

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65371 B1**

(51) Int. Cl.

C 07 D 213/38 (2006.01)
C 07 D 409/12 (2006.01)
C 07 D 413/12 (2006.01)
C 07 D 213/40 (2006.01)
C 07 D 265/26 (2006.01)
C 07 D 237/32 (2006.01)
A 61 K 31/166 (2006.01)
A 61 K 31/4409 (2006.01)
A 61 K 31/404 (2006.01)
A 61 K 31/4433 (2006.01)
A 61 K 31/4709 (2006.01)
A 61 K 31/506 (2006.01)
A 61 P 1/16 (2006.01)
A 61 P 3/10 (2006.01)
A 61 P 9/10 (2006.01)
A 61 P 13/12 (2006.01)
A 61 P 27/02 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)

(21) Регистров № 105588
(22) Заявено на 11.06.2001
(24) Начало на действие
на патента от: 09.11.1999

Приоритетни данни

(31) 9824579.8 (32) 10.11.1998 (33) GB
19910396.8 03.03.1999 DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.2002
(45) Отпечатано на 30.04.2008
(46) Публикувано в бюлетин № 4
на 30.04.2008
(56) Информационни източници:
EP 0564356; US 3409668

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
D-13353 BERLIN, MUELLER-
STRASSE 178 (DE)
NOVARTIS AG
CH-4058 BASEL,
SCHWARZWALDALLEE 215 (CH)

(72) Изобретател(и):
Andreas Huth, 12437 Berlin
Dieter Seidelmann, 12159 Berlin
Karl-Heinz Thierauch, 14169 Berlin (DE)
Guido Bold, 5073 Gipf-Oberfrick
Paul William Manley, 4144 Arlesheim (CH)
Pascal Furet, 68800 Thann (FR)
Jeanette Marjorie Wood, 4105 Biel-Benken (CH)
Juergen Mestan, 79312 Emmendingen (DE)
Jose Brueggen, 4125 Riehen
Stefano Ferrari, 4132 Muttentz (CH)
Martin Krueger, 13465 Berlin
Eckhard Ottow, 12203 Berlin
Andreas Menrad, 16515 Oranienburg
Michael Schirner, 13158 Berlin (DE)

(74) Представител по индустриална собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP1999/008478, 09.11.1999

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO2000/027819, 18.05.2000

(54) АМИДИ НА АНТРАНИЛОВАТА КИСЕЛИНА И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ КАТО ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до амиди на антранилова киселина и до използването им като лекарствени средства за лечение на заболявания, предизвикани от персистентна ангиогенеза, както и до междинни съединения за тяхното получаване.

12 претенции

BG 65371 B1

(54) АМИДИ НА АНТРАНИЛОВАТА КИСЕЛИНА И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ КАТО ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

Област на техниката

Изобретението се отнася до амиди на антраниловата киселина и използването им като лекарствени средства за лечение на заболявания, които се причиняват от персистентна ангиогенеза, както и до междинни съединения за получаване на амиди на антраниловата киселина.

Предшествващо състояние на техниката

Персистентната ангиогенеза може да бъде причина за различни заболявания като псориаза, артрит, ревматоиден артрит, хемангиома, ангиофиброма, очни заболявания, като диабетична ретинопатия, невроваскуларен глауком, бъбречни заболявания като гломерулонефрит, диабетична нефропатия, злокачествена нефросклероза, тромбични микроангиопатични синдроми, отхвърляне на трансплантати и гломерулопатия, фибротични заболявания като чернодробна цироза, мезангиални клетъчни пролиферативни заболявания и атеросклероза или да води до влошаване на тези заболявания.

Директно или непряко инхибиране на VEGF-рецептора може да се използва за лечение на такива заболявания и на други VEGF-индуцирани патологични ангиогенези и васкуларни пермеабилни състояния като тумор - васкуларизиране. Известно е например, че чрез разтворими рецептори и антитела срещу VEGF може да се задържи растежът на тумори.

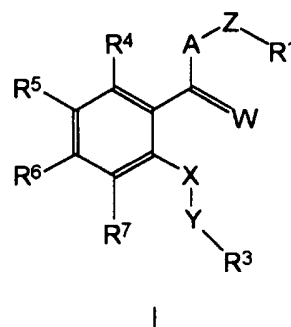
Персистентната ангиогенеза се индуцира чрез фактора VEGF през неговия рецептор. За

да може VEGF да развие тази дейност е необходимо VEGF да се свърже към рецептора и да се предизвика тирозинфосфорилиране.

Известни са фенил-антрамиламидни производни, които могат да се приложат като ангиотензин II-антагонисти (EP 564 356) и като противовъзпалителни и антиулцеративни съединения (US 3 409 668).

Техническа същност на изобретението

Намерено бе, че съединения, които спират тирозинфосфорилирането, съответно персистентната ангиогенеза и с това растежа и разпространението на тумори имат обща формула I

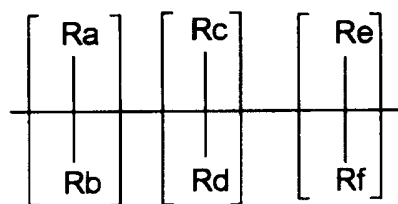


в която

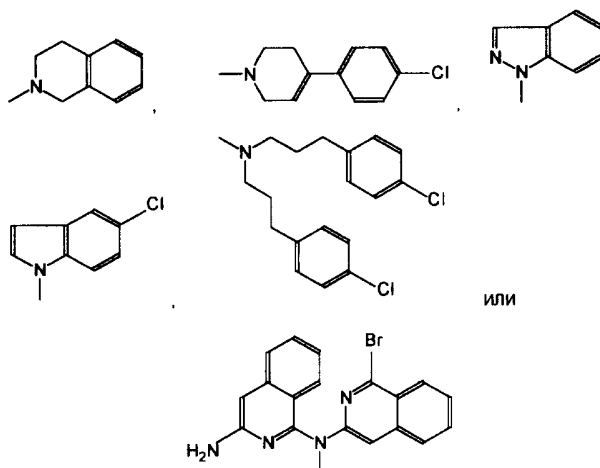
A означава групата =NR²,

W означава кислород, сяра, два водородни атома или групата =NR⁸,

Z означава групата =NR¹⁰, =N-, -N(R¹⁰)-(CH₂)_q-, разклонен или неразклонен C₁₋₆ алкил или групата



или A, Z и R¹ заедно образуват групата



или

m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород, C_{1-4} алкил или групата $=NR^{10}$ и/или R_a и/или R_b с R_c и/или R_d или R_e с R_f могат да образуват връзка, или до два от радикалите R_a-R_f могат да образуват мост с до 3 C-атоми към R^1 или към R^2 ,

X означава групата $=NR^9$ или $=N-$,

Y означава групата $-(CH_2)_p-$,

p представлява 1 до 4,

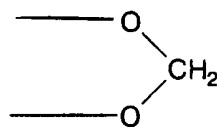
R^1 означава незаместен или евентуално замесен еднократно или многократно с халоген, C_{1-6} алкил, еднократно или многократно с халоген замесен C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси замесен арил или хетероарил, с изключение на съединенията, при които арила е непосредствено свързан до групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или C_{1-6} алкил или с R_a-R_f на Z или към R^1 образува мост с до 3 пръстени члена,

R^3 означава незаместен или евентуално замесен еднократно или многократно с халоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или хидрокси моноцикличен или бицикличен арил или хетероарил,

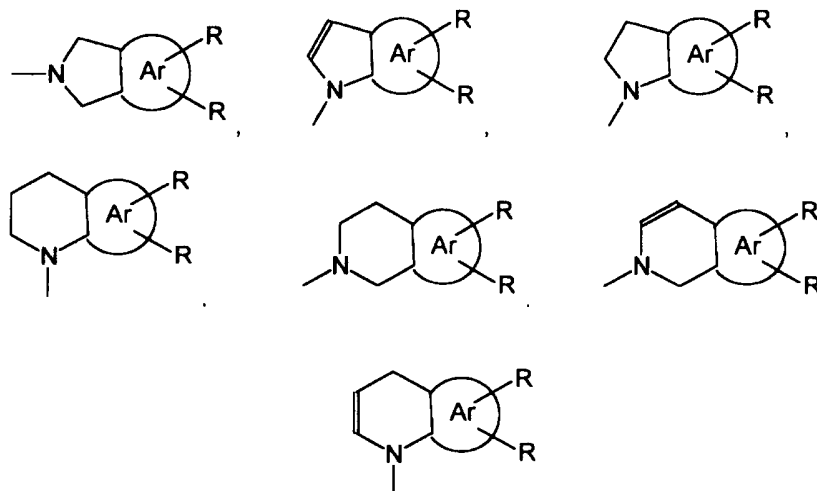
R^4, R^5, R^6 и R^7 означават независимо един от друг водород, халоген или незаместен или евентуално еднократно или многократно с халоген замесен C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{1-6} карбоксиалкил,

или R^5 и R^6 заедно образуват групата



R^8, R^9 и R^{10} независимо един от друг означават водород или C_{1-6} алкил както и техни изомери и соли.

Ако R^2 образува мост към R^1 , се получават хетероцикли, към които е кондензиран R^1 . Като примери за това са:



ако $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород или C_{1-4} алкил, тогава Z образува алкилова верига.

Ако R_a и/или R_b с R_c и/или R_d или R_e и/или R_d с R_e и/или R_f образуват връзка, тогава Z

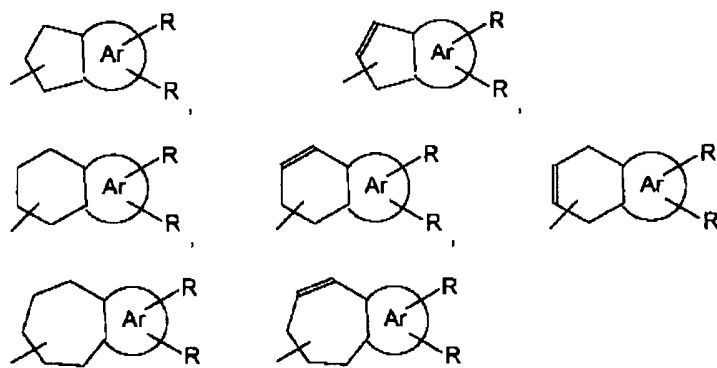
представлява алкенилова или алкинилова верига.

Ако $R_a - R_f$ образуват мост със самите се-

бе си, тогава Z представлява циклоалкилова или циклоалкенилова група.

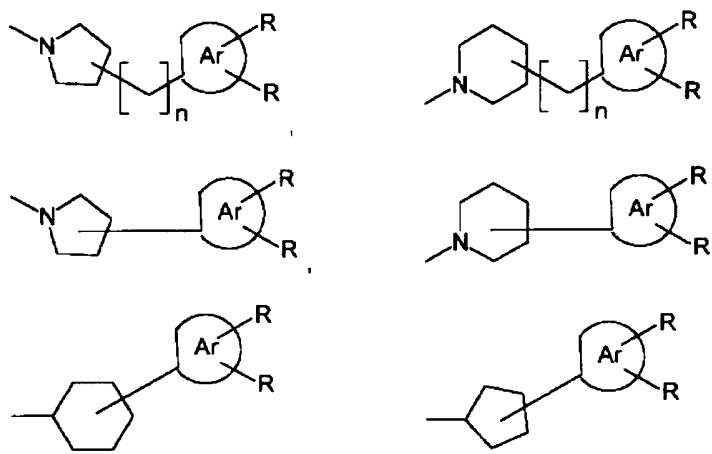
Ако до два от остатъците $R_a - R_f$ образуват мост с до 3 C-атоми към R^1 , тогава Z заедно с R^1 представлява бензо- или хетарилкондензиран (Ar) циклоалкил.

Примери за това са:



Ако някои от остатъците $R_a - R_f$ образуват мост към R^2 , тогава се образува азотен хетероцикъл, който може да е отделен с група от R^1 .

Като примери трябва да се имат предвид:



Под алкил трябва да се има предвид правоверижен или с разклонена верига алкилов остатък, например метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил, пентил, изопентил или хексил, при което се предпочита C_{1-4} алкил.

Под циклоалкил трябва да се разбира циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил или циклохептил.

Под циклоалкенил се разбира циклобутенил, циклопентенил, циклохексенил, цикло-

хептенил, при което свързването може да стане както при двойната връзка, така и при единичните връзки.

Под халоген се разбира навсякъде флуор, хлор, бром или йод.

Алкениловите и алкинилови заместители могат да бъдат правоверижни или с разклонени вериги и съдържат 2-6, за предпочитане 2-4 атоми. Примери за това са следните радикали: винил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, бутен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, бут-1-ен-2-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-

2-ен-2-ил, 2-метил-проп-2-ен-1-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-1-ен-3-ил, етинил, проп-1-ин-1-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-3-ен-1-ил, алил.

Ариловият остатък има 6-12 въглеродни атоми, например нафтил, бифенил и по-специално фенил.

Хетероариловият остатък може да бъде бензокондензиран. Като примери могат да се споменат 5-пръстенните хетероаромати: тioen, фуран, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол и бензопроизводни, а като 6-пръстенни хетероаромати пиридин, пиримидин, триазин, хинолин, изохинолин и бензопроизводни, при което при бензоконденцирани хетероарилови остатъци връзката може да бъде както при хетеропръстена, така и при бензопръстена.

Ариловият и хетероариловият остатък могат да бъдат 1-, 2- или трикратно заместени с еднакви или различни заместители като халоген, C_{1-4} алкокси, нитро, трифлуорометил, трифлуорометокси, циано, $SO_q R^5$ или C_{1-4} алкил, при което q означава 0 - 2.

Ако се съдържа кисела функционална група, подходящи са солите с физиологично носимите органични и неорганични бази като например добре разтворимите алкални и алка-

лоземни соли като N-метил-глюкамин, диметил-глюкамин, етил-глюкамин, лизин, 1,6-хексадиамин, етаноламин, глюкозамин, саркозин, сериол, трис-хидрокси-метил-амино-метан, аминопрандиол, Совак-база, 1-амино-2,3,4-бутантриол.

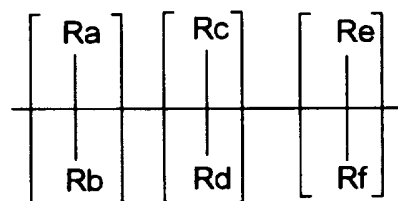
Ако се съдържа базична функционална група, тогава са подходящи физиологично носимите соли с органични и неорганични киселини като хлороводородна, сярна, фосфорна, лимонена, винена и т.н.

Особено активни са такива съединения с обща формула I, в която:

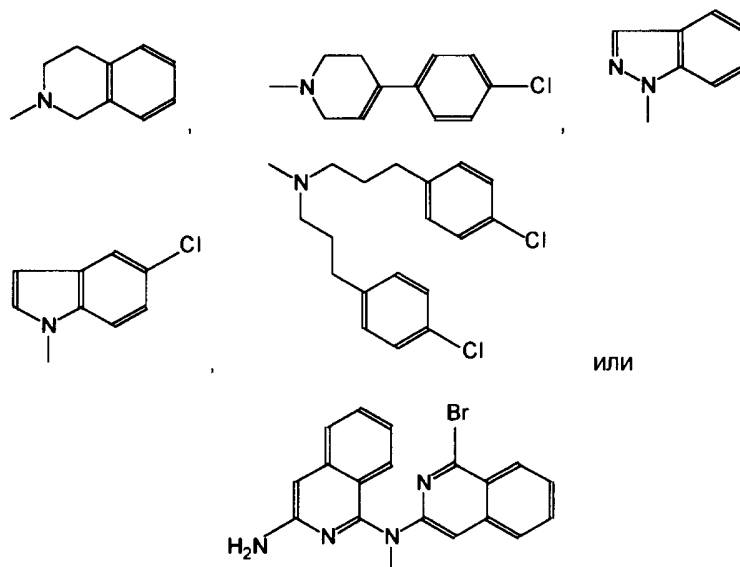
A означава групата $=NR^2$,

W означава кислород, сяра, два водородни атома или групата $=NR^8$,

Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$, разклонен или неразклонен C_{1-6} алкил или групата



или A, Z и R^1 заедно образуват групата



m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

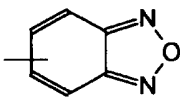
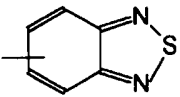
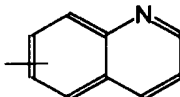
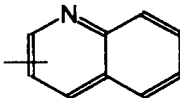
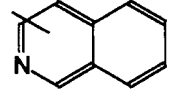
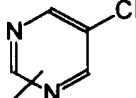
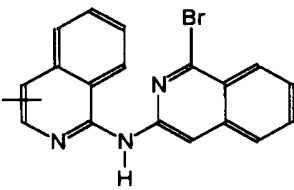
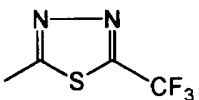
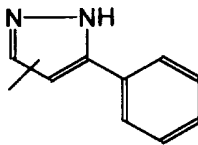
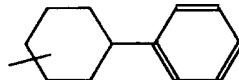
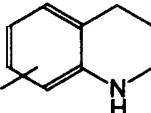
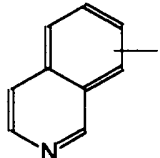
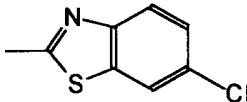
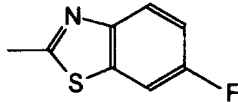
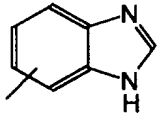
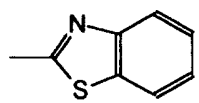
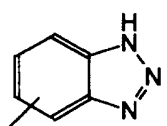
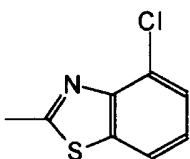
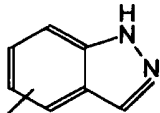
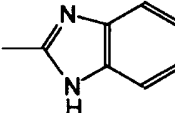
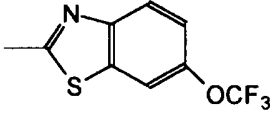
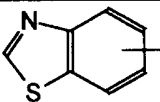
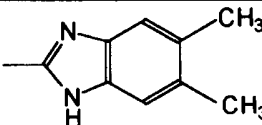
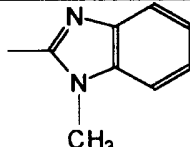
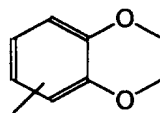
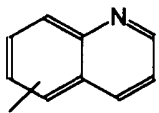
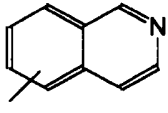
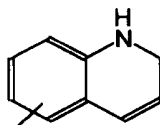
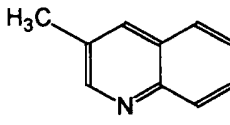
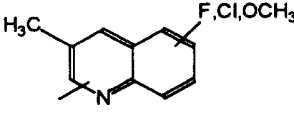
$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород, C_{1-4} алкил или групата $=NR^{10}$,

X означава групата $=NR^9$ или $=N-$,

Y означава групата $-(CH_2)_p-$,

p представлява 1 до 4,

R^1 означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол, 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил заместен фенил или пиридил или означава групата

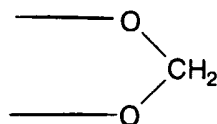
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или C_{1-6} алкил или с $R_a - R_f$ на Z или към R^1 образува мост с до 3 пръстенни члена,

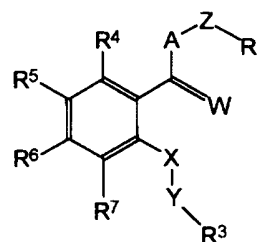
R^3 означава незаместен или евентуално заместен еднократно или многократно с халоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или хидрокси моноцикличен или бицикличен арил или хетероарил,

R^4, R^5, R^6 и R^7 означават независимо един от друг водород, халоген или незаместен или евентуално еднократно или многократно с халоген заместен C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил, или R^5 и R^6 заедно образуват групата



R^8, R^9 и R^{10} независимо един от друг означават водород или C_{1-6} алкил както и техни изомери и соли.

