



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 265 602** (13) **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 401/06, A 61 K**
31/4709, A 61 P 35/00

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

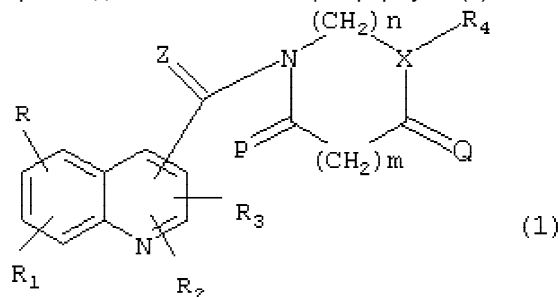
(21), (22) Заявка: 2003105278/04, 18.07.2001
(24) Дата начала действия патента: 18.07.2001
(30) Приоритет: 21.07.2000 DE 10035928.0
(43) Дата публикации заявки: 20.10.2004
(45) Опубликовано: 10.12.2005 Бюл. № 34
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2146254 C1, 10.03.2000. WO 00/12074 A1, 09.03.2000. US 5804588 A, 08.09.1998.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 21.02.2003
(86) Заявка РСТ: EP 01/08261 (18.07.2001)
(87) Публикация РСТ: WO 02/08192 (31.01.2002)
Адрес для переписки:
127055, Москва, а/я 11, пат.пов.
Н.К.Попеленскому

(72) Автор(ы):
ГЮНТЕР Эххард (DE),
КУЧЕР Бернгард (DE),
НИКЕЛЬ Бернд (DE),
ШМИДТ Юрген (DE),
ЭМИГ Петер (DE)
(73) Патентообладатель(ли):
Центарис ГмбХ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ, ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым гетероарильным производным, в частности к производным хинолина общей формулы (1)



где R, R₁, R₂, R₃ являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкил, галоген, арил(C₁-C₈)алкокси, арил, кроме того, R и R₁ или R₂ и R₃ могут образовывать шестичленное ароматическое кольцо, конденсированное с остатком хинолина; Z означает кислород; P, Q означают в каждом случае -CH₂-; X означает азот; n=2, m=0; R₄ означает фенил или пиридил, и их фармацевтически приемлемые соли, особенно кислотно-аддитивные соли. Соединения пригодны в качестве противоопухолевых средств. Описаны способ получения соединений и лекарственное средство на их основе. 4 н. и 7 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 265 602** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 401/06, A 61 K**
31/4709, A 61 P 35/00

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2003105278/04, 18.07.2001**

(24) Effective date for property rights: **18.07.2001**

(30) Priority: **21.07.2000 DE 10035928.0**

(43) Application published: **20.10.2004**

(45) Date of publication: **10.12.2005 Bull. 34**

(85) Commencement of national phase: **21.02.2003**

(86) PCT application:
EP 01/08261 (18.07.2001)

(87) PCT publication:
WO 02/08192 (31.01.2002)

Mail address:
127055, Moskva, a/ja 11, pat.pov.
N.K.Popelenskomu

(72) Inventor(s):
GJuNTER Ehkkhard (DE),
KUChER Bergard (DE),
NIKEL' Bernd (DE),
ShMIDT Jurgen (DE),
EhMIG Peter (DE)

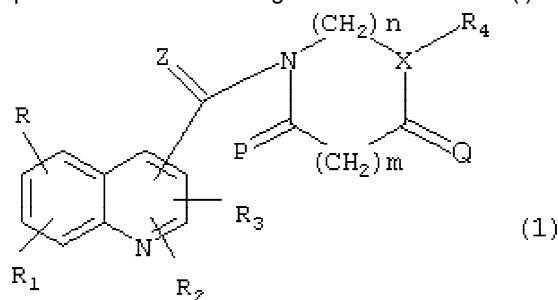
(73) Proprietor(s):
Tsentaris GmbKh (DE)

(54) DERIVATIVES OF QUINOLINE, METHOD FOR THEIR PREPARING AND THEIR USING, MEDICINAL AGENT AND METHOD FOR INHIBITION OF TUMOR CELL PROLIFERATION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, oncology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to new heteroaryl derivatives, in particular, derivatives of quinoline of the general formula (I):



wherein R, R₁, R₂ and R₃ are similar or different and mean independently of one another hydrogen atom, linear or branched (C₁-C₈)-alkyl, halogen atom, aryl-(C₁-C₈)-alkoxy-group, aryl. Except for, R and R₁ or R₂ and R₃ can form six-membered aromatic ring condensed with quinoline residue; X means oxygen atom; p, Q mean in each case -CH₂-; X means nitrogen atom; n = 2; m = 0; R₄ means phenyl or pyridyl. Also, invention relates to their pharmaceutically acceptable salts, in particular, acid-additive salts. Compounds are useful as antitumor agents. Also, invention describes a method for preparing compounds and medicinal agent based on thereof.

EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds and agent.

11 cl, 2 tbl, 13 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым гетероарильным производным, в частности производным хинолина, к их получению и применению в качестве лекарственных средств, особенно для лечения опухолевых заболеваний.

