



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 215/18 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006145336/04, 19.05.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.05.2005(30) Конвенционный приоритет:
21.05.2004 US 60/573,120

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2008

(45) Опубликовано: 10.04.2010 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 03/106426 A, 21.12.2003. WO 01/98278
A, 27.12.2001. WO 03/088903 A, 30.10.2003. RU
2004133325 A, 27.10.2005.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 21.12.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/017961 (19.05.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/113507 (01.12.2005)Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, ООО "Квашнин,
Сапельников и партнеры", пат.пов.
Д.А.Сапельникову

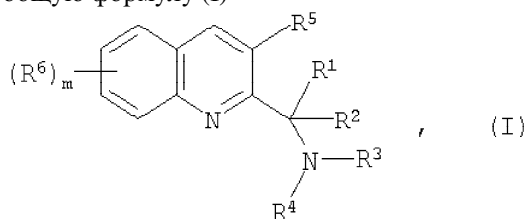
(72) Автор(ы):

ВЭНГ Вейбо (US),
КОНСТЭНТАЙН Райан (US),
ЛЭГНАЙТОН Лайэна Мэри (US),
БЭАР Кеннет (US)(73) Патентообладатель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА КАК ИНГИБИТОРЫ МИТОТИЧЕСКОГО КИНЕЗИНА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым
замещенным хинолинам, имеющим следующую
общую формулу (I)



в которой: m является целым числом от 0
до 3; R¹ выбирают из группы, включающей

ациламиногруппу, эфирную карбоксильную
группу и алкил с 1-5 атомами углерода,
необязательно замещенный гидроксильной,
и галоген; R² обозначает водород или алкил с 1-
5 атомами углерода; R³ обозначает -C(=X)-A,
где A выбирают из группы, включающей арил,
гетероарил, гетероцикл и циклоалкил,
каждый из которых необязательно может
содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных
из группы, включающей алкил с 1-4 атомами
углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода,
галоген, гидроксильную и нитро-, и X обозначает
кислород или серу; R⁴ обозначает

алкилен-гетероцикл или -алкилен-NR⁷R⁸, где алкилен обозначает линейный алкилен с 1-4 атомами углерода; R⁷ и R⁸ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, алкил с 1-4 атомами углерода, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил и циклоалкилалкил; R⁵ выбирают из группы, включающей L-A¹, где A¹ выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галоген, гидроксид и нитро, и где L выбран из группы, состоящей из кислорода, -NR⁹, где R⁹ обозначает водород или алкил; -S(O)_q-, где q равно 0, 1 или 2, и алкилен с 1-5 атомами

углерода, необязательно замещенный гидроксид, галогеном или ациламино; и R⁶ выбирают из группы, включающей алкил с 1-5 атомами углерода, алкенил с 2-5 атомами углерода, алкинил с 2-5 атомами углерода, -CF₃, алкокси с 1-5 атомами углерода, галоген и гидроксид; или к их фармацевтически приемлемым солям или сложным эфирам, а также к фармацевтической композиции, имеющей противораковую активность или ингибирующую активность в отношении митотического кинезина на основе данных соединений, к способу лечения нарушения и к применению этих соединений для изготовления лекарственного средства. Технический результат: получены и описаны новые соединения, которые могут быть полезны в лечении рака. 5 н. и 35 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 215/12 (2006.01)*C07D 215/18* (2006.01)*A61K 31/47* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006145336/04, 19.05.2005**(24) Effective date for property rights:
19.05.2005(30) Priority:
21.05.2004 US 60/573,120(43) Application published: **27.06.2008**(45) Date of publication: **10.04.2010 Bull. 10**(85) Commencement of national phase: **21.12.2006**(86) PCT application:
US 2005/017961 (19.05.2005)(87) PCT publication:
WO 2005/113507 (01.12.2005)Mail address:
**105064, Moskva, a/ja 88, OOO "Kvashnin,
Sapel'nikov i partnery", pat.pov. D.A.Sapel'nikovu**

(72) Inventor(s):

**VEhNG Vejbo (US),
KONSTEhNTAJN Rajan (US),
LEhGNAJTON Lajehna Mehri (US),
BEhAR Kennet (US)**

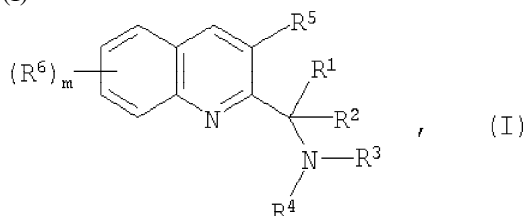
(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)**(54) SUBSTITUTED QUINOLINE DERIVATIVES AS MITOTIC KINESIN INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel substituted quinoline derivatives of general formula (I)



in which: m is an integer from 0 to 3; R¹ is selected from a group comprising an acylamino group, ester carboxylic group and an alkyl with 1-5 carbon atoms, an optionally substituted hydroxy and a halogen; R² denotes hydrogen or an alkyl with 1-5 carbon atoms; R³ denotes -C(=X)-A, where A is selected from a group comprising aryl, heteroaryl, heterocyclyl and cycloalkyl, each of which can optionally contain from 1 to 4 substitutes selected

from a group comprising an alkyl with 1-4 carbon atoms, an alkoxy with 1-4 carbon atoms, a halogen, hydroxy or nitro, and X denotes oxygen or sulphur; R⁴ denotes alkylene-heterocyclyl or alkylene-NR⁷R⁸, where alkylene is a linear alkylene with 1-4 carbon atoms; R⁷ and R⁸ are independently selected from a group comprising hydrogen, an alkyl with 1-4 carbon atoms, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl or cyclo-alkylalkyl; R⁵ is selected from a group comprising L-A¹, where A¹ is selected from a group comprising aryl, heteroaryl, heterocyclyl and cycloalkyl, each of which can optionally contain from 1 to 4 substitutes selected from a group comprising an alkyl with 1-4 carbon atoms, an alkoxy with 1-4 carbon atoms, a halogen, hydroxy and nitro, and where L is selected from a group consisting of oxygen, -NR⁹, where R⁹ denotes hydrogen or alkyl; -S(O)_q-, where q equals 0, 1 or 2, and an alkylene with 1-5 carbon atoms, optionally substituted with a hydroxy, halogen or acylamino; and R⁶ is selected

from a group comprising an alkyl with 1-5 carbon atoms, an alkenyl with 2-5 carbon atoms, an alkynyl with 2-5 carbon atoms, $-\text{CF}_3$, an alkoxy with 1-5 carbon atoms, a halogen and a hydroxy; or its pharmaceutically acceptable salts or esters, as well as to a pharmaceutical composition having anticancer

activity or inhibitory effect on mitotic kinesin based on the said compounds, to a method of treating disorders and use of these compounds for making a medicinal agent.

EFFECT: novel compounds which can be useful in treating cancer are obtained and described.

40 cl, 3 ex, 1 tbl

R U 2 3 8 5 8 6 7 C 2

R U 2 3 8 5 8 6 7 C 2

Настоящее изобретение относится к замещенным хинолинам и их фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам или пролекарствам, к композициям этих соединений совместно с фармацевтически приемлемыми носителями и к применениям этих соединений.

Кинезины являются моторными белками, которые используют аденозинтрифосфат для связывания с микротрубочками и создания механического усилия. Кинезины характеризуются моторным доменом, содержащим примерно 350 аминокислотных остатков. Расшифрованы кристаллические структуры моторных доменов некоторых кинезинов.

В настоящее время идентифицировано около ста родственных кинезину белков (KRP). Кинезины участвуют во множестве биологических процессов, протекающих в клетке, включая транспорт органелл и везикул и функционирование эндоплазматического ретикулума. Некоторые KRP взаимодействуют с микротрубочками митотического веретена или с хромосомами непосредственно и, видимо, играют главную роль на стадиях митоза клеточного цикла. Эти митотические KRP представляют особый интерес для разработки средств лечения рака.

Кинезиновый белок веретена (KSP) (также известный, как Eg5, HsEg5, KNSL1 и KIFII) является одним из нескольких моторных белков кинезинового типа, которые локализованы в митотическом веретене и для которых известно, что они необходимы для образования и/или функционирования биполярного митотического веретена.

В 1995 году было установлено, что уменьшение количества KSP с помощью антитела против С-конца KSP блокирует клетки HeLa при митозе с группами моноастральных микротрубочек (Blangy et al., Cell 83: 1159-1169, 1995). Мутации в генах *bimC* и *cut7*, которые считают гомологичными KSP, приводят к нарушению разделения centrosомы в *Aspergillus nidulans* (Enos, A.P., and N.R. Morris, Cell 60: 1019-1027, 1990) и *Schizosaccharomyces pombe* (Hagan, I., and M. Yanagida, Nature 347: 563-566, 1990). Обработка клеток с помощью ATRA (полностью-транс-ретиноевой кислоты), которая уменьшает экспрессирование KSP на белковом уровне, или уменьшение количества KSP с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, обнаружила значительное подавление роста клеток карциномы поджелудочной железы DAN-G, что показывает, что KSP может участвовать в антипролиферативном воздействии полностью-транс-ретиноевой кислоты (Kaiser, A., et al., J. Biol. Chem. 274, 18925-18931, 1999). Примечательно, что было показано, что относящаяся к *Xenopus laevis* Aurora протеинкиназа pEg2 связывается с XIEg5 и фосфорилирует его (Giet, R., et al., J. Biol. Chem. 274: 15005-15013, 1999). Возможные субстраты для относящихся к Aurora киназ представляют большой интерес для разработки лекарственных препаратов, предназначенных для лечения рака. Например, у пациентов, страдающих раком ободочной кишки, киназы Aurora 1 и 2 сверхэкспрессируются на уровне белка, и РНК и гены амплифицируются.

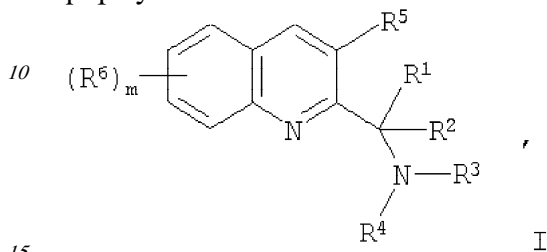
Для первой проникающей в клетку небольшой молекулы-ингибитора KSP, "монастрола", показано, что он блокирует клетки с монополярными веретенами, не влияя на полимеризацию микротрубочек, на которую влияют обычные химиотерапевтические средства, такие как таксаны и алкалоиды барвинка (Mayer, T.U., et al., Science 286: 971-974, 1999). То что монастрол является ингибитором, было показано с помощью фенотипических исследований и было предположено, что это соединение может послужить основой для разработки противораковых препаратов. Обнаружено, что ингибирование не является конкурентным в отношении аденозинтрифосфата и является быстро обратимым (DeBonis, S., et al., Biochemistry 42:

338-349, 2003; Кароор, Т.М., et al, J. Cell Biol. 150: 975-988, 2000).

Вследствие важности улучшенного химиотерапевтического лечения необходимы ингибиторы KSP, которые являются эффективными ингибиторами KSP и родственных KSP белков *in vivo*.

Соединения по настоящему изобретению

Настоящее изобретение относится к замещенным хинолинам, характеризующимся формулой I:



в которой:

m является целым числом, равным от 0 до 3;

R^1 выбирают из группы, включающей ациламиногруппу, сложноэфирную карбоксильную группу и C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный гидрокси, и галоген;

R^2 обозначает водород или C_1 - C_5 -алкил;

R^3 обозначает $-C(=X)-A$, где A выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксигруппу, галоген, гидрокси и нитро, и X обозначает кислород или серу;

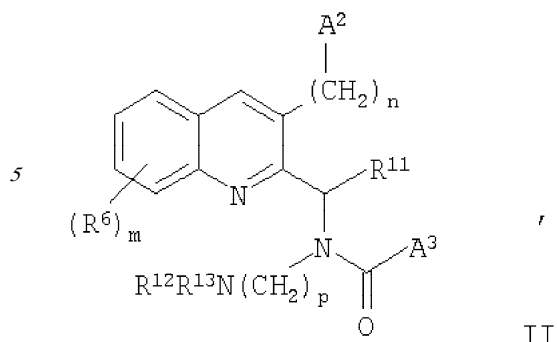
R^4 обозначает -алкилен-гетероцикл или -алкилен- NR^7R^8 , где алкилен обозначает имеющий линейную цепь C_1 - C_4 -алкилен; R^7 и R^8 независимо выбирают из группы, включающей водород, C_1 - C_4 -алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

R^5 выбирают из группы, включающей $L-A^1$, где A^1 выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксигруппу, галоген, гидрокси и нитро, и где L выбирают из группы, включающей кислород, $-NR^9$, где R^9 обозначает водород или алкил, $-S(O)_q$, где q равно 0, 1 или 2, и C_1 - C_5 -алкилен, необязательно замещенный гидрокси, галогеном или ациламино; и

R^6 выбирают из группы, включающей C_1 - C_5 -алкил, C_2 - C_5 , -алкенил, C_2 - C_5 -алкинил, $-CF_3$, C_1 - C_5 -алкокси, галоген и гидрокси;

или к их фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам и пролекарствам.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединения, соответствующие настоящему изобретению, характеризуются формулой II:



в которой:

A^2 и A^3 независимо выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей C_1 - C_4 -алкил,

C_1 - C_4 -алкоксигруппу, галоген, гидроксильную и нитро;

каждый R^6 независимо выбирают из группы, включающей C_1 - C_5 -алкил, C_2 - C_4 -алкенил, C_2 - C_5 -алкинил, $-CF_3$, C_1 - C_5 -алкокси, галоген и гидроксильную;

R^{11} обозначает C_2 - C_3 -алкил;

R^{12} и R^{13} независимо выбирают из группы, включающей водород, C_1 - C_4 -алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

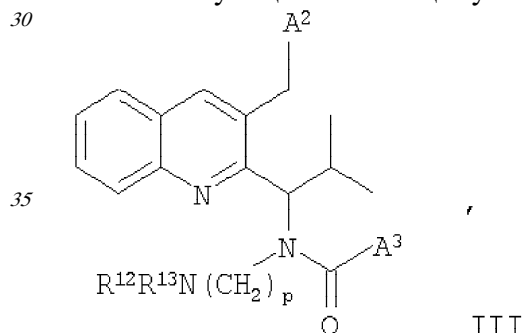
m обозначает целое число, равное от 0 до 3;

n обозначает целое число, равное от 1 до 3; и

p обозначает целое число, равное от 1 до 4;

или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления соединения, соответствующие настоящему изобретению, характеризуются формулой III:



в которой:

A^2 и A^3 независимо выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей C_1 - C_4 -алкил,

C_1 - C_4 -алкоксигруппу, галоген, гидроксильную и нитро;

R^{12} и R^{13} независимо выбирают из группы, включающей водород, C_1 - C_4 -алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

p обозначает целое число, равное от 1 до 4;

или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства.

