновые аналоги:</u>	меркаптопурин
	тиогуанин
<u>Гормональные терапии:</u>	

5	Рецепторные антагонисты:	
	Антиэстрогены	тамоксифен ралоксифен мегестрол
	LHRH-агонисты:	гозерелин лейпролидацетат
	Антиандрогены:	флутамид бикалутамид
	<u>Ретиноиды/Дельтоиды</u>	
10	Аналоги витамина D3:	ЕВ 1089 СВ 1093 КН 1060
	<u>Фотодинамические терапии:</u>	вертопорфин (BPD-MA) фталоцианин фотосенсибилизатор Рс4 деметоксигипокреллин А (2BA-2-DMHA)
	<u>Цитокины:</u>	α-интерферон γ-интерферон фактор некроза опухоли
20	<u>Другие:</u>	
	Ингибиторы изопренилирования:	ловастатин
	Допамминергические нейротоксины:	ион 1-метил-4-фенилпиридиния
25	Ингибиторы киназы:	стауроспорин иматинибмезилат
	Актиномицины:	актиномицин D дактиномицин
	Блеомицины:	блеомицин А2 блеомицин В2 пепломицин
	Антрациклины:	даунорубицин доксорубицин (адриамицин) идарубицин эпирубицин пирарубицин зорубицин
		митоксантрон
35	Ингибиторы MDR	верапамил
	Ингибиторы Ca ²⁺ АТФазы:	тапсигаргин

По другим вариантам осуществления способы лечения или профилактики рака или новообразований дополнительно включают применение лучевой терапии и/или одного или более химиотерапевтических средств в случае варианта осуществления, где рак не признан не поддающимся лечению. Тригетероциклическое соединение может быть введено пациенту, который также перенес хирургическую операцию как лечение рака.

По другому конкретному варианту осуществления изобретение касается способа лечения или профилактики рака, который признан не поддающимся лечению методом химиотерапии и/или лучевой терапии.

Согласно конкретному варианту осуществления эффективное количество тригетероциклического соединения применяют одновременно с химиотерапией и/или лучевой терапией. По другому конкретному варианту осуществления химиотерапию и/или лучевую терапию применяют перед введением или после введения тригетероциклического соединения за период, по меньшей мере, равный часу, пяти

часам или 12 часам, суткам или неделе, следующий за или перед введением тригетероциклического соединения.

Если тригетероциклическое соединение вводят перед применением химиотерапии или лучевой терапии, химиотерапию и/или лучевую терапию применяют, даже если тригетероциклическое соединение оказывает свое терапевтическое или профилактическое действие. Если химиотерапию и/или лучевую терапию применяют перед введением тригетероциклического соединения, тригетероциклическое соединение вводят, даже если химиотерапия и/или лучевая терапия оказывают свое терапевтическое действие.

Химиотерапевтические средства могут быть введены за ряд сеансов, может быть использовано либо одно, либо комбинация вышеперечисленных химиотерапевтических средств. Что касается лучевой терапии, может быть использован любой протокол лучевой терапии в зависимости от типа подвергаемого лечению рака. Например, но без ограничения, может быть применено рентгеновское облучение; в частности, высокоэнергетический мегавольтаж (излучение с энергией свыше 1 МэВ) может применяться для глубоко расположенных опухолей и рентгеновское облучение в виде электронного пучка или постоянного напряжения при раке кожи. При облучении тканей может быть использовано испускающие гамма-лучи радиоизотопы, такие как радиоактивные изотопы радия, кобальта и других элементов.

Кроме того, изобретение касается способов лечения рака или новообразования с помощью тригетероциклического соединения в качестве альтернативы химиотерапии или лучевой терапии, когда химиотерапия или лучевая терапия оказались или могут оказаться слишком токсичными, например приводят к неприемлемым или непереносимым для пациента, которого лечат, побочным эффектам. Пациент, излечиваемый рассматриваемыми композициями, может, необязательно, получать другое лечение рака, такое как хирургическая операция, лучевая терапия или химиотерапия, в зависимости от того, какое лечение считается приемлемым или переносимым.

5.8 Раковые заболевания или новообразования, поддающиеся лечению или предупреждению

Раковые заболевания или новообразования и родственные нарушения, которые могут поддаваться лечению или предупреждению путем введения тригетероциклического соединения, включают, но не ограничиваясь ими, заболевания или новообразования, перечисленные в таблице 2 (обзор, посвященный таким нарушениям, см. Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia):

ТАБЛИЦА 2
РАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НОВООБРАЗОВАНИЯ

Лейкоз
острый лейкоз
острый Т-клеточный лейкоз
острый лимфолейкоз
острый миелоцитарный лейкоз
миелобластический
промиелоцитарный
миеломоноцитарный
моноцитарный эритролейкоз
хронический лейкоз
хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз
хронический лимфоцитарный лейкоз
Истинная полицитемия

	Лимфома
	Болезнь Ходжкина
	неходжкинская лимфома
	Множественная миелома
5	Макроглобулинемия Вальденстрема
	Болезнь тяжелых цепей
	Солидные опухоли
	саркомы и карциномы
	фибросаркома
10	миксосаркома
	липосаркома
	хондросаркома
	остеобластическая саркома
	хордома
	ангиосаркома
15	эндотелиосаркома
	лимфангиосаркома
	лимфангиоэндосаркома
	синовиома
	мезотелиома
20	опухоль Юинга
	лейомиосаркома
	рабдомиосаркома
	рак толстой кишки
	рак поджелудочной железы
25	рак молочной железы
	рак яичников
	рак предстательной железы
	плоскоклеточный рак
	базально-клеточный рак
	аденокарцинома
30	рак потовых желез
	рак сальных желез
	папиллярный рак
	папиллярная аденокарцинома
	цистаденокарцинома
35	медуллярный рак
	бронхогенный рак
	почечноклеточный рак
	гепатома
	рак желчных протоков
40	хориокарцинома
	семинома
	эмбриональный рак
	опухоль Вильмса
	рак шейки матки
	рак матки
45	тестикулярная опухоль
	рак легкого
	мелкоклеточный рак легкого
	рак мочевого пузыря
	эпителиальный рак
50	глиома
	астроцитомы
	медуллобластома
	краниофарингиома
	эпендимомы

пинеалома
 гемангиобластома
 акустическая невринома
 олигодендроглиома
 менингиома
 меланома
 нейробластома
 ретинобластома

Согласно конкретным вариантам осуществления лечат или предупреждают раковые, злокачественные или диспролиферативные изменения (такие как метаплазия и дисплазия) или гиперпролиферативные нарушения в яичниках, головном мозге, молочной железе, толстой кишке, легком, коже, поджелудочной железе, предстательной железе, мочевом пузыре или матке. По другим конкретным вариантам осуществления лечат или предупреждают саркому, меланому или лейкоз.

По другому варианту осуществления тригетероциклические соединения используют для лечения или профилактики рака, включая рак предстательной железы (более предпочтительно нечувствительный к гормональному фактору), нейробластома, лимфому (преимущественно фолликулярную или диффузную В-крупноклеточную), рак молочной железы (преимущественно эстроген-рецепторный, с метастазами), рак ободочной и прямой кишки, эндометриальный, рак яичников, лимфому (преимущественно неходжкинская), рак легкого (преимущественно мелкоклеточный) или тестикулярный рак (преимущественно половой клетки).

По другому варианту осуществления тригетероциклические соединения полезны для ингибирования роста клетки, происходящей от раковой опухоли или новообразования, таких как рак предстательной железы (более предпочтительно нечувствительный к гормональному фактору), нейробластома, лимфома (преимущественно фолликулярная или диффузная В-крупноклеточная), рак молочной железы (преимущественно эстроген-рецепторный, с метастазами), рак ободочной и прямой кишки, эндометриальный, рак яичников, лимфома (преимущественно неходжкинская), рак легкого (преимущественно мелкоклеточный) или тестикулярный рак (преимущественно половой клетки).

Согласно конкретным вариантам осуществления изобретения тригетероциклические соединения полезны для ингибирования роста клетки, где указанная клетка происходит от раковой опухоли или новообразования, указанных в таблице 2 или в данном описании.

5.10 Демонстрация ингибирования вирусов и вирусных инфекций

Применяя различные испытания, известные в данной области или описанные в данном описании, может быть продемонстрировано, что тригетероциклические соединения ингибируют репликацию или инфекционность вируса или вирусинфицированной клетки *in vitro* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления в таких испытаниях могут быть использованы клетки клеточной линии или клетки, взятые у пациента. В конкретных вариантах осуществления перед испытанием клетки могут быть инфицированы вирусом перед испытанием или во время испытания. Клетки могут быть приведены в контакт с вирусом. По некоторым другим вариантам осуществления в испытаниях могут быть использованы культуры вируса, свободные от клеток.

Одним из вариантов выполнения изобретения демонстрируется, что тригетероциклическое соединение обладает активностью при лечении или профилактике вирусного заболевания путем осуществления контактирования с

культивируемыми клетками, которые служат индикатором вирусной реакции (например, образования вирусных включений) *in vitro* с тригетероциклическим соединением, и сравнения уровня индикатора в клетках, контактировавших с тригетероциклическим соединением, с уровнем индикатора в клетках, не имевших
 5 такого контакта, где меньший уровень в контактировавших клетках указывает на то, что тригетероциклическое соединение обладает активностью при лечении или профилактике вирусного заболевания. Модели клеток, которые могут быть использованы для такого испытания, включают, но не ограничиваясь ими, вирусную
 10 инфекцию Т-лимфоцитов (Selin et al., 1996, J. Exp. Med. 183:2489-2499); инфекцию гепатита В клеток дедифференцированной гепатомы (Raney et al., 1997, J. Virol. 71:1058-1071); вирусную инфекцию культивируемых эпителиальных клеток слюнной железы (Clark et al., 1994, Autoimmunity 18:7-14); синхронную инфекцию ВИЧ-1
 15 лимфоцитарных клеточных линий CD4⁺ (Wainberg et al., 1997, Virology 233:364-373); вирусную инфекцию респираторных эпителиальных клеток (Stark et al., 1996, Human Gene Ther. 7:1669-1681) и амфотропную ретровирусную инфекцию клеток NIH-3T3 (Morgan et al., 1995, J. Virol. 69:6994-7000).

По другому варианту осуществления можно продемонстрировать, что
 20 тригетероциклическое соединение обладает активностью при лечении или профилактике вирусного заболевания путем введения тригетероциклического соединения испытуемому животному с симптомами вирусной инфекции, такими как характерные респираторные симптомы в экспериментальной модели на животном, либо указанное испытуемое животное не проявляет вирусной реакции, и впоследствии
 25 это животное заражают средством, которое вызывает вирусную реакцию, и измеряют изменение в вирусной реакции после введения тригетероциклического соединения, где снижение вирусной реакции или предупреждение вирусной реакции указывает на то, что тригетероциклическое соединение обладает активностью при лечении или
 30 профилактике вирусного заболевания. Экспериментальные модели на животных, которые могут быть использованы для такого испытания, включают, но не ограничиваясь ими, морских свинок для респираторных вирусных инфекций (Kudlacz and Knippenberg, 1995, Inflamm. Res. 44:105-110); мышей для гриппа (Dobbs et al., 1996, J. Immunol. 157:1870-1877); овец для респираторной вирусной инфекции синцития (Masot et al., 1996, Zentralbl. Veterinarmed. 43:233-243); мышей для нейротрофической вирусной инфекции (Barna et al., 1996, Virology 223:331-343); хомячков для коревой (Fukuda et al., 1994, Acta Otolaryngol. Suppl (Stockh.) 514:111-116); мышей для инфекции энцефаломиокардита (Hirasawa et al., 1997, J. Virol. 71:4024-4031) и
 40 мышей для цитомегаловирусной инфекции (Orange and Biron, 1996, J. Immunol. 156:1138-1142). По некоторым вариантам осуществления изобретения более одного тригетероциклического соединения применяют на испытуемом животном, вирусе или вирусинфицированной клетке.