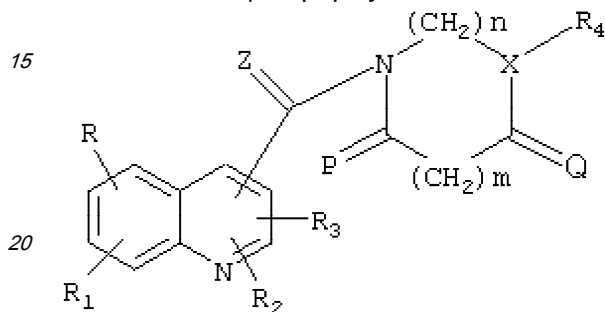
5 Уровень техники

Известны различные гетероарильные производные, обладающие противоопухолевой активностью, например, описанные в публикации международной заявки WO 00/12074. В патенте США 5804588, 1998 раскрыты противоопухолевые производные хинолина.

Сущность изобретения

10 Задачей настоящего изобретения является получение новых активных соединений для лечения опухолей млекопитающих.

Согласно одному объекту настоящего изобретения представлены новые производные хинолина общей формулы 1

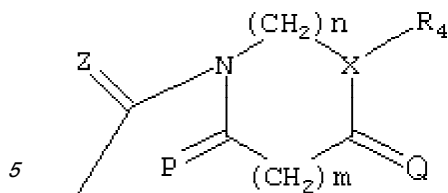


Формула 1

25 где

R, R₁, R₂, R₃ по выбору могут быть присоединены к атомам углерода хинолинового остатка от C₂ до C₈, являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкилкарбонил, предпочтительно ацетил, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкокси, галоген, арил(C₁-C₈)алкокси, предпочтительно бензилокси или фенилэтилокси, нитро, amino, моно(C₁-C₄)алкиламино, ди(C₁-C₄)алкиламино, (C₁-C₈)алкоксикарбониламино, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино(C₁-C₈)алкил, циано, карбокси, (C₁-C₈)алкоксикарбонил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора (C₁-C₄)алкил, предпочтительно трифторметильную группу, карбокси(C₁-C₈)алкил или (C₁-C₈)алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, предпочтительно аллил, (C₂-C₆)алкинил, предпочтительно этинил или пропаргил, линейный или разветвленный циано(C₁-C₆)алкил, предпочтительно цианометил, арил, причем арильный остаток является незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: галоген, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, карбокси, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкоксикарбонил, предпочтительно трет-бутоксикарбонил, трифторметил, гидрокси, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, бензилокси, нитро, amino, моно(C₁-C₄)алкиламино, ди(C₁-C₄)алкиламино, циано, линейный или разветвленный циано(C₁-C₆)алкил; причем, кроме того, R и R₁ или R₂ и R₃ могут образовывать шестичленное ароматическое кольцо, конденсированное с остатком хинолина, с образованием акридинового кольца, которое, в свою очередь, может быть замещено остатками R, R₁, R₂ и R₃, имеющими определенное выше значение, в любом положении циклического атома углерода;

50 Z означает кислород или серу, причем заместитель хинолинового остатка формулы



может быть соединен с C₂-C₈ атомами углерода хинолинового остатка;

P, Q независимо друг от друга означают атом кислорода или в каждом случае два атома водорода (также -CH₂-);

X означает азот или C-R₅, причем R₅ означает водород или (C₁-C₆)алкил;

n, m независимо друг от друга означают целое число от 0 до 3, при условии, что если n равно 0, X означает группу CR₅R₆, причем R₅ и R₆ независимо друг от друга означают водород или (C₁-C₆)алкил, а заместителем атома азота, соседнего с C=Z группой, является атом водорода или (C₁-C₆)алкил,

R₄ означает линейный или разветвленный (C₁-C₂₀)алкильный остаток, который может быть насыщенным или ненасыщенным и содержать от одной до трех двойных и/или тройных связей, и который может быть незамещенным или по выбору замещенным по одинаковым или различным атомам углерода одним, двумя или более заместителями, выбранными из ряда: арил, гетероарил, галоген, циано, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, (C₁-C₆)алкокси, amino, моно(C₁-C₄)алкиламино или ди(C₁-C₄)алкиламино; R₄ также

означает (C₆-C₁₄)арильный остаток, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₄)алкильный остаток или (C₂-C₁₀)гетероарильный остаток или (C₂-C₁₀)гетероарил(C₁-C₄)алкильный остаток, содержащие по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более

одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), а (C₆-C₁₄)арильный или (C₂-C₁₀)гетероарильный остатки могут быть незамещенными или замещенными одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, галоген, циано, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, (C₁-C₆)алкокси, карбокси, (C₁-C₈)алкоксикарбонил, линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, гидроксид, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, причем соседние атомы кислорода могут быть соединены через (C₁-C₂)алкиленовую группу, предпочтительно метиленовую группу, бензилокси, нитро, amino,

моно(C₁-C₄)алкиламино, ди(C₁-C₄)алкиламино, арил, который, в свою очередь, может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкил; (C₃-C₇)циклоалкил, карбокси, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкоксикарбонил, трифторметил, гидроксид, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, бензилокси, нитро, amino, моно(C₁-C₄)алкиламино, ди(C₁-C₄)алкиламино, циано, линейный или разветвленный циано(C₁-C₆)алкил; а также их структурные или стереоизомеры, особенно таутомеры, диастереомеры и энантиомеры, и их фармацевтически приемлемые соли, особенно кислотнo-аддитивные соли.

Соединения по настоящему изобретению общей формулы (1), которые включают в себя по меньшей мере один хиральный центр и образуют рацематы, могут быть разделены по известным методам на их оптические изомеры, а также на энантиомеры или диастереомеры. Разделение можно проводить на колонке с хиральными фазами или перекристаллизацией из оптически активного растворителя или с использованием оптически активных кислоты или основания, или путем модификации с использованием оптически активных реагентов, например, таких как оптически активный спирт, с последующим отщеплением остатка.