Също особено предпочитани са съединения с обща формула I

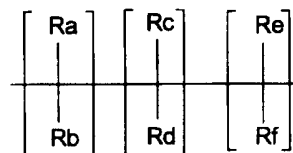


в която

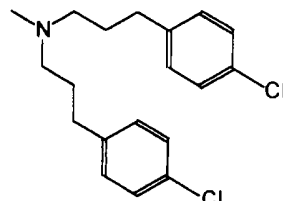
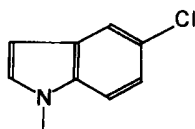
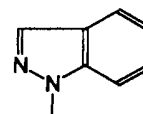
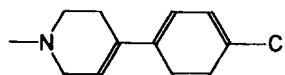
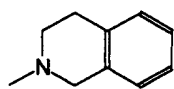
A означава групата $=NR^2$,

W означава кислород, сяра или два водородни атома;

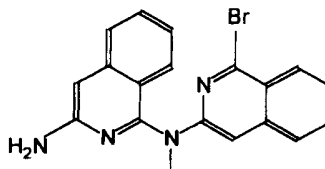
Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-$ $(CH_2)_q$ или групата



или A, Z и R^1 заедно образуват групата



или



m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

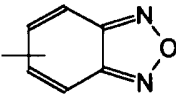
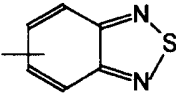
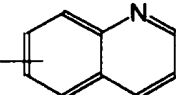
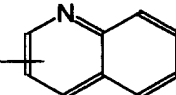
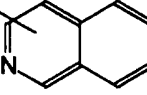
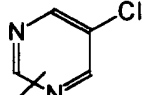
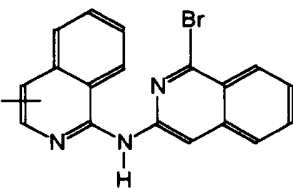
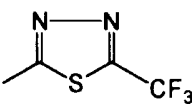
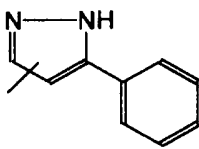
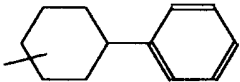
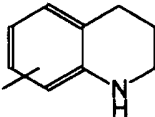
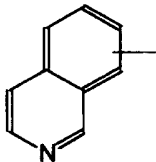
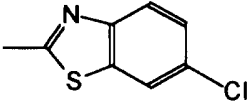
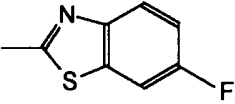
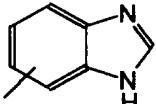
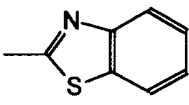
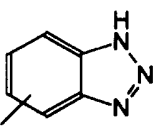
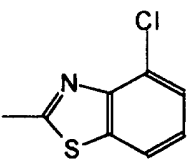
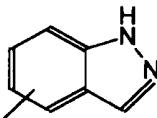
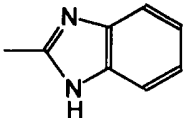
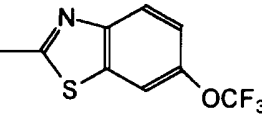
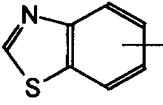
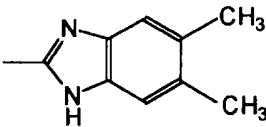
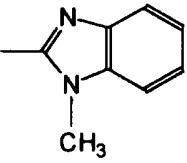
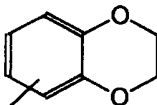
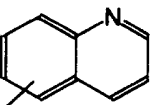
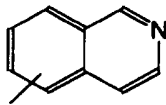
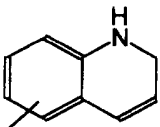
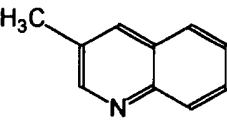
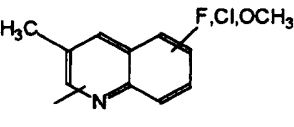
$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород или метил или групата $=NR^{10}$,

X означава групата $=NR^9$ или $=N-$,

Y означава групата $-CH_2-$,

R^1 означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-

дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол, 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил заместен фенил или пиридил или означава групата

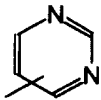
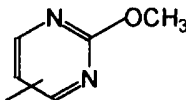
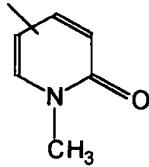
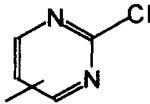
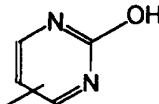
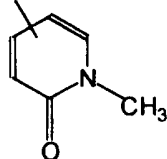
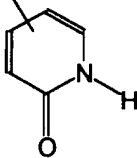
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

65371 B1

при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или метил,

R^3 означава пиридил или с хидрокси, халоген, метил или метокси заместен фенил, пиридил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил или означава групата

R^5 и R^6 означават независимо един от друг водород, халоген, метил, метокси или трифлуорометил,

R^4 и R^7 означават независимо един от друг водород или халоген,

R^9 означава водород,

R^{10} означава водород или метил, както и техните изомери и соли.

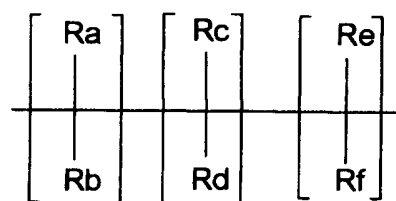
Като особено активни се оказват съединенията с обща формула I, в която

A означава групата $=NR^2$,

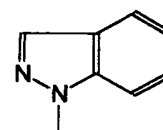
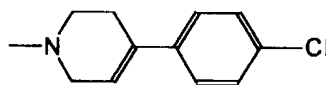
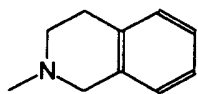
W означава кислород,

Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-$ или групата

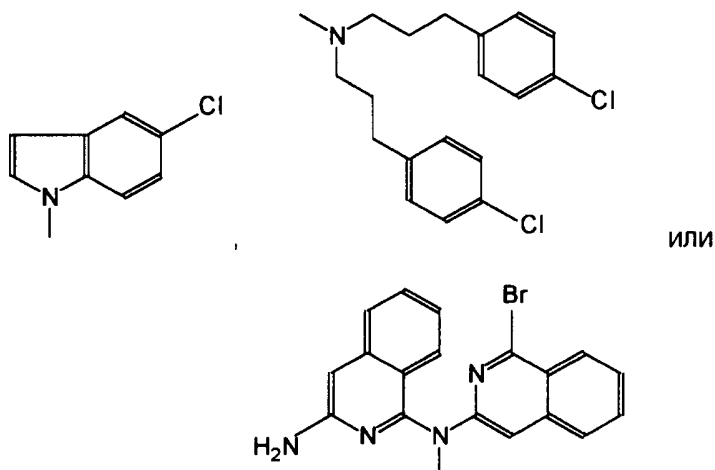
35



или A, Z и R^1 заедно образуват групата



65371 B1



m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород или метил или групата $-NR^{10}$,

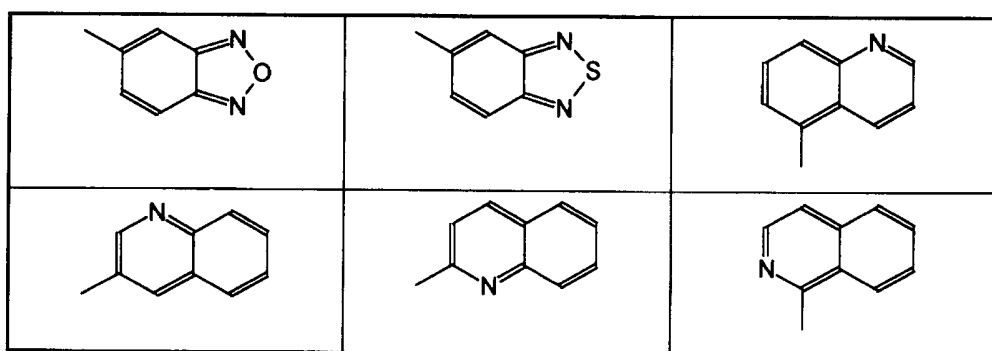
X означава групата $=NR^9$ или $=N-$,

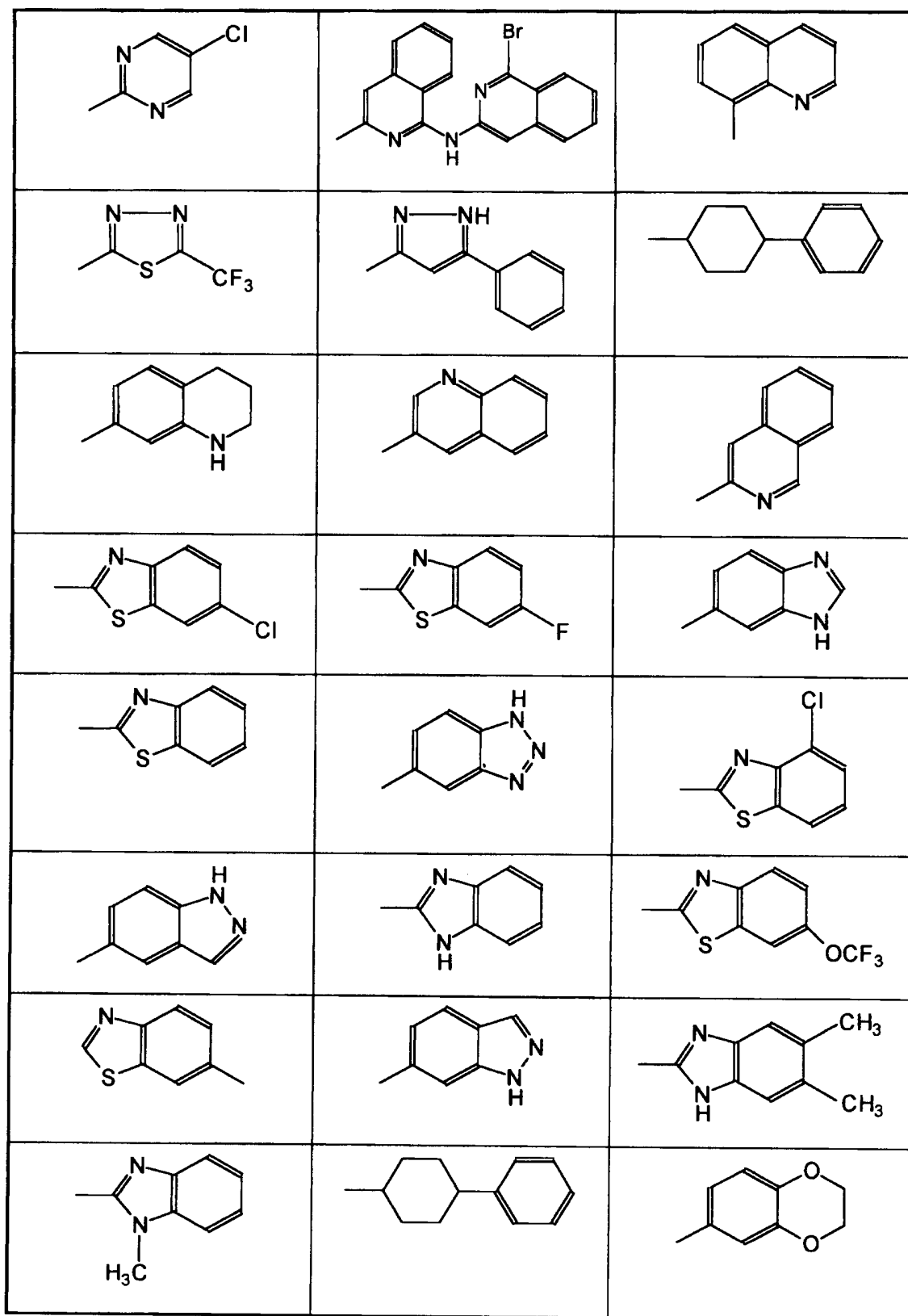
Y означава групата $-CH_2-$,

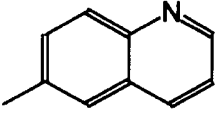
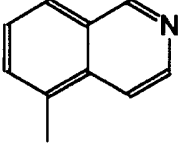
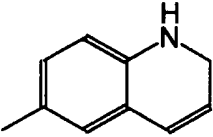
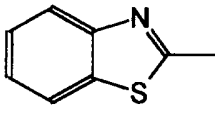
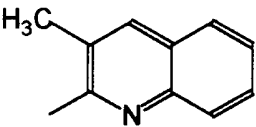
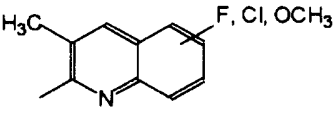
R^1 означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-

дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол или 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетраhydro-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил заместен фенил или пиридил или означава групата

25



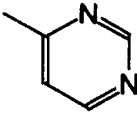
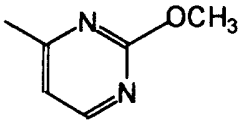
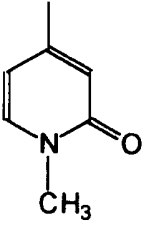
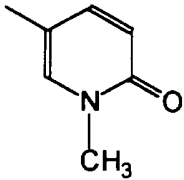
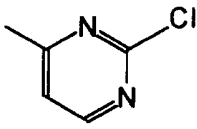
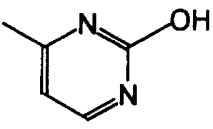
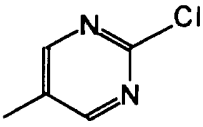
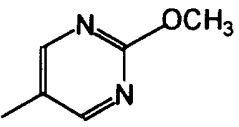
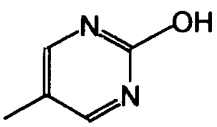
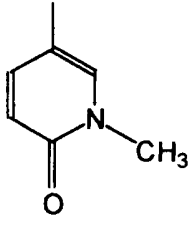
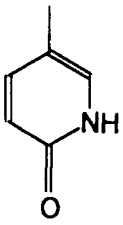


при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или метил,

R^3 означава пиридил или еднократно или многократно заместен с хидрокси, халоген, метил или метокси фенил, пиридил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил или означава групата

65371 B1

R⁵ и R⁶ означават независимо един от друг водород, халоген, метил, метокси или трифлуорометил,

R⁴ и R⁷ означават независимо един от друг водород или халоген,

R⁹ означава водород,

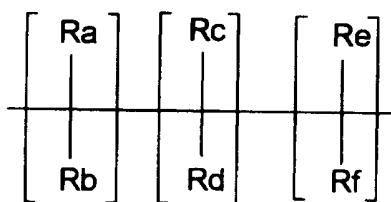
R¹⁰ означава водород или метил, както и техните изомери и соли.