5.11 Вирусы и вирусные инфекции

45 Вирусы и вирусные инфекции, которые можно лечить или предупреждать путем введения тригетероциклического соединения, включают, но не ограничиваясь ими, вирусы и вирусные инфекции, перечисленные в таблице 3, включающей, но не ограничиваясь ими, ДНК-вирусы, такие как вирус гепатита типа В и гепатита типа С; парвовирусы, такие как аденоассоциированный вирус и цитомегаловирус;
 50 паповавирусы, такие как вирус папилломы, вирусы полиомы и SV40; аденовирусы; вирусы герпеса, такие как вирус герпеса типа I (HSV-I), вирус герпеса типа II (HSV-II) и вирус Эпштейна-Барра; поксвирусы, такие как вирус оспы человека (натуральная

оспа) и вирус коровьей оспы; и РНК-вирусы, такие как вирус иммунодефицита человека типа I (ВИЧ-I), вирус иммунодефицита человека типа II (ВИЧ-II), лимфотропный Т-клеточный вирус человека типа I (HTLV-I), лимфотропный Т-клеточный вирус человека типа II (HTLV-II), вирус гриппа, коревой вирус, вирус бешенства, вирус Сендай, пикорнавирусы, такие как вирус полиомиелита, вирус коксаки, риновирусы, реовирусы, тогавирусы, такие как вирус краснухи (краснуха коревая) и вирус лихорадки леса Семлики, арбовирусы и вирус гепатита типа А.

По одному из вариантов осуществления изобретения тригетероциклические соединения полезны при лечении или профилактике вирусной инфекции, вызванной вирусом, приведенным в таблице 3. По другому варианту осуществления тригетероциклические соединения полезны для ингибирования репликации или инфекционности вируса, приведенного в таблице 3. По еще одному варианту осуществления тригетероциклические соединения полезны для ингибирования роста клеток, инфицированных вирусом, приведенным в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

Герпесвирусы:

EBV

HHV-(KSHV)

герпесвирус саймири

Аденовирусы:

Все штаммы

Ретровирусы:

HIV-1 и 2

HTLV-1

Папилломавирусы человека:

HPV - все штаммы

Бирнавирусы:

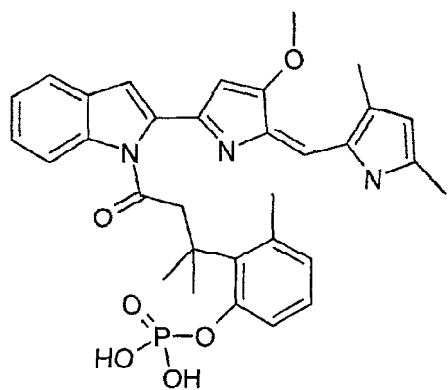
вирус инфекционного панкреатического некроза

Другие:

вирус африканской лихорадки свиней (все штаммы)

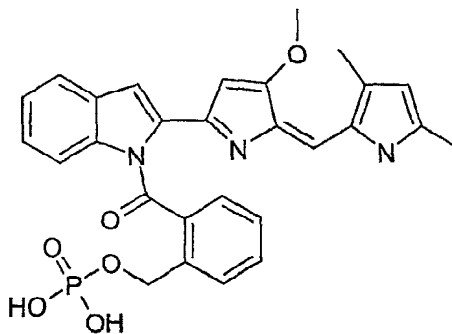
5.12 ПРОЛЕКАРСТВА

Настоящее изобретение также охватывает следующие пролекарства тригетероциклических соединений по изобретению:



Соединение **66**

моно[2-(3-[2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-ил]-1,1-диметил-3-оксopропил)-3-метилфенил]овый эфир фосфорной кислоты



Соединение **67**

моно(2-[2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-илметил)-4-метокси-5Н-пиррол-2-ил]индол-1-карбонил]бензил)овый эфир фосфорной кислоты

В некоторых вариантах осуществления изобретение касается способов лечения рака у пациента, включающих введение пациенту эффективного количества соединения **66** или соединения **67**. В некоторых вариантах осуществления изобретение касается способов лечения вирусной инфекции у пациента, включающих введение пациенту эффективного количества соединения **66** или соединения **67**. Иллюстративные способы синтеза соединения **66** или соединения **67** соответственно описаны в примере 4.

Изобретение также касается пролекарств тригетероциклических соединений по изобретению. Пролекарства включают производные тригетероциклических соединений, которые могут подвергаться гидролизу, окислению или иным способом взаимодействовать в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*), давая активные

5 тригетероциклические соединения по изобретению. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваясь ими, производные и метаболиты соединения по изобретению, содержащие биогидролизуемые группы, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые

10 карбонаты и биогидролизуемые фосфатные аналоги. По некоторым вариантам осуществления пролекарствами тригетероциклических соединений с функциональными карбоксильными группами являются низшие алкиловые эфиры карбоновой кислоты. Сложные карбоксилатные эфиры обычно образуются при

15 этерификации любых присутствующих в молекуле групп карбоновых кислот. Пролекарства обычно могут быть получены при использовании хорошо известных способов, таких как способы, описанные *Burger* в *Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed.* (Donald J. Abrahamed., ed., 2001, Wiley) и *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh). Биогидролизуемые группы

20 тригетероциклических соединений 1) не препятствуют биологической активности соединения, но могут придавать этому соединению улучшенные характеристики *in vivo*, такие как поглощение, длительность действия или наступление действия; или 2) являются биологически неактивными, но превращаются в биологически активное

25 соединение *in vivo*. Примеры биогидролизуемых сложных эфиров включают, но не ограничиваясь ими, низшие алкиловые сложные эфиры, алкоксиацилокси сложные эфиры, алкилациламиноалкиловые сложные эфиры и сложные холиновые эфиры. Примеры биогидролизуемых амидов включают, но не ограничиваясь ими, низшие алкиламины, амиды α -аминокислот, алкоксиациламины и

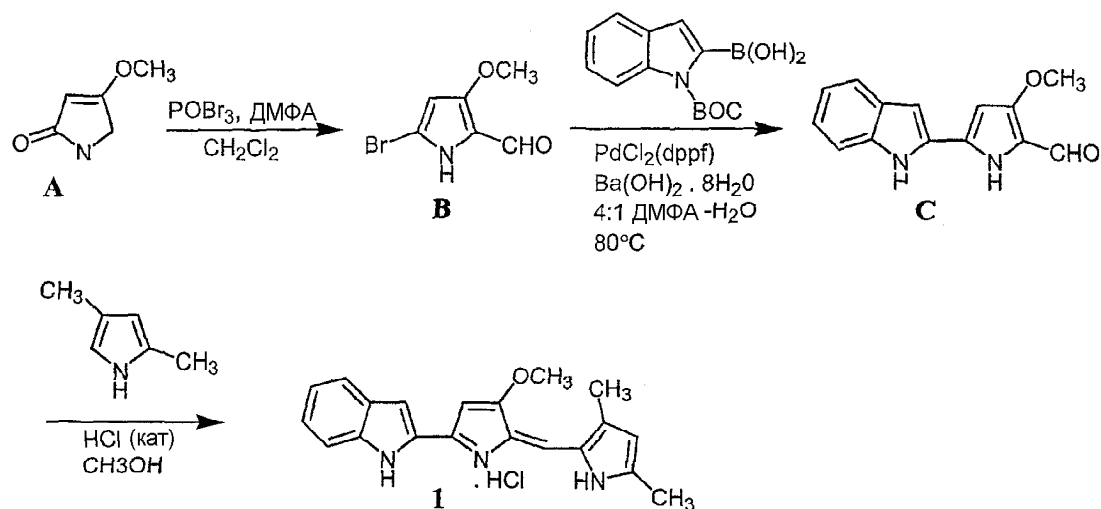
30 алкиламиноалкилкарбониламины. Примеры биогидролизуемых карбаматов включают, но не ограничиваясь ими, низшие алкиламины, замещенные этилендиамины, аминокислоты, гидроксиалкиламины, гетероциклические и гетероароматические амины и простые полиэфирамины.

6. ПРИМЕРЫ

6.1 ПРИМЕР 1

Гидрохлорид соединения 1 получают как показано на схеме 2а ниже.

Схема 2а



Получение 5-бром-3-метоксипиррол-2-карбоксальдегида В

К раствору фосфорилбромид (220 мол.%, 5,58 г) в сухом дихлорметане (20 мл) добавляют ДМФА (220 мол.%, 1,4 мл), по каплям, за 2 минуты. Полученную
 5 реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрируют в вакууме, получая комплекс Вильсмайера в виде белого твердого вещества. После высушивания в вакууме в течение 1 ч белое твердое вещество суспендируют в сухом дихлорметане (20 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют по
 10 каплям раствор 4-метокси-3-пирролин-2-она (А) (1 г, 8,84 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь выливают на лед (75 мл), обрабатывают 4н. водным NaOH (50 мл), разбавляют EtOAc (100 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Слои разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (3×60 мл).
 15 Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×200 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая неочищенный остаток, который очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиентное элюирование смесью 0-20% EtOAc/гексан, что дает соединение В в виде белого твердого вещества.

20 ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃): δ (м.д.) 3,95 (с, 3H); 5,90 (с, 1H); 9,30 (с, 1H), 9,92-10,34 (ушир.с, 1H), m/z: 205,1 [M+1].

Получение 5-индолил-3-метоксипиррол-2-карбоксальдегида С

К смеси соединения В (120 мг, 0,60 ммоль), N-Вос-индолбороновой кислоты (150
 25 мол.%, 230 мг), октагидрата гидроксида бария (150 мол.%, 278 мг) и дихлор(дифенилфосфиноферроцен)палладия(II) (10 мол.%, 48 мг) добавляют дегазированную смесь 4:1 ДМФА/вода (15 мл, 0,04М). Смесь перемешивают в течение 3 ч при 80°C, затем разбавляют EtOAc (20 мл) и водой. Полученный раствор
 30 фильтруют через слой целита и слои разделяют. Органический слой промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая неочищенный остаток, который очищают, используя флэш-хроматографию на колонке с силикагелем при градиентном
 35 элюировании смесью 0-75% EtOAc/гексан, что дает соединение С в виде зеленого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ (м.д.) 3,95 (с, 3H); 6,40 (с, 1H); 6,95 (с, 1H); 7,00 (т, 1H); 7,15 (т, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,54 (д, 1H); 9,33 (с, 1H). m/z: 241,17 [M+1].

Получение гидрохлорида соединения 1

40 К раствору соединения С (2 мг, 8 мкмоль) и 2,4-диметилпиррола (100 мол.%, 0,8 мг) в метаноле (0,4 мл) добавляют 1 каплю насыщенного метанольного HCl. Полученный темно-красный раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и образовавшийся остаток сушат в вакууме, получая гидрохлорид соединения 1.

45 ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃): δ (м.д.) 2,33 (с, 3H); 2,63 (с, 3H); 4,04 (с, 3H); 6,10 (с, 1H); 6,30 (с, 1H); 7,07-7,16 (м, 3H); 7,30 (т, 1H); 7,60 (д, 2H); 12,22-12,38 (ушир.с, 1H); 12,90-13,10 (ушир.с, 1H). m/z: 319,17 [M+1].

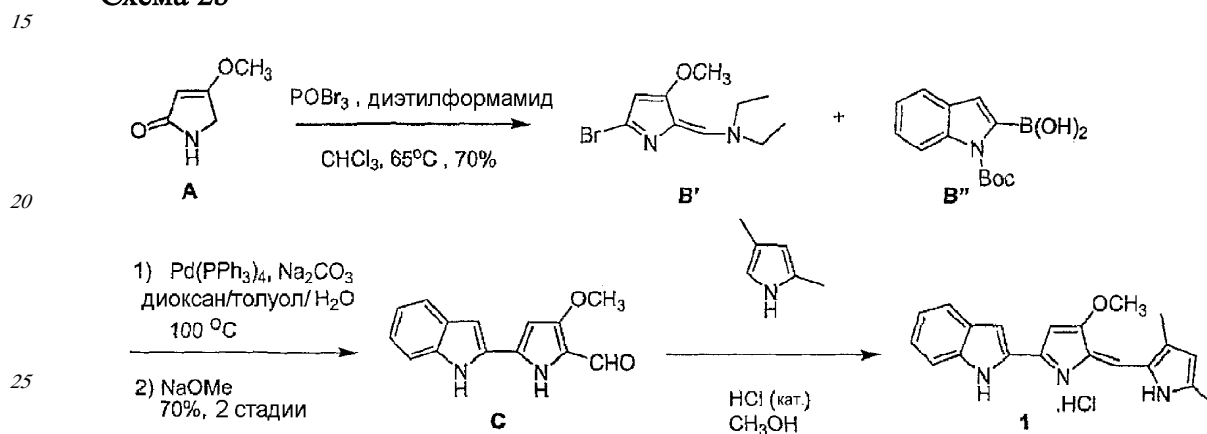
Получение тартрата соединения 1

50 Около одного грамма гидрохлорида соединения 1 растворяют в 100 мл этилацетата и промывают 5% раствором NaOH (2×20 мл) (пока водный слой не будет иметь pH в пределах от 9 до 10). Образовавшийся органический слой затем отделяют, сушат и упаривают, получая соединение 1 (свободное основание).