Кроме того, производные хинолина по настоящему изобретению общей формулы (1) могут быть превращены в их соли с неорганическими или органическими кислотами,

прежде всего, с целью их применения в фармацевтике в виде их физиологически приемлемых солей. В данном случае в качестве кислот используют, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, эмбоновую кислоту, малоновую кислоту, трифторуксусную кислоту или малеиновую кислоту.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению формулы (1), содержащие кислотные группы, такие как карбоксильная группа, могут быть при необходимости превращены в их соли с неорганическим или органическим основанием, прежде всего с целью их применения в фармацевтике в виде их физиологически приемлемых солей. В данном случае в качестве оснований используют, например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, лизин, циклогексиламин, этаноламин, диэтиламин и триэтиламин.

Согласно предпочтительному варианту воплощения изобретения получают производные хинолина общей формулы (1), где R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n и m имеют определенные выше значения и

R₄ означает линейный или разветвленный (C₁-C₂₀)алкильный остаток, который может быть насыщенным или ненасыщенным и содержать от одной до трех двойных и/или тройных связей, и который может быть незамещенным или по выбору замещенным по одинаковому или различным атомам углерода одним, двумя или более заместителями, выбранными из ряда: арил, гетероарил, галоген, (C₁-C₆)алкокси, amino, моно(C₁-C₄)алкиламино или ди(C₁-C₄)алкиламино;

фенильный или нафтильный остатки, которые в каждом случае являются незамещенными или замещенными одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, галоген, карбокси, (C₁-C₈)алкоксикарбонил, линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, гидроксид, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, причем соседние атомы кислорода могут быть также соединены через (C₁-C₂)алкиленовую группу, предпочтительно метиленовую группу, бензилокси, нитро, amino, моно(C₁-C₄)алкиламино, ди(C₁-C₄)алкиламино, арил, который, в свою очередь, может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, карбокси, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкоксикарбонил, трифторметил, гидроксид, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, бензилокси, нитро, amino, моно(C₁-C₄)алкиламино, ди(C₁-C₄)алкиламино, циано, линейный или разветвленный циано(C₁-C₆)алкил;

2-, 4-, 5- или 6-пиримидинильный остаток или 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до трех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

3-, 4-, 5- или 6-пиридазинильный остаток или 3-, 4-, 5- или 6-пиридазинил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 3-, 4-, 5- или 6-пиридазинильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от

одного до трех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксиль, (C₁-C₆)алкоксиль, бензилоксиль, карбоксиль, (C₁-C₆)алкоксикарбониль,

5 (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

2-, 3-, 5- или 6-пиразинильный остаток или 2-, 3-, 5- или 6-пиразинил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 3-, 5- или 6-пиразинильный остаток,

10 который может быть незамещенным или содержать от одного до трех одинаковых или
различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро,
амино, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси,
бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или
(C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно
15 трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинильный или 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до пяти одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним

25 атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинильный остаток или 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-

30 , 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до пяти одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино,

ди(C₁-C₆)алкиламино, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-хиноксалинильный остаток или 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-хиноксалинил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными

40 заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-хиноксалинильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до пяти одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда:

водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, амино, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксигруппа, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси,

45 (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

1-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-фталазинильный остаток или 1-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-фталазинил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными

заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 1-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-фталазинильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до пяти одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород,

(C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкоксид, бензилоксид, карбоксид, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

5 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолильный остаток или 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать
10 от одного до шести одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, предпочтительно метил, более предпочтительно 2-метил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкоксид, бензилоксид, карбоксид, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно
15 трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолильный остаток или 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 1-, 3-, 4-,
20 5-, 6-, 7- или 8-изохинолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до шести одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкоксид, бензилоксид, карбоксид, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по
25 меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

2-, 6-, 8- или 9-[9H]-пуриный остаток или 2-, 6-, 8- или 9-[9H]-пуринил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными
30 заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 6-, 8- или 9-[9H]-пуриный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до трех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкоксид, бензилоксид, карбоксид, (C₁-C₆)алкоксикарбонил,
35 (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

2-, 6-, 7- или 8-[7H]-пуриный остаток или 2-, 6-, 7- или 8-[7H]-пуринил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными
40 заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 6-, 7- или 8-[7H]-пуриный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до трех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкоксид, бензилоксид, карбоксид, (C₁-C₆)алкоксикарбонил,
45 (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинильный остаток или 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил(C₁-C₄)алкильный остаток, причем (C₁-C₄)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или
50 различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до восьми одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino,

моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидрокси, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-фенантридинильный остаток или 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-фенантридинил(C₁-C₆)алкильный остаток, причем (C₁-C₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-фенантридинильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до восьми одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, амино, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкокси, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси, предпочтительно бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

2- , 3- , 4- , 5- или 6-пиридилный остаток, причем 2- , 3- , 4- , 5- или 6-пиридилный остаток может быть незамещенным или содержать от одного до четырех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, 20 амино, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксигруппа, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

2-, 3-, 4-, 5- или 6-пиридил(C₁-C₆)алкильный остаток, причем (C₁-C₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 3-, 4-, 5- или 6-пиридиный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до четырех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкоксид, бензилоксид, карбоксид, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

2-, 3-, 4- или 5-тиенильный остаток или 2-, 3-, 4- или 5-тиенил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 2-, 3-, 4-, или 5-тиенильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до трех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидрокси, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