Също така особено ефективни се оказват съединения с обща формула I, в която

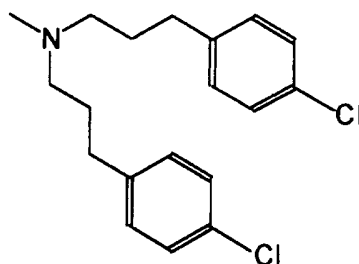
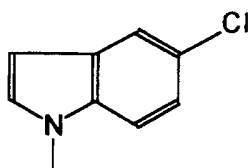
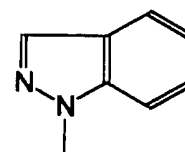
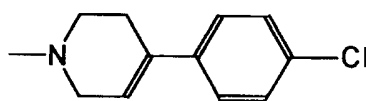
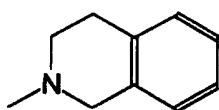
A означава групата =NR²,

W означава сяра,

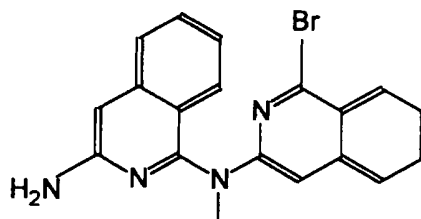
Z означава групата =NR¹⁰, =N-, -N(R¹⁰)-(CH₂)_q- или групата



или A, Z и R¹ заедно образуват групата



или



m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

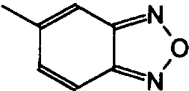
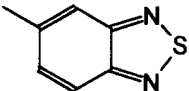
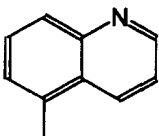
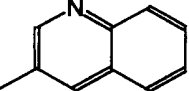
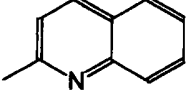
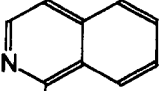
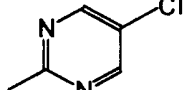
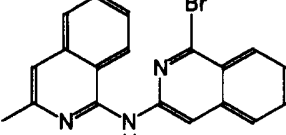
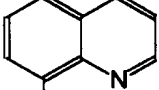
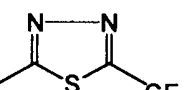
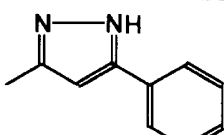
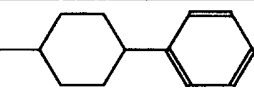
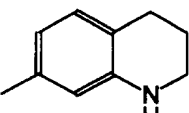
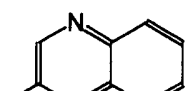
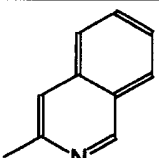
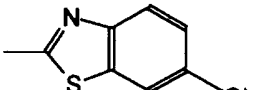
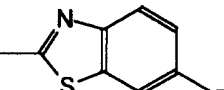
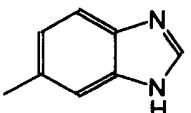
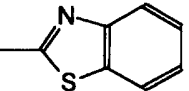
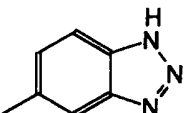
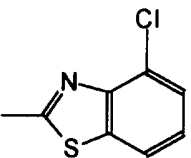
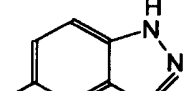
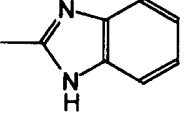
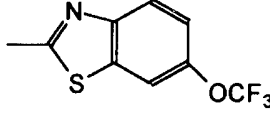
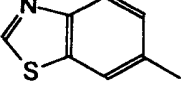
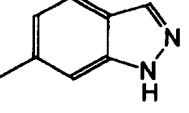
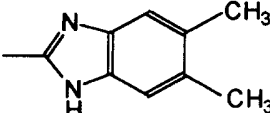
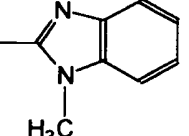
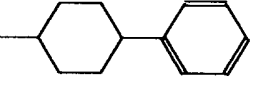
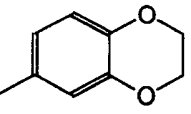
R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f независимо един от друг означават водород или метил или групата =NR¹⁰,

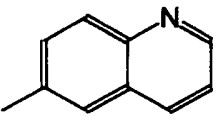
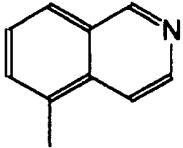
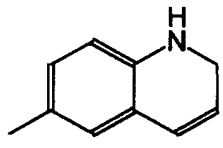
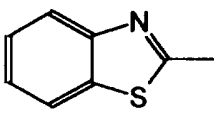
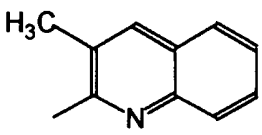
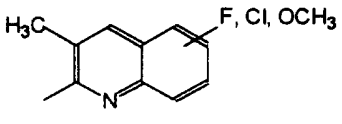
X означава групата =NR⁹ или =N-,

Y означава групата -CH₂-,

R¹ означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-

дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол или 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или еднократно или многократно с C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил замесен фенил или пиридил или означава групата

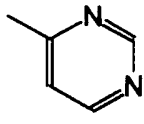
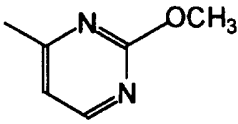
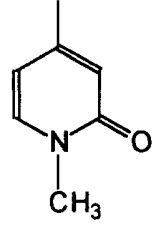
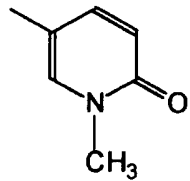
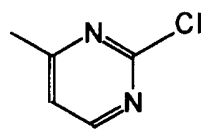
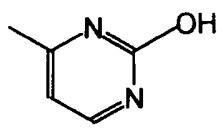
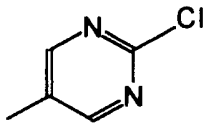
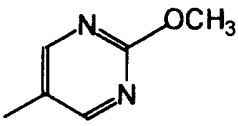
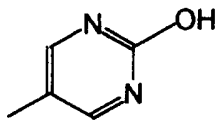
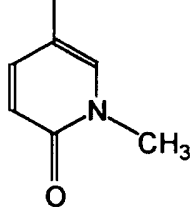
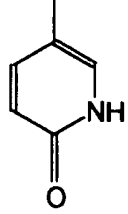
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или метил,

R^3 означава пиридил или еднократно или многократно заместен с хидрокси, халоген, метил или метокси фенил, пиридил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил или означава групата

65371 B1

R^5 и R^6 означават независимо един от друг водород, халоген, метил, метокси или трифлуорометил,

R^4 и R^7 означават независимо един от друг водород или халоген,

R^9 означава водород,

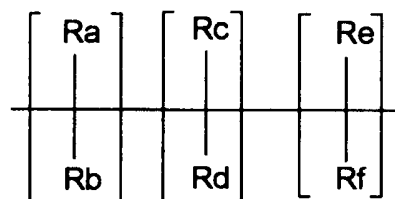
R^{10} означава водород или метил, както и техните изомери и соли.

Също така особено ефективни се оказват съединения с обща формула I, в която

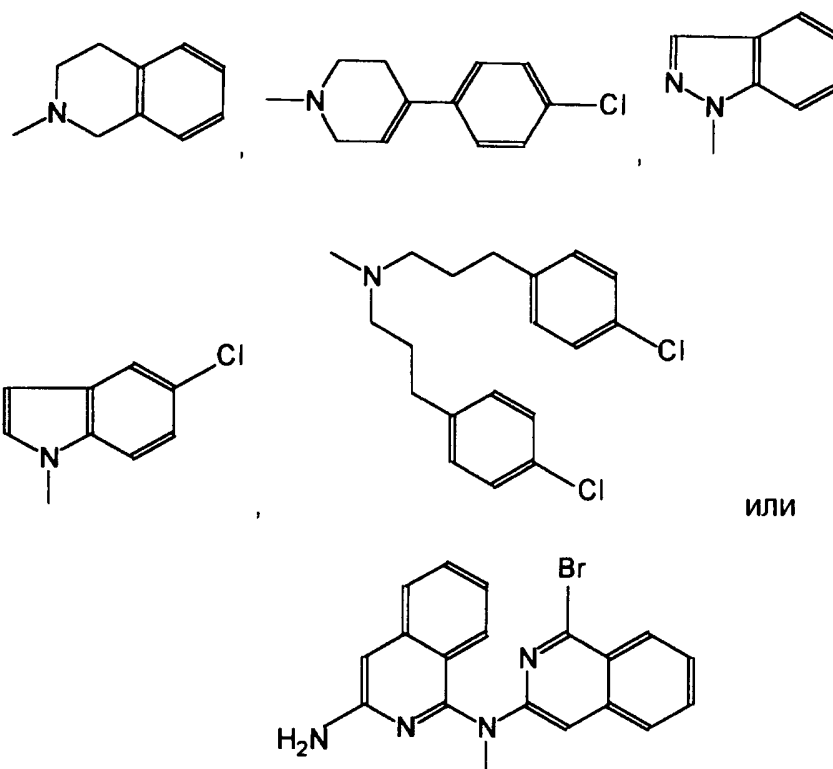
A означава групата $=NR^2$,

W означава два водородни атома,

Z означава групата $=NR^{10}$, = N- или -
 $N(R^{10})-(CH_2)_q$ - или групата



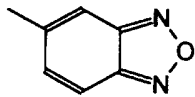
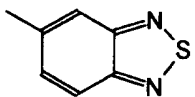
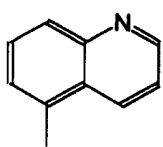
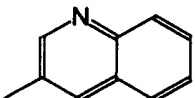
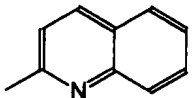
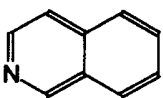
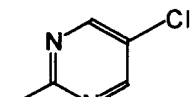
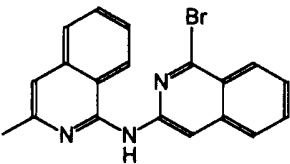
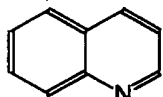
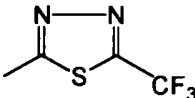
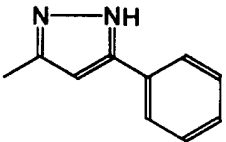
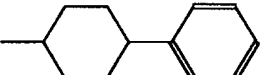
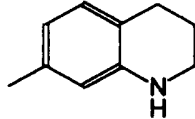
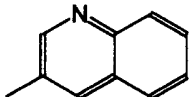
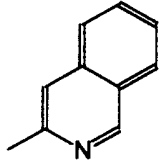
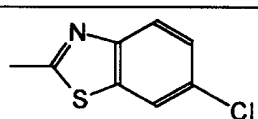
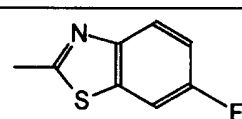
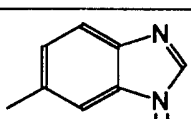
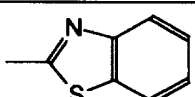
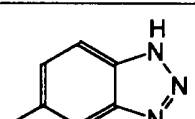
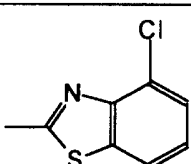
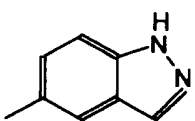
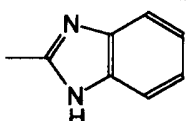
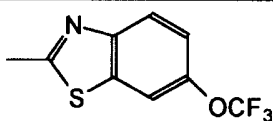
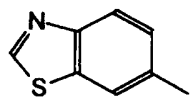
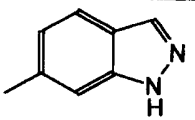
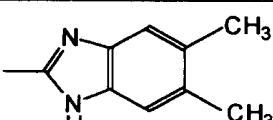
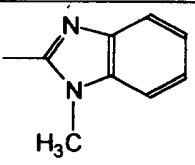
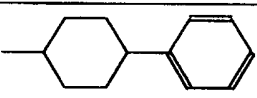
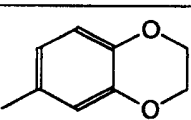
или A, Z и R^1 заедно образуват групата

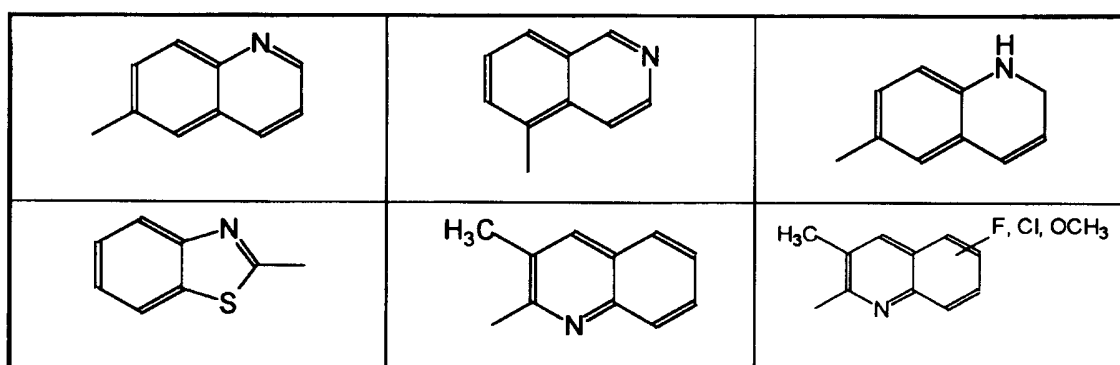


или

m, n и o означават от 0 до 3;
q означава от 1 до 6;
 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород или метил или групата $=NR^{10}$,
X означава групата $=NR^9$ или =N-,
Y означава групата $-CH_2-$,
 R^1 означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-

дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол или 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил заместен фенил или пиридил или означава групата

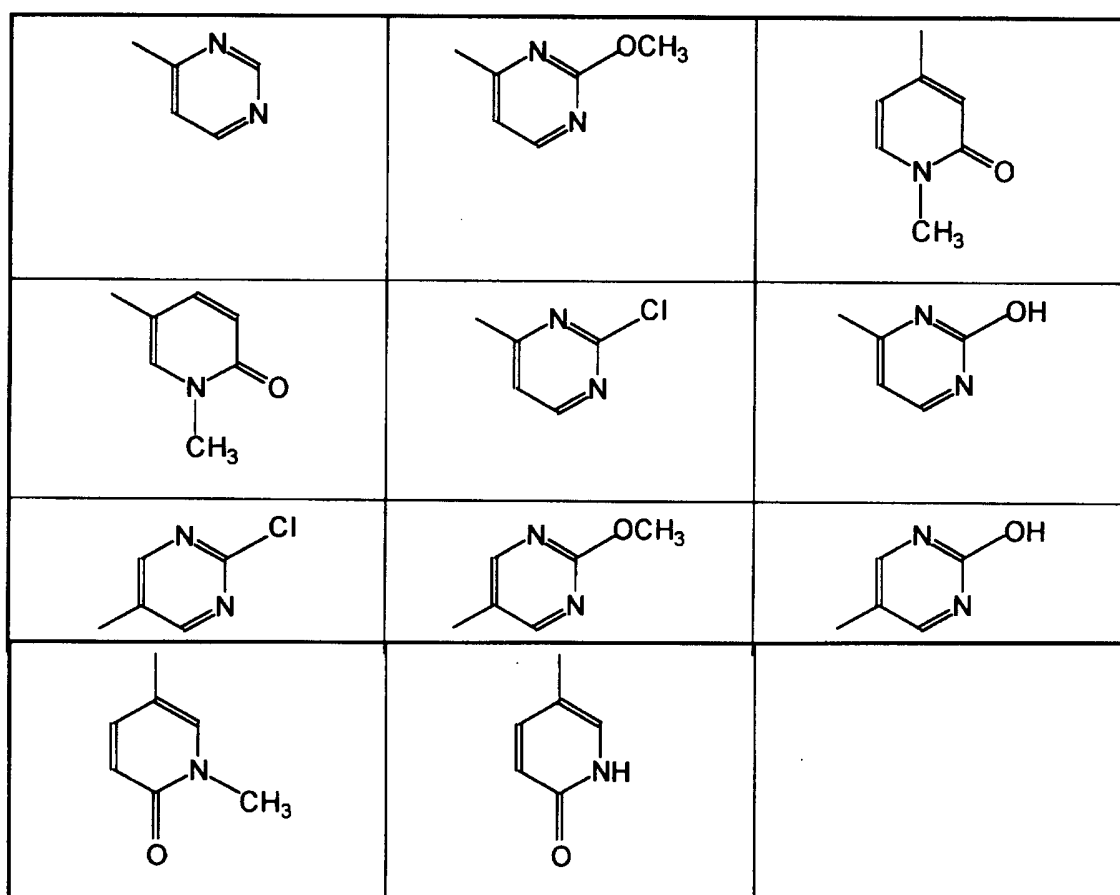
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		



при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или метил,

R^3 означава пиридил или еднократно или многократно заместен с хидрокси, халоген, метил или метокси фенил, пиридил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил или означава групата



R^4 и R^7 означават независимо един от друг водород или халоген, метил, метокси или трифлуорометил,

R^5 и R^6 означават независимо един от друг водород или халоген,

R^9 означава водород,

R^{10} означава водород или метил,

както и техните изомери и соли.

Съединенията от изобретението възпрепятстват фосфорилирането, т.е. определени тирозинкинази могат селективно да се инхибират, при което персистентната ангиогенеза може да се спре. С това примерно се спира растежът и разпространението на тумори.

Съединенията от изобретението с обща формула I включват също и възможните тавтомерни форми и обхващат E- и Z-изомерите или ако има хирален център, също и рацематите и енантиомерите.

Съединенията с обща формула I, както и техните физиологично поносими соли, са приложими като лекарствени средства поради тяхната инхибираща активност по отношение на фосфорилирането на VEGF-рецептора. Въз основа на този си профил на активност съединенията от изобретението са подходящи за лечение на заболявания, предизвикани от персистентна ангиогенеза.

Тъй като съединенията с обща формула I са идентифицирани като инхибитори на тирозинкиназата KDR и FLT, те са особено подходящи за лечението на такива заболявания, които се причиняват чрез VEGF-рецептора предизвиканата персистентна ангиогенеза или чрез повишена пермеабилност на съдовете.

Предмет на изобретението е и използването на съединенията от изобретението като инхибитори на тирозинкиназа KDR и FLT.

Предмет на изобретението са също и лекарствените средства за лечението на тумори.

Съединенията от изобретението могат или самостоятелно или като формулировки на лекарствени средства да намерят приложение за лечението на псориаза, артрит, като ревматоиден артрит, хемангиома, ангиофиброма, очни заболявания като диабетична ретинопатия, неоваскуларен глауком, бъбречни заболявания като гломерулонефрит, диабетична нефропатия, злокачествена нефросклероза, тромбичен микроангиопатичен синдром, отхвърляне на трансплан-

тат и гломерулопатия, фибротични заболявания, като чернодробна цироза, мезангиалноклетъчни пролиферативни заболявания, атеросклероза и нарушения на нервната тъкан.

5 Съединенията от изобретението могат също така да намерят приложение за възпрепятстване на реоклузия на съдове след балонкатетърно лечение, при протезиране на съдове или след прилагане на механични способи за задържане на съдовете отворени, например стентове.

10 При лечение на наранявания на нервните тъкани може със съединенията от изобретението да се избегне бързото образуване на белези на мястото на нараняването, т.е. ще се възпрепятства настъпването на образуване на белег, преди аксоните отново да са се свързали. С това се улеснява реконструкцията на нервните връзки.

15 Освен това със съединенията от изобретението може да се потисне Ascites-образуването при пациенти. Също така може да се потиснат предизвикани от VEGF едеми.

20 Такива лекарствени средства, тяхното формулиране и използване са също така предмет на изобретението.