Для соединений формулы I предпочтительно, если R^1 обозначает C_1 - C_5 -алкил, и более предпочтительно, если R^1 обозначает изопропил или трет-бутил.

Для соединений формулы I предпочтительно, если R^2 обозначает водород или

метил.

Для соединений формулы I предпочтительно, если X обозначает кислород. Для соединений формул I, II и III предпочтительно, если A обозначает арил, и более предпочтительно, если A обозначает фенил или нафтил. Для других соединений формул I, II и III предпочтительно, если A обозначает гетероарил, и более предпочтительно, если A выбирают из группы, включающей пиридинил, имидазолил, фуранил, пиразолил и тиазолил. Для других соединений формул I, II и III предпочтительно, если A обозначает циклоалкил, и более предпочтительно, если A обозначает циклогексил.

Предпочтительно, если A содержит от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей хлор, метил, бром, фтор, нитро, $-CF_3$, метокси и трет-бутил.

Еще более предпочтительно, если $-C(O)-A$ выбирают из группы, включающей:

(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-карбонил;

(5-метилимидазол-4-ил)-карбонил;

(нафт-2-ил)-карбонил;

(пиридин-3-ил)-карбонил;

(пиридин-4-ил)-карбонил;

3,4-дифторбензоил;

3,4-диметилбензоил;

3,5-диметилпиразол-3-илкарбонил;

2-(3-аминопропанамидо)-4-метилбензоил;

2,4-дифторбензоил;

2,6-дифторбензоил;

2-хлорбензоил;

2-хлорпиридин-3-илкарбонил;

2-хлорпиридин-5-илкарбонил;

2-фторбензоил;

2-метоксибензоил;

3,4-дихлорбензоил;

3-хлорбензоил;

3-фтор-4-метилбензоил;

4-бромбензоил;

4-хлорбензоил;

4-гидроксибензоил;

4-метоксибензоил;

4-метил-3-фторбензоил;

4-метилбензоил;

4-нитробензоил;

4-трет-бутилбензоил;

4-трифторметилбензоил;

бензоил;

циклогексилкарбонил;

фуран-3-илкарбонил;

пиридин-2-илкарбонил; и

тиазол-4-илкарбонил.

Наиболее предпочтительно, если $-C(O)-A$ выбирают из группы, включающей 4-метил-3-фторбензоил, 4-метилбензоил и 3,4-диметилбензоил.

В одном варианте осуществления A^3 выбирают из группы, включающей

4-метил-3-фторфенил, 4-метилфенил и 3,4-диметилфенил.

В предпочтительном варианте осуществления R^4 выбирают из группы, включающей:

3-(бензиламино)-пропил;
 3-(циклобутиламино)-пропил;
 3-(циклогексилметиламино)-пропил;
 3-(диэтиламино)-пропил;
 3-(изопропиламино)-пропил;
 3-[(3-трифторметилпиридин-6-ил)амино]пропил;
 3-аминопропил;
 2-аминоэтил;
 пиперидин-3-илметил; и
 пирролидин-3-илметил.

В других вариантах осуществления R^4 обозначает 3-аминопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает алкилен- A^1 и A^1 обозначает арил. В других вариантах осуществления R^5 обозначает бензил.

Предпочтительно, если R^5 выбирают из группы, включающей:

бензил;
 2-метилбензил;
 3,5-дифторбензил;
 3-ацетаминобензил;
 3-фторбензил;
 3-гидроксibenзил;
 4-хлорбензил;
 4-дифторбензил; и
 4-метилбензил.

Для соединений формул I, II и III предпочтительно, если R^6 выбирают из группы, включающей:

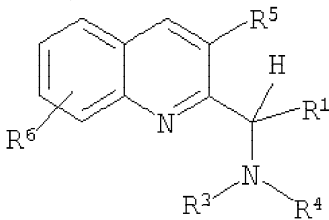
водород;
 фтор;
 хлор;
 метил;
 бром;
 этил;
 винил;
 метокси;
 фенил;
 этинил; и
 $-CF_3$.

Для соединений формулы II предпочтительные варианты осуществления включают случаи, когда m равно 1, n равно 1, R^{11} обозначает изопропил, p равно 3, R^{12} и R^{13} обозначают водород, A^2 обозначает фенил и A^3 обозначает арил, замещенный C_1-C_4 -алкилом, и/или галоген.

Для соединений формулы III предпочтительные варианты осуществления включают случаи, когда A^2 обозначает фенил, A^3 обозначает арил, замещенный C_1-C_4 -алкилом, и/или галоген, p равно 3 и R^{12} и R^{13} обозначают водород.

Примеры замещенных хинолинов, входящих в объем настоящего изобретения, приведены в представленной ниже Таблице 1.

Таблица 1



Соединение №	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	изопропил	4-метил-1-фторбензоил	3-аминопропил	бензил	H
2	изопропил	4-метилбензоил	3-аминопропил	бензил	H
3	изопропил	3,4-диметилбензоил	3-аминопропил	бензил	H
4	изопропил	4-метилбензоил	3-аминопропил	бензил	7-хлор
5	изопропил	4-метил-3-фторбензоил	3-аминопропил	бензил	7-хлор

Примерами конкретных соединений, входящих в объем настоящего изобретения, являются следующие:

N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-фтор-4-метилбензамид;
 N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-4-метилбензамид;
 N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3,4-диметилбензамид;
 N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-4-метилбензамид;
 N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-фтор-4-метилбензамид; и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства.

Способы и композиции по изобретению

Также предлагаются композиции, включающие соединение формул I, II и/или III (включая их смеси) и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель или носитель.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения пациента-млекопитающего, страдающего от нарушения, опосредуемого, по меньшей мере, частично, с помощью KSP. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения пациента-млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающем введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул I, II, и/или III (включая их смеси) по отдельности или в комбинации с другими противораковыми средствами.

Определения

Как указано выше, настоящее изобретение относится к новым замещенным хинолинам.

Следует понимать, что терминология, используемая в настоящем изобретении, предназначена только для описания вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения. Следует отметить, что при использовании в настоящем изобретении и формуле изобретения формы единственного числа включают и формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. В настоящем описании и приведенной ниже формуле изобретения используется целый ряд терминов, которые следует определять, как

имеющие указанные ниже значения.

Если в настоящем изобретении не приведено иное определение, то "алкил" означает одновалентные насыщенные алифатические гидрокарбильные группы, содержащие от 1 до 5 атомов углерода, а более предпочтительно - от 1 до 3 атомов углерода.

Примерами значений этого термина являются такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил и т.п.

"Замещенный алкил" означает алкильную группу, содержащую от 1 до 3, а предпочтительно - от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, включающей алкокси, замещенную алкокси, ацил, ациламино, ацилокси, amino, замещенную amino, aminoацил, арил, замещенный арил, арилокси, замещенную арилокси, циано, галоген, гидроксид, нитро, карбокси, сложноэфирные карбоксильные группы, циклоалкил, замещенный циклоалкил, спироциклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероцикл и замещенный гетероцикл.

"Алкилен" означает двухвалентные насыщенные алифатические гидрокарбильные группы, предпочтительно содержащие от 1 до 5, а более предпочтительно - от 1 до 3 атомов углерода, которые являются линейными или разветвленными. Для этого термина примерами являются такие группы, как метиленовая ($-\text{CH}_2-$), этиленовая ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), н-пропиленовая ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), изопропиленовая ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$) и т.п.

Если в настоящем изобретении не приведено иное определение, то "алкокси" означает группу "алкил-О-", которые, например, включают метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, трет-бутокси-, втор-бутокси-, н-пентоксигруппы и т.п.

"Замещенная алкокси" означает группу "замещенный алкил-О-".

"Ацил" означает группы $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$, замещенный алкил- $\text{C}(\text{O})-$, алкенил- $\text{C}(\text{O})-$, замещенный алкенил- $\text{C}(\text{O})-$, замещенный алкинил- $\text{C}(\text{O})$ -циклоалкил- $\text{C}(\text{O})-$, замещенный циклоалкил- $\text{C}(\text{O})-$, арил- $\text{C}(\text{O})-$, замещенный арил- $\text{C}(\text{O})-$, гетероарил- $\text{C}(\text{O})-$, замещенный гетероарил- $\text{C}(\text{O})-$, гетероцикл и замещенный гетероцикл- $\text{C}(\text{O})-$, в которых алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероцикл и замещенный гетероцикл являются такими, как определено в настоящем изобретении.

"Aminoацил" означает группу $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, в которой каждый R^{10} независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероцикл, замещенный гетероцикл, и в которой оба R^{10} соединены и совместно с атомом азота образуют гетероциклическое или замещенное гетероциклическое кольцо, в котором алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероцикл и замещенный гетероцикл являются такими, как определено в настоящем изобретении.

"Ацилокси" означает группы алкил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, замещенный алкил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, алкенил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, замещенный алкенил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, алкинил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, замещенный алкинил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, арил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, замещенный арил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, циклоалкил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, замещенный циклоалкил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, гетероарил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, замещенный гетероарил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, гетероцикл и замещенный гетероцикл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, в которых алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил,

замещенный гетероарил, гетероциклил и замещенный гетероциклил являются такими, как определено в настоящем изобретении.

"Алкенил" означает алкенильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода, а предпочтительно - от 2 до 4 атомов углерода, и содержащие, по меньшей мере, 1, а предпочтительно - от 1 до 2 двойных связей. Примерами таких групп являются винил, аллил, бут-3-ен-1-ил и т.п.

"Замещенный алкенил" означает алкенильные группы, содержащие от 1 до 3 заместителей, а предпочтительно - от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, включающей алкокси, замещенную алкокси, ацил, ациламино, ацилокси, amino, замещенную amino, aminoацил, арил, замещенный арил, арилокси, замещенную арилокси, циано, галоген, гидроксид, нитро, карбоксил, сложноэфирные карбоксильные группы, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклил и замещенный гетероциклил при условии, что ни один гидроксид не присоединен к винильному (ненасыщенному) атому углерода.

"Алкинил" означает алкинильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода, а предпочтительно - от 2 до 3 атомов углерода, и содержащие, по меньшей мере, 1, а предпочтительно - от 1 до 2 тройных связей.

"Замещенный алкинил" означает алкинильные группы, содержащие от 1 до 3 заместителей, а предпочтительно - от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, включающей алкокси, замещенную алкокси, ацил, ациламино, ацилокси, amino, замещенную amino, aminoацил, арил, замещенный арил, арилокси, замещенную арилокси, циано, галоген, гидроксид, нитро, карбоксил, сложноэфирные карбоксильные группы, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклил и замещенный гетероциклил.

"Amino" означает группу $-NH_2$.

"Ciano" означает группу $-CN$.

"Замещенная amino" означает группу $-NR^{14}R^{15}$, в которой R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклил, замещенный гетероциклил и в которой R^{14} и R^{15} соединены и совместно с атомом азота образуют гетероциклическую или замещенную гетероциклическую группу при условии, что R^{14} и R^{15} оба не означают водород. Если R^{14} обозначает водород и R^{15} обозначает алкил, то замещенная aminoгруппа в настоящем изобретении иногда называется алкинамино. Если R^{14} и R^{15} обозначают алкил, то замещенная amino в настоящем изобретении иногда называется диалкинамино. При указании монозамещенной amino подразумевается, что R^{14} или R^{15} , но не одновременно, обозначает водород. При указании дизамещенной amino подразумевается, что ни R^{14} , ни R^{15} не обозначает водород.

"Ациламино" означает группы $-NR^{16}C(O)$ алкил, $-NR^{16}C(O)$ замещенный алкил, $-NR^{16}C(O)$ циклоалкил, $-NR^{16}C(O)$ замещенный циклоалкил, $-NR^{16}C(O)$ -алкенил, $-NR^{16}C(O)$ замещенный алкенил, $-NR^{16}C(O)$ алкинил, $-NR^{16}C(O)$ замещенный алкинил, $-NR^{16}C(O)$ арил, $-NR^{16}C(O)$ замещенный арил, $-NR^{16}C(O)$ гетероарил, $-NR^{16}C(O)$ замещенный гетероарил, $-NR^{16}C(O)$ гетероциклил и $-NR^{16}C(O)$ замещенный гетероциклил, в которых R^{16} обозначает водород или алкил и в которых алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил,

циклоалкил, замещенный циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероциклил и замещенный гетероциклил являются такими, как определено в настоящем изобретении.

"Нитро" означает группу $-\text{NO}_2$.

"Арил" или "Ar" означает одновалентную ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, включающую одно кольцо (например, фенил) или несколько сконденсированных колец (например, нафтил или антрил) и эти сконденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими (например, 2-бензоксазолинон, 2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он-7-ил и т.п.) при условии, что присоединение происходит по ароматическим атомам углерода.

Предпочтительные арилы включают фенил и нафтил.

"Замещенный арил" означает арильные группы, которые содержат от 1 до 3 заместителей, а предпочтительно - от 1 до 2 заместителей, выбранных из группы, включающей гидроксильную, ацил-, ациламино-, ацилокси-, алкил-, замещенный алкил-, алкокси-, замещенную алкокси-, алкенил-, замещенный алкенил-, алкинил-, замещенный алкинил-, амино-, замещенную амино-, аминоацил-, арил-, замещенный арил-, арилокси-, замещенную арилокси-, карбоксил-, сложноэфирные карбоксильные группы, циано-, тии-, алкилтио-, замещенную алкилтио-, арилтио-, замещенную арилтио-, гетероарилтио-, замещенную гетероарилтио-, циклоалкилтио-, замещенную циклоалкилтио-, гетероциклилтио-, замещенную гетероциклилтио-, циклоалкил-, замещенный циклоалкил-, циклоалкокси-, замещенную циклоалкокси-, галоген-, нитро-, гетероарил-, замещенный гетероарил-, гетероциклил-, замещенный гетероциклил-, гетероарилокси-, замещенную гетероарилокси-, гетероциклилокси-, замещенную гетероциклилокси-, аминосульфонила ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-}$) и замещенный аминосульфонила.