2-, 4- или 5-тиазолильный остаток или 2-, 4- или 5-тиазолил(C₁-C₆)алкильный остаток, причем (C₁-C₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 4- или 5-тиазолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до двух одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, амино, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

3-, 4- или 5-изотиазолильный остаток или 3-, 4- или 5-изотиазолил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 3-, 4-, или 5-изотиазолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до двух одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидроксн, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолильный остаток или 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолил(C₁-C₆)алкильный остаток, причем (C₁-C₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до четырех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

1-, 2-, 4- или 5-имидазолильный остаток или 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 1-, 2-, 4- или 5-имидазолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до трех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидроксид, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

1-, 3-, 4- или 5-пиразолильный остаток или 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил(C₁-C₆)алкильный остаток, причем (C₁-C₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 1-, 3-, 4- или 5-пиразолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до трех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксид, (C₁-C₆)алкоксид, бензилоксид, карбоксид, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

1-, 2-, 3-, 4- или 5-пирролильный остаток или 1-, 2-, 3-, 4- или 5-пирролил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 1-, 2-, 3-, 4-, или 5-пирролильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до четырех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидроксид, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

1-, 3- или 5-[1.2.4]триазиольный остаток или 1-, 3- или 5-[1.2.4] триазиоль(C₁-C₆)алкильный остаток, причем (C₁-C₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными

заместителями, выбранными из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 1-, 3- или 5-[1.2.4]триазиольный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до двух одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидроксильный, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

1-, 4- или 5-[1.2.3]триазилильный остаток или 1-, 4- или 5-[1.2.3]-

триазолил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 1-, 4- или 5-[1.2.3]триазолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до двух одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидроксн, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

1- или 5-[1H]-тетразолильный остаток или 1- или 5-[1H]-тетразолил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 1- или 5-[1H]-тетразолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать заместитель из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидроксид, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

2- или 5-[2Н]-тетразолильный остаток или 2- или 5-[2Н]-тетразолил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 2- или 5-[2Н]-тетразолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать заместитель из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидроксид, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

2-, 4- или 6-[1.3.5]-триазиновый остаток или 2-, 4- или 6-[1.3.5]-триазинил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 2-, 4- или 6-[1.3.5]триазиновый остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до двух одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(С₁-С₆)алкиламино, ди(С₁-С₆)алкиламино, гидроксильный, (С₁-С₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (С₁-С₆)алкоксикарбонил, (С₁-С₆)алкоксикарбониламино, или (С₁-С₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (С₆-С₁₀)арил или (С₆-С₁₀)арил(С₁-С₆)алкил;

2-, 4- или 5-оксазолильный остаток или 2-, 4- или 5-оксазолил(С₁-С₆)алкильный остаток, причем (С₁-С₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (С₁-С₆)алкил, галоген или оксо (=О), и 2-, 4- или 5-оксазолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до двух одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (С₁-С₆)алкил, галоген, нитро, амина, моно(С₁-С₆)алкиламино,

ди(C₁-C₆)алкиламино, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;

- 5 3-, 4- или 5-изоксазолильный остаток или 3-, 4- или 5-изоксазолил(C₁-C₆)алкильный остаток, причем (C₁-C₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген или оксо (=O), и 3-, 4- или 5-изоксазолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать от одного до двух одинаковых или различных
- 10 заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;
- 15 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолильный остаток или 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-или 7-индолил(C₁-C₆)алкильный остаток, причем (C₁-C₆)алкильный остаток может быть незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда: (C₁-C₆)алкил, галоген и оксо (=O), и 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолильный остаток, который может быть незамещенным или содержать
- 20 от одного до шести одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда: водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, нитро, amino, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, бензилокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, или (C₁-C₆)алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно трифторметил, (C₆-C₁₀)арил или (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил;
- 25 а также их изомеры, особенно таутомеры, диастереомеры и энантиомеры, и их фармацевтически приемлемые соли, особенно их кислотнo-аддитивные соли.

Согласно другому варианту воплощения настоящего изобретения представлены производные хинолина общей формулы (1), где R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n и m имеют упомянутые выше значения, а R₄ означает фенил, который является незамещенным или

30 содержит в качестве заместителей от одной до пяти одинаковых или различных (C₁-C₆)алкоксигрупп, причем соседние атомы кислорода могут быть также соединены через (C₁-C₂)алкиленовую группу.

Согласно следующему варианту воплощения настоящего изобретения представлены производные хинолина общей формулы (1), где R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n и m имеют

35 упомянутые выше значения, а R₄ означает 3,5-диметоксифенил.

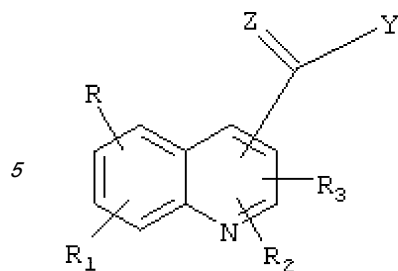
Согласно другому варианту воплощения настоящего изобретения представлены производные хинолина общей формулы (1), где R₄ имеет упомянутые выше значения, а R, R₁, R₂, R₃ в каждом случае означают атом водорода, Z означает атом кислорода, а X означает атом азота, P и Q в каждом случае означают два атома водорода (также -CH₂-),

40 m равно нулю, а n равно целому числу 2.