Около пяти грамм соединения **1** переносят в колбу для сублимационной сушки и добавляют 100 мл ацетонитрила. Образовавшуюся оранжевую суспензию взбалтывают в течение одной минуты. Затем добавляют 50 мл дистиллированной воды и 2,36 г L-винной кислоты. Образовавшуюся красно-фиолетовую смесь взбалтывают в течение 5 минут. Добавляют еще 50 мл дистиллированной воды и густую коричневую суспензию взбалтывают в течение 5 минут. Колбу для сублимационной сушки, содержащую суспензию, тотчас же охлаждают до интервала температур от -53 до -78°C для замораживания суспензии. Затем колбу помещают в сублимационную сушилку и прикладывают вакуум. Колбу выдерживают при давлении менее 50 мторр (0,07 мбар) до высушивания вещества, получая тартрат соединения **1** в виде красно-коричневого аморфного порошка.

Гидрохлорид соединения **1** также получают, как показано на схеме 2b ниже.

Схема 2b



Синтез 5-бром-3-метоксипиррометен (B')

К смеси диэтилформамида (3 экв, 5,8 мл) и хлороформа (5 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор оксидбромид фосфора (2,5 экв, 12,6 г) в хлороформе (15 мл). Полученную суспензию перемешивают при 0°C в течение 30 мин и растворитель удаляют на роторном испарителе, получая комплекс Вильсмайера в виде белого твердого вещества. После высушивания в вакууме в течение 20 мин твердый продукт обрабатывают хлороформом (10 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям раствор 4-метокси-3-пирролин-2-она (**A**, 2 г, 17,7 ммоль) в хлороформе (20 мл) и смесь нагревают до комнатной температуры, затем нагревают при 60°C в течение 5 ч. Смесь выливают на лед (75 мл) и pH водного раствора доводят до pH 7-8, обрабатывая 2н. NaOH . К образовавшемуся осадку добавляют EtOAc (40 мл) и смесь фильтруют через Celite® для удаления черного твердого вещества, содержащего соли фосфора.

Два слоя разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли (3×200 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель удаляют выпариванием на роторном испарителе, что дает неочищенный промежуточный енамин **B'**.

Остаток фильтруют через слой силикагеля (50 мл), используя смесь 10% EtOAc /гексан в качестве элюента, что дает енамин в виде масла, которое при высушивании в вакууме приводит к твердому веществу бежевого цвета.

Выход: 3,20 г, 70%.

M/Z: 260,1 [M+1]

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): δ (м.д.) 1,24-1,37 (м, 6H); 3,31-3,46 (кв., 2H); 3,76 (с, 3H), 4,03-4,18 (кв., 2H); 5,58 (с, 3H); 6,98 (с, 3H).

Синтез 5-индолил-3-метоксипиррол-2-карбоксальдегида (С)

К дегазированному раствору толуола (1,5 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 экв, 86 мг) и PPh_3 (0,45 экв, 456 мг). Смесь, сразу же становящуюся желто-коричневой, перемешивают при 70°C в течение 20 мин в атмосфере N_2 .

Раствор 5-бром-3-метоксипиррометена (**В'**, 1,17 г, 4,51 ммоль) и *N*-Вос-индолбороновой кислоты (**В''**, 10,1 экв, 1,29 г) в смеси 10% вода/диоксан (15 мл) дегазируют и продувают N_2 . Раствор переносят к суспензии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в толуоле с последующим добавлением Na_2CO_3 (3,0 экв, 1,23 г). Смесь перемешивают в течение 3 ч при 100°C, затем обрабатывают NaOMe (1,0 экв, 244 мг). Смесь перемешивают в течение 15 мин при 100°C, затем обрабатывают другой порцией NaOMe (1,0 экв, 244 мг) и перемешивают при 100°C в течение 10 мин.

Смесь выливают в воду (100 мл), pH раствора снижают до pH 7 с помощью 2н. HCl и смесь перемешивают в течение 10 мин. Коричневый осадок отделяют фильтрованием через воронку с пористым фильтром и промывают водой (2×50 мл). Осадок растворяют в ацетоне и растворитель удаляют выпариванием на роторном испарителе. Полученный твердый продукт обрабатывают 5 мл CHCl_3 и Et_2O (10 мл), и раствор дают отстояться в течение 5 мин до образования желтого твердого вещества, которое отделяют фильтрованием через воронку с пористым фильтром. Желтый твердый продукт промывают 10 мл CHCl_3 , затем 2×10 мл Et_2O .

Таким образом, требуемый 5-индолил-3-метоксипиррол-2-карбоксальдегид (**С**) получают в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки.

Выход: 807 мг, 75%.

M/Z : 241,17 [$M+H+1$]

ЯМР ^1H (300 МГц, CD_3OD): δ (м.д.) 3,95 (с, 3H); 6,40 (с, 1H); 6,95 (с, 1H); 7,00 (т, 1H); 7,15 (т, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,54 (д, 1H); 9,33 (с, 1H).

Конденсация 5-индолил-3-метоксипиррол-2-карбоксальдегида (С) с 2,4-диметилпирролом

К суспензии 5-индолил-3-метоксипиррол-2-карбоксальдегида (**С**, 200 мг, 0,83 ммоль) и 2,4-диметилпиррола (1,1 экв, 94 мкл) в метаноле (8,3 мл) добавляют раствор HCl в метаноле (200 мкл). Раствор, тотчас же становящийся темно-розовым, перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют на роторном испарителе и твердый продукт растворяют в EtOAc (30 мл). Органическую фазу промывают водным NaHCO_3 (насыщ., 2×60 мл), насыщенным раствором соли (2×60 мл), сушат над безводным Na_2CO_3 , фильтруют и упаривают.

Продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя смесь EtOAc /гексан при градиенте 0-30% в качестве элюента.

Выход: 237 мг, 90%.

M/Z : 319,17 [$M+1$]

ЯМР ^1H (300 МГц, ацетон- d_6): δ (м.д.) 2,13 (с, 3H); 2,21 (с, 3H); 4,00 (с, 3H); 5,81 (с, 1H); 6,44 (с, 1H); 6,88-7,22 (м, 5H); 8,02 (д, 1H).

6.2 ПРИМЕР 2**Влияние тартрата соединения 1 на жизнеспособность раковых клеток in vitro**

Для демонстрации влияния тартрата соединения 1 на жизнеспособность клеток измеряют клеточные уровни АТФ до и после обработки отобранных клеточных линий тартратом соединения 1. Отобранные клеточные линии включают клетки

цервикальной карциномы C33A, нормальные легочные фибробласты Mrc-5, клеточную линию карциномы предстательной железы человека PC-3, клеточную линию карциномы яичника человека OVCAR-3, клеточную линию немелкоклеточного рака легкого H460, клеточную линию карциномы легкого человека A549, клетки немелкоклеточного рака легкого человека H1299, клеточную линию карциномы рака молочной железы человека MCF-7, клеточную линию аденокарциномы человека SW-480, клеточную линию меланомы мыши B16-F1 (American Type Culture Collection, Manassas, VA USA), нормальные эпителиальные клетки молочной железы HMEC (Clonetics San Diego, CA, USA) и клеточную линию карциномы рака молочной железы человека ADR-RES (NCI, MD, USA), указанные клетки культивируют в среде, рекомендованной для американской коллекции типовых культур. Линии клеток высевают на 96-луночные титрационные микропланшеты (PerkinElmer Life Sciences Inc, Boston, MA, USA) при конfluence, позволяющей достичь слияния после 4 дней роста. Спустя день после выращивания клетки обрабатывают тартратом соединения 1 при различных концентрациях. Исходные растворы тартрата соединения 1 получают в диметилсульфоксиде (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, Missouri, USA), разводят рекомендованной средой и затем добавляют к клеткам. Суммарное количество диметилсульфоксида на клетки составляет 1%. После 3 дней инкубации уровни АТФ в клетках подсчитывают, используя люминесцентную систему детектирования ViaLight (Bio-Whittaker, MD, USA). Результаты представляют графически по отношению к необработанным контрольным клеткам, значение для которых принимают за 100.

Как иллюстрируется гистограммой на фиг.1, тартрат соединения 1 оказывает значительно большее действие на АТФ-уровни в раковых клетках, чем в нормальных клетках. Измерения уровней АТФ спустя 72 часа после обработки 0,5М тартратом соединения 1 показывает, что тартрат соединения 1 становится значительно более эффективен при снижении уровней АТФ в раковых клеточных линиях H1299 и C33A по сравнению с уровнями АТФ в нормальных клеточных линиях HMEC и MRC-5. Эти результаты показывают, что тартрат соединения 1 селективно цитотоксичен в отношении раковых клеток и полезен для лечения или профилактики рака, в частности рака легких или рака шейки матки.

Для дальнейшей демонстрации эффективности тартрата соединения 1 в качестве противоракового средства, оценивают влияние различных концентраций тартрата соединения 1 на клеточные уровни АТФ в десяти различных раковых клеточных линиях. Как показано в таблице 1, тартрат соединения 1 проявляет большую эффективность при снижении клеточных уровней АТФ в раковых клеточных линиях, чем в нормальной линии эпителиальных клеток молочной железы HMEC. Эти результаты свидетельствуют о том, что тартрат соединения 1 является селективным противораковым средством.

Таблица 1
Антионкогенные действия тартрата соединения 1

Клеточная линия	Ткань	IC ₅₀ тартрата соединения 1 (мкМ)
C-33A	Шейки матки	0,2
PC-3	Предстательной железы	0,2
OVCAR-3	Яичника	0,2
H460	NSCLC	0,3
A549	NSCLC	0,4
H1299	NSCLC	0,5
NCI/ADR-RES	Молочной железы (множественная лекарственная устойчивость)	0,4

MCF-7	Молочной железы	0,6
SW-480	Ободочной и прямой кишки	0,2
B16-F1	Меланомы мышей	0,06
HMEC	Нормальной молочной железы	4,00

*Ингибирующая концентрация 50(IC₅₀), основанная на измерениях уровней АТФ при отборе проб спустя 72 ч после обработки, в сравнении с необработанными клетками.

6.3 ПРИМЕР 3

Влияние тартрата соединения 1 на рост клеток опухоли шейки матки in vivo

Для демонстрации противоопухолевой активности тартрата соединения 1 in vivo эксперименты проводят на мышах SCID/SCID CB17 (Charles River, MA, USA), которым инъецируют клетки рака шейки матки человека C33A. Полученные мыши используются в качестве модели рака шейки матки человека.

Клетки рака шейки матки человека C33A поддерживают в RPMI (Hyclone, UT, USA), пополненной 10% инактивированной фетальной сывороткой теленка (Bio-Whittaker, MD, USA) и 1% смесью пенициллин-стрептомицин-1-глутамин (Gibco, NY, USA), в атмосфере 5% CO₂ при 37°C, и пассируют два раза в неделю. Клетки выращивают до слияния ниже 70% и затем собирают с помощью трипсина (Bio-Whittaker, MD, USA). Затем клетки центрифугируют и дважды промывают, используя забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS), и ресуспендируют в PBS при 2×10⁶ клетки на 100 мкл. Жизнеспособность изучают путем окрашивания трипановым синим (Gibco, NY, USA) и используют для исследований in vivo только флаконы, характеризующиеся жизнеспособностью клеток свыше 95%.

Клетки C33A инъецируют подкожно в боковую поверхность живота самок мышей SCID/SCID CB17. Осуществляют инокуляцию каждой мыши суспензией 2×10⁶ опухолевых клеток на 150 мкл на день нулевой. Используют три экспериментальных группы по десять мышей в каждой: (а) группа отрицательного контроля, (b) группа положительного контроля и (с) группа, обработанная тартратом соединения 1.

Обработку начинают на четырнадцатый день после трансплантации клеток C33A. Тартрат соединения 1 вводят в.в. один раз в день в течение пяти последующих дней при дозе 4,5 мг/кг. Ежедневно получают свежий тартрат соединения 1 в растворе растворителя, содержащем 5% декстрозы (Abbot Laboratories, QC, Canada) и 2% полисорбата 20 (Sigma, St. Louis, Missouri, USA). Группу отрицательного контроля обрабатывают только растворителем. Инъецируемый объем как для группы, обрабатываемой тартратом соединения 1, так и для группы отрицательного контроля составляет 150 мкл. Группу положительного контроля обрабатывают раз в 3 дня пятикратно цисплатином (Sigma, St. Louis, Missouri, USA) при дозе 4 мг/кг. Цисплатин получают в виде композиции в PBS на каждый день инъекции и вводят и.п. при инъецируемом объеме 80 мкл.

Мышей взвешивают и опухоль измеряют на день 13 и каждые 2 дня после начала обработки. Наблюдение продолжают в течение 40 дней после первичной имплантации опухоли. Изменения в массе тела и в расчетном объеме опухоли представляют графически.