25 Изобретението се отнася освен това и до използване на съединения с обща формула I за получаване на лекарствено средство за лечението на тумори, псориаза, артрит, като ревматоиден артрит, хемангиома, ангиофиброма, очни заболявания като диабетична ретинопатия, неоваскуларен глауком, бъбречни заболявания като гломерулонефрит, диабетична нефропатия, злокачествена нефросклероза, тромбичен микроангиопатичен синдром, отхвърляне на трансплантат и гломерулопатия, фибротични заболявания, като чернодробна цироза, мезангиалноклетъчни пролиферативни заболявания, атеросклероза и нарушения на нервната тъкан, възпрепятстване на реоклузия на съдове след балонкатетърно лечение, при протезиране на съдове или след прилагане на механични способи за задържане на съдовете отворени като например стентове.

30 За използване на съединенията с формула I като лекарствени средства, същите се формулират като фармацевтичен препарат, който освен активното вещество за ентéralно или парентерално приложение, съдържа още и подходящи фармацевтични органични или неорганични инертни носители, например вода, желатин, гума

арабика, млечна захар, нишесте, магнезиев стеарат, талк, растителни масла, полиалкиленгликоли и т.н. Фармацевтичните препарати могат да бъдат в твърда форма, например таблетки, дражета, супозитории, капсули или в течна форма като например разтвори, суспензии или емулсии. Освен това те могат да съдържат евентуално и други спомагателни вещества като консерванти, стабилизатори, омекотяващи средства или емулгатори, соли за променяне на осмотичния натиск или буферизиращи средства.

За парентерално приложение са особено подходящи инжекционни разтвори или суспензии, по-специално водни разтвори на активните съединения в полихидроксиетоксилирано рициново масло.

Като носещи системи могат да се използват също така повърхностноактивни спомагателни вещества като соли на жлъчната киселина или животински или растителни фосфолипиди, но също така и смеси от тях както и липозоми или техни съставни части.

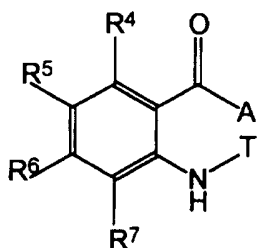
За орално приложение са особено подходящи таблетки, дражета или капсули с талк и/или въглеродородни носещи или свързващи вещества, например лактоза, царевично или картофено нишесте. Приложението може да се осъществи и в течна форма, например като сок, в който евентуално е прибавен и подсладител.

Дозирането на активните вещества може да варира от начина на приложение, от възрастта и теглото на пациента, от вида и сериозността на лекуваното заболяване и от подобни фактори. Дневната доза възлиза на 0.5 - 1000 mg, предимно 50 - 200 mg, при което дозировката може да се приложи еднократно или на два и повече пъти през деня.

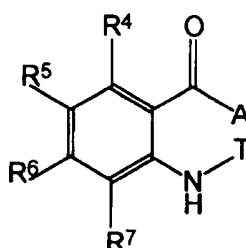
Горните формулировки и форми на приложение са също така предмет на изобретението.

Получаването на съединенията от изобретението се осъществява по принципно известни методи. Примерно до съединенията с формула I може да се стигне чрез:

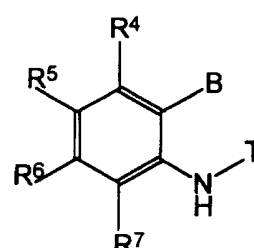
а) съединение с формула II



II



III



IV

в което R⁴ до R⁷ имат посочените по-горе значения и Т означава Н или защитна група и А е халоген или OR¹³, където R¹³ е водороден атом, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ ацил или склучва пръстен с Т, първоначално се алкилира и след това СОА се превръща в амид, след което защитните групи евентуално се отцепват или първо се превръща в амид и след това се N-алкилира

или

b) съединение с формула III

в което R⁴ до R⁷ имат посочените по-горе значения и Т означава Н или защитна група се ортометалира и след това чрез хващане с електрофил се превръща в амид, след това се отцепва защитната група и се алкилира аминогрупата

или

c) съединение с формула IV

в което R⁴ до R⁷ имат посочените по-горе

значения и Т означава Н или защитна група и В е халоген или О-трифлат, О-тозилат или О-мезилат, се превръща в амид, след това защитната група се отцепва и аминогрупата се алкилира.

Последователността на отделните етапи може и в трите случая да се смени.

Образуването на амид се извършва съгласно познати в литературата методи.

За образуването на амид може да се излезе от съответния естер. Превръщането на естера става съгласно J. Org. Chem. 1995, 8414 с алуминиев триметил и съответния амин в разтворители като толуен при температури от 0°C до тази на кипене на разтворителя. Този метод може да се използва и при незащитени естери на антраниловата киселина. Ако молекулата съдържа две естерни групи, и двете се превръщат в същия амид.

При използването на нитрили вместо естери се получават амиди при аналогични условия.

За получаването на амиди обаче могат да се използват и всички познати от пептидната химия методи. Примерно съответната киселина може да се превърне в апротонни полярни разтворители, например диметилформамид през активирано киселинно производно, например получаващо се с хидроксibenзотриазол и карбодиимид, например диизопропилкарбодиимид, или с предварително получени реактиви като NATU (Chem. Comm., 1994, 201) или BTU, при температури между 0°C и температурата на кипене на разтворителя, предимно при 80°C с амина при NATU, предимно при температура на околната среда. Тези методи могат да се използват и при незащитени антранилови киселини. За образуването на амид може да се използва и методът през смесен киселинен анхидрид, имидазол или азид. Предварителна защита на аминогрупата примерно като амид в случая не е необходимо, но може да повлияе благоприятно на реакцията. Особени изходни вещества са изотокиселинни анхидриди, при които защитата на аминогрупата и активирането на киселинната функция стават едновременно.

Ако предварително аминът се преведе в ВОС-защитено съединение, ортопозицията може чрез превръщане с металоорганични съединения като например бутиллитий да се метализира и след това с изотиоцианати или изотиоцианати да се стигне до антрамидами, респективно антранилтиоамиди. Бром или йоден заместител в тази ортопозиция улеснява чрез халоген - метален обмен орто-метализирането. Като разтворители са подходящи етер като диетилов етер или тетра-хидрофуран или въглеродороди като хексан, но могат да се използват и смеси от тях. Прибавянето на комплексообразуватели като тетраметилетилендиамин (TMEDA) дава предимства. Температурите са между -78°C и стайна температура. Отцепването на ВОС-амида се извършва чрез третиране с киселини като трифлуороцетна киселина при температури от 0°C до тази на кипене на разтворителя или с водна хлороводородна киселина, предимно 1N хлороводородна киселина в разтворители като етанол или диоксан при температури от стайна до тази на кипене на разтворителя.

Амидната група може обаче да се въведе

и чрез карбонилиране. За целта се излиза от съответните съединения с формула IV (о-йодо-, о-бromo- или о-трифлилоксианилини), които с въглероден монооксид при нормално или повишено налягане се превръщат в амин в присъствието на преходен метален катализатор, например паладиев(II) хлорид или паладиев(II) ацетат или също паладиев тетракистрифенилфосфин в разтворители като трифенилфосфин в разтворители като диметилформамид. Прибавянето на лиганд като трифенилфосфин и прибавянето на база като трибутиламин може да дава предимства (виж примерно J. Org. Chem., 1974, 3327; J. Org. Chem., 1996, 7482; Synth. Comm., 1997, 367; Tetr. Lett., 1998, 2835).

Ако трябва да се въведат различни амидни групи в молекулата, трябва примерно втората естерна група да се въведе в молекулата след получаването на първата амидна група и след това тя да се амидира, или в молекулата да има естерна група и друга киселинна група и двете групи да се амидират последователно по различни методи.

Теоамиди могат да се получат от антрамидами чрез превръщане с дифосфадитиани съгласно Bull. Soc. Chim. Belg., 87, 229, 1978 или чрез превръщане с фосфор пентасулфид в разтворители като пиридин или без разтворител при температури от 0 до 200°C.

Продуктите, като електронно богати ароматни съединения, могат да се подложат и на електрофилни ароматни замествания. Тогава заместването става в орто- или парапозиция към или на аминогрупа(и). Така чрез Friedel - Crafts-ово ацилиране с киселинни хлориди в присъствието на Friedel - Crafts-ови катализатори, например алуминиев трихлорид в разтворители като нитрометан, серовъглерод, метилхлорид или нитробензол, може да се ацилира при температури между 0°C и тази на кипене на разтворителя, предимно при стайна температура.

Съгласно известни от литературата методи могат да се въведат една или повече нитрогрупи, например с нитрираща киселина, различно концентрирана азотна киселина без разтворител или чрез метални нитрати, например меден(II) нитрат или железен(III) нитрат в полярни разтворители като етанол или ледена оцетна киселина или чрез оцетен анхидрид.

Въвеждането на халоген се извършва чрез

известни в литературата методи, например чрез въздействие с бром, N-бром- или N-йодсукцинимид или уротропинхидротрибромид в полярен разтворител като тетрахидрофуран, ацетонитрил, метиленхлорид, ледена оцетна киселина или диметилформамид.

Редукцията на нитрогрупата се извършва в полярни разтворители при стайна температура или при повишена температура. Като катализатори за редукцията са подходящи метали като Raney-Nickel или катализатори от благородни метали като паладий или платина или паладиев хидроксид, евентуално върху носители. Вместо водород може да се използва примерно и амониев формиат, циклохексан или хидразин по известен начин. Също така могат да се използват и редукционни средства като калаен-II-хлорид или титанов-(III)-хлорид като комплексни метални хидриди, евентуално в присъствие на соли на тежки метали. Като редукционни средства може да се използва и желязо. В такъв случай реакцията се провежда в присъствието на киселина, например оцетна киселина или амониев хлорид, евентуално при прибавяне на разтворител, например вода, метанол и т.н. При удължено реакционно време може при този вариант да настъпи ацилиране на аминогрупата.

Ако се желае алкилиране на аминогрупата, тогава алкилирането може да се проведе по обичайните методи - примерно с алкилхалогениди - по варианта на Mitsunobu чрез въздействие с алкохол в присъствие на примерно трифенилфосфин и естер на азодикарбоксилна киселина. Аминът може да се подложи също така и на редуктивно алкилиране с алдехиди и кетони, при което се работи в присъствие на редукционно средство, например натриев цианоборохидрид в подходящ инертен разтворител като етанол, при температури от 0°C до тази на кипене на разтворителя.

Ако се излиза от първична аминогрупа, тогава може евентуално да се въздейства последователно с две различни карбонилни съединения, при което се получават смесени производни (виж литературата например Verardo et al., *Synthesis* (1993), 121; *Synthesis* (1991), 447; Kawaguchi, *Synthesis* (1985), 701; Micovic et al., *Synthesis* (1991), 1043).

Може да представлява предимство първоначално да се образува шифовата база чрез

превръщане на алдехида с амин в разтворители като етанол или метанол, евентуално с прибавяне на спомагателни вещества като ледена оцетна киселина и едва след това да се прибави редукционното средство като например натриев цианоборохидрид.

Хидрирането на алкен- или алкиновите групи в молекулата се осъществява по обичайния начин например чрез каталитично активиран водород. Като катализатори могат да се използват тежки метали като паладий или платина, евентуално върху носител или Raney-Nickel. Като разтворител са подходящи алкохоли като етанол. Работи се при температури от 0°C до тази на кипене на разтворителя и при налягания до 20 бара, предимно при стайна температура и обичайно налягане. При използването на катализатори като Lindlar-катализатор тройни връзки могат да се хидрират частично до двойни връзки, при което се образува предимно Z-формата.

Ацилирането на аминогрупата става по обичайния начин например с киселинен халогенид или киселинен хидрид, евентуално в присъствието на база като диметиламинопиридин в разтворители като метиленхлорид, тетрахидрофуран или пиридин, съгласно варианта на Schotten - Baumann във воден разтвор при слабоалкална pH стойност или чрез взаимодействие с анхидрид в ледена оцетна киселина.

Въвеждането на халоген като хлор, бром, йод или азидогрупа през аминогрупа може примерно да стане по Sandmeyer, като с нитрити междинно образуваните диазониеви соли се превръщат с меден(I) хлорид или меден(I) бромид в присъствие на съответната киселина като хлороводородна киселина или бромоводородна киселина или с калиев йодид.

Когато се използва органичен естер на азотистата киселина, халогените могат да се въведат например чрез прибавяне на метиленйодид или тетрабромометан в разтворител като диметилформамид. Отстраняването на аминогрупа може да стане или чрез въздействие с органичен естер на азотистата киселина в тетрахидрофуран или чрез диазотиране и редуктивно кипене на диазониевата сол например с фосфорна киселина, евентуално чрез прибавяне на меден(I) оксид.

Въвеждането на флуор се осъществява например чрез реакцията на Balz - Schiemann на

дiazониев тетрафлуороборат или съгласно J. Fluor. Chem. 76, 1996, 59 - 62 чрез диазотиране в присъствието на HFx пиридин и последващо кипене евентуално в присъствието на източник на флуоридни йони, като тетрабутиламиев флуорид.

Въвеждането на азидогрупа става след диазотиране чрез превръщане с натриев азид при стайна температура.

Етерно отцепване се провежда съгласно литературните методи. При това може дори в присъствие на повече налични в молекулата групи да се постигне селективно отцепване. За целта етерът се третира примерно с боротрибромид в разтворители като дихлорометан при температури между -100°C до тази на кипене на разтворителя, предимно при -78°C . Възможно е обаче също така етерът да се отцепи с натриев тиометилат в разтворители като диметилформамид. Температурата може да е между стайна и тази на кипене на разтворителя, предимно при 150°C .

N- или O-алкилирането на амиди като пирид-2-он, респективно 2-хидроксипиридин се осъществява съгласно известни в литературата методи. Така с бази като натриев хидрид или калиев карбонат в разтворители като диметилформамид и алкилиране с алкилхалогениди като метилйодид се постига N-алкилиране. С бази като сребърен карбонат в разтворители като тетрафидрофуран или толуен или предимно смеси от тях с алкилхалогениди като метилйодид се извършва O-алкилиране. O-алкилиране може да се получи и при въздействие с триалкилоксониев тетрафлуороборат в инертен разтворител като метиленхлорид. Превръщането с диазометан или триметилсилилдиазометан в разтворители като метанол или толуен, предимно в смеси от тях при температури до тази на кипене на разтворителите, предимно при стайна температура, води до получаването на смеси от N- и O-алкилови производни. Методите дават възможност за селективно алкилиране на пиридона по отношение на амида на бензоената киселина.

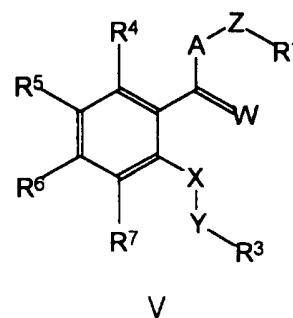
Изомерните смеси могат да се разделят чрез обичайните методи като кристализация, хроматография или образуване на соли на енантиомери, съответно на E/Z-изомери.

Получаването на соли става по обичайния начин, като разтвор на съединението с формула I с еквивалентно количество или излишък от база

или киселина, която евентуално също е в разтвор, взаимодействия и утайката се отдели или по обикновения начин се разработи по-нататък разтвора.

Доколкото получаването на изходните съединения не са описани, то същите са известни или могат да се получат аналогично на известни съединения или на описаните тук методи.

Също предмет на изобретението са производни на изатова киселина с обща формула V:



в която R^3 - R^7 , X, Y и W имат посочените при обща формула I значения и A означава групата $=\text{NR}^2$ или кислород и Z и R^1 заедно образуват свързана към $\text{X}=\text{C}=\text{O}$ група, както и техните изомери и соли, като ценни междинни съединения за получаване на съединенията от изобретението с обща формула I.

Особено ценни са такива междинни съединения с обща формула V, в която:

A и W означават кислород,

Z и R^1 образуват заедно свързана към $\text{X}=\text{C}=\text{O}$ група,

X означава групата $=\text{NR}^9$ или $=\text{N}-$,

Y означава групата $-\text{CH}_2-$

R^3 означава пиридил или с хидрокси, бром, метил или метокси заместен фенил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил,

R^5 и R^6 означават водород, хлор, метил, метокси или трифлуорометил,

R^4 и R^7 означават водород,

R^9 означава водород,

както и техните изомери и соли.

Междинните продукти за някои от тях са също активни и могат поради това самите те да се използват за получаването на лекарства за лечението на тумори, псориаза, артрит, като ревматоиден артрит, хемангиома, ангиофиброма, очни заболявания като диабетична ретинопатия, неоваскуларен глауком, бъбречни заболявания като гломерулонефрит, диабетична нефропатия, злокачествена нефросклероза, тромбичен мик-

роангиопатичен синдром, отхвърляне на трансплантат и гломерулопатия, фибротични заболявания, като чернодробна цироза, мезангиалноклетъчни пролиферативни заболявания, атеросклероза и нарушения на нервната тъкан, възпрепятстване на реоклузия на съдове след балонкатетърно лечение, при протезиране на съдове или след прилагане на механични способности за задържане на съдовете отворени, например стентове.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери показват получаването на съединенията от изобретението, без да ограничават обхвата на съединенията, за които се претендира.

Пример 1.0

Получаване на метилов естер на N-(4-пиридилметил)-антранилова киселина

Към смес на 7.5 g метилов естер на антраниловата киселина и 8.6 g пиридин-4-карбалдехид в 300 ml метанол в атмосфера на азот се прибавя 3 ml оцетна киселина и се бърка 12 h при стайна температура. След това към реакционната смес се прибавя 5.7 g натриев цианоборохидрид (85 %-ен) и отново се бърка 3 h при стайна температура. След това отново се прибавят 1.14 g натриев цианоборохидрид (85 %) и отново се бърка 12 h при стайна температура.

Реакционната смес се концентрира. Остатъкът се поема в етилацетат и се промива с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Изсушената органична фаза се концентрира и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел при използване на хексан/етилацетат (1+1).

Получава се 10.2 g от съединението от заглавието с т.т. 85.6°C.