Согласно еще одному варианту воплощения настоящего изобретения представлены производные хинолина общей формулы (1), где заместители R, R₁, R₂, R₃ в каждом случае означают атом водорода, Z означает атом кислорода, X означает атом азота, P и Q в каждом случае означают два атома водорода (также -CH₂-), m равно нулю, n равно

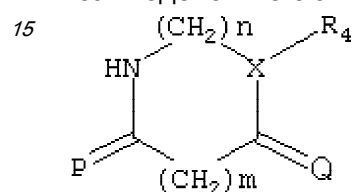
45 целому числу 2, а R₄ означает 3,5-диметоксифенил.

Согласно другому объекту настоящего изобретения представлен способ получения производных хинолина общей формулы (1), заключающийся в том, что хинолинкарбоновую кислоту общей формулы (2)



Формула 2

10 где R, R₁, R₂, R₃ имеют упомянутые выше значения, Z означает атом кислорода или серы, а Y означает удаляемую группу, такую как галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, -О-тозил, -О- мезил или имидазолил, приводят во взаимодействие с амином общей формулы (3)



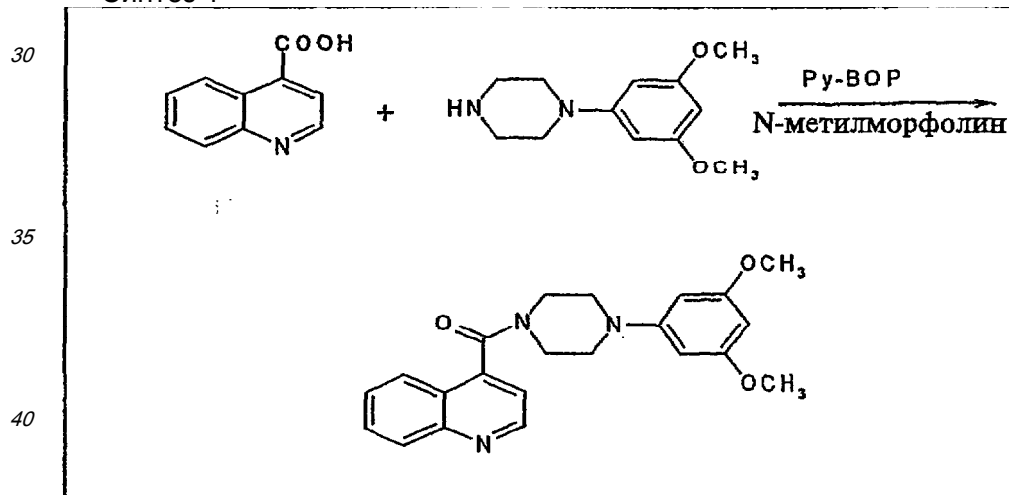
Формула 3

25 где R₄, X, P, Q, m и n имеют упомянутые выше значения, с образованием требуемого производного хинолина, при необходимости с использованием разбавителей или вспомогательных веществ.

Схема синтеза:

Соединения общей формулы 1 получают согласно следующей схеме синтеза 1:

Синтез 1



Исходные соединения (2) и (3) могут быть получены либо от фирм-производителей, либо могут быть получены по известным методам синтеза. Выделенные производные (2) и (3) являются ценными промежуточными соединениями для получения производных хинолина по настоящему изобретению формулы (1).

Необходимые используемые растворители и вспомогательные вещества, а также параметры реакции, такие как температура и продолжительность реакции, известны специалистам в данной области техники.

50 Производные хинолина по настоящему изобретению общей формулы (1) являются пригодными в качестве лекарственных средств, особенно в качестве противоопухолевых средств для лечения млекопитающих, особенно человека, а также домашних животных, таких как лошади, коровы, собаки, кошки, кролики, овцы, птицы и т.п.

Согласно другому объекту настоящего изобретения представлен способ подавления опухолей у млекопитающих, особенно человека, заключающийся в том, что по крайней мере одно производное хинолина общей формулы (1) вводят млекопитающему в эффективном для лечения опухоли количестве. Вводимая терапевтически эффективная
 5 доза производных хинолина по настоящему изобретению зависит, среди прочего, от типа и стадии опухолевого заболевания, возраста и пола пациента, типа введения лекарственного средства и продолжительности лечения. Введение можно осуществлять пероральным, ректальным, буккальным (например, подъязычным), парентеральным (например, подкожным, внутримышечным, подкожным вливанием или внутривенным),
 10 местным или чрескожным способами.

Согласно другому объекту настоящего изобретения представлено лекарственное средство для лечения опухолевых заболеваний, содержащее в качестве активного компонента по крайней мере одно производное хинолина, описанное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, при необходимости в смеси со стандартными
 15 фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, добавками или носителями. При этом могут быть получены твердые, полутвердые, жидкие или аэрозольные препараты. К подходящим твердым препаратам относятся, например, капсулы, порошки, гранулы, таблетки. К подходящим полутвердым препаратам относятся, например, мази, кремы, гели, пасты, суспензии, эмульсии типа "масло в воде" и "вода в
 20 масле". К подходящим жидким препаратам относятся, например, стерильные водные препараты для парентерального введения, которые являются изотоническими в отношении крови пациента.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Настоящее изобретение более подробно описано в следующих примерах, не
 25 ограничивающих объем притязаний изобретения.