Как представлено на фиг.2, мыши, обработанные тартратом соединения 1, характеризуются незначительной потерей массы, тогда как обработанная цисплатином группа положительного контроля имеет потерю массы в 28% на день 29. Две мыши погибли в обработанной цисплатином группе на дни 29 и 32 после потери 2,2 г и 7 г массы тела соответственно.

Как показано на фиг.3, обработка тартратом соединения 1 при дозе 4,5 мг/кг один

раз в день в течение пяти дней приводит к статистически достоверному ($p < 0,0001$) снижению в росте опухоли по сравнению с мышами, обработанными только растворителем. На дни 36 и 39 животные, обработанные 4,5 мг/кг тартрата соединения 1, имеют в среднем значительно ($p < 0,001$) меньшие опухоли, чем животные, обработанные только растворителем. Величины Т/С на дни 36 и 39 составляют 14% и 22% соответственно. В среднем отмечены незначительные изменения в массе тела.

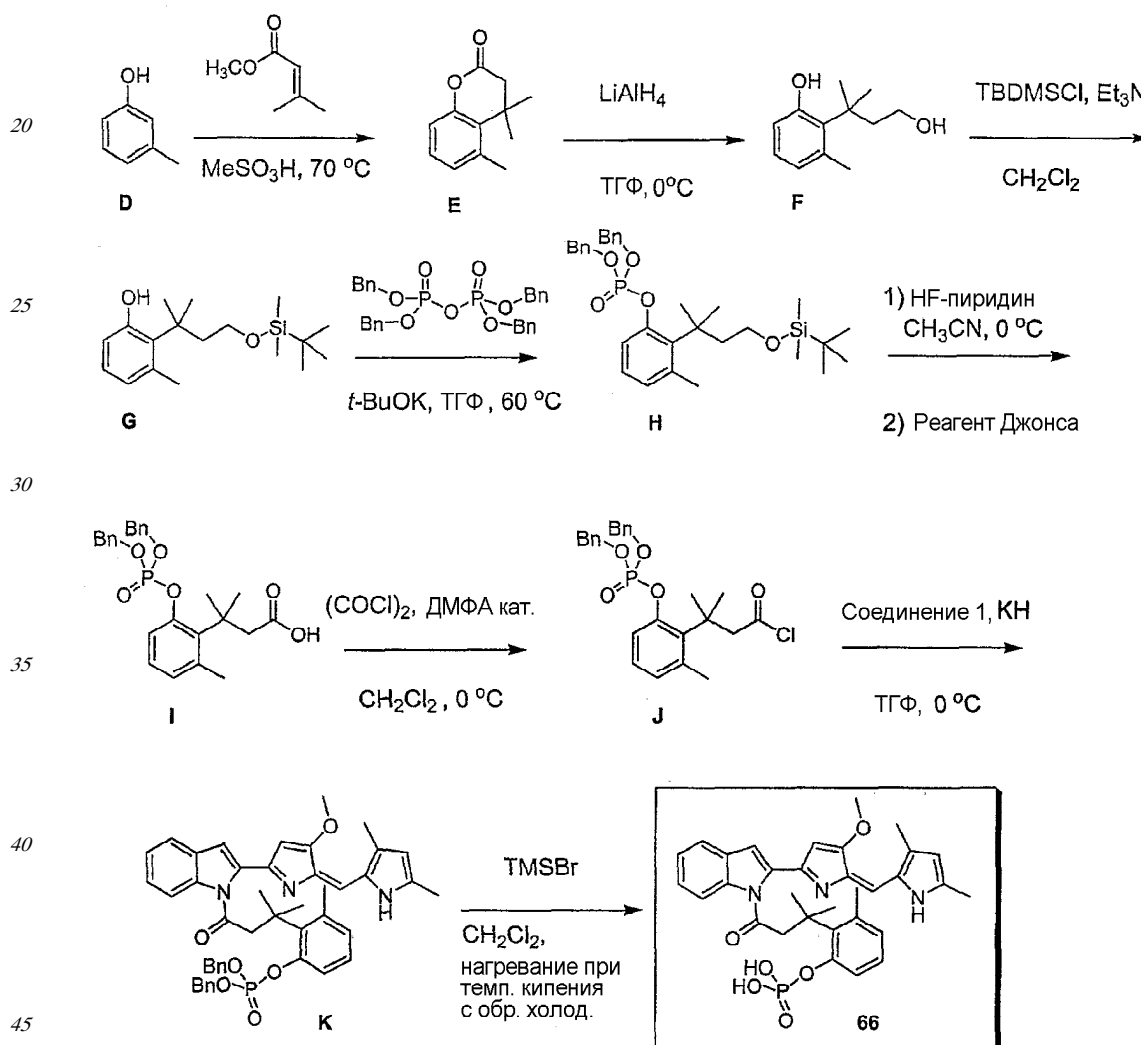
Как показано на фиг.3, тартрат соединения 1 значительно уменьшает опухоли шейки матки человека, имплантированные SCID-мышам, модель искусственно вживленной раковой опухоли шейки матки человека.

Следовательно, тартрат соединения 1 полезен для подавления рака шейки матки и лечения или профилактики рака шейки матки у пациента, в частности у человека.

6.4. ПРИМЕР 4

Синтез соединения 66 и соединения 67

Схема 3



Применительно к схеме 3 промежуточное соединение **H** синтезируют по методике, описанной в Nicolaou, M.G. *et al.* J. Org. Chem. 1996, 61, 8636-8641.

Согласно схеме 3 промежуточное соединение **H** (1 г, 1,76 ммоль) растворяют в ацетонитриле (18 мл), охлаждают до 0°C и обрабатывают раствором фтористый водород-пиридин (1,76 мл) в течение 5 мин для удаления силильной группы. Свободный первичный спирт окисляют до карбоновой кислоты с помощью реагента

Джонса (6 мл, добавляемого за период 30 мин) и реакционную смесь выдерживают при 0°C, энергично перемешивая в течение 1 ч. Добавляют 2-пропанол (4 мл), чтобы погасить остаточный реагент Джонса, и смесь перемешивают еще в течение 10 мин. Добавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) и EtOAc (30 мл) и разделяют
 5 слои. Органическую фазу промывают насыщенным водным NH_4Cl (2×40 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют через воронку с пористым стеклянным фильтром. Растворитель удаляют на роторном испарителе, получая желто-зеленое масло, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве
 10 элюента смесь EtOAc/гексан при градиенте 0-50%. Карбоновую кислоту **I** выделяют в виде бесцветного масла.

Выход: 570 мг, 70%.

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): δ (м.д.) 1,45 (с, 6H); 2,19 (с, 3 H); 2,78 (с, 1H); 5,07-5,16 (м,
 15 4 H); 6,87 (м, 1H); 7,09-7,22 (м, 2H); 7,31 (с, 9H).

Карбоновую кислоту **I** (570 мг, 1,22 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (12 мл) и охлаждают до 0°C. Раствор обрабатывают оксалилхлоридом (138 мкл, 1,58 ммоль), ДМФА (50 мкл) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре.

Растворитель удаляют выпариванием на роторном испарителе и остаточный
 20 хлорангидрид **J** сушат *в вакууме* в течение 2 ч, получая белое твердое вещество.

Раствор соединения **1** (309 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (5 мл) охлаждают до 0°C и обрабатывают твердым гидридом калия (155 мг, 2,94 ммоль, 70% масляная дисперсия). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Промежуточный продукт
 25 **J** растворяют в ТГФ (5 мл) и добавляют по каплям к аниону соединения **1**. Смесь перемешивают при 0°C в течение еще 30 мин, затем гасят насыщенным

водным NaHCO_3 (30 мл). Добавляют EtOAc (15 мл) и разделяют слои. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над безводным
 30 Na_2SO_4 , фильтруют через воронку с пористым стеклянным фильтром и растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь EtOAc/гексан при градиенте 0-20%, что дает дибензилфосфатное пролекарство **K** в виде оранжевого масла.

Выход: 320 мг, 42%.

M/Z: 768,35 [M+1].

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ (м.д.) 1,38 (с, 6H); 2,09 (с, 3H); 2,17 (с, 3H); 2,39 (с, 3H);
 5,84 (с, 2H); 3,80 (с, 3H); 4,87-4,99 (м, 4H); 5,84 (с, 1H); 6,01 (с, 1H); 6,46-6,56 (1, 2H); 6,79
 40 (с, 1H); 6,83-6,94 (м, 3H); 7,05-7,13 (м, 2H); 7,15-7,23 (м, 4H); 7,27-7,35 (м, 5H); 7,36-7,45 (м, 2H); 9,93-10,31 (ушир.с, 1H).

Дибензилфосфатное пролекарство **K** (130 мг, 0,17 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (4 мл), обрабатывают TMSBr (132 мкл, 1 ммоль) и перемешивают при нагревании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 45 мин. Растворитель
 45 удаляют выпариванием на роторном испарителе и остаток сушат *в вакууме* в течение ночи. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 (20 мл) и промывают насыщенным раствором соли (3×40 мл). Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют через воронку с пористым стеклянным фильтром и растворитель удаляют на роторном
 50 испарителе, получая фосфатное пролекарство **66** со снятой защитной группой в виде красновато-оранжевого твердого вещества.

Выход: 100 мг, 100%.

M/Z: 588,28 [M+1].

Схема 4



40

45

50

Страница: 90

до 0°C, обрабатывают раствором бензилового спирта **М** (1,7 г, 6,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), затем DBU (2,02 мл, 13,5 ммоль, добавляют по каплям). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин и растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь EtOAc/гексан при градиенте 0-10%.

Выход: 1,3 г, 40%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ (м.д.) 0,01 (с, 6H); 0,83 (с, 9H); 4,65 (с, 2H); 4,87-4,96 (д, 4H); 4,96-5,06 (д, 2H); 7,07-7,41 (м, 14H).

Дибензилфосфат **N** (1,3 г, 2,53 ммоль) растворяют в ацетонитриле (25 мл), охлаждают до 0°C и обрабатывают раствором фтористый водород-пиридин (2,5 мл) в течение 5 мин для удаления силильной группы. Свободный первичный спирт окисляют до карбоновой кислоты с помощью реагента Джонса (5 мл, добавляемого за период 30 мин) и реакционную смесь выдерживают при 0°C, энергично перемешивая в течение 1 ч. Добавляют 2-пропанол (6 мл), чтобы погасить остаточный реагент Джонса, и смесь перемешивают еще в течение 10 мин. Добавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) и EtOAc (30 мл) и разделяют слои. Органическую фазу промывают насыщенным водным NH_4Cl (2×40 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют через воронку с пористым стеклянным фильтром. Растворитель удаляют на роторном испарителе, получая желтое масло, которое используют на следующей стадии без очистки.

Выход: 1,0 г, 98%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ (м.д.) 5,04-5,17 (д, 4H); 5,56-5,5,67 (д, 2H); 7,27-7,41 (м, 11H); 7,48-7,58 (м, 2H); 7,80-8,12 (м, 1H).

Бензойную кислоту **O** (1,0 г, 2,42 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (24 мл) и охлаждают до 0°C. Раствор обрабатывают оксалилхлоридом (420 мкл, 4,84 ммоль), ДМФА (50 мкл) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют выпариванием на роторном испарителе и остаточный бензоилхлорид **P** сушат *in vacuo* в течение 2 ч, получая белое твердое вещество.

Раствор соединения **1** (384 мг, 1,21 ммоль) в ТГФ (12 мл) охлаждают до 0°C и обрабатывают твердым гидридом калия (192 мг, 3,64 ммоль, 70% масляная дисперсия). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Промежуточный продукт **P** растворяют в ТГФ (5 мл) и добавляют по каплям к аниону соединения **1**. Смесь перемешивают при 0°C в течение еще 30 мин, затем гасят насыщенным

водным NaHCO_3 (30 мл). Добавляют EtOAc (15 мл) и разделяют слои. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют через воронку с пористым стеклянным фильтром и растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь EtOAc/гексан при градиенте 0-20%, что дает дибензилфосфатное пролекарство **Q** в виде оранжевого масла.

Выход: 422 мг, 50%.

M/Z: 712,24 [M+1].

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ (м.д.) 1,91 (с, 3H); 2,12 (с, 3H); 3,77 (с, 3H); 4,85-4,96 (д, 4H); 5,33-5,44 (д, 2H); 5,71 (с, 1H); 5,79 (с, 1H); 6,79 (с, 1H); 7,06 (с, 1H); 7,11-7,35 (м, 15H); 7,41-7,68 (м, 4H).