"Арилокси" означает группу арил-О-, которые включают, например, фенокси-, нафтокси и т.п.

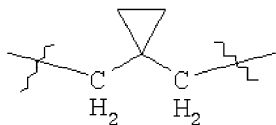
"Замещенная арилокси" означает группы замещенный арил-О-.

"Карбоксил" означает $-\text{COOH}$ или ее соли.

"Сложноэфирная карбоксильная группа" означает группы $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкил-, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -замещенный алкил-, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -арил- и $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -замещенный арил-, в которых алкил-, замещенный алкил-, арил- и замещенный арил- являются такими, как определено в настоящем изобретении.

"Циклоалкил" означает циклические алкильные группы, содержащие от 3 до 10 атомов углерода, включающие одно или множество циклических колец, например, включающие, адамантил-, циклопропил-, циклобутил-, циклопентил-, циклооктил- и т.п.

"Спироциклоалкил" означает циклические группы, содержащие от 3 до 10 атомов углерода, включающие циклоалкильное кольцо, содержащее спирочленение (сочленение образовано одним атомом, который является единственным общим элементом колец), и примером которого является следующая структура:



"Замещенный циклоалкил" и "замещенный циклоалкенил" означает циклоалкильную или циклоалкенильную группу, содержащую от 1 до 5 заместителей, выбранных из группы, включающей оксогруппу ($=\text{O}$), тииоксогруппу ($=\text{S}$), алкил-, замещенный алкил-, алкокси-, замещенную алкокси-, ацил-, ациламино-, ацилокси-, амино-, замещенную амино-, аминацил-, арил-, замещенный арил-, арилокси-, замещенную

арилокси, циано, галоген, гидроксид, нитро, карбоксил, сложноэфирные карбоксильные группы, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероцикл и замещенный гетероцикл.

"Циклоалкокси" означает группы -О-циклоалкил.

"Замещенная циклоалкокси" означает группы -О-замещенный циклоалкил.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод и предпочтительно - фтор или хлор.

"Гидроксид" означает группу -ОН.

"Гетероарил" означает ароматическую группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу, содержащиеся в кольце. Такие гетероарильные группы могут включать одно кольцо (например, пиридинильная или фурильная) или несколько конденсированных колец (например, индолизинильная или бензотиенильная) и эти конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими и/или могут содержать гетероатом при условии, что присоединение происходит по атому ароматической гетероарильной группы. Предпочтительные гетероарилы включают пиридинил, пирролил, индолил, тиафенил и фуранил.

"Замещенный гетероарил" означает гетероарильные группы, которые содержат от 1 до 3 заместителей, выбранных из той же группы заместителей, которая указана для замещенного арила.

"Гетероарилокси" означает группу -О-гетероарил и "замещенная гетероарилоксигруппа" означает группу -О-замещенный гетероарил.

"Гетероцикл" или "гетероциклический", или "гетероциклоалкил", или "гетероцикл" означает насыщенную или ненасыщенную группу, включающую одно кольцо или несколько конденсированных колец, от 1 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, серу и кислород, содержащиеся в кольце, в которой в конденсированных кольцевых системах один или большее количество колец могут представлять собой циклоалкил, арил или гетероарил при условии, что присоединение происходит по гетероциклическому кольцу.

"Замещенный гетероцикл" или "замещенный гетероциклоалкил", или "замещенный гетероцикл" означает гетероциклические группы, которые содержат от 1 до 3 таких же заместителей, которые указаны для замещенного циклоалкила.

Примеры гетероциклов и гетероариллов включают, но не ограничиваются только ими, азетидин, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, дигидроиндол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хинок-салин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин, пиперидин, пиперазин, индолин, фта-лимид, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен, тиазол, тиазолидин, тиофен, бензо[b]тиофен, морфолинил, тиоморфолинил (также называемый тиаморфолинилом), пиперидинил, пирролидин, тетрагидрофуранил и т.п.

"Тиол" означает группу -SH.

"Алкилтио" или "алкилтиоэфирная группа", или "тиоалкокси", означает группу -S-алкил.

"Замещенная алкилтио" или "замещенная алкилтиоэфирная группа" или "замещенная тиоалкокси" означает группу -S-замещенный алкил.

"Арилтио" означает группу -S-арил, в которой арил определен выше.

"Замещенная арилтио" означает группу -S-замещенный арил, в которой

замещенный арил определен выше.

"Гетероарилтио" означает группу -S-гетероарил, в которой гетероарил является таким, как определено выше.

"Замещенная гетероарилтио" означает группу -S-замещенный гетероарил, в которой замещенная гетероарилтио определена выше.

"Гетероциклилтио" означает группу -S-гетероциклил и "замещенная гетероциклилтио" означает группу -S-замещенный гетероциклил, в которой гетероциклил и замещенный гетероциклил определены выше.

"Гетероциклилокси" означает группу гетероциклил-О- и "замещенная гетероциклилокси" означает группу замещенный гетероциклил-О-, в которой гетероциклил и замещенный гетероциклил являются такими, как определено выше.

"Циклоалкилтио" означает группу -S-циклоалкил и "замещенная циклоалкилтио" означает группу -S-замещенный циклоалкил, в которой циклоалкил и замещенный циклоалкил являются такими, как определено выше.

"Арилалкил" означает алкильную группу, замещенную арильной группой, в которой алкил и арил являются такими, как определено в настоящем изобретении. Эту группу альтернативно обозначают, как -алкилен-арил.

"Гетероарилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероарильной группой, в которой алкил и гетероарил являются такими, как определено в настоящем изобретении. Эту группу альтернативно обозначают, как -алкилен-гетероарил.

"Циклоалкилалкил" означает алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой, в которой алкил и циклоалкил являются такими, как определено в настоящем изобретении.

"Биологическая активность" при использовании в настоящем изобретении означает ингибирующую концентрацию при исследовании с помощью, по меньшей мере, одного из анализов, описанных в примере 3.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемые соли" означает нетоксичные соли соединений формул I, II и/или III с кислотой или щелочно-земельным металлом. Эти соли можно получить *in situ* во время заключительного выделения и очистки соединений формул I, II, и/или III или по отдельной реакции основной или кислотной группы с подходящими неорганической кислотой или основанием соответственно. Типичные соли включают, но не ограничиваются только ими, следующие: ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, этансульфонат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат и ундеcanoат. Кроме того, основные азотсодержащие группы можно кватернизировать такими реагентами, как алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты, галогениды с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды, арилалкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромиды и др.

Таким образом получают растворимые в воде или масле или диспергируемые продукты.

Примеры кислот, которые можно использовать для получения фармацевтически

приемлемых молекулярных солей с кислотами, включают такие неорганические кислоты, как хлористоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и такие органические кислоты, как щавелевая кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота. Молекулярные соли с основаниями можно получить *in situ* во время заключительного выделения и очистки соединений формул I-IV или по отдельной реакции фрагментов карбоновых кислот с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, или с аммиаком, или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются только ими, катионы щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли натрия, лития, калия, кальция, магния, алюминия и т.п., а также аммониевые, четвертичные аммониевые катионы и катионы аминов, включая, но не ограничиваясь только ими, аммониевый, тетраметиламмониевый, тетраэтиламмониевый катионы и катионы метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, этиламина и т.п. Другие типичные органические амины, применимые для получения молекулярных солей с основаниями, включают диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и т.п.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" означает сложные эфиры, которые могут гидролизиться *in vivo*, и включает такие, которые распадаются в организме человека с образованием исходного соединения или его соли. Подходящие сложноэфирные группы включают, например, образованные с помощью фармацевтически приемлемых карбоновых кислот, в особенности алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкандиовых кислот, для которых предпочтительно, чтобы алкановый фрагмент содержал не более 6 атомов углерода. Типичные примеры предпочтительных сложных эфиров включают, но не ограничиваются только ими, формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты.

Термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" при использовании в настоящем изобретении означает такие пролекарства соединений, соответствующих настоящему изобретению, которые с точки зрения медицины пригодны для введения людям и низшим животным, так как не оказывают на их ткани нежелательного токсического и раздражающего воздействия и не приводят к аллергическим реакциям и т.п., характеризуются приемлемым соотношением польза/риск и эффективны для применения в соответствии с назначением, а также, когда это возможно, цвиттерионные формы соединений, соответствующих настоящему изобретению. Термин "пролекарство" означает соединения, которые подвергаются быстрым превращениям *in vivo* с образованием исходного соединения указанной выше формулы, например, в результате гидролиза в крови. Обсуждение приведено в публикациях T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, и Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

При использовании в настоящем изобретении "противораковые средства" или "средство для лечения рака" означают средства, которые, только в качестве примера, включают средства, которые стимулируют апоптоз; полинуклеотиды (например, рибозимы); полипептиды (например, ферменты); лекарственные препараты; биологические миметики; алкалоиды; алкилирующие реагенты; противоопухолевые антибиотики; антиметаболиты; гормоны; соединения платины; моноклональные

антитела, конъюгированные с противораковыми средствами, токсинами и/или радионуклидами; модификаторы биологической реакции (например, интерфероны и интерлейкины и т.п.); средства адаптивной иммунотерапии; гематопоетические факторы роста; средства, вызывающие дифференциацию опухолевых клеток (например, полностью-транс-ретиноевая кислота и т.п.); препараты для генной терапии; препараты и нуклеотиды для антисмысловой терапии; противоопухолевые вакцины; ингибиторы ангиогенеза и т.п. Многочисленные другие средства известны специалистам в данной области техники.

Следует понимать, что во всех замещенных группах, определенных выше, полимеры, образованные указанными заместителями путем введения дополнительных заместителей в сами эти заместители (например, замещенный арил, содержащий в качестве заместителя арильную группу, которая сама замещена замещенной арильной группой), не включены в настоящее изобретение. В таких случаях максимальное количество таких заместителей равно 3. Это означает, что каждое из приведенных выше определений включает ограничение, такое, что, например, замещенная арильная группа ограничивается группой вида: -замещенный арил-(замещенный арил)-замещенный арил.

Аналогичным образом, следует понимать, что приведенные выше определения не включают недопустимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 фторидными группами, или гидроксигруппу, находящуюся в альфа-положении к двойной или тройной связи). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению могут обладать стереоизомерией вследствие наличия в соединениях одного или большего количества асимметрических или хиральных центров. Настоящее изобретение включает различные стереоизомеры и их смеси. Некоторые из соединений по настоящему изобретению включают асимметрически замещенные атомы углерода. Такие асимметрически замещенные атомы углерода приводят к соединениям по настоящему изобретению, включающим смеси стереоизомеров по конкретному асимметрически замещенному атому углерода или отдельный стереоизомер. Поэтому рацемические смеси, смеси диастереоизомеров, отдельные энантиомеры, а также отдельные диастереоизомеры соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. Термины "S" и "R" конфигурации при использовании в настоящем изобретении являются такими, как определено в публикации IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," Pure Appl. Chem. 45:13 30, 1976.

Необходимые энантиомеры можно получить путем хирального синтеза из имеющихся в продаже хиральных исходных веществ по методикам, хорошо известным в данной области техники, или их можно получить из смесей энантиомеров путем выделения необходимого энантиомера по известным методикам.

Соединения по настоящему изобретению также могут обладать геометрической изомерией. Геометрические изомеры включают цис- и трансформы соединений по настоящему изобретению, обладающих алкенильным или алкиленильным фрагментами. Настоящее изобретение включает отдельные геометрические изомеры и стереоизомеры и их смеси.

Получение соединений

Соединения по настоящему изобретению можно получить из легкодоступных исходных веществ по приведенным ниже общим методикам и процедурам. Следует понимать, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия проведения

реакций (т.е. температуры, длительность реакции, молярные соотношения реагентов, растворители, давления), можно использовать другие условия проведения реакций, если не указано иное. Оптимальные условия проведения реакций могут меняться при
5 замене используемых реагентов или растворителя, но такие условия специалист в данной области техники может определить с помощью стандартных процедур оптимизации.