Пример 1

D-24203 1-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-хинолилкарбонил)пиперазин
 2 г (11,5 ммоль) хинолин-4-карбоновой кислоты суспендируют в 80 мл ДМФ. К этой смеси при перемешивании добавляют 1,74 г (17,2 ммоль) N-метилморфолина, а затем
 30 раствор 8,95 г (17,2 ммоль) Ру-ВОР (гексафторфосфат 1-бензотриазолилтрипирролидинофосфония) и 2,56 г (11,5 ммоль) 1-(3,5-диметоксифенил)пиперазина в 25 мл ДМФ. Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре, ДМФ удаляют в вакууме и остаток очищают на колонке с кизельгелем (кизельгель 60, фирмы Merck, AG, Дармштадт) с использованием в качестве
 35 элюента смеси дихлорметан/метанол/25%-ный аммиак (90:10:1 об./об./об.).

Выход составляет 3,4 г (78,3% от теории), т.пл. 146-148°C.

ИК: $\nu=3070, 2997, 2953, 2895, 2827, 1629, 1587, 1195, 1148, 991, 826 \text{ см}^{-1}$.

МС: $m/e=378 (M^+)$

¹H-ЯМР (ДМСО) $\delta=8,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,1 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 3,95 (br.s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,25-2,9 (m, 4H) \text{ ppm}$.
 40

Пример 2.

D-43589 [4-(3,5-Диметоксифенил)пиперазин-1-ил]хинолин-4-илметанон гидрохлорид.

ИК: $\nu=3375, 2428, 1714, 1626, 1597, 1201, 1159, 843 \text{ см}^{-1}$.

45 Т_{пл}: 131-133°C

МС: $m/e=378 (M^+)$

¹H-ЯМР (ДМСО) $\delta=9,32 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,18-7,9 (m, 4H), 6,4 (br.s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,07 (m, 1H) \text{ ppm}$.

Пример 3.

50 D-68780 [7-Хлор-2-(4-хлорфенил)-6-метилхинолин-4-ил]-[4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил]метанон.

ИК: $\nu=2933, 2834, 1626, 1610, 1582, 1251, 1150, 838 \text{ см}^{-1}$.

Т_{пл}: 226-228°C

МС: $m/e=537$ (M^+)

^1H -ЯМР (ДМСО) $\delta=8,34$ (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,33-2,9 (m, 6H), 2,53 (s, 3H) ppm.

Пример 4.

5 D-68675 [4-(3,5-Диметоксифенил)пиперазин-1 -ил]-(3-гидрокси-2-метилхинолин-4-ил)метанон.

ИК: $\nu=3021$, 2974, 2906, 2811, 1640, 1586, 1177, 813 cm^{-1} .

$T_{\text{пл}}$: 240°C

МС: $m/e=408$ (M^+)

10 ^1H -ЯМР (ДМСО) $\delta=9,95$ (s, OH), 7,90 (d, 1H), 7,68-7,45 (m, 3H), 6,09 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,7 (s, 6H), 3,3-3,12 (m, 5H), 2,86 (m, 1H), 2,61 (s, 3H) ppm.

Пример 5.

15 D-68823 [2-(3,4-Диметоксифенил)-7-метилхинолин-4-ил]-[4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил]метанон.

ИК: $\nu=2933$, 2835, 1635, 1589, 1509, 1426, 1148, 994, 814 cm^{-1} .

$T_{\text{пл}}$: 92-94°C

МС: $m/e=528$ (M^+)

20 ^1H -ЯМР (ДМСО) $\delta=8,05$ (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,71 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,45-2,9 (m, 6H), 2,54 (s, 3H) ppm.

Пример 6.

D-859944-(6-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]хинолин-4-илметанон.

МС: $m/e=333$ (M^+)

25 ^1H -ЯМР (ДМСО) $\delta=9,0$ (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,0-3,8 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm.

Пример 7.

30 D-87197 [4-(3-Метоксифенил)пиперазин-1 -ил]-(2-фенилхинолин-4-ил)метанон.

МС: $m/e=424$ (M^+)

Пример 8.

D-87130 [4-(6-Метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-(2-фенилхинолин-4-ил)метанон.

МС: $m/e=409$ (M^+)

35 Пример 9.

D-87219 [4-(3-Метоксифенил)пиперазин-1 -ил]хинолин-8-илметанон.

МС: $m/e=348$ (M^+)

Пример 10.

D-87280 (2-Фенилхинолин-4-ил)-(4-мета-толилпиперазин-1-ил)метанон.

40 МС: $m/e=408$ (M^+)

Пример 11.

D-87129 [4-(6-Хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-(2-фенилхинолин-4-ил)метанон.

МС: $m/e=429$ (M^+)

1. Антипролиферативное действие на различные опухолевые клеточные линии

45 Для соединений D-43411, D-24203 и D-68675 определяют антипролиферативную активность с использованием устойчивых опухолевых клеточных линий (D.A.Scuderio et al. Cancer Res. 1988, 48, 4827-4833) и метода анализа пролиферации. В этом анализе определяют активность клеточной дегидрогеназы как меру жизнеспособности клеток и косвенно число клеток. К использованным клеточным линиям относятся клеточные линии карциномы шейки матки человека KB/HeLa (ATCC CCL17), лимфоцитарной лейкемии мыши L1210 (ATCC CCL-219) (только для соединения D-43411), аденокарциномы яичников SKOV-3 (ATCC HTB77), глиобластомы человека SF-268 (NCI 503138) (только для соединений D-24203 и D-68675) и легочной карциномы NCI-H460 (NCI 503473) (только для соединений D-

24203 и D-68675). При этом используют хорошо охарактеризованные устойчивые клеточные линии, полученные в АТСС, и культивируют их.