Дибензилфосфатное пролекарство **Q** (100 мг, 0,14 ммоль) растворяют во влажном CH_2Cl_2 (2 мл), обрабатывают TFA (2 мл). Смесь перемешивают при

нагревании при температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 ч и растворитель удаляют выпариванием на роторном испарителе. Фосфатное пролекарство **67** очищают ОФ-ВЭЖХ на C_{18} -колонке, используя градиентную

смесь H_2O/CH_3CN в качестве подвижной фазы (pH 9).

M/Z: 532,17 [M+1].

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ (м.д.) 2,30 (с, 3H); 2,40 (с, 3H); 3,98 (с, 3H); 4,65-4,81 (д, 2H); 6,24 (с, 1H); 6,43 (с, 1H); 6,48-6,60 (д, 2H); 7,05-7,18 (м, 2H); 7,19-7,3 (м, 1H); 7,33 (с, 1H); 7,39-7,46 (д, 2H); 7,46-7,54 (м, 1H); 7,54-7,64 (м, 1H); 7,64-7,75 (м, 1H).

6.5 ПРИМЕР 5

Растворимость тартрата соединения **1**, мезилатной соли соединения **1** и соединения **66**

Чтобы установить, будет ли соединение растворимо в растворе, раствор фильтруют на политетрафторэтиленовых фильтрах 0,2 мкм (Whatman Inc. Clifton, New Jersey, USA), измеряют концентрацию соединения в фильтрате методом ЖХ/МС и сравнивают с ожидаемой концентрацией. Если концентрация соединения в фильтрате равна $\pm 15\%$ ожидаемой концентрации, соединение считается растворимым в растворе.

Детектирование тартрата соединения **1**, мезилатной соли соединения **1** или соединения **66** методом ЖХ/МС осуществляют, используя систему ВЭЖХ, состоящую из четвертичного градиентного ВЭЖХ-насоса Waters Alliance (Waters, Milford, MA, USA), и масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой ZQ2000 (Waters, Milford, MA, USA). Используемая колонка C_{18} MS XTerra: колонка 50x2,1 мм, 3,5 мм, при 20°C.

Пробы впрыскивают и разделяют в следующих условиях: подвижная фаза "А" состоит из 5 мМ формиата аммония, 0,1% муравьиной кислоты в воде, и подвижная фаза "В" состоит из 5 мМ формиата аммония, 0,1% муравьиной кислоты в метаноле.

Используют следующий линейный градиент: 0 на 1 мин, 94% "А" и 6% "В"; 1-4 мин, 6%-100% "В"; 4-8 мин, 100% "В"; 8-9 мин, 100% "В"-6% "В"; 9-12 мин, 94% "А" и 6% "В".

Система масс-спектрометра состоит из масс-спектрометра с одной квадрупольной линзой Waters ZQ2000 (Waters, Milford, MA, USA), оборудованного источника ионизации методом электрораспыления (ES). Масс-детектор работает в положительной ионной моде (ES+) и выборочной ионной регистрирующей моде (SIR).

Соединения детектируют при m/z , равном соответствующей молекулярной массе плюс 1.

Соединение **1** плохо растворимо в воде. Растворимость виннокислой соли соединения **1** равна 0,1 мг/мл. Мезилатная соль соединения **1** является предпочтительной солью, поскольку растворимость указанной соли в четыре раза выше (0,4 мг/мл). Такое увеличение растворимости положительно влияет на стабильность при хранении соединения **1** в составе. Состав, содержащий 0,6 мг/мл виннокислой соли соединения **1**, 9,6% полиэтиленгликоля 300, 0,4% полисорбата 20 и 5% декстрозы проявляет тенденцию к осаждению через час после получения, поскольку 40%-50% тартрата соединения **1** удерживается фильтром 0,2 мкм.

Напротив, состав, содержащий 0,6 мг/мл мезилатной соли соединения **1**, 9,6% полиэтиленгликоля 300, 0,4% полисорбата 20 и 5% декстрозы, не проявляет признаков осаждения спустя 72 часа после получения. Таким образом, мезилатная соль соединения **1** значительно лучше, поскольку существенно увеличивает стабильность состава, делая указанный состав пригодным для клинического применения.

Введение фосфата повышает растворимость плохо растворимого соединения. Фосфат препятствует проникновению соединения в клетки, но может быть постепенно

удален под действием щелочной фосфатазы в плазме. Следовательно, соединение, в которое введен фосфат, является пролекарством. Например, соединение **66** является фосфатным пролекарством соединения **1** и растворимость соединения **66** в воде равна 10 мг/мл - в 100 раз выше, чем тартрата соединения **1**. In vivo, поскольку фосфат не уаляется мгновенно под действием щелочной фосфатазы, пролекарство имеет время диспергироваться в общем объеме крови. По мере того как фосфатная группа удаляется, освобожденное лекарство успевает распределиться в ткани. Следовательно, менее растворимое лекарство не осаждается в крови. Преимущество пролекарства состоит в том, что пролекарство может быть введено в меньшем объеме, поскольку может быть растворено при большей концентрации в водном растворе.

6.6 ПРИМЕР 6

Конверсия фосфатного пролекарственного соединения **66** в соответствующий биологически активный эквивалент под действием щелочных фосфатаз in vitro

Конверсию до биологически активного лекарственного средства фосфатных пролекарств под действием кишечной щелочной фосфатазы телянка и плацентарной щелочной фосфатазы человека измеряют in vitro, используя очищенные ферменты. Очищенную интестинальную кишечную фосфатазу телянка (Roche Diagnostic Inc. Laval, Quebec, Canada) или плацентарную щелочную фосфатазу человека (Sigma-Aldrich Canada Ltd. Oakville, Ontario, Canada) добавляют при концентрации 0,02 Ед/100 мкл к раствору, содержащему 15 мкМ соединения **66**, 20 мМ Tris-HCl, pH 7,4, и 0,9% NaCl. Растворы инкубируют в течение 30, 60 или 120 минут. Раствор, содержащий 15 мкМ соединения **66**, 20 мМ Tris-HCl, pH 7,4, и 0,9% NaCl, используют в качестве контроля (время = 0 минут). К каждому раствору добавляют равный объем (100 мкл) охлажденного льдом ацетонитрила и затем смесь встряхивают и переносят в стеклянные пробирки. Стандартную кривую концентрации для пролекарства и лекарства получают в смеси 10 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 0,45% NaCl и 50% ацетонитрил. Все пробы немедленно анализируют ЖХ/МС.

Как показано на фиг.4 и 5, как кишечная щелочная фосфатаза телянка, так и плацентарная щелочная фосфатаза человека могут превращать фракцию пролекарственного соединения **66**, присутствующую в растворе, в лекарственное соединение **1** в течение двух часов.

6.7 ПРИМЕР 7

Влияние мезилатной соли соединения **1** и соединения **66** соответственно на рост клеток опухоли предстательной железы in vitro

Используют раковые клетки РС3 аденокарциномы предстательной железы человека из американской коллекции типовых культур (АТСС). Эти клетки гарантированно не содержат микоплазменной инфекции. Клетки поддерживают в Roswell Park Memorial Institute (RPMI), дополненной 10% инактивированной фетальной сывороткой телянка и смесью 1% пенициллин-стрептомицин-1-глутамин, в среде 5% диоксида углерода (CO₂) при 37°C. Для индикации роста опухоли предстательной железы клетки выращивают до слияния менее 70% в полной среде и затем собирают с помощью трипсина (Bio Whittaker, MD, USA). Затем клетки центрифугируют и промывают 2 раза забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS) и ресуспендируют в PBS при 1,5×10⁶ клетки/0,1 мл. Клетки РС3 трансплантируют подкожно в боковую поверхность живота SCID-мышей (Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA) в виде суспензии опухолевых клеток (1,5×10⁶ клетки в 100 мкл PBS) в ламинарном шкафу с подачей воздуха. Спустя одиннадцать (11) дней измеряют размер каждой опухоли. Через десять дней после трансплантации мышей методом случайной выборки

делят на группы по 10 мышей по размеру опухоли, так чтобы средний размер опухоли в каждой группе был сопоставим. Относительный размер и объем опухоли рассчитывают следующим образом: $\text{длина (см)} \times [\text{ширина (см)}]^2 / 2$. Затем выполняют 5 последовательных внутривенных (хвостовая вена) инъекций мышам или 200 мкл 9,6% полиэтиленгликоля 300, 0,4% полисорбата 20 и 5% декстрозы (только растворитель), 4,84 мкмоль/кг мезилатной соли соединения **1** в составе с 9,6% полиэтиленгликоля 300, 0,4% полисорбата 20 и 5% декстрозы; 4,84 мкмоль/кг соединения **66** (пролекарство), в составе с 5% декстрозой или 14,51 мкмоль/кг соединения **66** (пролекарство) в составе с 5% декстрозой. Как показано на фиг.6, и мезилатная соль соединения **1**, и соединение **66** (пролекарство) существенно снижают рост опухолей предстательной железы у мышей.

6.8 ПРИМЕР 8

Влияние соединений на жизнеспособность раковых клеток *in vitro*

Для дальнейшей демонстрации антионкогенного действия тригетероциклических соединений по изобретению были синтезированы некоторые соединения и продемонстрировано влияние этих соединений на жизнеспособность раковых клеток путем измерения клеточных уровней АТФ в раковых клеточных линиях H1299 и C33A, как описано в примере 2 настоящей заявки. Как указано в таблице 4, эти соединения эффективны в снижении клеточных уровней АТФ в раковых клеточных линиях H1299 и C33A. Тем не менее, считается, что эти соединения применимы для методов *in vivo* по изобретению, т.е. для лечения и профилактики рака и вирусных инфекций соответственно. Следует отметить, что хотя указанное испытание на основе клеток свидетельствует об антионкогенной активности *in vivo*, данное испытание полезно не только для оценки антионкогенной активности тригетероциклических соединений по изобретению. Кроме того, противовирусная и другая биологическая активность соединений по изобретению может быть установлена и оценена испытаниями на других экспериментальных системах, известных специалистам в данной области.

Следует также отметить, что для медицинского применения *in vivo* эффективность является не единственным фактором оценки пригодности соединения в качестве фармацевтического средства. Другие факторы, такие как токсичность и биодоступность, также определяют пригодность соединения в качестве фармацевтического средства. Токсичность и биодоступность также могут быть исследованы в экспериментальной системе, известной квалифицированному специалисту.

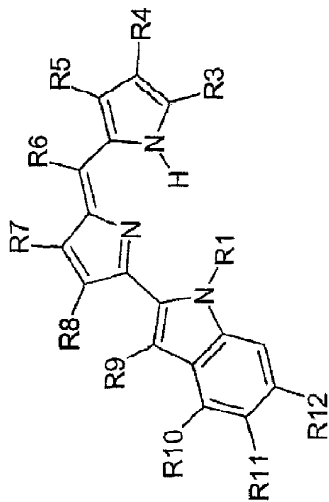


Таблица 4. Значение IC₅₀ соединений в мкМ, отвечающие влиянию указанных соединений на жизнеспособность раковых клеток

Соединение	R1	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	IC ₅₀ (мкМ)	
												H1299	C33A
2	H	CH ₃	I	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0,530	0,650
3	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0,300	0,520
4	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OC	OCH ₃	0,215	0,250
5	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OC	OCH ₃	2,260	2,240
6	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H		H	H	H	0,267	0,190
7	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	морфолин-4-илметил	H	Br	H	1,730	2,230

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

8	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	1,880	1,760
9	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	H	4,427	2,210
10	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ NHCH ₃	H	0,493	0,250
11	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ NHCH ₃	H	0,983	0,307
12	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ NHCH ₃	H	2,95	3,600
13	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	тиофен-3-илметанол	тиофен-3-илметанол	H	0,717	0,440
15	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	0,935	1,440
17	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	I	I	H	5,370	5,690
20	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	C(O)C(O)OCH ₂ CH ₃	C(O)C(O)OCH ₂ CH ₃	H	7,983	7,227
22	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	5-пиридин-2-илтиофен-2-илметанол	5-пиридин-2-илтиофен-2-илметанол	H	7,193	6,457

5

10

15

20

25

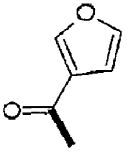
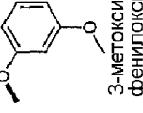
30