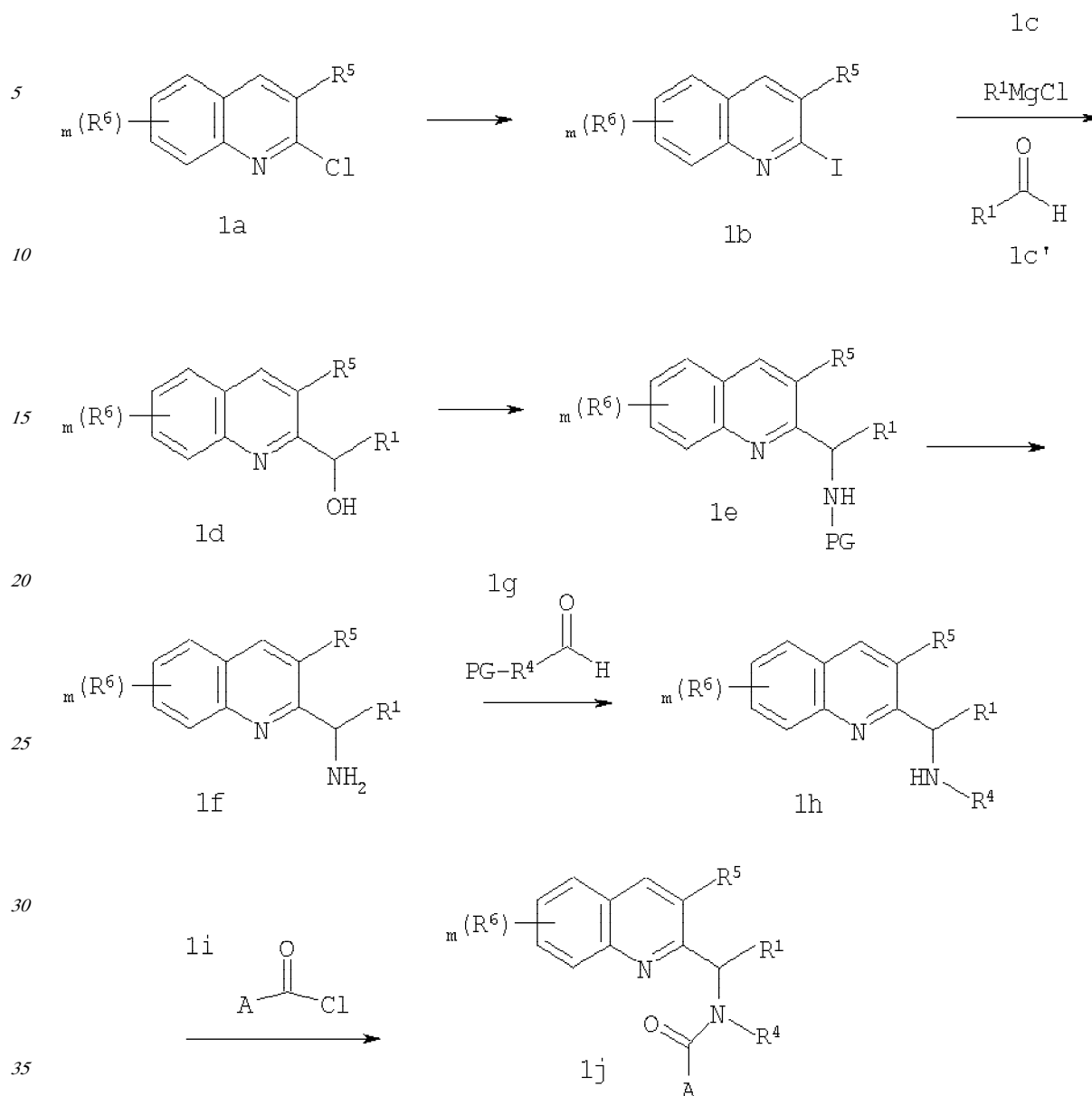
Кроме того, как должно быть очевидно специалистам в данной области техники, для защиты некоторых функциональных групп от вступления в нежелательные
10 реакции могут потребоваться обычные защитные группы. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для введения защитных групп и отщепления защитных групп от конкретных функциональных групп хорошо известны в данной области техники.

В частности, многочисленные защитные группы описаны в публикации T.W.Greene
15 and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 и в цитированных в ней публикациях.

Соединения по настоящему изобретению можно лучше описать с помощью приведенной ниже схемы синтеза, которая иллюстрирует методики синтеза
20 соединений. Если не указано иное, то реагенты, используемые в приведенных ниже примерах, имеются в продаже и могут быть приобретены у таких поставщиков, как Sigma-Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, WI, USA).

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать по приведенной
25 ниже схеме 1.

Схема 1



R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , m и A являются такими, как определено выше. Все PG независимо означают защитную группу аминогруппы, такую как фталамидная группа.

В частности, по схеме 1 соответствующим образом замещенное производное хлорхинолина, 1a, объединяют с избытком йодида натрия, обычно составляющим примерно от 2 до 20 эквивалентов, а предпочтительно - примерно 10 эквивалентов, в подходящем инертном растворителе, таком как метилэтилкетон, ацетон и т.п. Затем прибавляют избыток йодистоводородной кислоты. В одном варианте осуществления полученную смесь сначала нагревают при повышенной температуре, составляющей от примерно 50 до примерно 80°C, а предпочтительно - кипятят с обратным холодильником в течение периода времени, составляющего примерно от 2 до 12 часов, а затем выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение периода времени, составляющего примерно от 12 до 24 часов. После того, как реакция в основном завершена, полученное производное йодхинолина 1b можно выделить и необязательно очистить по обычным методикам, таким как осаждение, фильтрование, выпаривание, кристаллизация, хроматография и т.п. Альтернативно, соединение 1b

можно использовать непосредственно на следующей стадии без очистки и/или выделения.

Затем производное йодхинолина 1b при перемешивании растворяют в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т.п., поддерживая температуру раствора в диапазоне от примерно -50 до примерно -80°C. При этой температуре перемешивание продолжают в течение примерно от 0,1 до 1 часа, а затем к раствору прибавляют избыток, например, 3 эквивалента магнийорганического хлорида, соединения 1c. Прибавление соединения 1c проводят в течение длительного периода времени, такого как 1 час. Затем к реакционной смеси прибавляют альдегид, соединения 1c', в избытке при расчете на магнийорганический хлорид и полученной смеси дают нагреваться до комнатной температуры в течение примерно 1 часа. Полученный спирт 1d можно выделить по обычным методикам, таким как осаждение, фильтрование, выпаривание, кристаллизация, хроматография и т.п. Альтернативно, соединение 1d можно использовать непосредственно на следующей стадии без очистки и/или выделения.

Содержащий защитную группу амин 1e получают по реакции спирта 1d с избытком, например, примерно 3 эквивалентами соединения, образующего защитную группу аминогруппы, такого как фталимид. Затем к реакционной смеси прибавляют избыток трифенилфосфина и диизопропилдиазодикарбоксилата (ДИАД), поддерживая температуру реакционной смеси в диапазоне от примерно -20 до примерно -10°C. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и реакцию продолжают, пока она в основном не завершится, обычно в течение от 2 до 24 часов. Затем полученный содержащий защитную группу амин 1e выделяют и необязательно очищают по обычным методикам, таким как осаждение, фильтрование, выпаривание, кристаллизация, хроматография и т.п. Альтернативно, соединение 1e можно использовать непосредственно на следующей стадии без очистки и/или выделения.

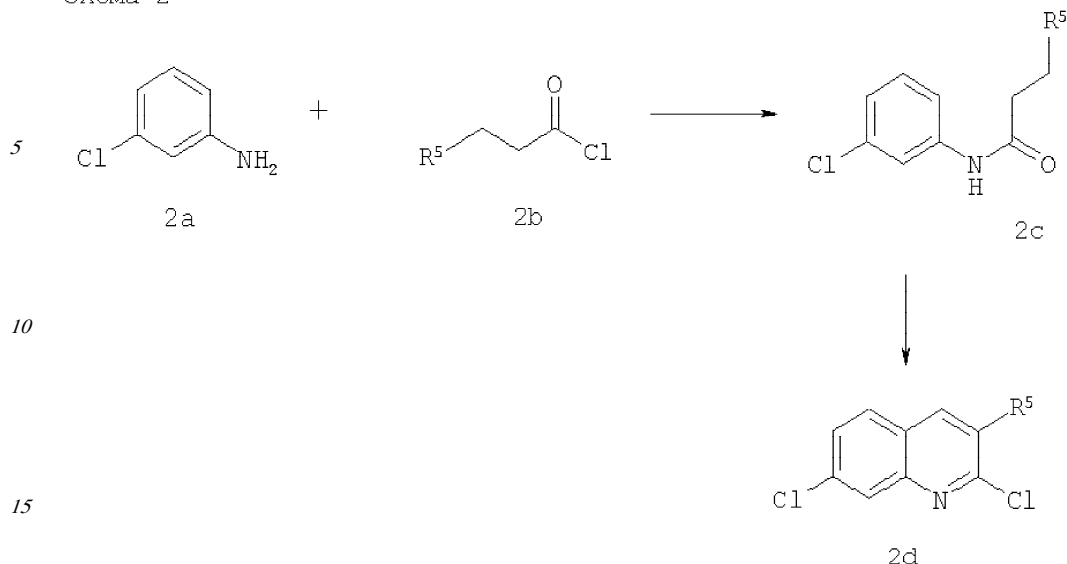
Затем защитную группу удаляют по обычным методикам и получают амин 1f, который затем выделяют и необязательно очищают по обычным методикам, таким как осаждение, фильтрование, выпаривание, кристаллизация, хроматография и т.п. Альтернативно, соединение 1f можно использовать непосредственно на следующей стадии без очистки и/или выделения.

Амин 1f при обычных условиях восстановительного аминирования вводят в реакцию с альдегидом 1g и получают замещенный амин 1h, который затем выделяют и необязательно очищают по обычным методикам, таким как осаждение, фильтрование, выпаривание, кристаллизация, хроматография и т.п. Альтернативно, соединение 1h можно использовать непосредственно на следующей стадии без очистки и/или выделения.

Затем замещенный амин 1h при обычных условиях амидирования вводят в реакцию с ацилхлоридом 1i. Любые защитные группы, оставшиеся в полученном продукте 1j, можно удалить по обычным методикам и продукт можно выделить и очистить по обычным методикам, таким как осаждение, фильтрование, выпаривание, кристаллизация, хроматография и т.п.

Хинолин 1a или имеется в продаже или его можно получить из соответствующего замещенного анилина, как это показано на представленной ниже схеме 2, на которой, только для иллюстративных целей, m равно 1 и R⁶ означает хлор.

Схема 2



R^5 и R^6 являются такими, как определено выше.

В частности, по схеме 2 имеющийся в продаже анилин, соединение 2a, при обычных условиях амидируют с использованием небольшого избытка (~10%) 3-замещенного пропионилхлорида 2b и получают амид 2c, который можно выделить и очистить по обычным методикам, таким как осаждение, фильтрование, выпаривание, кристаллизация, хроматография и т.п. Затем избыток окситрихлорида фосфора и от 1 до 2 эквивалентов диметилформамида (ДМФ) перемешивают обычно в течение 25 примерно 1 часа, поддерживая температуру реакционной смеси в диапазоне от примерно -20 до примерно -10°C. После этого при перемешивании прибавляют амид 2c и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры, а затем ее нагревают до температуры, составляющей от примерно 60 до примерно 90°C, и реакцию продолжают, пока она в основном не завершится, обычно в течение от 2 до 24 часов.

Затем полученный содержащий защитную группу хинолин 2d выделяют и необязательно очищают по обычным методикам, таким как осаждение, фильтрование, выпаривание, кристаллизация, хроматография и т.п. Альтернативно, 35 соединение 2d можно использовать непосредственно на следующей стадии без очистки и/или выделения.

Фармацевтические композиции

При использовании в качестве лекарственных средств соединения по настоящему изобретению обычно вводят в виде фармацевтических композиций. Эти соединения 40 вводят различными путями, включая пероральный, парентеральный, чрескожный, местный, ректальный и назальный. Эти соединения эффективны и в виде композиций для инъекций, и в виде пероральных композиций. Такие композиции получают способами, хорошо известными в области фармацевтики, и они включают, по 45 меньшей мере, одно активное соединение.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или большее количество указанных выше соединений по настоящему изобретению совместно с фармацевтически 50 приемлемыми носителями. При изготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с инертным наполнителем, разбавляют инертным наполнителем или включают в такой носитель, который может представлять собой капсулу, пакет, бумажный или другой контейнер. Используемый

инертный наполнитель обычно является инертным наполнителем, пригодным для введения людям или другим млекопитающим. Если инертный наполнитель выступает в качестве разбавителя, то он может быть твердым, полужидким или жидким веществом, которое выступает в качестве растворителя, носителя или среды для активного соединения. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, пакетов, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, капсул из мягкого и твердого желатина, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций и порошков в стерильной упаковке.

При изготовлении композиции может потребоваться размолоть активное соединение до объединения с другими ингредиентами с получением частиц необходимого размера. Если активное соединение является в основном нерастворимым, то его обычно размалывают с получением частиц размером менее 200 меш. Если активное соединение хорошо растворимо в воде, то размер частиц обычно регулируют путем размолла, так чтобы получить в основном равномерное распределение в композиции частиц размером, например, примерно 40 меш.

Некоторые примеры подходящих инертных наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, камедь акации, фосфат кальция, альгинаты, трагакантовую камедь, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, патоку и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно включать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло, смачивающие вещества, эмульгирующие и суспендирующие вещества, консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты, подсластители и вкусовые вещества. Путем использования методик, известных в данной области техники, композиции по настоящему изобретению можно приготовить так, чтобы после введения пациенту обеспечить быстрое, замедленное или отложенное высвобождение активного ингредиента.

Количество активного ингредиента, т.е. соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции и в ее разовой дозировочной форме можно менять или регулировать в широких пределах в зависимости от конкретного случая применения, активности конкретного соединения и необходимой концентрации.

Композиции предпочтительно готовят в разовой дозировочной форме, так что каждая дозировка составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, обычно - от примерно 5 до примерно 100 мг, иногда - от примерно 10 до примерно 30 мг активного ингредиента. Термин "разовые дозировочные формы" означает отдельные единицы продукта, пригодные для использования в качестве однократных доз для человека и других млекопитающих, так что каждая единица продукта содержит заранее заданное количество активного вещества, предположительно приводящее к необходимому терапевтическому эффекту, совместно с подходящим фармацевтически инертным наполнителем. Указанное выше соединение по настоящему изобретению предпочтительно использовать в количестве, составляющем не более примерно 20% масс. от фармацевтической композиции, более предпочтительно - не более примерно 15% масс., так чтобы остальное вещество представляло собой фармацевтически инертный носитель (носители).

Активное соединение является эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически или терапевтически эффективном количестве. Однако

следует понимать, что фактическое количество вводимого соединения будет определять врач с учетом конкретных обстоятельств, включая то, какое патологическое состояние подвергается лечению, тяжесть подвергающегося лечению патологического состояния, выбранный путь введения, то, какое соединение вводится, 5 возраст, массу тела и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов, наблюдающихся у пациента и т.п.

В случае применения для лечения или борьбы с раком у теплокровных животных соединения или содержащие их фармацевтические композиции будут вводить любым 10 подходящим путем, таким как пероральный, местный, чрескожный и/или парентеральный, в такой дозировке, чтобы поддерживать концентрацию или содержание активного компонента в крови животного, подвергающегося лечению, которая будет терапевтически эффективной. Обычно такое терапевтически эффективное количество введенного активного компонента (т.е. эффективная доза) 15 будет находиться в диапазоне от примерно 5 мкг до примерно 50 мг на килограмм массы тела, более предпочтительно - от примерно 1,0 до примерно 50 мг/(кг массы тела)/сутки.