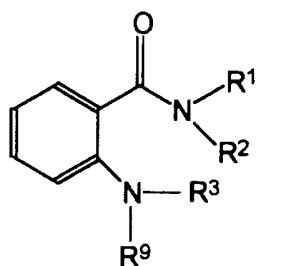
10 Пример 2.0

Получаване на амид на N-(3-фенилпропил-1-ил)-N-2(4-пиридилметил)-антраниловата киселина

242 mg метилов естер на N-(4-пиридилметил)-антранилова киселина се разтварят в 3.5 ml толуен, прибавят се 202 mg 3-фенилпропиламин и при 0°C се прибавя 0.75 ml 2 моларен разтвор на триметилалуминий в толуен. Реакционната смес се бърка 1 h при стайна температура и след това се кипи 1 h на обратен хладник. След охлаждане реакционната смес се излива върху наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива, суши се, филтрува се и под вакуум се концентрира. Остатъкът след това се прекристализира от етилацетат.

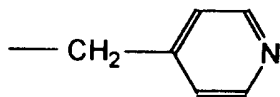
Получават се 265 mg от съединението от заглавието с т.т. 117.4°C.

30 По аналогичен начин на пример 2.0 се получават следните съединения:

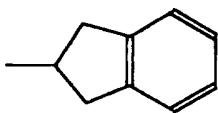
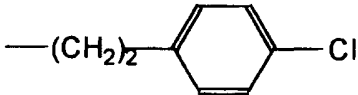
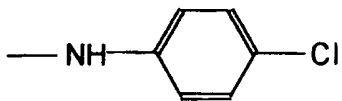
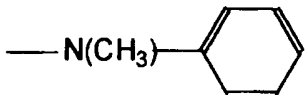
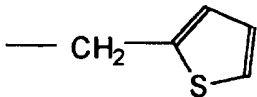
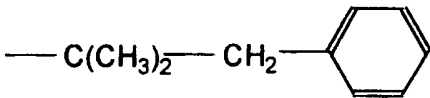
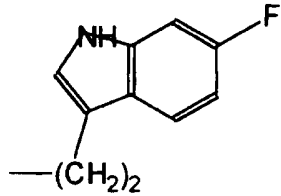
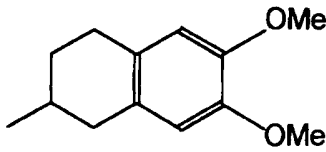
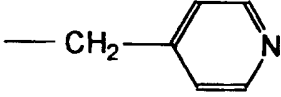


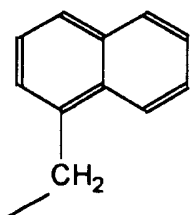
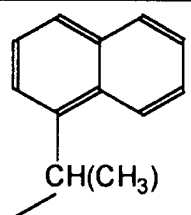
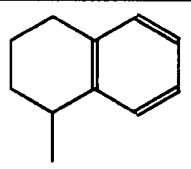
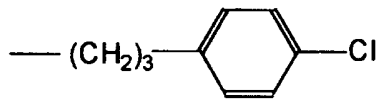
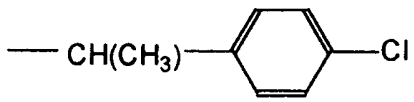
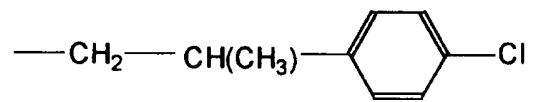
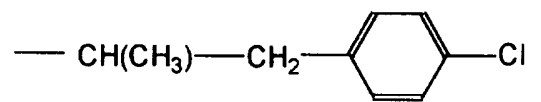
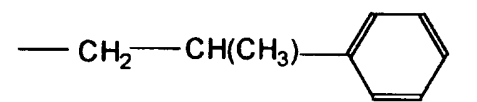
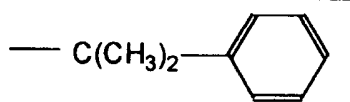
$R^2, R^9 = H$

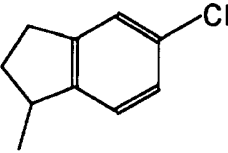
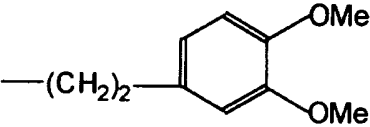
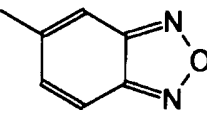
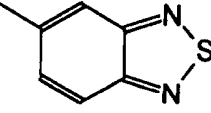
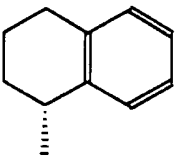
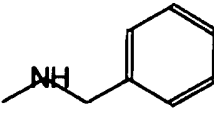
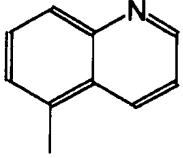
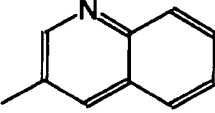
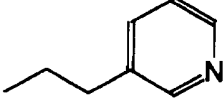
$R^3 -$

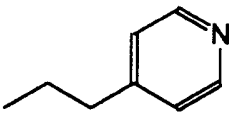
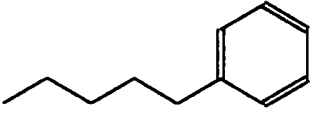
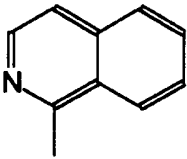
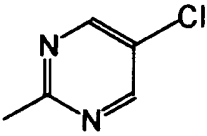
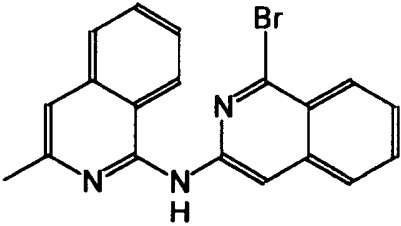
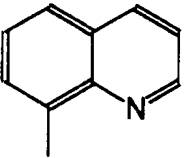
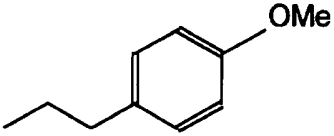
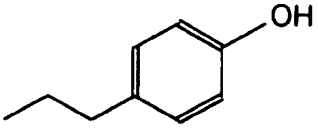
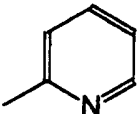


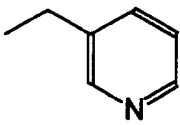
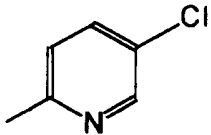
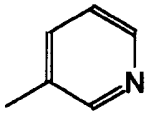
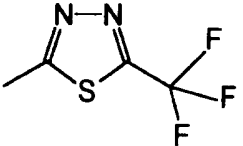
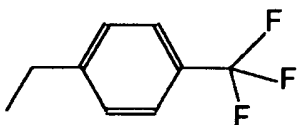
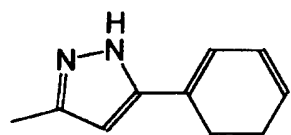
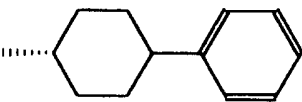
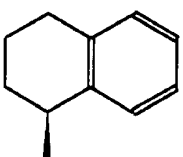
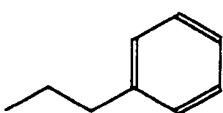
пример	R^1	т.т. °C
2.1		133.4

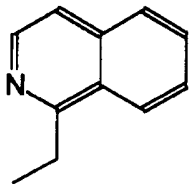
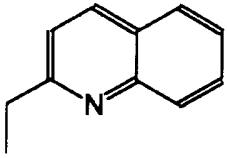
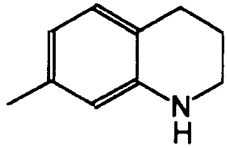
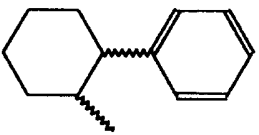
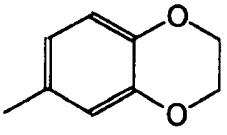
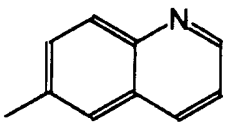
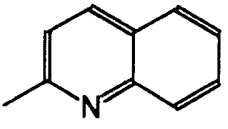
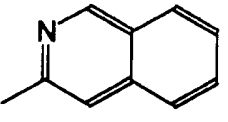
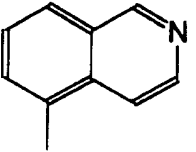
пример	R'	т.т. °C
2.2		152.8
2.3		107.7
2.4		масло
2.5		123 - 134
2.6		88.1
2.7		114.5
2.8		170.5
2.9		65.5
2.10		масло

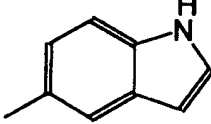
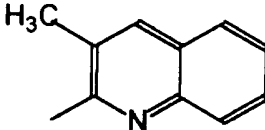
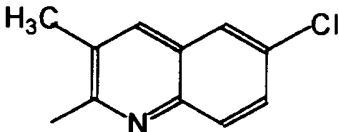
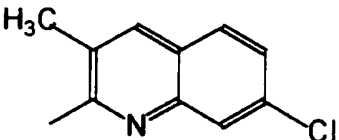
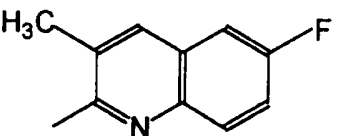
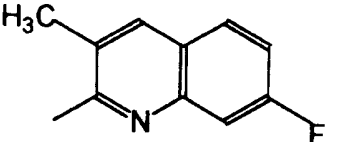
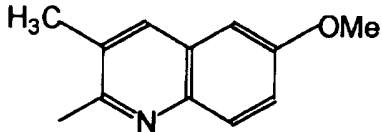
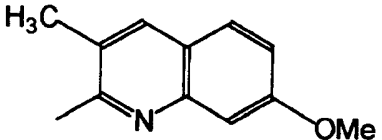
пример	R ¹	т.т. °C
2.11		119
2.12		156.2
2.13		121.7
2.14		масло
2.15		166.4
2.16		масло
2.17		132.9
2.18		масло
2.19		133.8

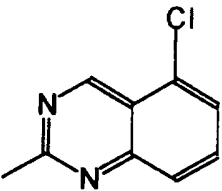
пример	R'	т.т. °C
2.20		масло
2.21		масло
2.22		масло
2.23		масло
2.24		масло
2.25		масло
2.26		129.7
2.27		182.4
2.28		105 - 106

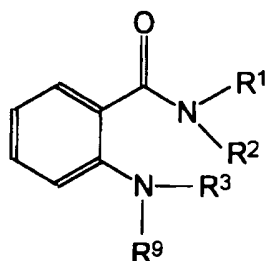
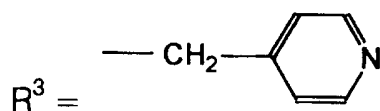
пример	R ¹	т.т. °C
2.29		94 - 95
2.30		масло
2.31		152.3
2.32		173 - 175
2.33		190 - 192
2.34		176.4
2.35		110 - 111
2.36		157 - 159
2.37		118 - 120

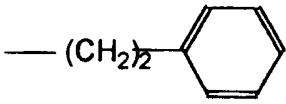
пример	R ¹	т.т. °C
2.38		119 - 121
2.39		130 - 132
2.40		128 - 129
2.41		172 - 174
2.42		155 - 156
2.43		167
2.44		178.8
2.45		масло
2.46		масло

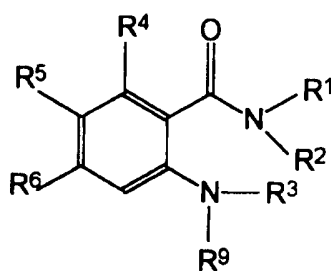
пример	R ¹	т.т. °C
2.47		140 - 142
2.48		116 - 118
2.49		96 - 99
2.50		169.4
2.51		145-145
2.52		141.1
2.53		160.6
2.54		134.3
2.55		масло

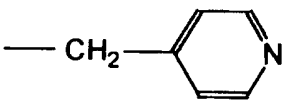
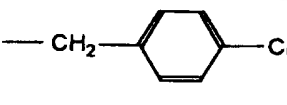
пример	R'	т.т. °C
2.56		157.5
2.76		195
2.77		198
2.78		192
2.79		215
2.80		161
2.81		169
2.82		132

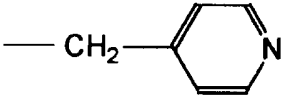
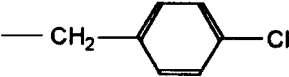
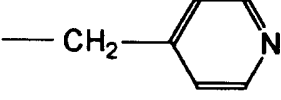
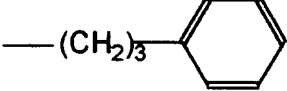
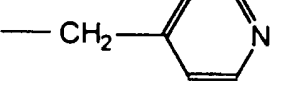
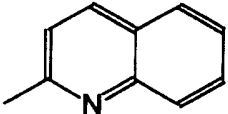
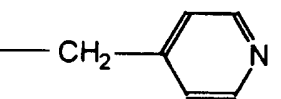
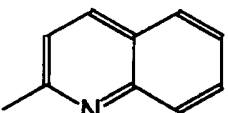
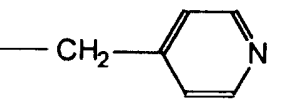
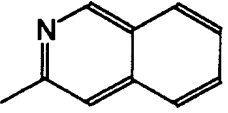
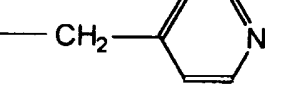
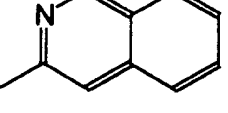
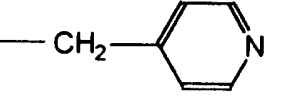
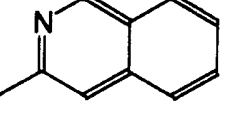
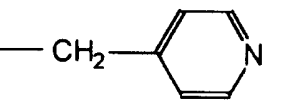
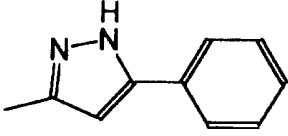
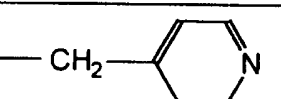
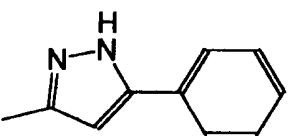
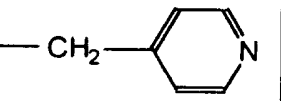
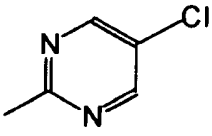
пример	R ¹	т.т. °C
2.83		194

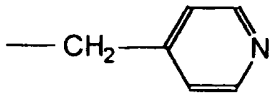
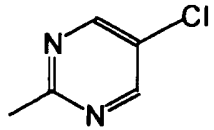
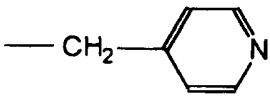
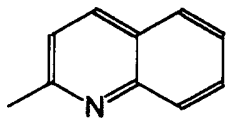
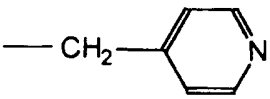
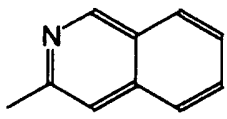
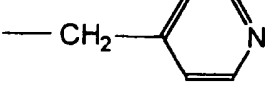
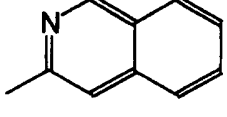

 $R^2 = -CH_3$
 $R^9 = H$


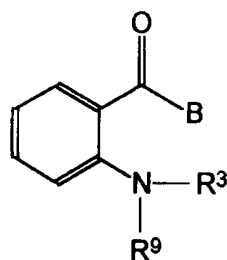
пример	R ¹	т.т. °C
2.57		масло

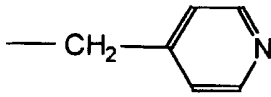
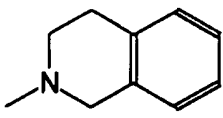
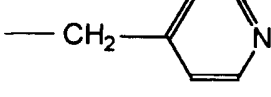
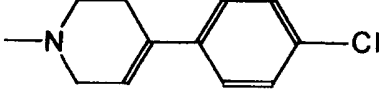
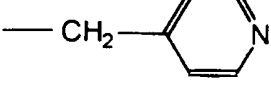
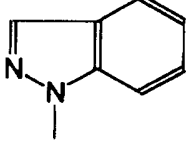

 $R^2, R^9 = H$

пр.	R ⁶	R ⁵	R ⁴	R ³	R ¹	т.т. °C
2.58	H	Cl	H			масло

пр.	R ⁰	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹	т.т. °C
2.59	H	H	Cl			135-136
2.60	H	Cl	H			масло
2.61	H	H	Cl			193-195
2.62	H	Cl	H			186.8
2.63	H	F	H			масло
2.64	H	Cl	H			масло
2.65	F	H	H			168.6
2.66	H	Cl	H			масло
2.67	H	F	H			масло
2.68	H	Cl	H			масло

пр.	R ⁶	R ⁵	R ⁴	R ³	R ¹	т.т. °C
2.69	H	F	H			масло
2.84	Cl	H	H			165.6
2.85	H	H	F			смола
2.86	F	F	H			206.0



прим.	R ³	R ³	B	т.т. °C
2.70	H			масло
2.71	H			136.8
2.72	H			масло

прим.	R ³	R ³	B	т.т. °C
2.73	H			масло
2.74	H			масло
2.75	H			масло

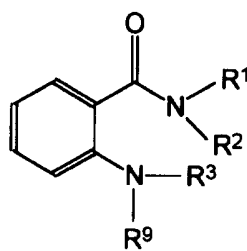
Пример 3.0

Получаване на N-(4-хлоробензил)-N-2-(4-метоксибензил)антриламида

425 mg N-(4-метоксибензил)изатокикселинен анхидрид се разтварят в 20 ml тетраhydroфуран ч.з.а., прибавя се 234 mg 4-хлоробензиламин и 4 h се нагрява при кипене на обратен хладник.

25 Реакционният разтвор се концентрира под вакуум, поема се в етилацетат, промива се, суши се, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се прекристализира от етилов алкохол. Получава се съединението от заглавието с т.т. 130.5°C.