35

40

45

50

27	H		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	15,34	10,00
30	C(O)OC(CH ₃) ₃		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	OC H ₃	H	50,00	50,00
35	C(O)CH(CH ₃) ₂		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	0,197	0,167
36	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	OC(O)OC(CH ₃) ₃	H	0,494	0,583
37	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	CH ₂ OH	H	1,355	1,288
38	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H		H	OC(O)OC(CH ₃) ₃	H	0,342	0,226
39	C(O)N(CH ₃) ₂		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	5,667	2,950
40	CH ₂ CH ₂ OH		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	8,462	7,168
41	H		CH ₃	CH ₂ CH ₂ C H ₂ OH	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	3,347	1,788
42	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H		H	F	H	0,458	0,358
43	C(O)Ph		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	0,298	0,196
44	C(O)OCCH ₂ CH(O) H)CH ₂ OH		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	1,277	1,257
45	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H		H	H	F	0,887	0,716
46	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H		H	H	Cl	0,245	0,261
47	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	9,650	8,278
48	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	50	11,08
49	C(O)OC(CH ₃) ₃		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	H	H	3,000	2,000
50	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H		H	OCCH ₂ C(O) OCCH ₂ CH ₃	H	1,206	0,509
51	H		CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃		H		H	H	H	0,202	0,165

5

10

15

20

25

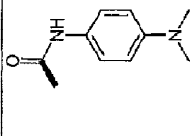
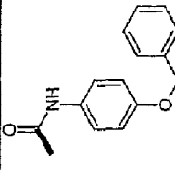
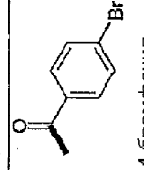
30

35

40

45

50

52		CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	1,044	1,106
53	(4-диметиламино-фенил)амид карбоновой кислоты	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)OC H ₂ CH ₃	H	H	H	H	10,62	10,15
54		CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	0,187	0,145
55	(4-бензилокси-фенил)амид карбоновой кислоты	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	0,173	0,173
56		CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₂	H	H	H	H	5,956	2,535
57	4-бромфенил-метанол	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₂	H	H	H	H	5,898	3,753

58		CH ₃	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	1,970	1,318
59	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	5,837	5,598
61	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H		H	H	H	H	H	H	H	1,113	0,930
63	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ C(O) OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	0,753	0,548
64	CH ₂ OC(O)C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	13,29	14,25
65	CH ₂ CH ₂ OS(O) ₂ O ⁻ Na ⁺	CH ₃	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	7,891	5,973

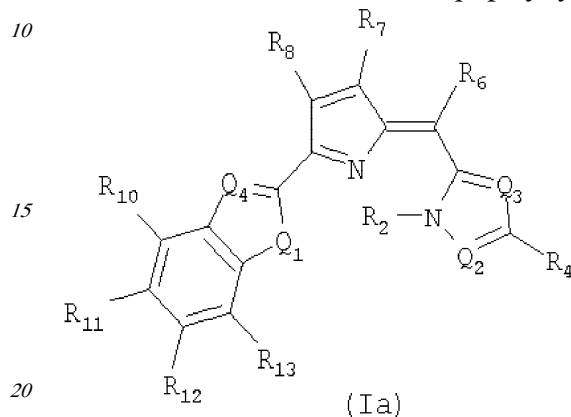
Настоящее изобретение не ограничивается в объеме специфическими вариантами осуществления описанных в примерах, которые рассматриваются в качестве иллюстрации новых аспектов изобретения, и любой функционально эквивалентный вариант осуществления охватывается объемом настоящего изобретения и приложенной формулой изобретения. Действительно, различные видоизменения

изобретения, дополняющие варианты, показанные и описанные в данном описании, становятся очевидными для специалиста в данной области и подпадают под объем изобретения и приложенной формулой изобретения.

В описании приведен ряд литературных источников, раскрытие которых полностью включено в него посредством ссылок.

Формула изобретения

1. Соединение, имеющее формулу



и его фармацевтически приемлемая соль,

где Q_1 означает $-N(R_1)-$;

Q_2 означает $-C(R_3)-$;

Q_3 означает $-C(R_5)-$;

Q_4 означает $-C(R_9)-$;

R_1 означает $-Y_m(R_a)$, где $-R_a$ означает $-H$, $-OH$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-OS(O)_2ONa$;

R_2 означает $-H$;

R_3 , R_4 и R_5 независимо означают $-Y_m(R_b)$, где R_b означает $-H$, галоген, $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил) или $-OR_{14}$, при условии, что если значение m радикала $Y_m(R_b)$

равно 0, то R_5 не является H ;

R_6 означает $-H$;

R_7 означает $-Y_m(R_c)$, где $-R_c$ означает $-O-(C_1-C_8$ алкил) или $-NH$ (фенил),

R_8 означает $-Y_m(R_d)$, где $-R_d$ означает $-H$, $-OH$,

R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает $-H$, галоген, 5-6-членный гетероцикл, содержащий 2 гетероатома, выбранных из N или O , $-OR_{14}$, или $-O-C(O)OR_{14}$;

каждый R_{14} независимо означает $-H$, $-C_1-C_8$ алкил, $-фенил$, 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом, который представляет собой S ;

каждый Y независимо означает $-C_1-C_8$ алкилен-;

каждый m независимо равен 0 или 1.

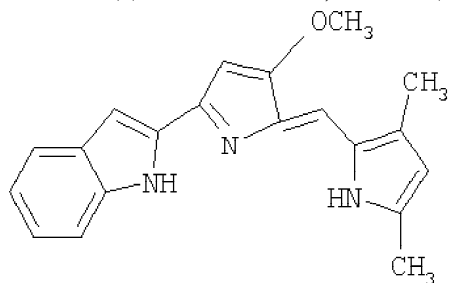
2. Соединение по п.1, где Q_1 означает $-NH-$, Q_2 означает $-C(R_3)-$, Q_3 означает $-C(R_5)-$ и Q_4 означает $-C(R_9)-$.

3. Соединение по п.1, где Q_1 означает $-NH-$, Q_2 означает $-C(R_3)-$, Q_3 означает $-C(R_5)-$, Q_4 означает $-CH-$ и R_2 и R_6 означают $-H$.

4. Соединение по п.1, где Q_1 означает $-NH-$, Q_2 означает $-C(R_3)-$, Q_3 означает $-C(R_5)-$, Q_4 означает $-CH-$ и R_2, R_4, R_6, R_8 и $R_{10}-R_{13}$ означают $-H$.

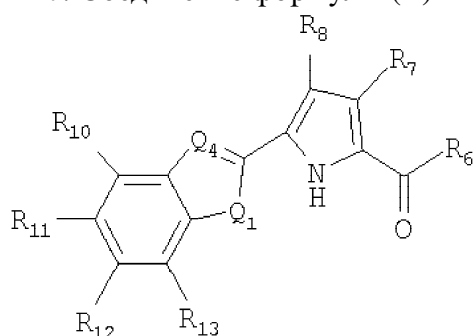
5. Соединение по п.1, где Q_1 означает $-NH-$, Q_2 означает $-C(C_1-C_8 \text{ алкил})-$, Q_3 означает $-C(C_1-C_8 \text{ алкил})-$, Q_4 означает $-CH-$, R_7 означает $-O-(C_1-C_8 \text{ алкил})-$ и R_2, R_4, R_6, R_8 и $R_{10}-R_{13}$ означают $-H$.

6. Соединение по п.5, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где Q_1 означает $-NH-$;

Q_4 означает $-C(R_9)-$;

R_6 означает $-H$;

R_7 и R_8 независимо означают $-Y_m-(R_d)$, где $-R_d$ означает $-H$, $-OH$, $-NH(\text{фенил})$ или $-O-(C_1-C_8 \text{ алкил})$;

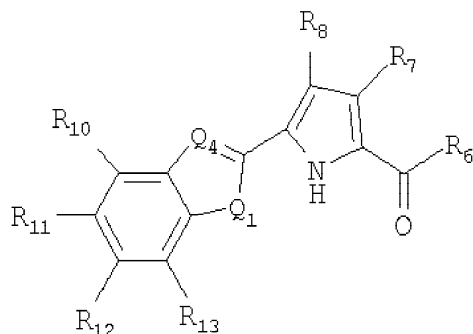
$R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает $-H$, галоген, 5-6-членный гетероцикл с двумя гетероатомами, выбранными из N или O , $-OR_{14}$, $-O-C(O)OR_{14}$;

каждый R_{14} независимо означает $-H$, $-C_1-C_8 \text{ алкил}$, $-фенил$, $-нафтил$, $-5-6-членный$ гетероцикл, содержащий один гетероатом, представляющий собой S ;

каждый Y независимо означает $-C_1-C_8 \text{ алкилен}-$; и

каждый m независимо равен 0 или 1.

8. Соединение формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где Q_1 означает -NH-;

Q_4 означает -CH-;

R_6 означает -H;

R_7 и R_8 независимо означают $-Y_m-(R_d)$, где $-R_d$ означает -H, -OH, -NH(фенил) или -O- (C_1-C_8) алкил);

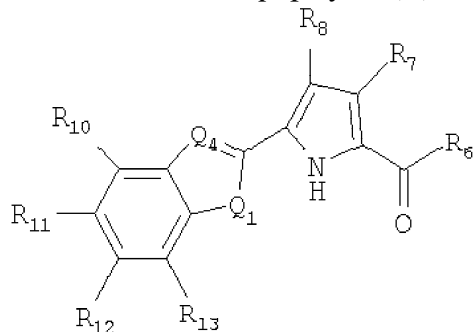
R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает -H, галоген, 5-6-членный гетероцикл с двумя гетероатомами, выбранными из N или O, $-OR_{14}$ или $-O-C(O)OR_{14}$;

каждый R_{14} независимо означает -H, $-C_1-C_8$ алкил, -фенил, -нафтил или 5-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, представляющий собой S,

каждый Y независимо означает $-C_1-C_8$ алкилен-; и

каждый m независимо равен 0 или 1.

9. Соединение формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где Q_1 означает -NH-;

Q_4 означает -CH-;

R_6 означает -H;

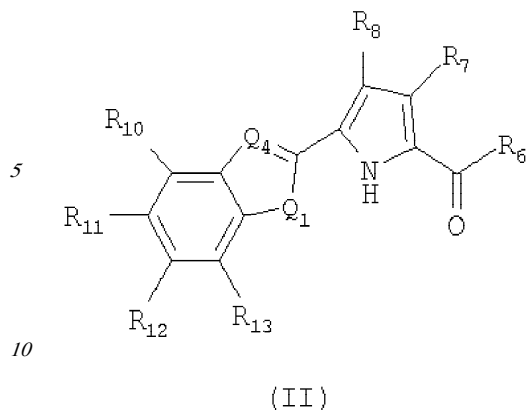
R_7 и R_8 независимо означают $-Y_m-(R_d)$, где $-R_d$ означает -H, -NH(фенил) или -O- (C_1-C_8) алкил),

R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} означают H;

каждый Y независимо означает $-C_1-C_8$ алкилен-; и

каждый m независимо равен 0 или 1.

10. Соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где Q_1 означает -NH-;

15 Q_4 означает -CH-;

R_6 означает -H;

R_7 означает -O-(C_1 - C_8 алкил);

20 R_8 независимо означает - Y_m -(R_d), где - R_d означает -H, -OH, -NH(фенил),
-N(фенил)₂, -O-(C_1 - C_8 алкил),

R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} означают H;

каждый Y независимо означает - C_1 - C_8 алкилен-, каждый m независимо равен 0 или 1.

25 11. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибирования раковых или опухолевых клеток, содержащая эффективное количество соединения формулы (Ia) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

30 12. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибирования раковых или опухолевых клеток, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли соединения по п.6 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

35 13. Способ лечения рака у пациента, включающий введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения формулы (Ia) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак молочной железы, неходжкинскую лимфому, хроническую лимфоцитарную лейкемию, острую миелоцитарную лейкемию, острую лимфоцитарную лейкемию, немелкоклеточный рак легкого, бета-клеточную
40 лимфому, Т-клеточную лейкемию, аденокарциному, легочную карциному, рак желчных протоков, меланому или множественную миелому.

45 14. Способ по п.13, где для соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли Q_1 означает -NH-, Q_2 означает -C(R_3)-, Q_3 означает -C(R_5)- и Q_4 означает -C(R_9)-.

15. Способ по п.21, где для соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли Q_1 означает -NH-, Q_2 означает -C(R_3)-, Q_3 означает -C(R_5)-, Q_4 означает -CH-, и R_2 и R_6 означают -H.

50 16. Способ по п.13, где для соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли Q_1 означает -NH-, Q_2 означает -C(R_3)-, Q_3 означает -C(R_5)-, Q_4 означает -CH- и R_2 , R_4 , R_6 , R_8 и R_{10} - R_{13} означают -H.