В Таблицах 1 и 2 приведены результаты, которые свидетельствуют о чрезвычайно высокой антипролиферативной активности соединений D-43411, D-24203, D-68675, а также некоторых других соединений в отношении выбранных клеточных линий (для соединения D-43411 это SKOV-3, L-1210 и HeLa/KB). В связи с особым медленным ростом линии MCF7 наблюдается лишь незначительное действие соединения D-43411 в период эксперимента (в течение 48 ч): подавление составляет 18% при концентрации 3,16 мкг/мл, величина цитотоксичности составляет >3,16).

Таблица 1
Цитотоксичность в отношении опухолевых клеточных линий in vitro (величины определяют по данным для 5 концентраций соединения)

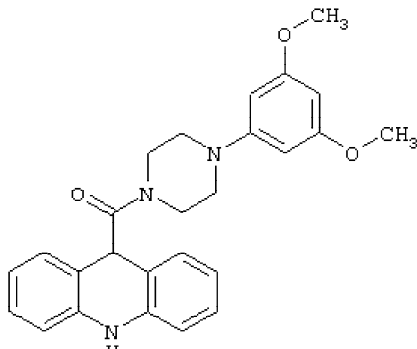
Номер соединения	Структура	Мг	Анализ с использованием ХТТ, IC ₅₀ [мкг/мл]			
			SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0,0003	<0,0003	<0,0003	>3,16

Таблица 2

Номер соединения	Анализ с использованием ХТТ, EC ₅₀ [мкг/мл]			
	SKOV-3	SF-268	KB/HeLa	NCI-H460
D-24203	0,010	0,016	0,029	0,022
D-43589	0,029	0,020	0,052	0,032
D-68675	0,141	0,264	0,135	0,327
D-68780	>3,16	>3,16	>3,16	>3,16
D-68823	>3,16	>3,16	>3,16	>3,16

2. Методики

Определение активности клеточной дегидрогеназы с использованием ХТТ

Линии растущих адгезивных клеточных линий HeLa/KB, SKOV-3 и MCF7, а также суспензию растущей клеточной линии лейкемии L1210 культивируют в стандартных условиях в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. В первый день испытаний клетки снимают обработкой трипсином/ЭДТУ и осаждают центрифугированием. Затем клеточный осадок, содержащий соответствующее число клеток, ресуспендируют в культуральной среде RPMI и вносят в 96-луночный микропланшет. Планшеты культивируют в инкубаторе в течение ночи. Готовят исходные растворы исследуемых соединений в ДМСО и на 2-й день разбавляют до соответствующей концентрации культуральной средой. Затем соединения в культуральной среде добавляют к клеткам и инкубируют в инкубаторе в течение 45 ч. В качестве контроля используют клетки, не обработанные исследуемым соединением.

Для анализа с использованием ХТТ готовят раствор ХТТ (натриевая соль 3'-[1-(фениламинокарбонил)-3,4-тетразолий]-бис(4-метокси-6-нитро)бензолсульфоновой кислоты) с концентрацией 1 мг/мл в среде RPMI-1640 без фенолкрасного. Кроме того, готовят раствор PMS (метилсульфат N-метилдибензопиразина) с концентрацией 0,383 мг/мл в солевом фосфатном буферном растворе (PBS). На 4-й день в планшеты с клетками, обработанными исследуемыми соединениями в течение 45 ч, с помощью пипетки вносят смесь ХТТ/PMS по 75 мкл в лунку. Для этого перед использованием раствор ХТТ

кратковременно перемешивают с раствором PMS в соотношении 50:1 (об./об.). Затем планшеты с клетками снова инкубируют в инкубаторе в течение еще 3 ч и определяют оптическую плотность на фотометре (OD_{490} нм).

Затем с использованием определенных величин OD_{490} нм рассчитывают процент ингибирования по сравнению с контрольными клетками. Антипролиферативное действие оценивают с помощью регрессионного анализа.

Пример 12

Таблетки, содержащие 50 мг активного вещества

Состав:

(1) Активное вещество	50,0 мг
(2) Молочный сахар	98,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	50,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	15,0 мг
(5) Стеарат магния	2,0 мг
Итого:	215,0 мг

Способ получения

Компоненты (1), (2) и (3) смешивают и гранулируют в смеси с водным раствором компонента (4). К высушенным гранулам добавляют при перемешивании компонент (5). Из полученной смеси прессуют таблетки.

Пример 13

Капсулы, содержащие 50 мг активного соединения

Состав:

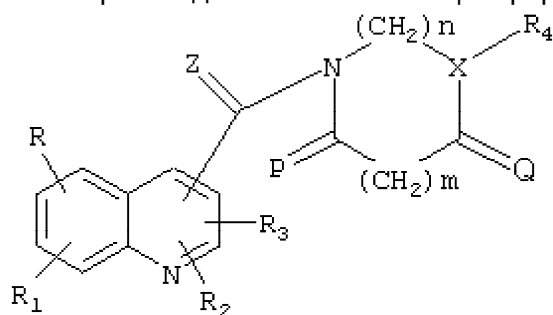
(1) Активное вещество	50,0 мг
(2) Высушенный кукурузный крахмал	58,0 мг
(3) Порошкообразный молочный сахар	50,0 мг
(4) Стеарат магния	2,0 мг
Итого:	160,0 мг

Способ получения

Компонент (1) растирают с компонентом (3). Полученную смесь добавляют к смеси компонентов (2) и (4) при интенсивном перемешивании. Эту порошкообразную смесь заполняют твердые желатиновые штампованные капсулы размером 3 с использованием аппарата для заполнения капсул.