Для приготовления твердой композиции, такой как таблетки, основной активный 20 ингредиент смешивают с фармацевтическим инертным наполнителем с получением твердой предварительно приготовленной композиции, содержащей однородную смесь, включающую соединение по настоящему изобретению. То, что эти предварительно приготовленные композиции являются однородными, означает, что активный ингредиент равномерно диспергирован в композиции, так что эту 25 композицию можно просто разделить на столь же эффективные разовые дозировочные формы, такие как таблетки, пилюли или капсулы. Затем эту предварительно приготовленную твердую композицию разделяют на разовые дозировочные формы описанных выше типов, содержащие, например, от примерно 0,1 до примерно 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению. 30

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению можно снабдить покрытием или иным образом обработать с получением дозировочной формы, обладающей тем преимуществом, что она обеспечивает пролонгированное действие. Например, 35 таблетка или пилюля может содержать внутренний и наружный дозировочный компонент, причем последний образует оболочку на первом. Эти два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который препятствует распаду в желудке и обеспечивает прохождение внутреннего компонента в неизменном виде в двенадцатиперстную кишку или его отложенное высвобождение. Для таких 40 энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы включают целый ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетилцеллюлоза.

Жидкие формы, в которые новые композиции по настоящему изобретению можно включать для перорального введения или введения путем инъекций, включают водные 45 растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как кукурузное масло, хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические растворы.

Композиции для ингаляции или вдывания включают растворы и суспензии в 50 фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые инертные наполнители, описанные выше. Для

обеспечения местного или системного воздействия композиции предпочтительно вводить пероральным или назальным респираторным путем. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть присоединено к закрывающей лицевой маске или дыхательному аппарату периодического действия с положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно - перорально или назально, с помощью устройств, которые подходящим образом выделяют композицию.

Описанные ниже примеры приготовления иллюстрируют типичные фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

Пример приготовления 1

Готовят капсулы из твердого желатина, содержащие следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	30,0
Крахмал	305,0
Стеарат магния	5,0

Указанные ингредиенты перемешивают и по 340 мг помещают в капсулы из твердого желатина.

Пример приготовления 2

Готовят композицию для таблеток, содержащую следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	25,0
Микrokристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Компоненты перемешивают и прессуют в таблетки массой 240 мг каждая.

Пример приготовления 3

Готовят сухую порошкообразную композицию для ингаляции, содержащую следующие компоненты:

Ингредиент	% масс.
Активный ингредиент	5
Лактоза	95

Активный ингредиент смешивают с лактозой, и смесь помещают в ингалятор, в котором используется сухой порошок.

Пример приготовления 4

Таблетки, содержащие по 30 мг активного ингредиента, готовят следующим образом:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	30,0 мг
Крахмал	45,0 мг
Микrokристаллическая целлюлоза	35,0 мг
Поливинилпирролидон (в виде 10% раствора в стерильной воде)	4,0 мг
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг

Тальк	1,0 мг
Всего	120 мг

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито 20 меш США и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона перемешивают с полученным порошком, и затем смесь пропускают через сито 16 меш США. Полученные таким образом гранулы сушат при температуре от 50 до 60°C, и затем пропускают через сито 16 меш США. Затем к гранулам прибавляют натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш США, и после перемешивания смесь прессуют на таблетующей машине, и получают таблетки массой 120 мг каждая.

Пример приготовления 5

Капсулы, содержащие по 40 мг лекарственного средства каждая, готовят следующим образом:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	40,0 мг
Крахмал	109,0 мг
Стеарат магния	1,0 мг
Всего	150,0

Активный ингредиент, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш США и порциями по 150 мг помещают в капсулы из твердого желатина.

Пример приготовления 6

Суппозитории, содержащие по 25 мг активного ингредиента, готовят следующим образом:

Ингредиент	Содержание
Активный ингредиент	25 мг
Глицериды насыщенных жирных кислот	до 2000 мг

Активный ингредиент пропускают через сито 60 меш США и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с использованием минимально необходимого нагрева. Затем смесь выливают в форму для суппозитория номинальной вместимостью 2,0 г и ей дают охладиться.

Пример приготовления 7

Суспензию, содержащую по 50 мг лекарственного средства в расчете на дозу объемом 5 мл, готовят следующим образом:

Ингредиент	Содержание
Активный ингредиент	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (11%) и	
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50,0 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0
Ароматизатор и краситель	q.v.
Очищенная вода до	5,0 мл

Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито 10 меш США и затем смешивают с предварительно приготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. К этой смеси при перемешивании прибавляют бензоат

натрия, ароматизатор и краситель, разведенные в небольшом количестве воды. Затем прибавляют количество воды, достаточное для доведения до необходимого объема.

Пример приготовления 8

5	Ингредиент	Количество (мг/капсула)
	Активный ингредиент	15,0 мг
	Крахмал	407,0 мг
	Стеарат магния	3,0 мг
	Всего	425,0 мг

10

Активный ингредиент, крахмал и стеарат магния перемешивают, пропускают через сито 20 меш США и порциями по 425,0 мг помещают в капсулы из твердого желатина.

Пример приготовления 9

Композицию для подкожного введения можно приготовить следующим образом:

15

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	5,0 мг
Кукурузное масло	1,0 мл

20

Пример приготовления 10

Композицию для местного нанесения можно приготовить следующим образом:

25

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	1-10 г
Эмульгирующий воск	30 г
Жидкий парафин	20 г
Мягкий белый парафин	до 100 г

30

Мягкий белый парафин нагревают до плавления. Прибавляют жидкий парафин и эмульгирующий воск и перемешивают до растворения. Прибавляют активный ингредиент и перемешивание продолжают, пока не произойдет диспергирование. Затем смесь охлаждают, пока она не затвердеет.

Пример приготовления 11

Композицию для внутривенного введения можно приготовить следующим образом:

35

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	250 мг
Изотонический солевой раствор	1000 мл

40

В другой предпочтительной лекарственной форме, используемой в способах по настоящему изобретению, применяются устройства чрескожной доставки ("пластыри"). Такие пластыри чрескожного введения можно использовать для непрерывного или периодического введения соединений по настоящему изобретению в регулируемых количествах. Устройство и применение пластырей чрескожного введения для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США US 5023252, который включен здесь в качестве ссылки. Такие пластыри можно изготовить для непрерывной, периодической или выполняемой по требованию доставки фармацевтических средств.

45

50

Часто желательно или необходимо прямо или косвенно ввести фармацевтическую композицию в головной мозг. Методики прямого введения обычно включают установку доставляющего лекарственный препарат катетера в желудочковую систему, чтобы обойти гемоянцсфалический барьер. Одна такая имплантируемая система доставки, используемая для введения биологически активных веществ в конкретную

анатомическую область организма, описана в патенте США US 5011472, который включен здесь в качестве ссылки.

Косвенные методики, которые в общем случае являются предпочтительными, обычно включают приготовление композиций, скрывающих лекарственное вещество путем превращения гидрофильных лекарственных веществ в растворимые в липидах лекарственные вещества. Скрыть лекарственное вещество обычно можно путем блокирования гидроксильных, карбонильных, сульфатных и первичных аминных групп, содержащихся в лекарственном веществе, чтобы сделать лекарственное вещество лучше растворимым в липидах и пригодным для переноса через гемоянцсфаличсский барьер. Альтернативно, доставку гидрофильных лекарственных веществ можно улучшить путем внутриагтериального вливания гипертонических растворов, которые могут временно открыть гемоянцсфаличсский барьер.

Другие композиции, пригодные для применения в настоящем изобретении, описаны в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

Дозировка и введение

Как отмечено выше, соединения, описанные в настоящем изобретении, пригодны для использования в различных системах доставки, описанных выше. Кроме того, для увеличения периода полувыведения вводимого соединения из сыворотки *in vivo* соединения можно капсулировать, вводить внутрь липосом или использовать другие обычные методики, которые увеличивают период полувыведения соединений из сыворотки. Имеется множество методик приготовления липосом, описанных, например, в выданных Szoka et al., патентах США US 4235871, 4501728 и 4837028, которые включены здесь в качестве ссылки.

Соединения по настоящему изобретению применимы для ингибирования активности кинезина KSP. В одном варианте осуществления нарушением, опосредуемым, по меньшей мере, частично, с помощью KSP является пролиферативное клеточное нарушение. Термин "пролиферативное клеточное нарушение" означает заболевания, включая, например, рак, опухоль, гиперплазию, рестеноз, гипертрофию сердца, иммунное нарушение и воспаление. Настоящее изобретение относится к способам лечения человека или животного, нуждающегося в таком лечении, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I-III, по отдельности или в комбинации с другими противораковыми средствами.

Соединения по настоящему изобретению применимы для подавления роста раковых клеток *in vitro* или *in vivo*. Термин "рак" означает раковые заболевания, включающие, например, рак легких и бронхов; предстательной железы; молочной железы; поджелудочной железы; ободочной и прямой кишки; щитовидной железы; желудка; печени и внутрипеченочных желчных протоков; почек и почечной лоханки; мочевого пузыря; матки; шейки матки; яичников; множественную миелому; рак пищевода; острый миелогенный лейкоз; хронический миелогенный лейкоз; лимфолейкоз; миелолейкоз; рак головного мозга; полости рта и глотки; гортани; тонкой кишки; неходжкинскую лимфому; меланому и ворсинчатую аденому ободочной кишки.

Рак также включает опухоли и новообразования, выбранные из группы, включающей карциномы, аденокарциномы и саркомы.

Кроме того, тип рака может быть выбран из группы, включающей растущие твердые опухоли/злокачественные новообразования, миксоидную и круглоклеточную

карциному, локальные запущенные опухоли, карциному мягких тканей человека, метастазы рака, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному пищевода, карциному полости рта, Т-клеточную лимфому кожи, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, рак коры надпочечников, продуцирующие адренокортикотропный гормон опухоли, разные типы немелкоклеточного рака, рак молочной железы, разные типы рака желудочно-кишечного тракта, разные типы рака мочевых путей, злокачественные новообразования половых путей женщины, злокачественные новообразования половых путей мужчины, рак почек, рак головного мозга, разные типы рака костей, разные типы рака кожи, рак щитовидной железы, ретинобластому, нейробластому, перитонеальный выпот, злокачественный плевральный выпот, мезотелиому, опухоли Вильмса, рак желчного пузыря, трофобластические новообразования, гемангиоперицитому и саркому Капоши.

Соединение или композицию по настоящему изобретению можно вводить млекопитающему подходящим путем, таким как пероральный, внутривенный, парентеральный, чрескожный, местный, ректальный или назальный.

Млекопитающие включают, например, людей и других приматов, домашних животных-спутников, таких как собаки и кошки, лабораторных животных, таких как крысы, мыши и кролики, и сельскохозяйственных животных, таких как лошади, свиньи, овцы и крупный рогатый скот.

Опухоли, или новообразования, представляют собой растущие клетки тканей, рост которых является неконтролируемым и прогрессирующим. Некоторые из таких новообразований являются доброкачественными, а другие называют "злокачественными" и они могут привести к гибели организма. Злокачественные новообразования, или "рак", отличаются от доброкачественных новообразований тем, что, в дополнение к агрессивной пролиферации клеток, они могут проникать в окружающие ткани и метастазировать. Кроме того, злокачественные новообразования характеризуются тем, что для них проявляется более значительное уменьшение дифференциации (более значительная "дифференциация") и организации друг по отношению к другу и к окружающим тканям. Эта характеристика называется "анаплазией".

Соединения, имеющие желательную биологическую активность, можно модифицировать так, как это требуется для придания необходимых характеристик, таких как улучшенные фармакологические характеристики (например, стабильность *in vivo*, биологическую доступность), или способность обнаруживаться при диагностических исследованиях. Стабильность можно оценить по различным методикам, таким как измерение периода полураспада соединений во время инкубации с пептидазами или плазмой или сывороткой человека.

Для диагностических целей в соединения можно включить самые различные метки, которые могут, прямо или косвенно, обеспечить получение обнаруживаемого сигнала. Таким образом, соединения и/или композиции по настоящему изобретению при сохранении биологической активности можно модифицировать различными путями в соответствии с назначением. Кроме того, в них можно ввести различные реакционноспособные центры для связи с частицами, твердыми субстратами, макромолекулами и т.п.

Меченые соединения можно использовать для различных целей *in vivo* или *in vitro*. Можно использовать самые разные метки, такие как радионуклиды (например, гамма-излучающие радиоизотопы, такие как технеций-99 или индий-111), флуоресцентные вещества (например, флуоресцеин), ферменты, субстраты ферментов,

кофакторы ферментов, ингибиторы ферментов, биолюминесцентные соединения и т.п. Специалисты с общей подготовкой в данной области техники должны знать другие метки, подходящие для связывания с комплексами, или должны быть способны провести соответствующие стандартные эксперименты. Присоединение этих меток
 5 проводят по стандартным методикам, известным специалистам с общей подготовкой в данной области техники.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению пригодны для применения в различных системах доставки лекарственных средств. Композиции,
 10 подходящие для применения в настоящем изобретении, приведены в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed. (1985).

Количество, вводимое пациенту, меняется в зависимости от того, что именно вводится, цели введения, такой как профилактика или лечение, состояния пациента,
 15 способа введения и т.п. При использовании для лечения композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного устранения прогрессирования или симптомов заболевания и его осложнений. Достаточное для этой цели количество определяется, как
 20 "терапевтически эффективная доза". Количества, эффективные для такого применения, зависят от подвергающегося лечению патологического состояния, а также от решения лечащего врача, зависящего от таких факторов, как тяжести заболевания, нарушения или патологического состояния, возраста, массы и общего состояния пациента и т.п.