30 Аналогично се получават следните съединения:



R², R⁹ = H

пример	R ³	R ¹	т.т. °C
3.1			100.7
3.2			110.5

Пример 4.0

Получаване на N-[2-(4-хлорофенил)етил]-N-2-(4-хидроксibenзил)антраниламид

71 mg N-[2-(4-хлорофенил)етил]-N-2-(4-метоксibenзил)-антраниламид се разтварят в 2 ml абсолютен диметилформаид в атмосфера на азот и се прибавят 76 mg натриев тиометилат. Реакционната смес се нагрива при кипене на обратен хладник 1.5 h. След охлаждане се прибавя 30 ml вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива, суши се, филтрува се и под вакуум се концентрира. Остатъкът се хроматографира върху силикагел с хексан + етилацетат (7:3) като елуент.

Получават се 23 mg от съединението от заглавието с т.т. 103-105°C.

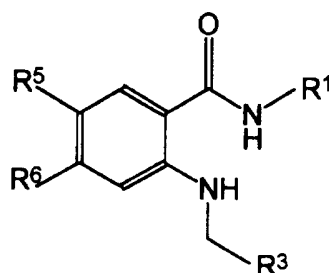
Пример 5.0

Получаване на амид на 2-[(2-хлоропиридин-4-ил)метиламино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина

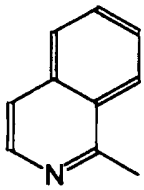
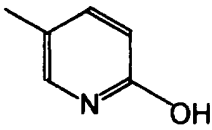
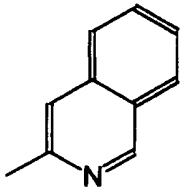
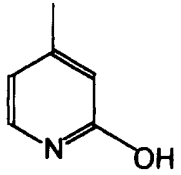
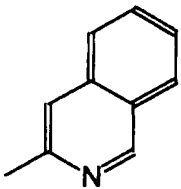
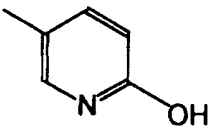
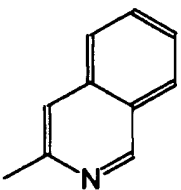
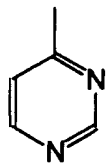
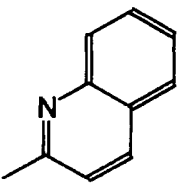
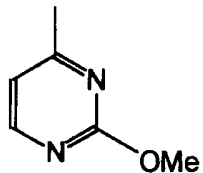
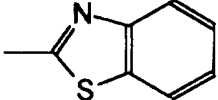
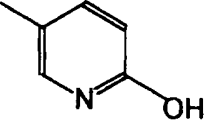
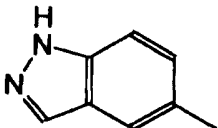
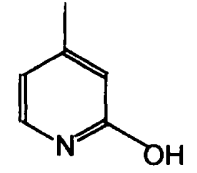
Към 300 mg амид на 2-[амино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина в 6 ml метанол се прибавя 0.06 ml етилацетат и 523 mg от 39 %-ен разтвор на 2-хлоро-4-пиридинкарбалдехид в метилехлорид и етилацетат и се бърка 20 h при стайна температура под аргон. След това се прибавят 96 mg натриев цианоборохидрид и се бърка 6 h при стайна температура. След концентриране под вакуум остатъкът се поема в 30 ml разреден разтвор на натриев хидрогенкарбонат във вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се промива с вода, суши се, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се хроматографира върху силикагел с елуент етилацетат. След събиране и концентриране на съответните фракции се получават 56 mg амид на 2-[(2-хлоропиридин-4-ил)метиламино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина.

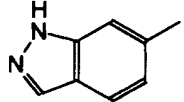
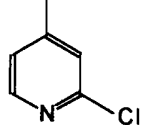
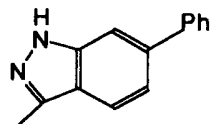
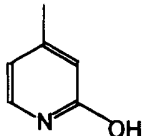
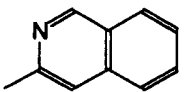
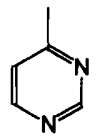
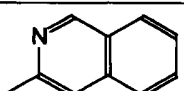
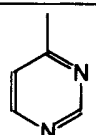
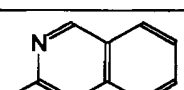
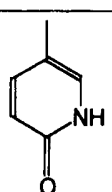
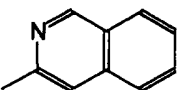
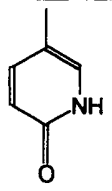
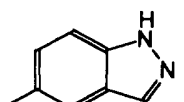
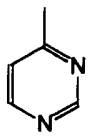
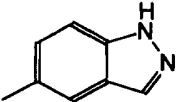
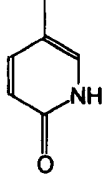
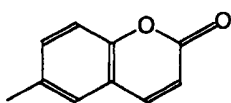
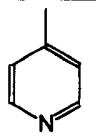
Аналогично се получават следните съ-

единения:



прим.	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	т.т. °C
5.1			H	H	масло
5.2			H	H	238.3

прим.	R ¹	R ³	R ⁶	R ⁵	т.т. °С
5.3			F	H	масло
5.4			H	F	масло
5.5			Cl	H	масло
5.6			H	H	171.9
5.7			H	H	масло
5.8			F	H	масло
5.9			H	H	масло

прим.	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁵	т.т. °C
5.10			H	F	масло
5.11			H	F	масло
5.12			F	H	масло
5.13			H	F	156.1
5.14			H	F	масло
5.15			F	H	масло
5.16			F	H	238.6
5.17			H	H	масло
5.18			H	H	масло

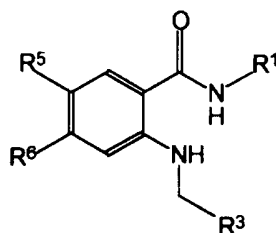
Пример 6.0

Получаване на амид на 2-[[[1,2-дихидро-1-метил-2-оксопиридин-4-ил)метил]амино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина

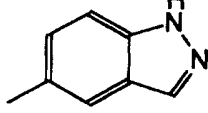
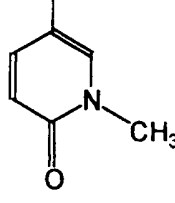
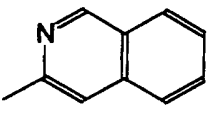
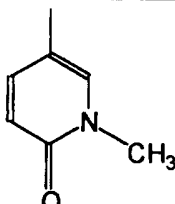
80 mg амид на 2-[[[1,2-дихидро-2-оксопиридин-4-ил)метил]амино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина в 2 ml диметилформамид в атмосфера на аргон се смесват с 10 mg натриев хидрид (80 %-ен) и се нагреват 30 min при 60°C. След това се накапват 0.015 ml метилен-

5 и при 60°C. След охлаждане реакционната смес се прибавя към разтвор на натриев гидрогенкарбонат и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се промива, суши се и се концентрира и остатъкът се пречиства върху силикагел с метиленхлорид : етанол = 97:3 като елуент. Получават се 30 mg амид на 2-[[[1,2-дихидро-1-метил-2-оксопиридин-4-ил)метил]амино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина.

10 Аналогично се получават следните съединения:



прим.	R ¹	R ³	R ⁶	R ⁵	т.т. °C
6.1			H	H	масло
6.2			H	H	масло
6.3			F	H	масло
6.4			H	F	масло
6.5			Cl	H	масло

прим.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	т.т. °C
6.6			H	H	масло
6.7			H	H	масло

Пример 7.0

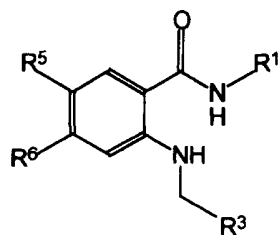
Получаване на амид на 2-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]амино-N-(изохинолин-3-ил)-бензоена киселина и амид на 2-[[1,2-дихидро-1-метил-2-оксопиридин-4-ил)метил]амино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина

Към 130 mg амид на 2-[[1,2-дихидро-2-оксопиридин-4-ил)метил]амино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина в 4 ml смес от толуен : метанол = 1:3.5 се прибавя 0.2 ml от 2 моларен разтвор на триметилсилилдиазометан в хексан и се бърка 8 h при стайна температура.

25 След отново прибавяне на 0.2 ml разтвор на триметилсилилдиазометан и 1 h бъркане реакционната смес се концентрира до сухо и се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид : етанол 97:3 за елуент. Получават се 20 mg амид на 2-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]амино-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина и 10 mg амид на 2-[[1,2-дихидро-1-етил-2-оксопиридин-4-ил)метил]амино]-N-(изохинолин-3-ил)бензоена киселина.

30 Аналогично се получават следните съединения:

65371 B1



прим.	R ¹	R ³	R ⁶	R ⁵	т.т. °C
7.1			H	H	масло
7.2			H	H	масло
7.3			F	H	масло
7.4			H	F	масло
7.5			Cl	H	масло
7.6			H	H	масло
7.7			H	H	масло

Пример 8.0

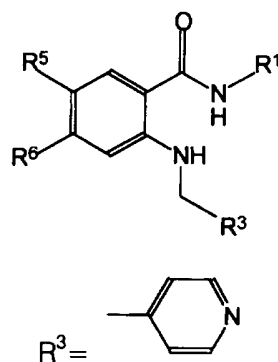
Получаване на амид на N-(индазол-5-ил)
N-2-(4-пиридилметил)антраилова киселина

В колба със затвор за изолиране от влага се поставят 228 mg N-(4-пиридилметил)-антраилова киселина в 10 ml диметилформамид под аргон. Прибавят се 266 mg 5-аминоиндозол, 0.27 ml метилморфолин и 456 mg O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (НАТУ). Сместа се бърка след това 4 h при стайна температура. Прибавя се раз-

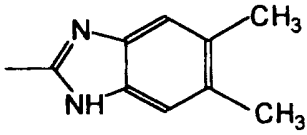
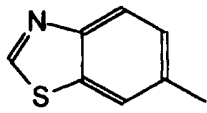
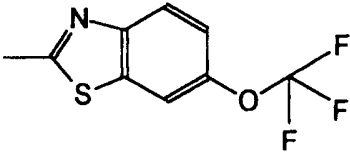
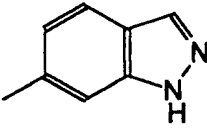
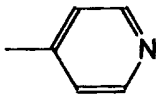
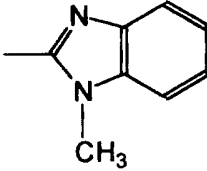
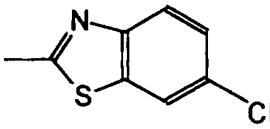
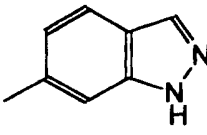
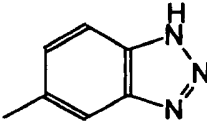
реден разтвор на натриев хидрогенкарбонат и се екстрахира три пъти с етилацетат. Събраните органични фази се промиват с вода, сушат се, филтруват се и се концентрират под вакуум. 5 Остатъкът се хроматографира върху силикагел с елуент етилацетат.

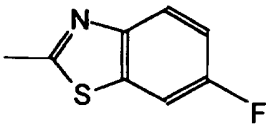
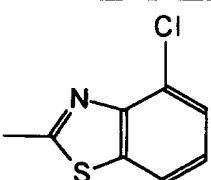
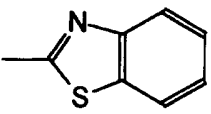
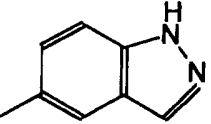
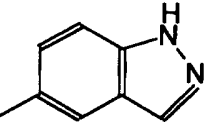
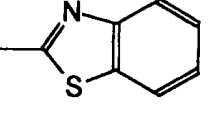
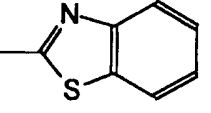
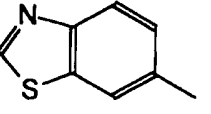
След разбъркване с ацетон се получават 245 mg от съединението от заглавието като твърдо вещество с т.т. 209.8°C.

Аналогично се получават също така и следните съединения:



пример	R^1	R^6	R^5	т.т. °C
8.1		Cl	H	масло
8.2		H	H	206
8.3		F	H	масло
8.4		H	F	58.7
8.5		Cl	H	масло
8.6		F	H	масло

пример	R ¹	R ⁶	R ⁸	т.т. °C
8.7		H	H	211.7
8.8		H	H	140.4
8.9		H	H	188.5
8.10		H	H	258.2
8.11		H	H	152.6
8.12		H	H	199.7
8.13		H	H	178.3
8.14		H	H	243
8.15		H	H	масло

пример	R ¹	R ⁶	R ⁵	т.т. °C
8.16		H	H	230.4
8.17		H	H	масло
8.18		H	Cl	235 - 236
8.19		H	F	236
8.20		H	Cl	228.1
8.21		H	H	масло
8.22		H	F	197.6
8.23		H	Cl	59.1

Следващите примери илюстрират получаването на междинни съединения от изобретението, без то да се ограничава до тях.

Пример 9.0

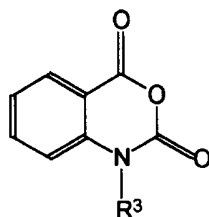
Получаването на анхидрид на N-(4-метоксифенил)изатокиселина като междинно съединение за получаването на крайните съединения от изобретението

В атмосфера на азот се охлажда разтвор на 5 g анхидрид на изатова киселина и 100 ml N,N-диметилацетамид в ледена баня и към него се

прибавя на порции 1.35 g натриев хидрид (60 %-ен в масло). Реакционната смес след това се бърка 30 min при стайна температура и нови 30 min при 60°C на банята. След охлаждане до стайна температура при бъркане се прибавят 5 ml 4-метоксифенилалдехид на капки и се бърка една нощ при стайна температура. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се излива върху 100 ml лед/вода. Утайката се отделя, поставя се в 50 ml метиленхлорид, промива се, суши се и се филтрува. Концентрира се под вакуум. Остатъкът се прекристализира от алкохол.

Получават се 3.4 g от съединението от заглавието с т.т. 143°C.

По аналогичен начин се получават и следните съединения:



Пример		т.т. °C
9.1		масло
9.2		масло

Пример 10.0

Получаване на N-(4-пиридилметил)-антрапирилола киселина като междинно съединение за получаване на съединенията от изобретението

Към 2 g метилов естер на N-(4-пиридилметил)антрапирилола киселина разтворен в 15 ml метанол се прибавя 16 ml 1 N натриева основа и се нагрява при кипене на обратен хладник 1 h. След охлаждане метанолът се отдестилирва под вакуум и към остатъка се прибавя 20 ml вода и 20 ml 1 N разтвор на лимонена киселина. Кристалите се отфилтруват, промиват се с вода и се сушат.

Получават се 1.7 g от съединението от заглавието с т.т. 208.0°C.

Пример 11.0

Получаване на амид на N-(индазол-5-ил)-5-хлороантрапирилола киселина като междинно съединение за получаване на крайните съединения от изобретението

Към 171 mg 5-хлороантрапирилола киселина в 10 ml диметилформамид под аргон и затвор за предпазване от влага се прибавят последователно 253 mg N-метилморфолин, 266 mg 5-аминоиндазол и 456 mg O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N-N',N'-тетраметилуриониев хексафлуорофосфат (HATU) и се бърка 4 h при стайна температура. Остава се да престои една нощ и се прибавя 50 ml вода и се екстрахира с 30 ml етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, суши се, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат за елуент. Получават се 266 mg амид на N-(индазол-5-ил)-хлороантрапирилолата киселина.

В следващите примери на приложение се показва биологическата активност и използването на съединенията от изобретението, без тези примери да ограничават обхвата му.

Необходими разтвори за изпитанията

Изходни разтвори:

25 Изходен разтвор А: 3 mM ATP във вода, pH 7.0 (-70°C)

Изходен разтвор В: g-33P-ATP 1 mCi/100 microl

Изходен разтвор С: поли-(Glu4Tyr) 10 mg/ml във вода

30 Разтвори за разреждане:

Субстратен разтворител: 10 mM DTT, 10 mM манганов хлорид, 100 mM магнезиев хлорид

Ензимен разтвор: 120 mM трис/HCl, pH 7.5, 10 microM натриев ванадиев оксид

Пример за приложение 1

35 Инхибиране на KDR- и FLT-1 киназната активност в присъствие на съединенията от изобретението

40 В микропипета с изострен край (без протеиново свързване) се поставят 10 microl субстратна смес (10 microl Vol ATP изходен разтвор А + 25 microl Cl g - 33P-ATP (около 2.5 microl от изходен разтвор BN + 30 microl поли-(Glu4Tyr) изходен разтвор С + 1.21 ml субстратен разтворител), 10 microl разтвор на инхибиращото вещество (вещества, съответстващи на разрежданията, като контрола 3 % DMSO в субстратен разтворител) и 10 microl ензимен разтвор (11.25 microg ензимен изходен разтвор (KDR или FLT-1 киназа) разреждени при 4°C в 1.25 ml ензимен разтвор). Енергично се размесва и се инкубира 10 min при 50 стайна температура. След това се прибавя 10 microl

65371 B1

стоп-разтвор (250 мМ EDTA, рН 7.0), размесва се и 10 μmol от този разтвор се пренасят върху Р 81 фосфоцелулозен филтър. След това многократно се промива в 0.1 М фосфорна киселина, филтърната хартия се суши, наслява се с Meltilex и се измерва в микробетаброяч. IC_{50} стойностите се оп-

ределят от инхибиторната концентрация, която е необходима, за да се инхибира с 50 % неинхибираното вграждане, след изваждане на нулевата стойност (стопираната с EDTA реакция).