Формула изобретения

1. Производные хинолина общей формулы 1

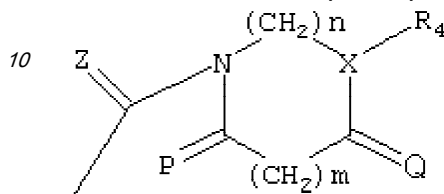


Формула 1

где R, R₁, R₂, R₃ по выбору могут быть присоединены к атомам углерода хинолинового остатка от C₂ до C₈, являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкил, галоген, арил(C₁-C₈)алкокси, предпочтительно фенилэтилокси, арил, причем арильный остаток

является незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда галоген, гидроксид, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, причем, кроме того, R и R₁ или R₂ и R₃ могут образовывать шестичленное ароматическое кольцо, конденсированное с остатком хинолина с образованием акридинового кольца, которое, в свою очередь, может быть замещено остатками R, R₁, R₂ и R₃, имеющими определенное выше значение, в любом положении циклического атома углерода;

Z означает кислород, причем заместитель хинолинового остатка формулы



может быть соединен с C₂-C₈ атомами углерода хинолинового остатка;

P, Q означают в каждом случае -CH₂-;

X означает азот;

n=2, m=0;

R₄ означает фенил или пиридил, по выбору замещенный одним или более заместителями, такими, как галоген, (C₁-C₆)алкил, гидроксид или (C₁-C₆)алкокси, и их фармацевтически приемлемые соли, особенно кислотно-аддитивные соли.

2. Производные хинолина по п.1, отличающиеся тем, что R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n и m имеют определенные в п.1 значения и R₄ означает фенильный остаток, который является незамещенным или замещенным одним или более одинаковыми или различными заместителями, выбранными из ряда линейный или разветвленный (C₁-C₈) алкил, гидроксид, линейный или разветвленный (C₁-C₈)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-пиридинильный остаток, причем 2-, 3-, 4-, 5- или 6-пиридинильный остаток может быть незамещенным или содержать от одного до четырех одинаковых или различных заместителей, выбранных из ряда водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, гидроксид, (C₁-C₆)алкокси.

3. Производные хинолина по п.1 или 2, отличающиеся тем, что R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n и m имеют определенные в п.1 значения, а R₄ означает фенил, который является незамещенным или содержит в качестве заместителей от одной до пяти одинаковых или различных (C₁-C₆) алкоксигрупп.

4. Производные хинолина по одному из пп.1-3, отличающиеся тем, что R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n и m имеют определенные в п.1 значения, а R₄ означает 3,5-диметоксифенил.

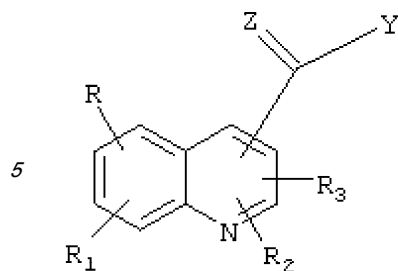
5. Производные хинолина по одному из пп.1-4, отличающиеся тем, что R₄ имеет определенные в п.1 значения, а R, R₁, R₂, R₃ в каждом случае означают атом водорода, Z означает атом кислорода, X означает атом азота, P и Q в каждом случае означают два атома водорода (также -CH₂-), m равно 0, а n равно 2.

6. Производные хинолина по одному из пп.1-5, отличающиеся тем, что R, R₁, R₂, R₃ в каждом случае означают атом водорода, Z означает атом кислорода, X означает атом азота, P и Q в каждом случае означают два атома водорода (также -CH₂-), m равно 0, n равно 2, а R₄ означает 3,5-диметоксифенил.

7. Производные хинолина по одному из пп.1-6, отличающиеся тем, что они предназначены для использования в качестве лекарственного средства.

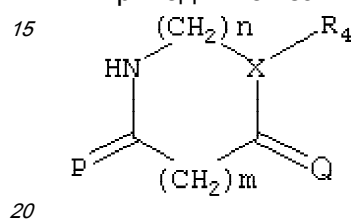
8. Производные хинолина по одному из пп.1-6, отличающиеся тем, что они предназначены для использования в качестве лекарственного средства для лечения опухолевого заболевания млекопитающего.

9. Способ получения производного хинолина по одному из пп.1-6, отличающийся тем, что хинолинкарбоновую кислоту общей формулы (2)



Формула 2

10 где R, R₁, R₂, R₃ имеют определенные в п.1 значения, Z означает атом кислорода, а Y означает удаляемую группу, такую, как галоген, гидроксильная, (C₁-C₆)алкокси, предпочтительно метокси или этокси, -О-тозил, -О-метил или имидазолил, приводят во взаимодействие с амином общей формулы (3)



Формула 3

25 где R₄, X, P, Q, m и n имеют определенные в п.1 значения, с образованием требуемого производного хинолина при необходимости с использованием разбавителей или вспомогательных веществ.

10. Способ ингибирования пролиферации опухолевых клеток, отличающийся тем, что на указанные клетки воздействуют соединением по одному из пп.1-6 в дозе, эффективной для указанного ингибирования.

30 11. Лекарственное средство, обладающее антипролиферативным действием, отличающееся тем, что оно содержит по крайней мере одно производное хинолина по пп.1-6 в качестве активного компонента при необходимости в смеси со стандартными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, добавками или носителями.