Соединения, вводимые пациенту, обычно находятся в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции можно стерилизовать с помощью обычных методик стерилизации или можно подвергнуть стерильному фильтрованию. Полученные водные растворы можно упаковать для применения в неизменном виде
 30 или можно лиофилизировать и перед введением объединить лиофилизированный препарат со стерильным водным носителем. Значение pH соединения препаратов обычно составляет примерно от 3 до 11, более предпочтительно - примерно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно - примерно от 7 до 8. Следует понимать, что некоторые из указанных инертных носителей, носителей или стабилизаторов приведут к
 35 образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединений и/или композиций по настоящему изобретению меняется, например, в соответствии с конкретным случаем применения, для которого изготовлен препарат, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и
 40 решения лечащего врача. Например, для перорального введения доза обычно находится в диапазоне от примерно 5 мкг до примерно 50 мг/(кг массы тела) в сутки, предпочтительно - от примерно 1 мг до примерно 10 мг/(кг массы тела) в сутки. В качестве альтернативы для внутривенного введения доза обычно находится в диапазоне от примерно 5 мкг до примерно 50 мг/(кг массы тела), предпочтительно -
 45 от примерно 500 мкг до примерно 5000 мкг/(кг массы тела). Альтернативные пути введения включают, но не ограничиваются только ими, назальный, чрескожный, ингаляционный, подкожный и внутримышечный. Эффективную дозу можно определить путем экстраполяции по зависимостям доза - реакция, полученным при
 50 исследованиях *in vitro* или на подопытных животных.

Обычно соединения и/или композиции по настоящему изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве по любому из приемлемых путей введения средств, которые применяют в аналогичных целях. Токсичность и терапевтическую

эффективность таких соединений можно определить с помощью стандартных фармацевтических методик на культурах клеток или подопытных животных, предназначенных, например, для определения значений LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции) и ED_{50} (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции).

Отношение доз, приводящих к токсическому и терапевтическому эффектам, является терапевтическим индексом и его можно представить в виде отношения LD_{50}/ED_{50} .

Соединения, которые обладают большим значением терапевтического индекса, являются предпочтительными.

Данные, полученные при исследованиях на культурах клеток или подопытных животных, можно использовать для установления дозировочного диапазона, предназначенного для людей. Дозы таких соединений предпочтительно находятся в диапазоне концентраций в кровотоке, которые включают ED_{50} при низкой токсичности или ее отсутствии. Доза может меняться в широком диапазоне в зависимости от используемой дозировочной формы и пути введения. Для любого соединения и/или композиции, используемых в способе по изобретению терапевтически эффективную дозу можно первоначально определить путем исследований на культурах клеток. Дозу можно первоначально определить путем исследований на подопытных животных для установления диапазона концентраций в плазме, которых включает IC_{50} (концентрация исследуемого соединения, при которой обеспечивается половина максимальной активности), определенное на культурах клеток, такую информацию можно использовать для более точного определения доз, применимых для людей. Концентрации в плазме можно измерить, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Приведенные ниже синтетические и биологические примеры представлены для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует рассматривать в качестве каким-либо образом ограничивающих объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Приведенные в представленных ниже примерах соединения по настоящему изобретению синтезированы по описанным в них методикам или по другим методикам, которые хорошо известны в данной области техники.

Соединения и/или промежуточные продукты охарактеризованы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и использованием хроматографической системы Waters Millenium с модулем разделения 2690 (Milford, MA). Используются аналитические колонки с обращенной фазой Alltima C-18, 4,6×250 мм, выпускающиеся компанией Alltech (Deerfield, IL). Применяют элюирование в градиентном режиме обычно с переходом от смеси 5% ацетонитрил/95% вода к 100% ацетонитрилу в течение 40 минут. Все растворители содержат 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФК). Соединения детектируют по поглощению в ультрафиолетовой (УФ) области спектра при длине волны, равной 220 или 254 нм. Для ВЭЖХ используют растворители, выпускающиеся компаниями Burdick and Jackson (Muskegan, MI) или Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). В некоторых случаях чистоту определяют с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием стеклянных или пластмассовых пластин, покрытых силикагелем, таких как, например, гибкие пластины Baker-Flex SilicaGel 1B2-F. Результаты, полученные с помощью ТСХ, без труда видны при использовании ультрафиолетового излучения или хорошо известного окрашивания парами йода или различных других методик окрашивания.

Масс-спектрометрический анализ проводят с использованием двух приборов ЖХМС: системы Waters (ВЭЖХ Alliance HT и масс-спектрометр Micromass ZQ; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; система растворителей: 5-95% (или 35-95%, или 65-95%, или 95-95%) ацетонитрил/вода с прибавлением 0,05% ТФК; скорость потока 0,8 мл/мин; диапазон молекулярных масс 500-1500; напряжение развертки 20 В; температура колонки 40°C) или системы Hewlett Packard (ВЭЖХ Series 1100; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; система растворителей: 1-95% ацетонитрил/вода с прибавлением 0,05% ТФК; скорость потока 0,4 мл/мин; диапазон молекулярных масс 150-850; напряжение развертки 50 В; температура колонки 30°C). Все приведенные массы являются массами протонированных исходных ионов.

Анализ с помощью ЖХМС проводят с использованием прибора Hewlett Packard (газовый хроматограф HP6890 Series с масс-селективным детектором 5973; инжестируемый объем: 1 мкл; начальная температура колонки: 50°C; конечная температура колонки: 250°C; время выхода на рабочий режим: 20 мин; скорость потока газа: 1 мл/мин; колонка: 5% фенилметилсилоксан, модель №HP 190915-443, размеры: 30,0 м × 25 м × 0,25 м).

Анализ с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для некоторых соединений проводят с использованием прибора ЯМР Varian 300 МГц (Palo Alto, CA). Спектральным стандартом является тетраметилсилан или растворитель с известным химическим сдвигом. Образцы некоторых соединений исследуют при повышенных температурах (например, 75°C) для увеличения растворимости образца.

Чистоту некоторых соединений по изобретению определяют с помощью элементного анализа (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Температуры плавления определяют с помощью прибора Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

Препаративные разделения проводят с использованием хроматографической системы Flash 40 и KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) или с помощью флэш-хроматографии на колонке с применением силикагеля (230-400 меш) в качестве насадочного материала или с помощью ВЭЖХ с использованием колонки с обращенной фазой C-18. Типичными растворителями, использованными для системы Flash 40 Biotage и флэш-хроматографии на колонке, являются дихлорметан, метанол, этилацетат, гексан, ацетон, водный раствор гидроксиламина и триэтиламин. Типичными растворителями, использованными для ВЭЖХ с обращенной фазой, являлись смеси ацетонитрила с водой переменной концентрации с прибавлением 0,1% трифторуксусной кислоты.

Если не указано иное, то все значения температуры приведены в градусах Цельсия. Кроме того, в этих примерах и в остальной части описания аббревиатуры имеют приведенные ниже значения:

мкг = микрограммы

мкл = микролитр

мкМ = концентрация в микромолях

ДХМ = дихлорметан

ДИАД = диизопропилдiazодикарбоксилат

ДИЭА = диизопропилэтиламин

ДМАП = 4-диметиламинопиридин

ДМФ = диметилформамид

ДМСО = диметилсульфоксид

экв. = эквивалент

г = грамм

ч = час

ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография

кг = килограмм

л = литр

М = концентрация в молях

мг = миллиграмм

мин = минута

мл = миллилитр

мМ = концентрация в миллимолях

н. = нормальная концентрация

нм = нанометр

ПТФЭ = тефлон, политетрафторэтилен

КТ = комнатная температура

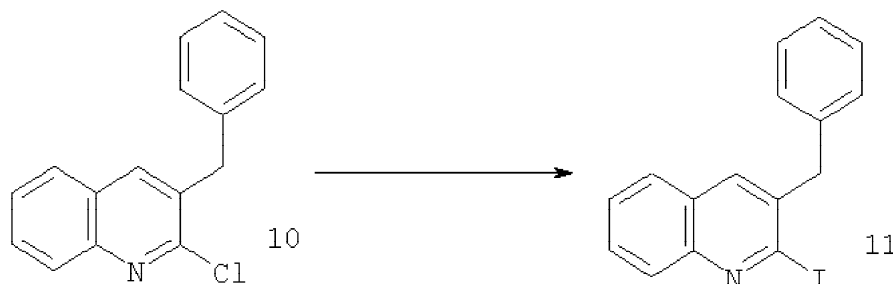
ТГФ = тетрагидрофуран

Пример 1

N-(3-Аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-

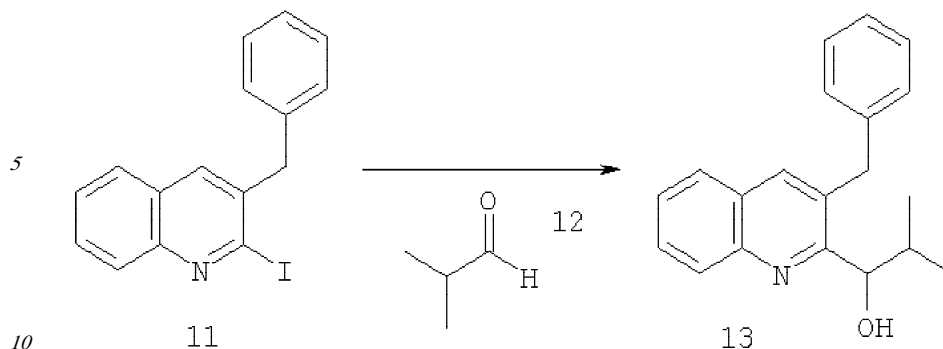
3-фтор-4-метилбензамид (соединение 1 в таблице 1)

Стадия 1. 3-Бензил-2-йодхинолин



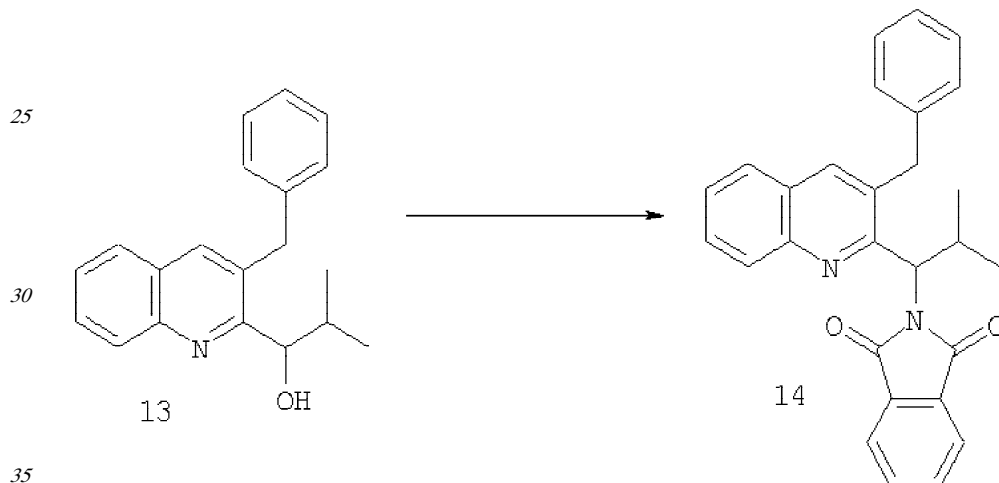
Хинолин 10 получают или по методикам, описанным в настоящем изобретении, или по обычным методикам, известным в данной области техники. К раствору хинолина 10 (1 экв., 5 г) и йодида натрия (10 экв., 29,5 г) в метилэтилкетоне (40 мл), прибавляют йодисто-водородную кислоту (избыток, 20 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при 80°C в течение 8 ч и затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривают и остаток растворяют в этилацетате. Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия, насыщенным раствором тиосульфата натрия, сушат над сульфатом магния с древесным углем, фильтруют через целит и концентрируют. Коричневое масло очищают с помощью флэш-хроматографии и получают 7,5 г искомого продукта 11 в виде зеленовато-коричневого масла, которое хранят при 0°C.

Стадия 2. 1-(3-Бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол



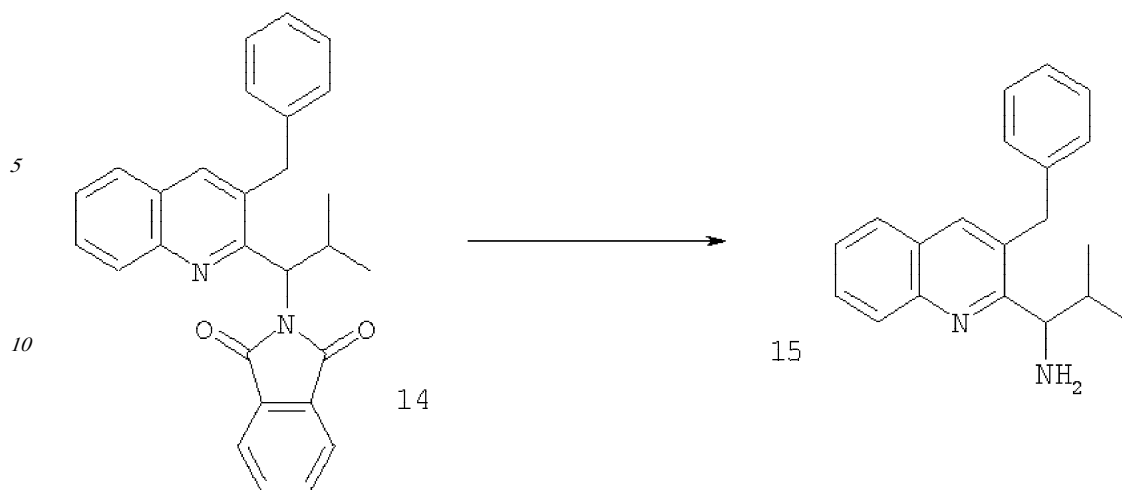
К раствору 3-бензил-2-йодхинолина 11 (1 экв., 1,45 г) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C прибавляют изопропилмагнийхлорид (3 экв., 6,3 мл). Окраска раствора в течение 1 ч переходит из зеленой в оранжевую. Прибавляют изомасляный альдегид 12 (3 экв., 1,15 мл) и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и ее перемешивают в течение еще 1 ч. Прибавляют этилацетат. Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии и получают 150 мг 1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ола 13.

Стадия 3. 2-[1-(3-Бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион



К раствору 1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ола 13 (102 мг, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (3 мл) при 0°C прибавляют фталимид (154 мг, 3 экв.), трифенилфосфин (138 мг, 1,5 экв.) и ДИАД (1,5 экв., 104 мкл). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и ее перемешивают в течение ночи. Растворитель выпаривают. Остаток растворяют в этилацетате. Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Вещество очищают с помощью флэш-хроматографии и получают 91 мг 2-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-1Н-изоиндол-1,3 (2Н)-диона 14 в виде желтого масла.