Резултатите от киназното инхибиране IC_{50} в μmol са дадени в следващата таблица:

Пример No	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.0	0.05	0.05
2.1	0.01	0.3
2.2	0.1	0.5
2.3	0.02	0.02
2.4	0.02	0.1
2.5	1	10
2.6	0.2	2
2.8	0.5	0.1
2.9	5	1
2.10	3	10
2.11	0.02	0.2
2.12	0.7	3
2.13	0.7	3
2.14	0.5	0.3
2.15	1.0	КН
2.16	0.1	0.2
2.17	0.4	0.5
2.18	0.3	0.5
2.19	>10	>10
2.20	4	КН
2.21	2	0.3
2.23	0.02	0.67
2.24	0.5	>1
2.25	0.3	0.2
2.26	0.2	0.2
2.27	0.02	0.02
2.28	1	2
2.29	2	3
2.30	0.005	0.02
2.31	0.1	0.27

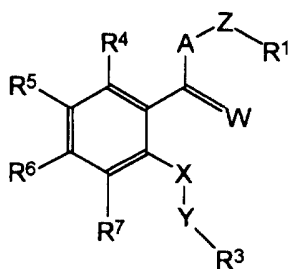
Пример No	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.32	0.02	0.02
2.33	1	2
2.34	2	0.1
2.35	0.098	0.02
2.36	0.05	0.2
2.37	0.2	
2.38	7	0.2
2.39	0.05	0.03
2.40	0.5	
2.41	1	0.1
2.42	0.5	0.05
2.43	0.02	0.5
2.44	0.3	0.2
2.45	0.1	1
2.46	0.04	0.05
2.47	0.02	1
2.48	0.1	0.5
2.49	0.08	0.05
2.50	KH	KH
2.51		
2.52	0.05	
2.53	0.02	0.02
2.54	0.02	0.005
2.55	0.3	0.2
2.56	0.04	0.02
2.57	KH	KH
2.58	0.5	5

Пример No	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.59	50	KH
2.60	0.5	0.7
2.61	10	10
2.63		0.0003
2.64	0.04	0.04
2.65		0.0002
2.74	1	KH
2.75	0.3	5
3.0	KH	3.0
3.2	2.0	2.0
4.0	0.5	0.2
8.0	0.04	0.04
8.2	0.2	0.2
8.3	0.05	0.04
8.8	0.05	0.2
8.9	0.5	0.5
8.10	0.02	0.02
8.11	0.2	1
8.12	0.2	0.1
8.13	0.5	0.5
8.14	0.5	0.2
8.15	0.2	0.2
8.16	0.2	0.3
8.17		0.05
8.18		0.05

KH = няма инхибиране

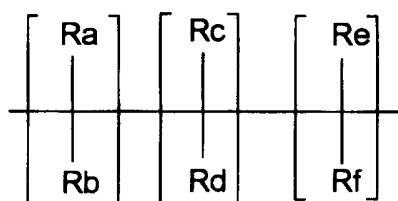
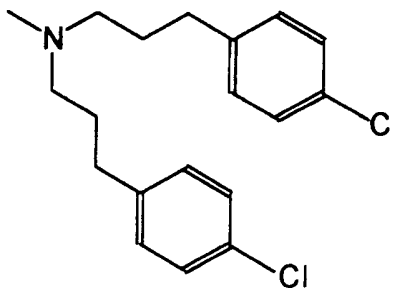
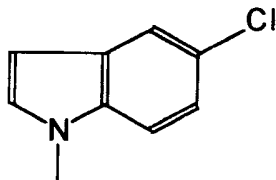
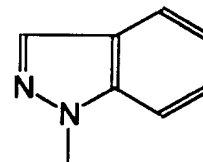
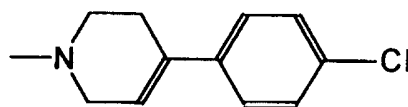
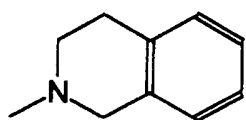
Патентни претенции

1. Съединения с обща формула

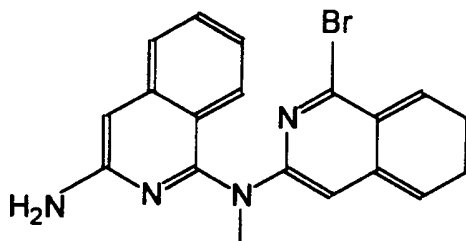


I

в която

A означава групата $=NR^2$,W означава кислород, сяра, два водородни атома или групата $=NR^8$,Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$, разклонен или неразклонен C_{1-6} алкил или групаили A, Z и R^1 заедно образуват групата

или



m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f независимо един от друг означават водород, C_{1-4} алкил или групата $=NR^{10}$ и/или R_a и/или R_b с R_c и/или R_d или R_e с R_e и/или R_f могат да образуват връзка,

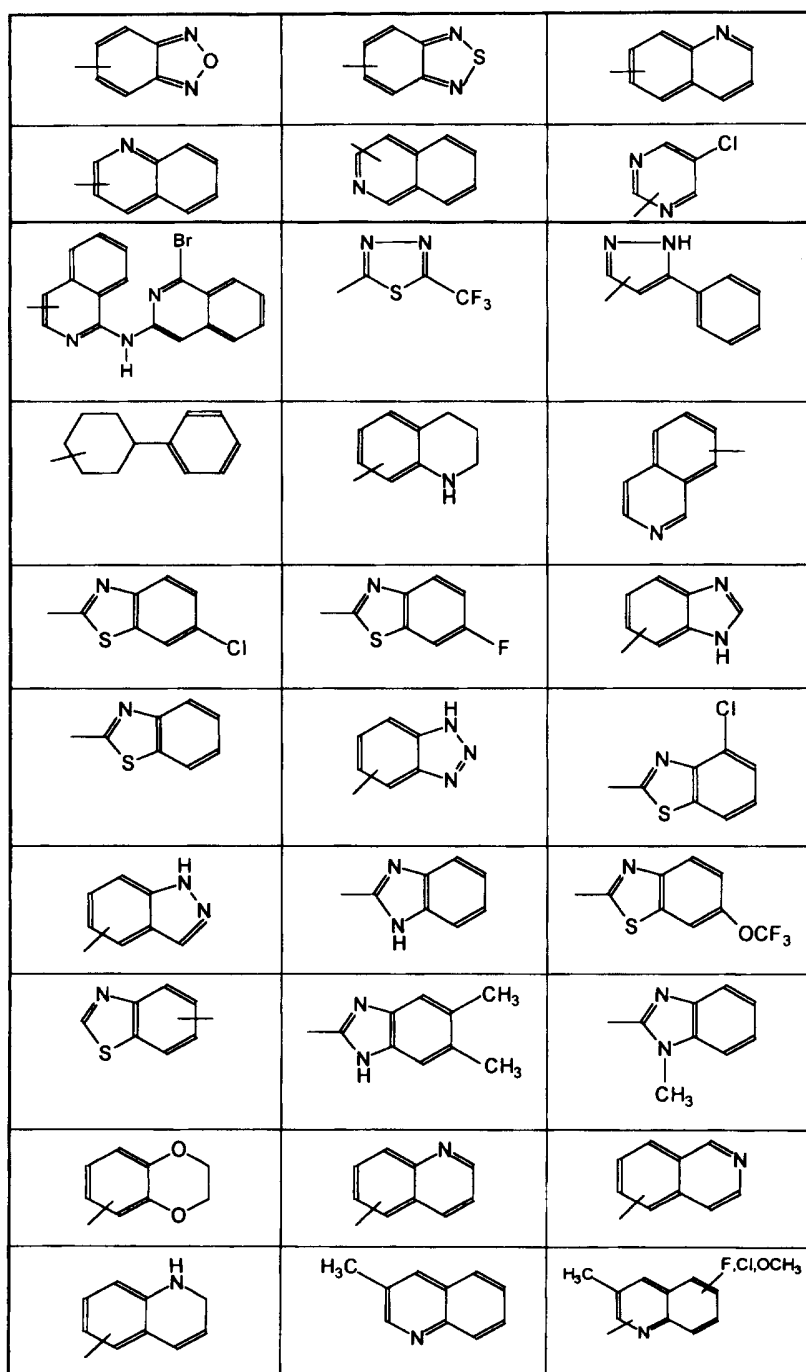
X означава групата $=NR^9$,

Y означава групата $-(CH_2)_p-$,

p представлява 1 до 4,

R^1 означава незаместен или евентуално заместен еднократно или многократно с халоген,

C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, нитро, циано, еднократно или многократно с халоген заместен C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси заместен нафтил, бифенил, фенил, тиофенил, фуранил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, триазинил, хинолинил или изохинолинил; или 5-хлоро-2,3-дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол, 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или групата

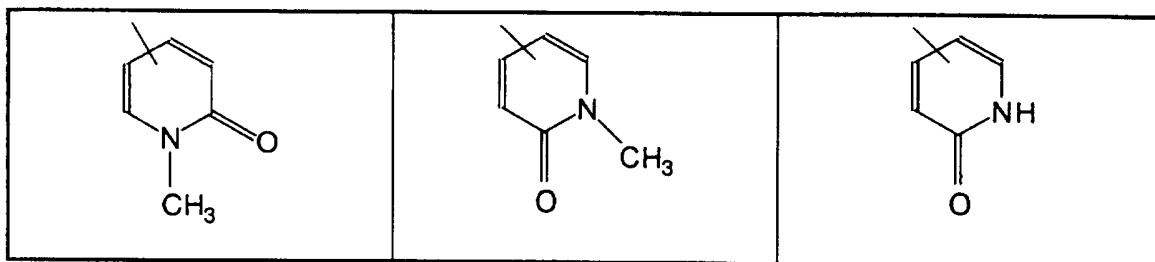


при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за А,

R^2 означава водород или C_{1-6} алкил;

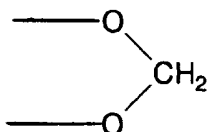
R^3 означава незаместен или евентуално еднократно или многократно с халоген, C_{1-6} алкил,

C_{1-6} алкокси или хидрокси заместен нафтил, бифенил, фенил, тιοфенил, фуранил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, триазинил, хинолинил или изохинолил или групата



R^4, R^5, R^6 и R^7 означават независимо един от друг водород, халоген или незаместен или евентуално еднократно или многократно с халоген заместен C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, C_{1-6} карбоксиалкил,

или R^5 и R^6 заедно образуват групата



R^8, R^9 и R^{10} независимо един от друг означават водород или C_{1-6} алкил

както и техни изомери и соли, при което

а) в случай, че R^9 означава водород, Y е групата $-(CH_2)_p-$, в която $p = 1$, R^3 означава фенил и W означава кислород, то тогава R^1 не може да бъде незаместен имидазол-1-ил и

б) в случай, че W означава кислород, R^2 означава водород, R^9 означава водород,

Y е групата $-(CH_2)_p-$, в която $p = 1-4$ и R^1 означава пиридил или

20

Y е групата $-(CH_2)_p-$, в която $p = 1$ и R^1 означава фенил или с метил, хлор или бром еднократно заместен фенил и Z означава метил или етил, то тогава R^3 не може да бъде пиридил, фенил или еднократно с метил, хлор или бром заместен фенил.

25

2. Съединения с обща формула I, съгласно претенция 1, в които

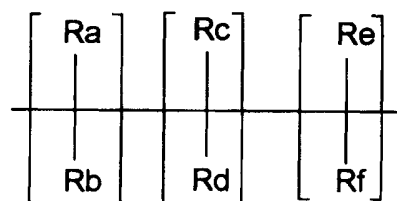
A означава групата $=NR^2$,

W означава кислород, сяра, два водородни атома или групата $=NR^8$,

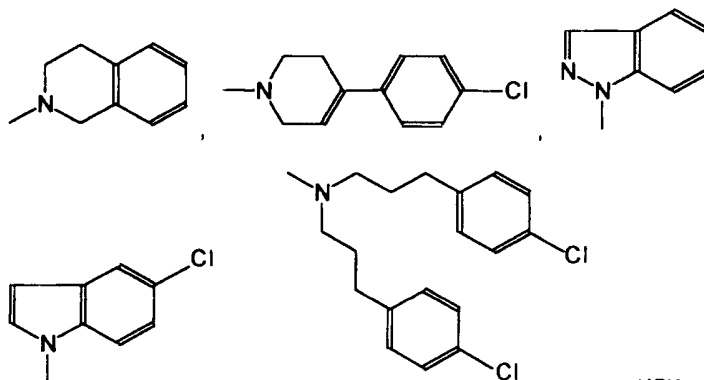
30

Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, или $N(R^{10})-(CH_2)_q-$, разклонен или неразклонен C_{1-6} алкил или групата

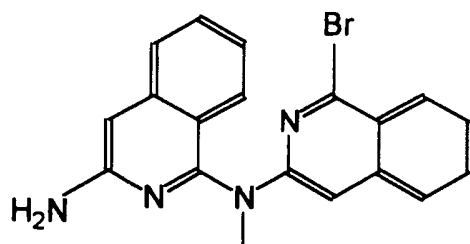
35



или A, Z и R^1 заедно образуват групата



или



m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f независимо един от друг означават водород, C_{1-4} алкил или групата $=NR^{10}$,

X означава групата $=NR^9$,

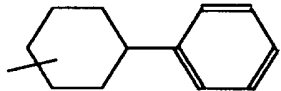
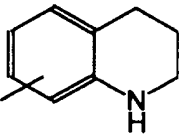
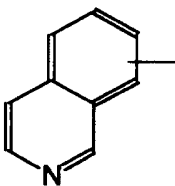
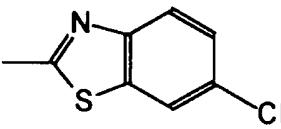
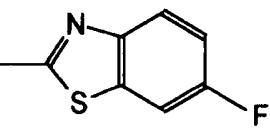
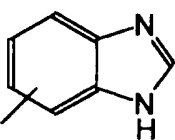
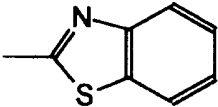
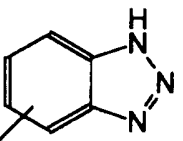
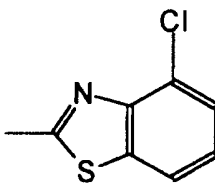
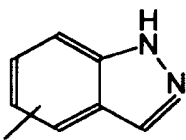
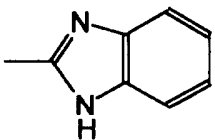
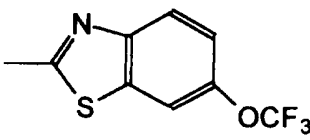
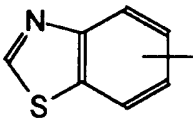
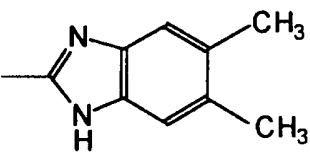
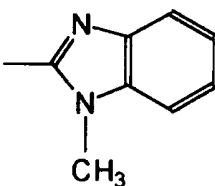
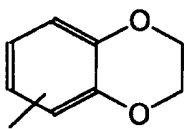
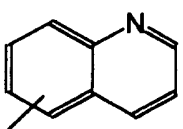
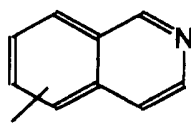
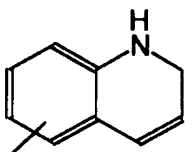
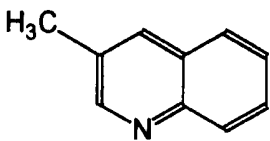
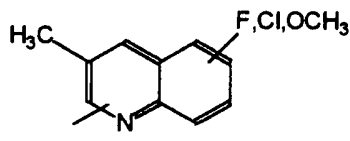
Y означава групата $-(CH_2)_p-$,

p представлява от 1 до 4,

15

R^1 означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол, 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетраhydro-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил заместен фенил или пиридил или означава групата

20

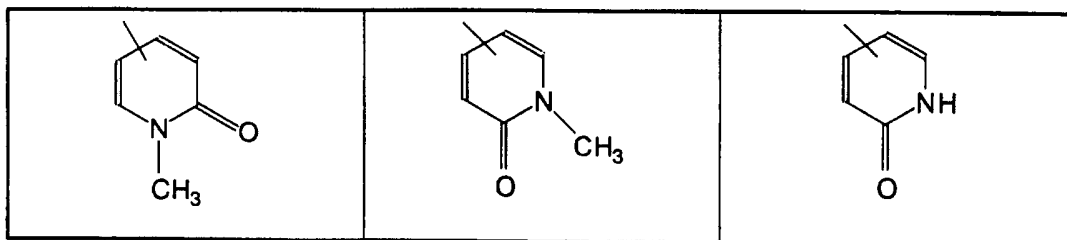
при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или C_{1-6} алкил,

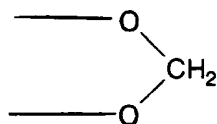
R^3 означава незаместен или евентуално еднократно или многократно с халоген, C_{1-6} алкил,

C_{1-6} алкокси или хидрокси заместен нафтил, бифенил, фенил, тиофенил, фуранил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, триазинил, хинолинил или изохинолинил или групата

45



R^4 , R^5 , R^6 и R^7 означават независимо един от друг водород, халоген или незаместен или евентуално еднократно или многократно с халоген заместен C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил, или R^5 и R^6 заедно образуват групата



R^8 , R^9 и R^{10} независимо един от друг означават водород или C_{1-6} алкил както и техни изомери и соли, при което в случай че W означава кислород, R^2 означава водород, R^9 означава водород,

Y е групата $-(CH_2)_p-$, в която $p = 1-4$ и R^1 означава пиридил или

Y е групата $-(CH_2)_p-$, в която $p = 1$ и R^1 означава фенил или с метил, хлор или бром ед-

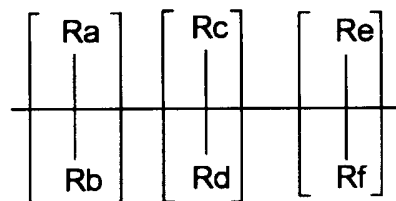
нократно заместен фенил и Z означава метил или етил, то тогава R^3 не може да бъде пиридил, фенил или еднократно с метил, хлор или бром заместен фенил.