17. Способ по п.13, где для соединения формулы Ia или его фармацевтически

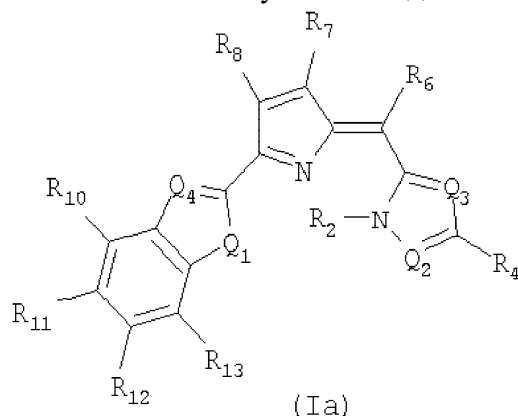
приемлемой соли Q₁ означает -NH-, Q₂ означает -C(C₁-C₈алкил)-, Q₃ означает -C(C₁-C₈алкил)-, Q₄ означает -CH-, R₇ означает -O-(C₁-C₈алкил)- и R₂, R₄, R₆, R₈ и R₁₀-R₁₃ означают -H.

18. Способ по п.13, дополнительно включающий введение другого химиотерапевтического средства, где другое химиотерапевтическое средство представляет собой азотистый иприт, содержащее платину соединение, таксоид, аналог цитозина, эпиподофиллин, ингибитор киназы, антрациклин, цитокин или алкалоид барвинка.

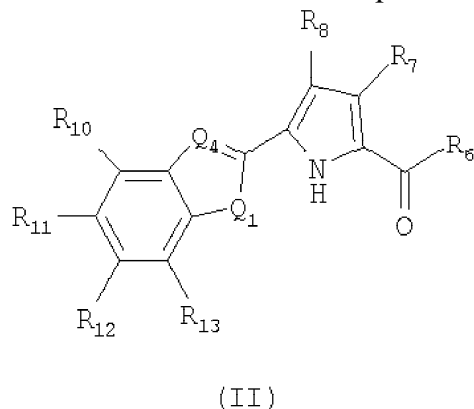
19. Способ лечения рака у пациента, включающий введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения по п.6 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак молочной железы, неходжкинскую лимфому, хроническую лимфоцитарную лейкемию, острую миелоцитарную лейкемию, острую лимфоцитарную лейкемию, немелкоклеточный рак легкого, бета-клеточную лимфому, Т-клеточную лейкемию, аденокарциному, легочную карциному, рак желчных протоков, меланому или множественную миелому.

20. Способ по п.19, дополнительно включающий введение другого терапевтического средства, где другое химиотерапевтическое средство представляет собой азотистый иприт, содержащее платину соединение, таксоид, аналог цитозина, эпиподофиллин, ингибитор киназы, антрациклин, цитокин, или алкалоид барвинка.

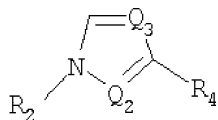
21. Способ получения соединения формулы (Ia)



включающий контактирование соединения формулы (II)



с соединением формулы (iv)



(iv)

в присутствии органического растворителя и протонной кислоты, за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (Ia), где Q_1 означает $-N(R_1)-$;

Q_2 означает $-C(R_3)-$;

Q_3 означает $-C(R_5)-$;

Q_4 означает $-C(R_9)-$;

R_1 означает $-Y_m(R_a)$, где $-R_a$ означает $-H$, $-OH$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-OS(O)_2ONa$;

R_2 означает $-H$;

R_3 , R_4 и R_5 независимо означают $-Y_m(R_b)$, где R_b означает $-H$, галоген, $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил) или $-OR_{14}$, при условии, что если значение m радикала $Y_m(R_b)$ равно 0, то R_5 не является H ;

R_6 означает $-H$;

R_7 означает $-Y_m(R_c)$, где $-R_c$ означает $-O-(C_1-C_8$ алкил) или $-NH$ (фенил),

R_8 означает $-Y_m(R_d)$, где $-R_d$ означает $-H$ или $-OH$,

R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает $-H$, галоген, 5-6-членный гетероцикл с 2 гетероатомами, выбранными из N или O , $-OR_{14}$, или $-O-C(O)OR_{14}$;

каждый R_{14} независимо означает $-H$, $-C_1-C_8$ алкил, $-фенил$ или 5-6-членный гетероцикл с одним гетероатомом, который представляет собой S ;

каждый Y независимо означает $-C_1-C_8$ алкилен-; и

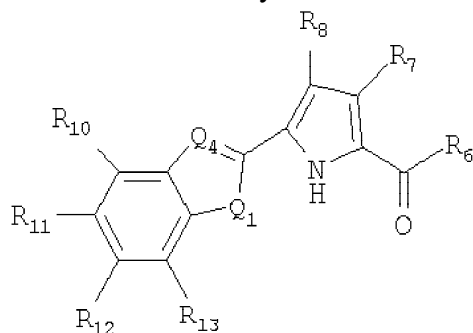
каждый m независимо равен 0 или 1.

22. Способ по п.21, где органическим растворителем является спирт.

23. Способ по п.22, где спирт представляет собой метанол или этанол.

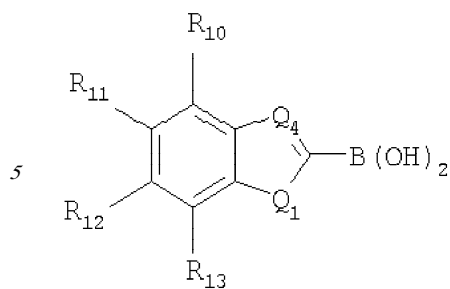
24. Способ по п.21, где кислота представляет собой водную хлористо-водородную кислоту или водную бромисто-водородную кислоту.

25. Способ получения соединения формулы (II)



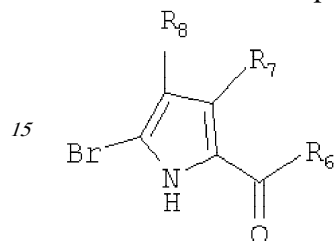
(II)

включающий взаимодействие соединения формулы (iii)



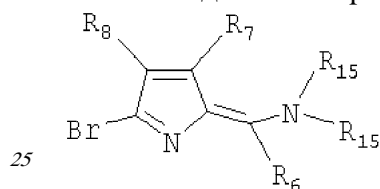
(iii)

с соединением формулы (ii)



(ii)

или соединением формулы (iia)



(iia)

в присутствии органического растворителя, основания и Pd-катализатора, за период времени и при температуре, достаточных для получения соединения формулы (II), где R_{15} независимо означает C_1 - C_8 алкил, и где

 Q_1 означает $-N(R_1)-$; Q_4 означает $-C(R_9)-$;

R_1 означает $-Y_m(R_a)$, где $-R_a$ означает $-H$, $-OH$, $-C(O)R_{14}$, $-O-C(O)R_{14}$, $-C(O)N(R_{14})_2$, $-C(O)OR_{14}$, $-OS(O)_2ONa-$;

 R_2 означает $-H$; R_7 и R_8 независимо означают $-Y_m(R_d)$, где $-R_d$ означает $-H$, $-OH$ или $-O-(C_1-C_8 \text{ алкил})$,

R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо означают $-Y_m(R_e)$, где R_e означает $-H$, галоген, 5-6-членный гетероцикл с 2 гетероатомами, выбранными из N или O, $-OR_{14}$, или $-O-C(O)OR_{14}$;

каждый R_{14} независимо означает $-H$, $-C_1-C_8$ алкил, $-фенил$, $-нафтил$ или 5-6-членный гетероцикл с одним гетероатомом, который представляет собой S;

каждый Y независимо означает $-C_1-C_8$ алкилен-; и

каждый m независимо равен 0 или 1.

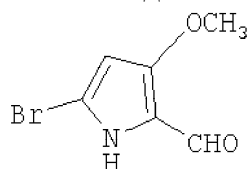
26. Способ по п.25, где органическим растворителем является диоксан, толуол или смесь диметилформамид/вода.

27. Способ по п.25, где основанием является гидроксид щелочного металла или карбонат щелочного металла.

28. Способ по п.25, где основанием является гидроксид бария или карбонат калия.

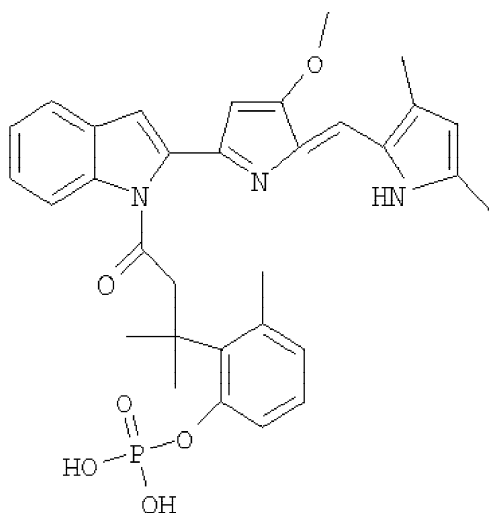
29. Способ по п.25, где Pd- катализатор представляет собой $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.

30. Соединение, имеющее формулу

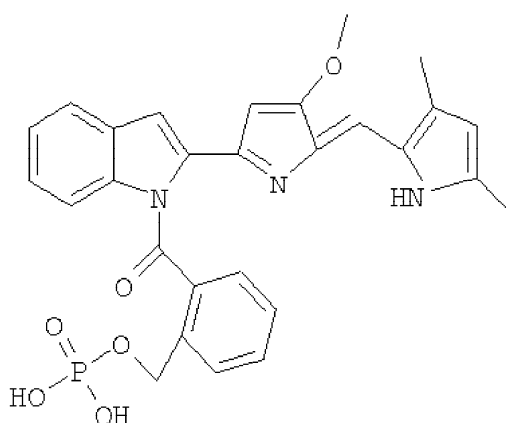


или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение, имеющее формулу



или

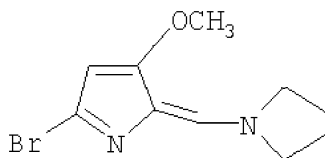


или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибирования раковых или опухолевых клеток, содержащая эффективное количество соединения по п.31 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

33. Способ лечения рака у пациента, включающий введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества соединения по п.31, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак молочной железы, неходжкинскую лимфому, хроническую лимфоцитарную лейкемию, острую миелоцитарную лейкемию, острую лимфоцитарную лейкемию, немелкоклеточный рак легкого, бета-клеточную лимфому, Т-клеточную лейкемию, аденокарциному, легочную карциному, рак желчных протоков, меланому или множественную миелому.

34. Соединение, имеющее структуру



5

35. Соединение по п.6, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой винно-кислую соль или мезилатную соль.

36. Способ по п.19, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой винно-кислую соль или мезилатную соль.

10

37. Способ по п.13, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак молочной железы, хроническую лимфоцитарную лейкемию, острую миелоцитарную лейкемию или острую лимфоцитарную лейкемию.

15

38. Способ по п.18, где другой химиотерапевтический агент представляет собой цисплатин, паклитаксел, доксорубин, этопозид, цитозинарабинозид или винкристин.

39. Способ по п.20, где другой химиотерапевтический реагент представляет собой азотистый иприт, платиносодержащее соединение, таксоид, аналог цитозина, эпиподофиллин, ингибитор киназы, антрациклин, или алкалоид барвинка.

20

40. Способ по п.20, где другой химиотерапевтический агент представляет собой цисплатин, паклитаксел, доксорубин, этопозид, цитозинарабинозид или винкристин.

25

41. Способ по п.33, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак молочной железы, хроническую лимфоцитарную лейкемию, острую миелоцитарную лейкемию или острую лимфоцитарную лейкемию.