Стадия 4. 1-(3-Бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-амин



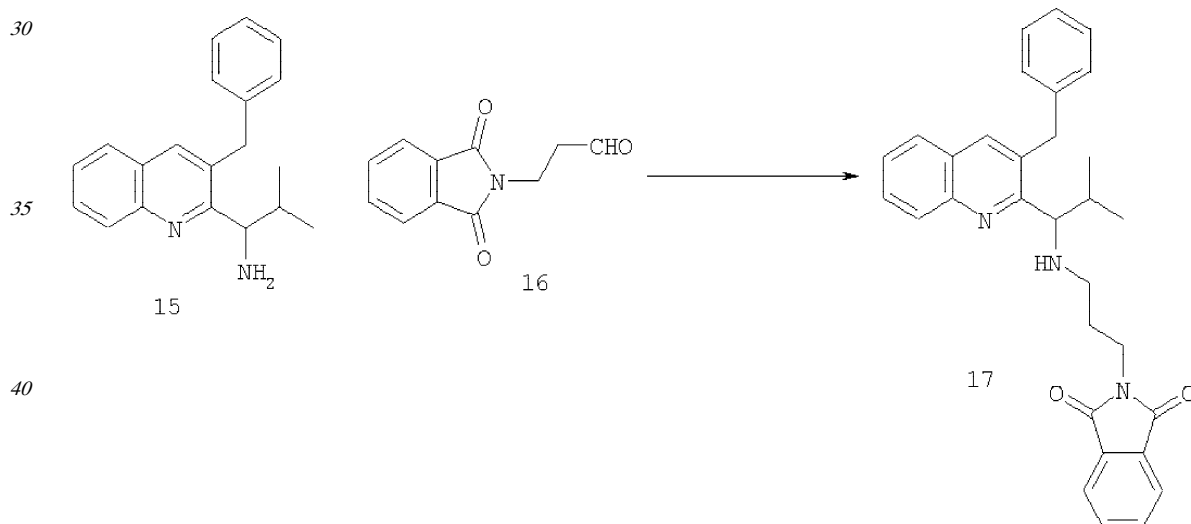
15 К раствору 1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-амина 14 (91 мг, 1 экв.) в этаноле (2 мл) прибавляют гидразин (10 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, но обнаруживается очень небольшое количество продукта. Реакционную смесь нагревают при 40°C в течение 3 ч и обнаруживают 27% исходного вещества. Прибавляют дополнительное количество гидразина (10 мкл, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение еще 0,5 ч. Осадок отфильтровывают через фильтр из ПТФЭ и промывают дополнительным количеством CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии и получают 31 мг

20

25 1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-амина 15 в виде прозрачного масла.

Стадия 5.

2-(3-([1-(3-Бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]амино)-пропил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион



45 К раствору 1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-амина 15 (31 мг, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (3 мл), прибавляют альдегид 16 (0,8 экв., 17 мг), триацетоксиборогидрид натрия и уксусную кислоту. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Прибавляют воду и затем водный слой экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют и получают 46 мг

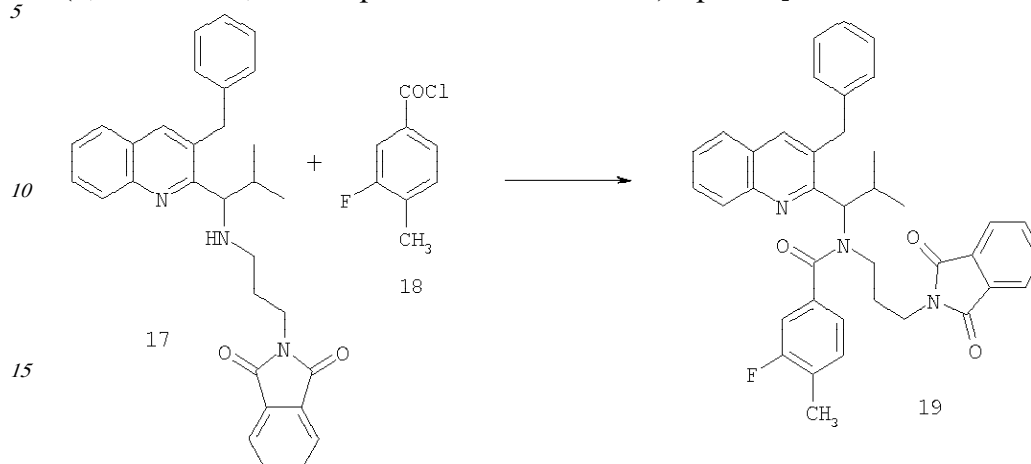
50 2-(3-([1-(3-бензилхинолин-2-ил)-

2-метилпропил]амино }пропил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона 17.

Стадия 6.

N[1-(3-Бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-фтор-N-[3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-пропил]-4-метилбензамид

5



10

15

К раствору

20

2-(3-{[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]амино }пропил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона 17 (15 мг, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (1 мл) прибавляют 3-фтор-4-метилбензоилхлорид 18 (11 мг, 2 экв.).

25

Бензоилхлорид 18 получают по обычным методикам, известным в данной области техники. Затем прибавляют триэтиламин (18 мкл, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливают путем прибавления воды. Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют и получают 19 мг

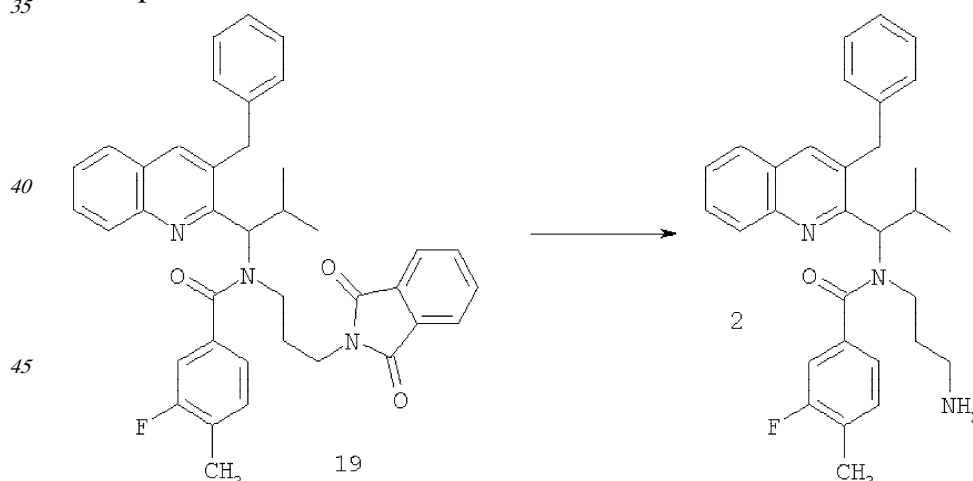
30

N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-фтор-N-[3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пропил]-4-метилбензамида 19.

Стадия 7.

N-(3-Аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-хлор-4-метилбензамид

35



40

45

К раствору

50

N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-фтор-N-[3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пропил]-4-метилбензамида 19 (19 мг, 1 экв.) в этаноле (1 мл), прибавляют гидразин (3 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь

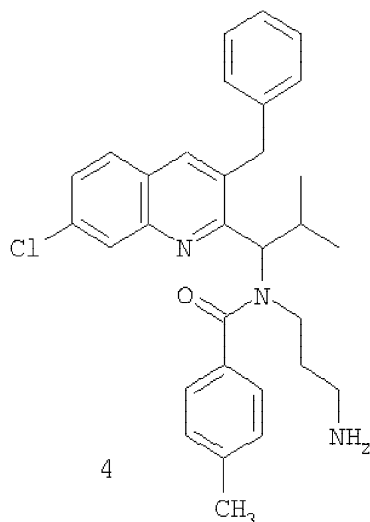
перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревают при 40°C в течение еще 1 ч. Осадок отфильтровывают через фильтр из ПТФЭ и промывают с помощью CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрируют и очищают с помощью

флэш-хроматографии и получают 2 мг

N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-фтор-4-метилбензамида 2 в виде белого твердого вещества.

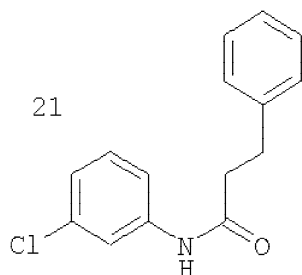
Пример 2

N-(3-Аминопропил)-N-[1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-4-метилбензамид (соединение 4 в таблице 1)



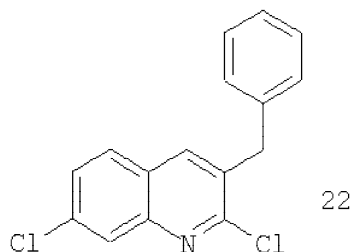
N-(3-Аминопропил)-N-[1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-4-метилбензамид 4 синтезируют по следующим стадиям и затем используют методики, аналогичные описанным на стадиях 3-7 примера 1, и на стадии 3 примера 1 в качестве исходного вещества используют 1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол вместо 1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ола.

Стадия 1. N-(3-Хлорфенил)-3-фенилпропанамида



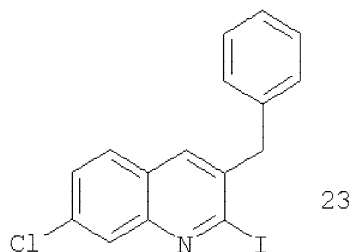
К смеси 3-хлоранилина (8,3 мл, 78,4 ммоль), ДМАП (1,0 г, 7,8 ммоль) и пиридина (6,9 мл, 86,2 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл) при 0°C прибавляют 3-фенилпропионилхлорид (12,8 мл, 86,2 ммоль). Смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в атмосфере N_2 в течение ночи. К реакционной смеси прибавляют избыток ДХМ. Органический слой промывают с помощью 1 н. HCl (3X), насыщенным раствором NaHCO_3 (3X), рассолом, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют в вакууме и получают 21,6 г N-(3-хлорфенил)-3-фенилпропанамида 21 в виде неочищенного твердого вещества персикового цвета.

Стадия 2. 3-Бензил-2,7-дихлорхинолин



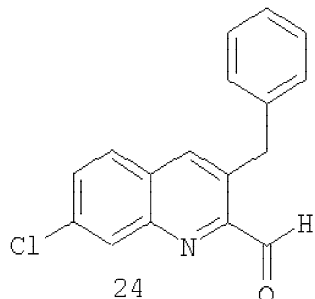
К POCl_3 (28,7 мл, 308 ммоль) при 0°C по каплям прибавляют ДМФ (4,5 мл, 57,8 ммоль). Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Прибавляют N-(3-хлорфенил)-3-фенилпропанамида (10 г, 38,5 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до температуры окружающей среды, и затем ее нагревают при 75°C в течение 18 ч. Горячую реакционную смесь выливают в 500 г льда и экстрагируют этилацетатом (3X). Объединенные органические слои промывают с помощью NaHCO_3 , рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью системы очистки ISCO с использованием этилацетата (0-100%) в гексане в качестве элюирующего растворителя и получают 8,1 г (28,1 ммоль, 73%) 3-бензил-2,7-дихлорхинолина 22 в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. 3-Бензил-7-хлор-2-йодхинолин



Смесь 3-бензил-2,7-дихлорхинолина (3,0 г, 10,4 ммоль) и йодида натрия (15,6 г, 104 ммоль) в 30 мл метилэтилкетона нагревают до 80°C . К ней прибавляют йодисто-водородную кислоту (1,13 мл, 13,2 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 1,5 ч и затем охлаждают до температуры окружающей среды. Реакцию останавливают с помощью H_2O . К реакционной смеси прибавляют избыток этилацетата и органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме и получают 3,9 г (10,3 ммоль, 99%) 3-бензил-7-хлор-2-йодхинолина 23 в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

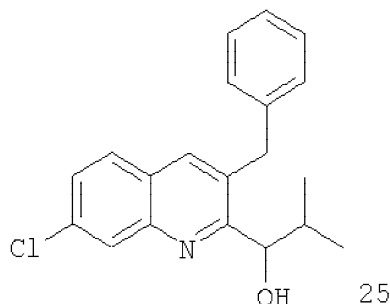
Стадия 4. 3-Бензил-7-хлорхинолин-2-карбальдегид



К раствору 3-бензил-7-хлор-2-йодхинолина (1,5 г, 3,95 ммоль) в 15 мл безводного ТГФ при -78°C прибавляют изопропилмагнийхлорид (5,93 мл, 11,85 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин прибавляют ДМФ (1,53 мл, 19,8 ммоль). Реакционной смеси дают медленно нагреться до температуры окружающей среды в

течение 2 ч. Затем реакцию останавливают насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагируют этилацетатом (3X). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют в вакууме и получают 1,23 г 3-бензил-7-хлорхинолин-2-карбальдегида 24 в виде коричневого масла.

Стадия 5. 1-(3-Бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол

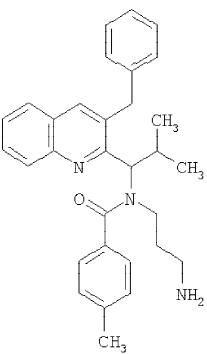
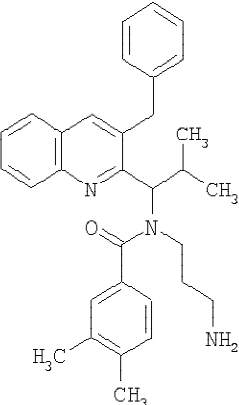
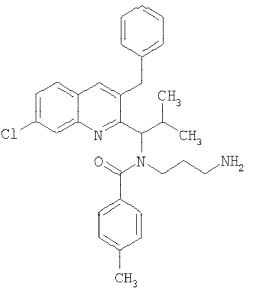
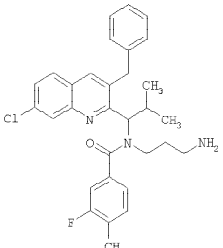


К раствору 3-бензил-7-хлорхинолин-2-карбальдегида (1,23 г, 4,4 ммоль) в безводном ДХМ (12 мл) при -78°C прибавляют изопропилмагнийхлорид (6,6 мл, 13,2 ммоль). Полученному раствору дают нагреться до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакцию останавливают насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагируют с помощью ДХМ (3X). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт вещество обрабатывают с помощью флэш-хроматографии с помощью системы очистки ISCO. Элюирование в градиентном режиме смесью гексанов с этилацетатом (0-100%) дает 1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол 25 (0,44 г, 1,3 ммоль, 30%) в виде красного масла.

Соединения, приведенные в представленной ниже таблице 2, можно получить по методикам, описанным в приведенных ниже примерах и описаниях. Исходные вещества, используемые в синтезе, известны специалисту в данной области техники и имеются в продаже или могут быть получены по известным методикам. Названия соединений образованы с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch Version 5.04 (Advanced Chemistry Development Inc.; Toronto, Ontario; www.acdlabs.com).

Таблица 2

Соединение	Структура	MH+	Название
1		484,2	N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-фтор-4-диметилбензамид

5	2		466,2	N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-4-метилбензамид
10				
15	3		480,2	N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3,4-диметилбензамид
20				
25	4		500,2	N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-4-метилбензамид
30				
35	5		518,2	N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-3-фтор-4-метилбензамид

Пример 3

Анализ для определения активности KSP

В этом примере описан типичный анализ *in vitro* для определения активности KSP *in vitro*. Используют очищенные микротрубочки, выделенные из головного мозга быка, приобретенные у компании Cytoskeleton Inc. (Denver, Colorado, USA). Моторный домен KSP человека (Eg 5, KNSL1) клонируют, экспрессируют и очищают до однородности, составляющей более 95%. Biomol Green приобретен у компании Affinity Research Products Ltd. (Matford Court, Exeter, Devon, United Kingdom). Микротрубочки и моторный белок KSP (т.е. моторный домен KSP) разводят в буфере для проведения анализа (20 мМ Tris-HCl [Tris=трис-(гидроксиметиламинометан)] (pH 7,5), 1 мМ MgCl₂, 10 мМ ДТТ (дителиотреитол) и 0,25 мг/мл БСА (бычий сывороточный альбумин)) до конечной концентрации 35 мкг/мл микротрубочек и 45 нМ KSP. Затем смесь микротрубочки/KSP предварительно инкубируют при 37°C в течение 10 мин для

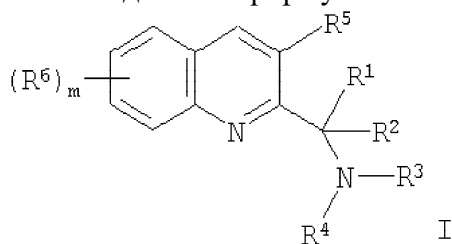
стимулирования связывания KSP с микротрубочками.

В каждую лунку планшета для исследования (384-луночного планшета), содержащую 1,25 мкл раствора ингибитора или исследуемого соединения в ДМСО (или только ДМСО в случае контрольных образцов), прибавляют 25 мкл раствора АТФ (АТФ, разведенного до концентрации, равной 300 мкМ, в буфере для проведения анализа) и 25 мкл описанного выше раствора микротрубочки/KSP. Планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч. После инкубации в каждую лунку прибавляют 65 мкл Biomol Green (краситель на основе малахитового зеленого, с помощью которого детектируется высвобождение неорганического фосфата). Планшеты инкубируют в течение еще 5-10 мин, а затем с помощью устройства для считывания планшетов Victor II определяют поглощение при длине волны 630 нм. Степень поглощения при длине волны 630 нм соответствует активности KSP в образцах. Затем с помощью нелинейного регрессионного анализа, проводимого с использованием программного обеспечения для анализа данных XLFit для Excel или Prism, выпускающегося компанией GraphPad Software Inc., значения IC_{50} для каждого ингибитора или исследуемого соединения определяют по уменьшению поглощения при длине волны 630 нм при каждой концентрации.

Предпочтительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают биологической активностью, характеризующейся измеренными в соответствии с приведенным ниже примером 3 значениями IC_{50} , равными менее 1 мкМ, предпочтительные варианты осуществления обладают биологической активностью, характеризующейся значениями, равными менее примерно 25 мкМ, особенно предпочтительные варианты осуществления обладают биологической активностью, характеризующейся значениями, равными менее примерно 1000 нМ, а наиболее предпочтительные варианты осуществления обладают биологической активностью, характеризующейся значениями, равными менее примерно 100 нМ.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



в которой

m является целым числом от 0 до 3;

R^1 выбирают из группы, включающей ациламиногруппу, эфирную карбоксильную группу и алкил с 1-5 атомами углерода, необязательно замещенный гидроксильной, и галоген;

R^2 обозначает водород или алкил с 1-5 атомами углерода;

R^3 обозначает $-C(=X)-A$, где A выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галоген, гидроксильную и нитро, и X обозначает кислород или серу;

R^4 обозначает алкилен-гетероцикл или -алкилен- NR^7R^8 , где алкилен обозначает

линейный алкилен с 1-4 атомами углерода; R^7 и R^8 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, алкил с 1-4 атомами углерода, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

R^5 выбирают из группы, включающей $L-A^1$, где A^1 выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галоген, гидроксид и нитро, и где L выбран из группы, состоящей из кислорода, $-NR^9$, где R^9 обозначает водород или алкил;

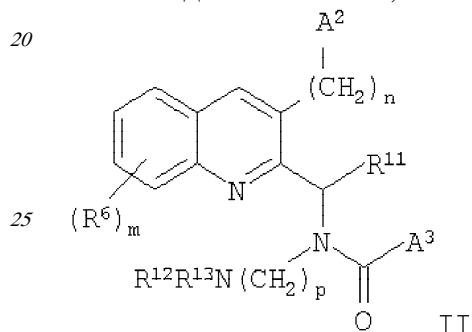
$-S(O)_q-$, где q равно 0, 1 или 2, и алкилен с 1-5 атомами углерода, необязательно замещенный гидроксидом, галогеном или ациламино; и

R^6 выбирают из группы, включающей алкил с 1-5 атомами углерода, алкенил с 2-5 атомами углерода, алкинил с 2-5 атомами углерода, $-CF_3$,

алкокси с 1-5 атомами углерода, галоген и гидроксид;

или его фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры.

2. Соединение по п.1, в котором соединение имеет формулу II



в которой

A^2 и A^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галоген, гидроксид и нитро;

все R^6 независимо выбирают из группы, включающей алкил с 1-5 атомами углерода, алкенил с 2-5 атомами углерода, алкинил с 2-5 атомами углерода, $-CF_3$, алкокси с 1-5 атомами углерода, галоген и гидроксид;

R^{11} обозначает алкил с 2-3 атомами углерода;

R^{12} и R^{13} независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил с 1-4 атомами углерода, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

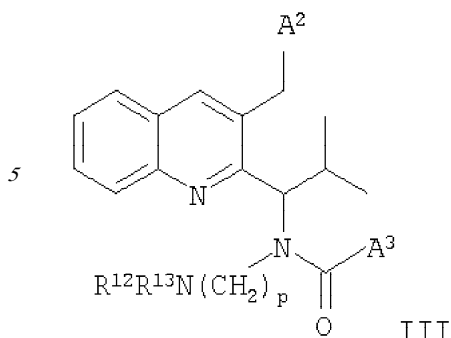
m обозначает целое число от 0 до 2;

p обозначает целое число от 1 до 3; и

r обозначает целое число от 1 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры.

3. Соединение по п.1, в котором соединение имеет формулу III



в которой

A^2 и A^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый из которых необязательно может содержать от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей алкил с 1-4

атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галоген, гидрокс и нитро;
 R^{12} и R^{13} независимо друг от друга выбирают из группы, включающей водород, алкил с 1-4 атомами углерода, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил и циклоалкилалкил; p обозначает целое число от 1 до 4; или его фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры.

4. Соединение по п.1, в котором R^1 обозначает алкил с 1-5 атомами углерода.

5. Соединение по п.1, в котором R^1 обозначает изопропил или трет-бутил.

6. Соединение по п.1, в котором R^2 обозначает водород или метил.

7. Соединение по п.1, в котором X обозначает кислород.

8. Соединение по п.1, в котором A обозначает арил.

9. Соединение по п.1, в котором A обозначает фенил или нафтил.

10. Соединение по п.1, в котором A обозначает гетероарил.

11. Соединение по п.1, в котором A выбирают из группы, включающей пиридинил, имидазолил, фуранил, пиазолил и тиазолил.

12. Соединение по п.1, в котором A обозначает циклоалкил.

13. Соединение по п.1, в котором A обозначает циклогексил.

14. Соединение по п.1, в котором A содержит от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, включающей хлор, метил, бром, фтор, нитро, $-CF_3$, метокси и трет-бутил.

15. Соединение по п.1, в котором $-C(O)-A$ выбирают из группы, включающей (2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)карбонил;

(5-метилимидазол-4-ил)карбонил;

(нафт-2-ил)карбонил;

(пиридин-3-ил)карбонил;

(пиридин-4-ил)карбонил;

3,4-дифторбензоил;

3,4-диметилбензоил;

3,5-диметилпиразол-3-илкарбонил;

2-(3-аминопропанамидо)-4-метилбензоил;

2,4-дифторбензоил;

2,6-дифторбензоил;

2-хлорбензоил;

2-хлорпиридин-3-илкарбонил;

2-хлорпиридин-5-илкарбонил;

2-фторбензоил;

2-метоксибензоил;

3,4-дихлорбензоил;
 3-хлорбензоил;
 3-фтор-4-метилбензоил;
 4-бромбензоил;
 4-хлорбензоил;
 4-гидроксibenзоил;
 4-метоксибензоил;
 4-метил-3-фторбензоил;
 4-метилбензоил;
 4-нитробензоил;
 4-трет-бутилбензоил;
 4-трифторметилбензоил;
 бензоил;
 циклогексилкарбонил;
 фуран-3-илкарбонил;
 пиридин-2-илкарбонил; и тиазол-4-илкарбонил.

16. Соединение по п.15, в котором -C(O)-A выбирают из группы, включающей
 4-метил-3-фторбензоил, 4-метилбензоил и 3,4-диметилбензоил.

17. Соединение по п.1, в котором R⁴ выбирают из группы, включающей
 3-(бензиламино)пропил;
 3-(циклобутиламино)пропил;
 3-(циклогексилметиламино)пропил;
 3-(диэтиламино)пропил;
 3-(изопропиламино)пропил;
 3-[(3-трифторметил пиридин-6-ил)амино]пропил;
 3-аминопропил;
 2-аминоэтил;
 пиперидин-3-илметил; и
 пирролидин-3-илметил.

18. Соединение по п.1, в котором R⁴ обозначает 3-аминопропил.

19. Соединение по п.1, в котором R⁵ обозначает алкилен-A¹ и A¹ обозначает арил.

20. Соединение по п.19, в котором R⁵ выбирают из группы, включающей
 бензил;
 2-метилбензил;
 3,5-дифторбензил;
 3-ацетиламинобензил;
 3-фторбензил;
 3-гидроксibenзил;
 4-хлорбензил;
 4-дифторбензил; и 4-метилбензил.

21. Соединение по п.1, в котором R⁶ выбирают из группы, включающей водород, фтор, хлор, метил, бром, этил, винил, метокси, фенил, этинил и -CF₃.

22. Соединение по п.2, в котором m равно 1 и n равно 1.

23. Соединение по п.2, в котором R¹¹ обозначает изопропил.

24. Соединение по п.2, в котором r равно 3.

25. Соединение по п.2, в котором R¹² и R¹³ обозначают водород.

26. Соединение по п.2, в котором A² обозначает фенил.

27. Соединение по п.3, в котором A^2 обозначает фенил.

28. Соединение по п.3, в котором r равно 3.

29. Соединение по п.3, в котором R^{12} и R^{13} обозначают водород.

30. Соединение, выбранное из группы, включающей

N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-
3-фтор-4-метилбензамид;

N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-4-метилбензамид;

N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензилхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-

3,4-диметилбензамид;

N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-
4-метилбензамид;

N-(3-аминопропил)-N-[1-(3-бензил-7-хлорхинолин-2-ил)-2-метилпропил]-
3-фтор-4-метилбензамид;

и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры.

31. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель, имеющая противораковую активность или ингибирующую активность в отношении митотического кинезина.

32. Композиция по п.31, дополнительно включающая, по меньшей мере, одно дополнительное средство, предназначенное для лечения рака.

33. Композиция по п.31, в которой дополнительное средство, предназначенное для лечения рака, выбирают из группы, включающей иринотекан, топотекан, гемцитабин, иманитиб, трастузумаб, 5-фторурацил, лейковорин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, паклитаксел, тезацитабин, циклофосфамид, алкалоиды барвинка, антрациклины, ритуксимаб и трастузумаб.

34. Способ лечения нарушения, опосредуемого, по меньшей мере частично, с помощью KSP, у пациента-млекопитающего, включающий введение пациенту-млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции по п.31.

35. Способ по п.34, в котором нарушением является пролиферативное клеточное заболевание.

36. Способ по п.35, в котором пролиферативное клеточное заболевание является раком.

37. Способ по п.36, в котором рак выбирают из группы, включающей рак легких и бронхов; предстательной железы; молочной железы; поджелудочной железы; ободочной и прямой кишки; щитовидной железы; желудка; печени и внутрипеченочных желчных протоков; почек и почечной лоханки; мочевого пузыря; матки; шейки матки; яичников; множественную миелому; рак пищевода; острый миелогенный лейкоз; хронический миелогенный лейкоз; лимфолейкоз; миелолейкоз; рак головного мозга; полости рта и глотки; гортани; тонкой кишки; неходжкинскую лимфому; меланому; ворсинчатую аденому ободочной кишки.

38. Способ по п.34, дополнительно включающий введение пациенту-млекопитающему одного дополнительного средства, предназначенного для лечения рака.

39. Способ по п.38, в котором дополнительное средство, предназначенное для лечения рака, выбирают из группы, включающей иринотекан, топотекан, гемцитабин, иманитиб, трастузумаб, 5-фторурацил, лейковорин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, паклитаксел, тезацитабин, циклофосфамид, алкалоиды барвинка,

антрациклины, ритуксимаб и трастузумаб.

40. Применение композиции по п.31 для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50