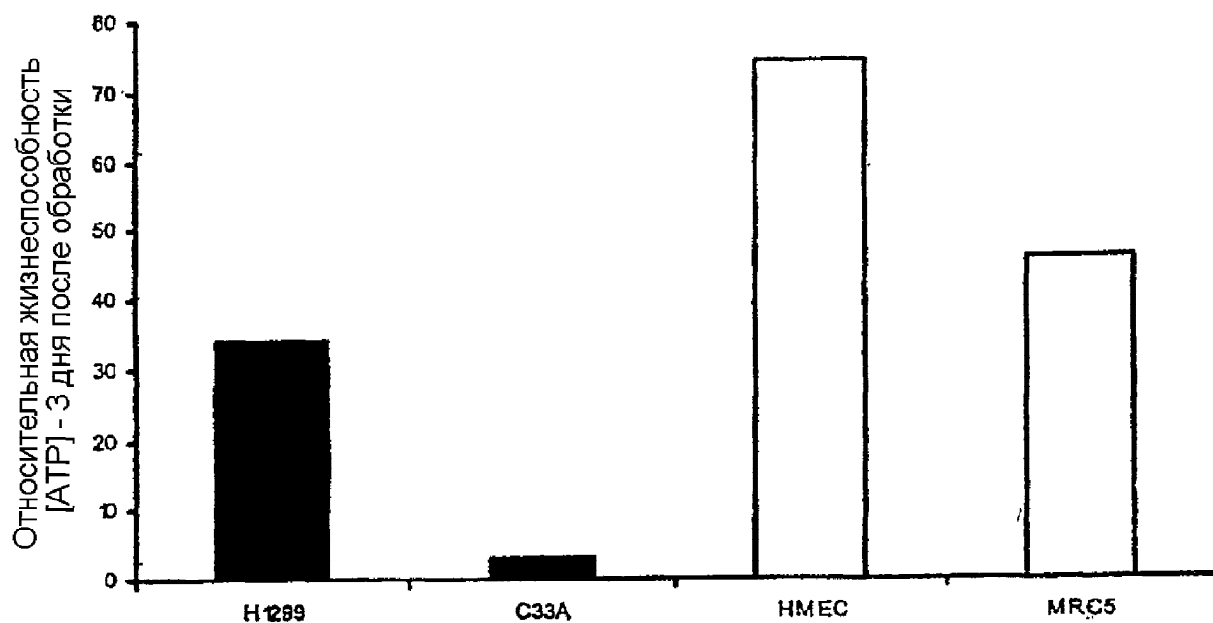
30

35

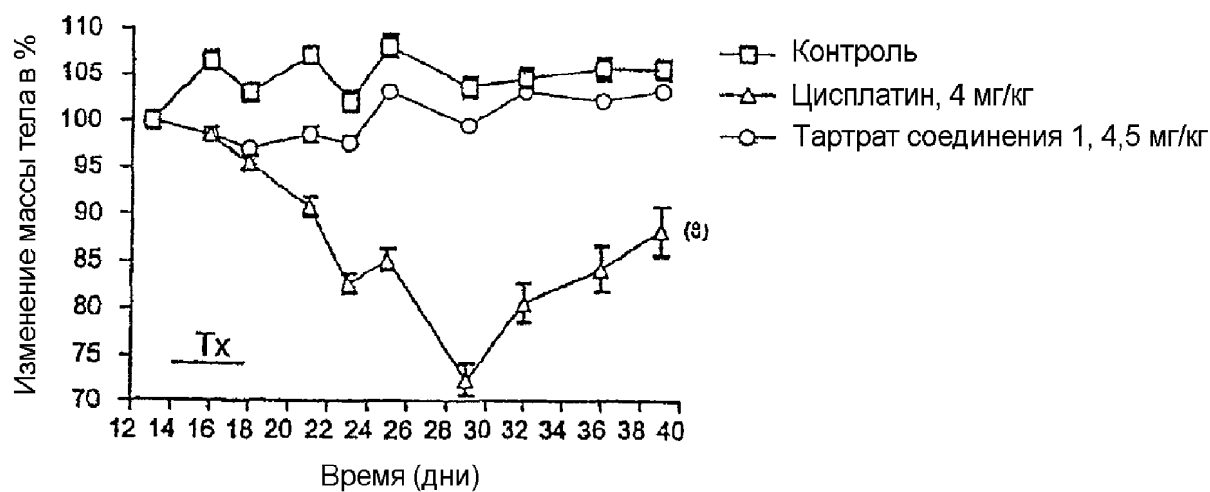
40

45

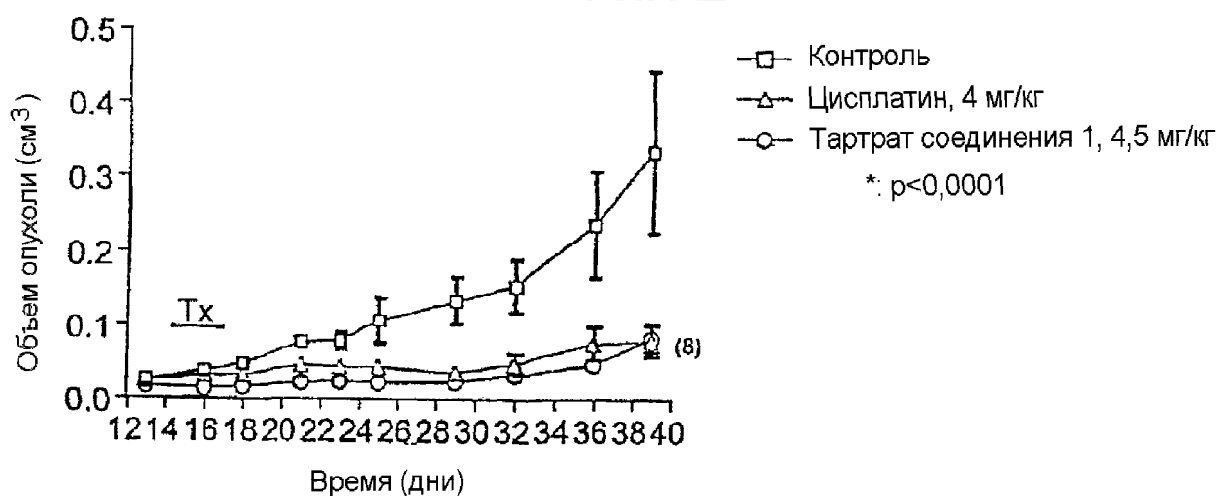
50



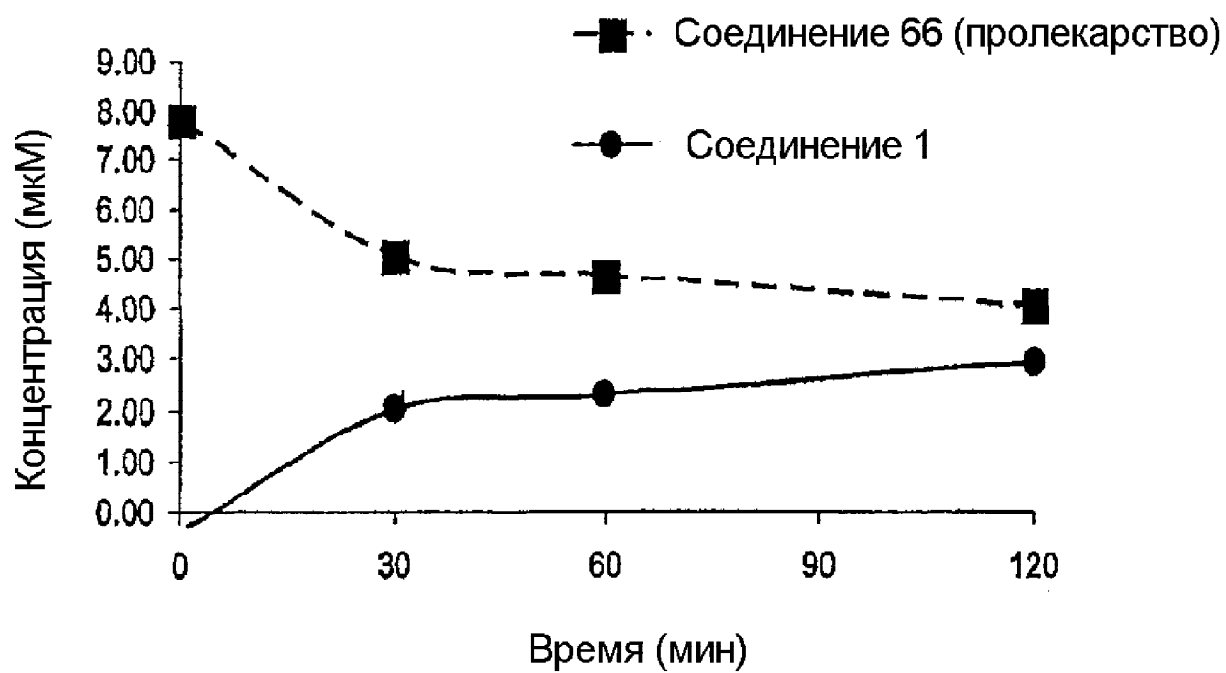
Фиг. 1



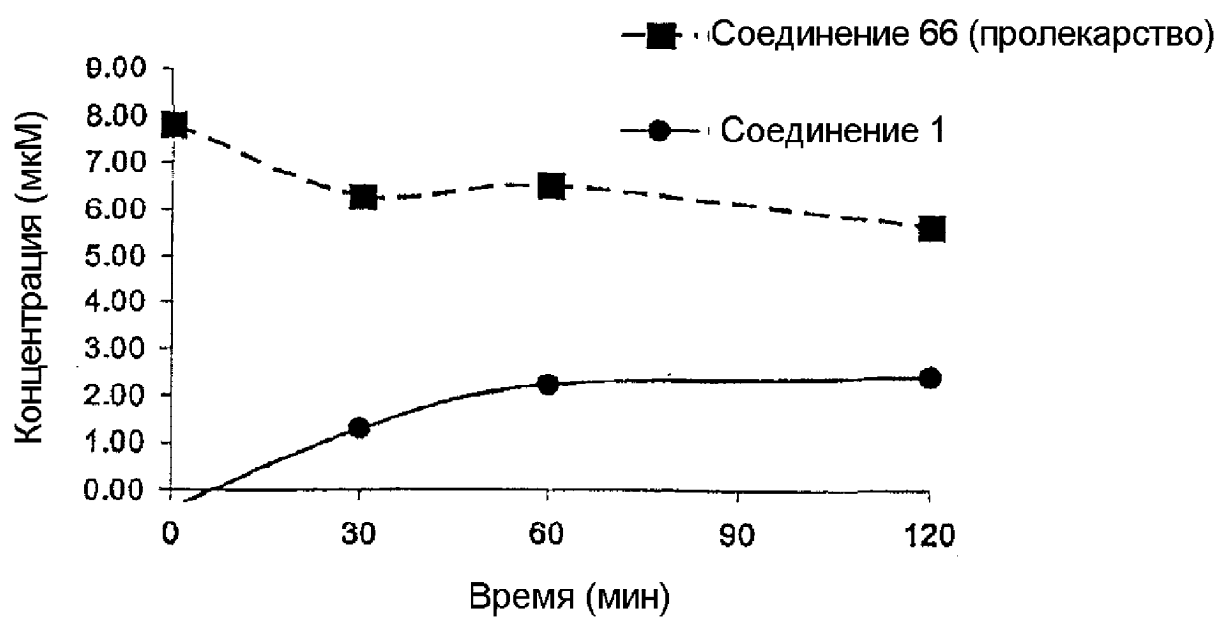
Фиг. 2



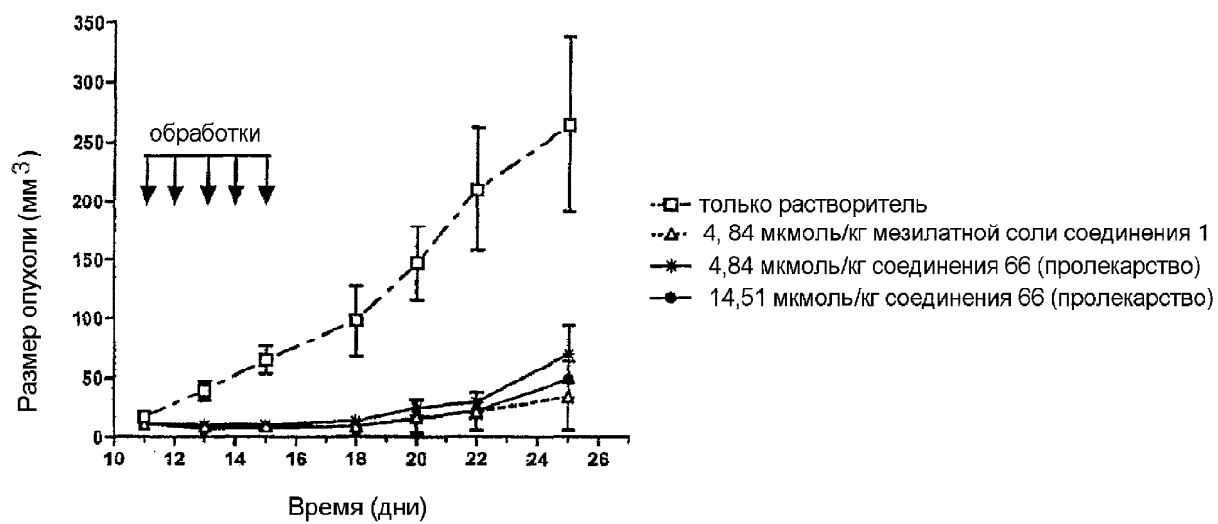
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6