3. Съединения с обща формула I, съгласно претенции 1 и 2, в която

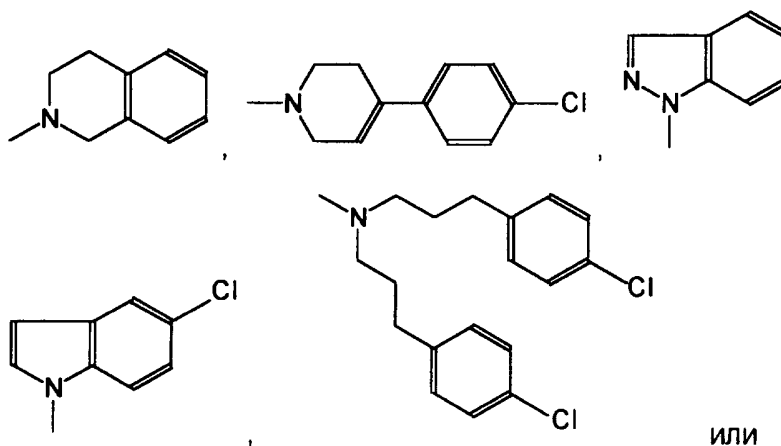
A означава групата $=NR^2$,

W означава кислород, сяра или два водородни атома;

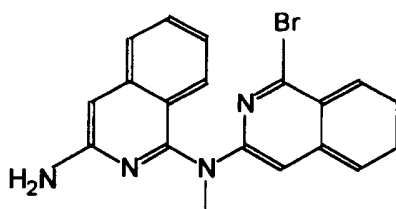
Z означава групата $=NR^{10}$ или $=N-$, $-N(R^{10})-$ $(CH_2)_q-$ или групата



или A, Z и R^1 заедно образуват групата



или



m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

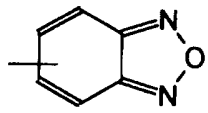
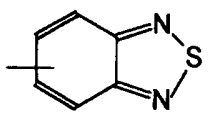
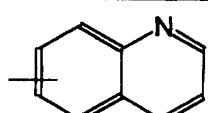
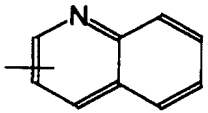
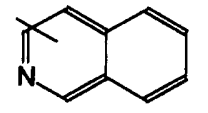
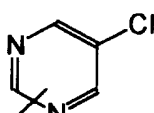
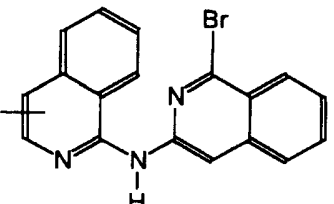
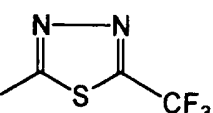
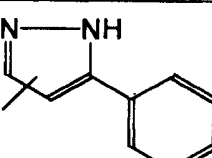
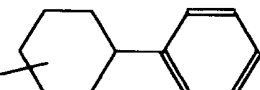
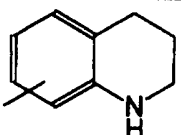
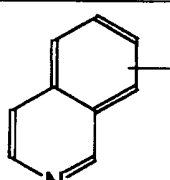
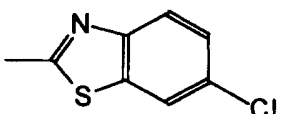
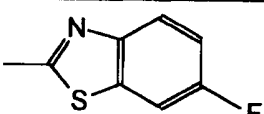
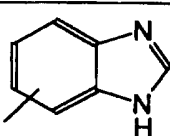
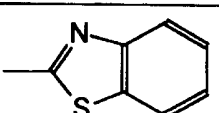
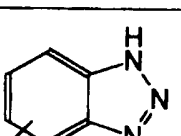
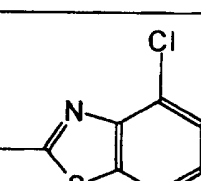
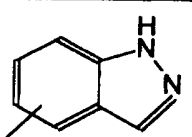
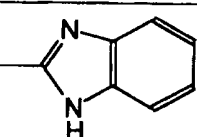
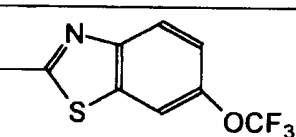
$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород или метил или групата $=NR^{10}$,

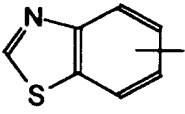
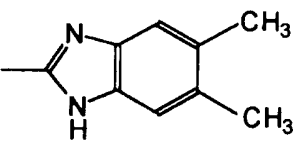
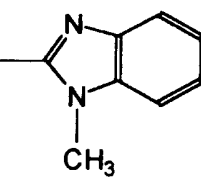
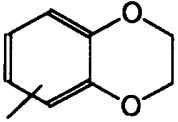
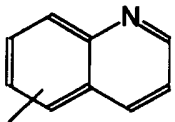
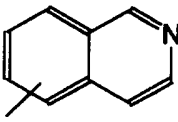
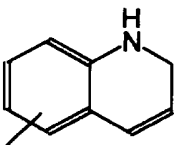
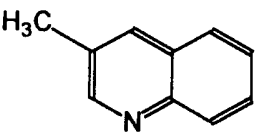
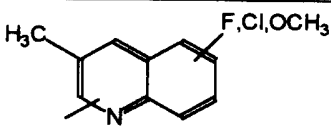
X означава групата $=NR^9$,

Y означава групата $-CH_2-$,

R^1 означава фенил, пиридил, p-хлоро-

фенил, p-метилфенил, p-метоксифенил, 5-хлоро-2,3-дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол, 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил заместен фенил или пиридил или означава групата

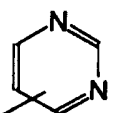
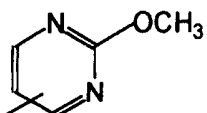
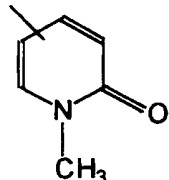
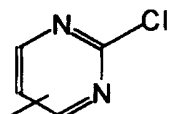
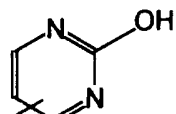
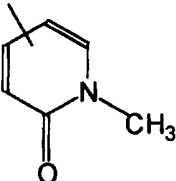
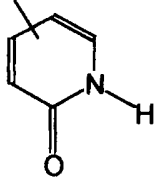
		
		
		
		
		
		
		

при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или метил,

R^3 означава пиридил или еднократно или многократно с хидрокси, халоген, метил или метокси заместен фенил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил или означава групата

R^5 и R^6 означават независимо един от друг водород, халоген, метил, метокси или трифлуорометил,

R^4 и R^7 означават независимо един от друг водород,

R^9 означава водород,

R^{10} означава водород или метил,

както и техни изомери и соли, при което в случай, че W означава кислород, R^2 означава водород, R^9 означава водород, R^1 означава пиридил 10

или

R^1 означава фенил или с метил, хлор или бром еднократно заместен фенил и Z означава метил или етил, то тогава R^3 не може да бъде 15

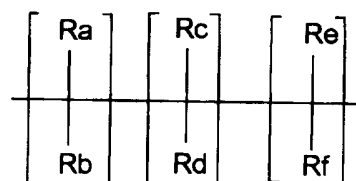
пиридил или еднократно с метил, хлор или бром заместен фенил.

4. Съединения с обща формула I, съгласно претенции от 1 до 3, в която:

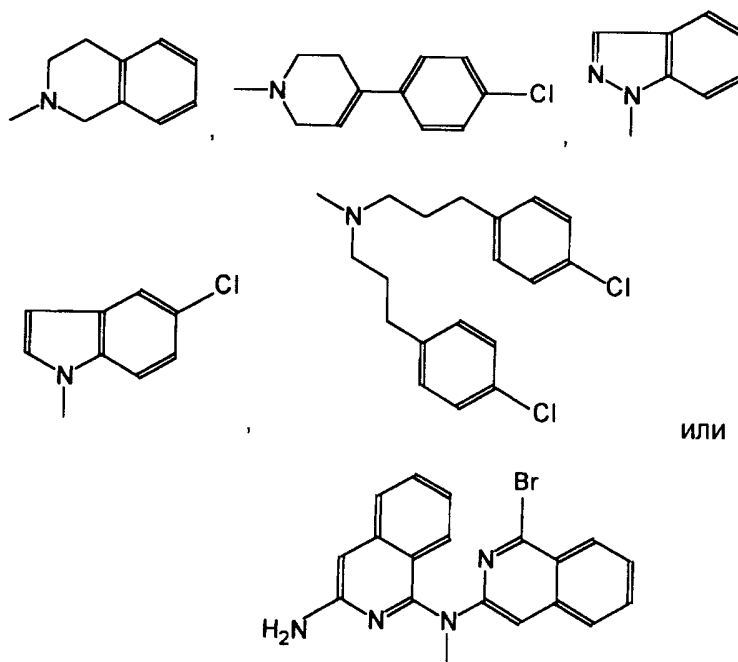
A означава групата $=NR^2$,

W означава кислород,

Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-(CH_2)_q$ - или групата



или A, Z и R^1 заедно образуват групата



или

m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

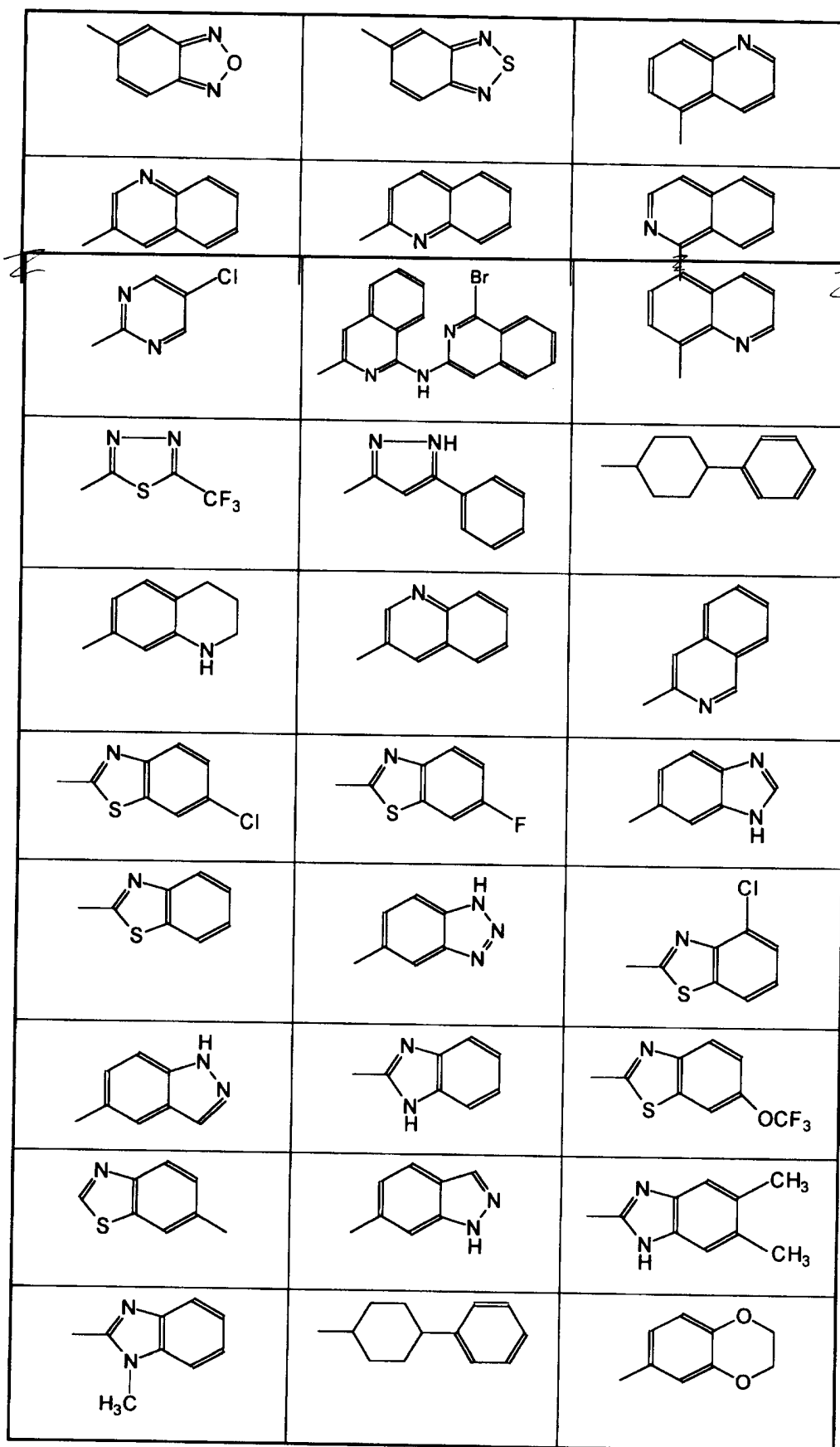
$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород или метил или групата $=NR^{10}$,

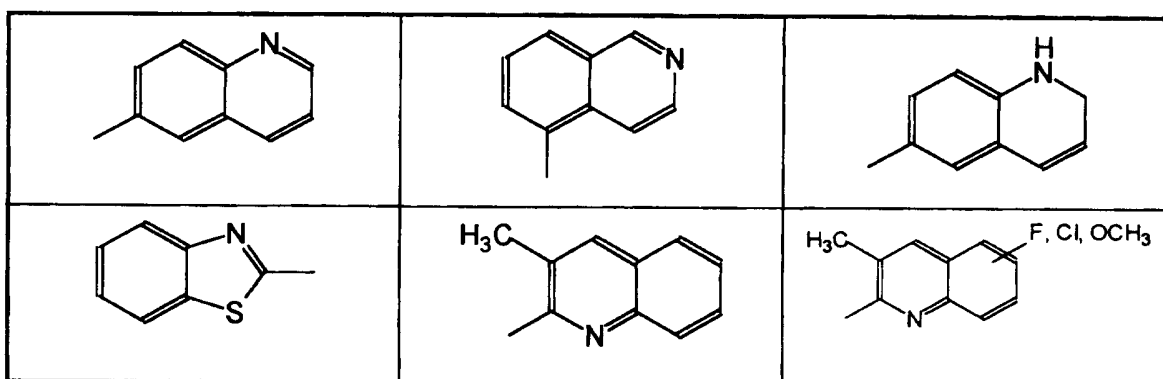
X означава групата $=NR^9$,

Y означава групата $-CH_2-$,

R^1 означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-

дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол или 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил заместен фенил или пиридил или означава групата 40

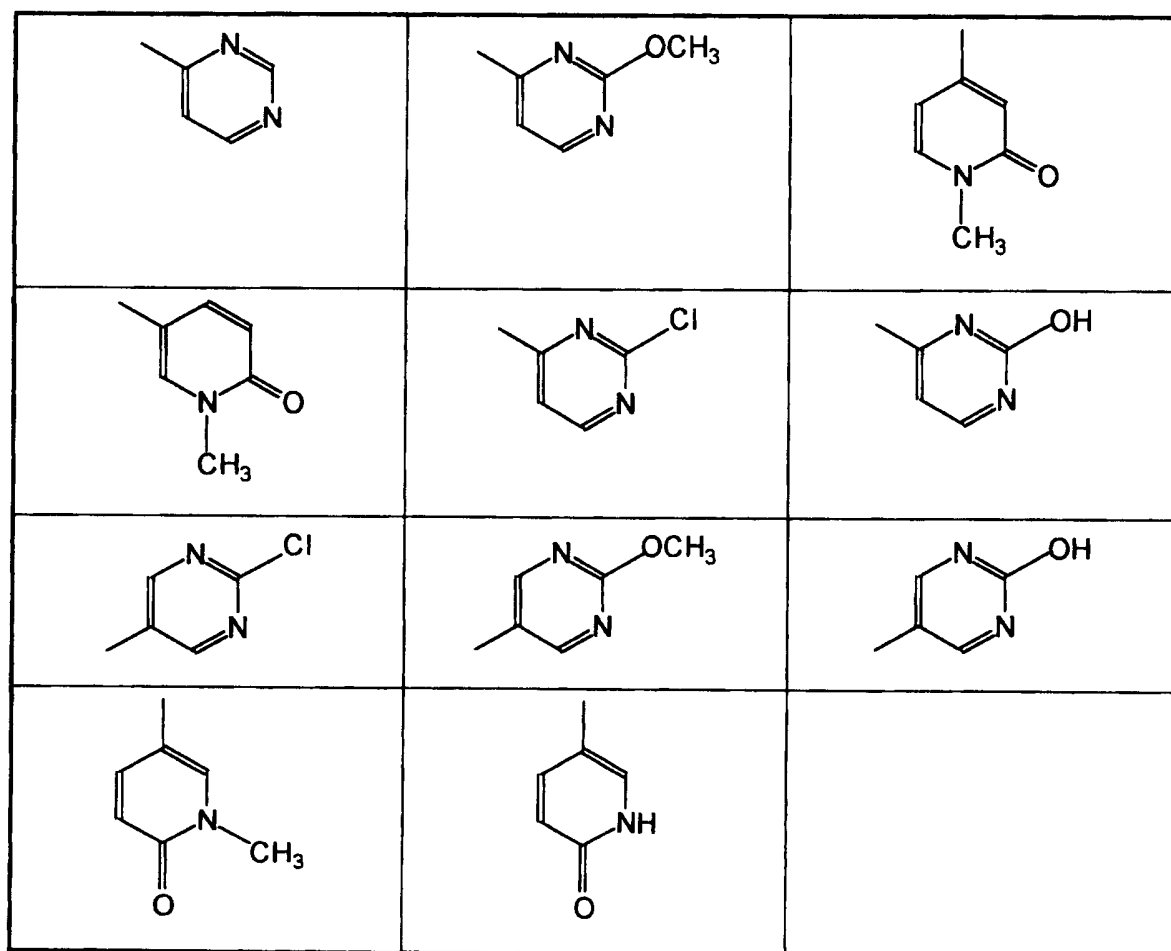




при което фенил, замесен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или метил,

R^3 означава пиридил или еднократно или многократно с хидрокси, халоген, метил или метокси група замесен фенил, пиридил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил или означава групата



R^5 и R^6 означават независимо един от друг водород, халоген, метил, метокси или трифлуорометил,

R^4 и R^7 означават независимо един от друг водород или халоген,

R^9 означава водород,

R^{10} означава водород или метил,

както и техните изомери и соли, при което в случай, че R^2 означава водород, R^1 означава пиридил

или

R^1 означава фенил или с метил, хлор или бром еднократно заместен фенил и Z означава метил или етил, то тогава R^3 не може да бъде пиридил или еднократно с метил, хлор или бром

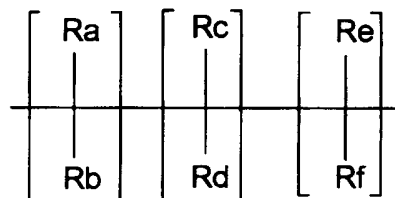
заместен фенил.

5. Съединения с обща формула I, съгласно претенции от 1 до 3, в която:

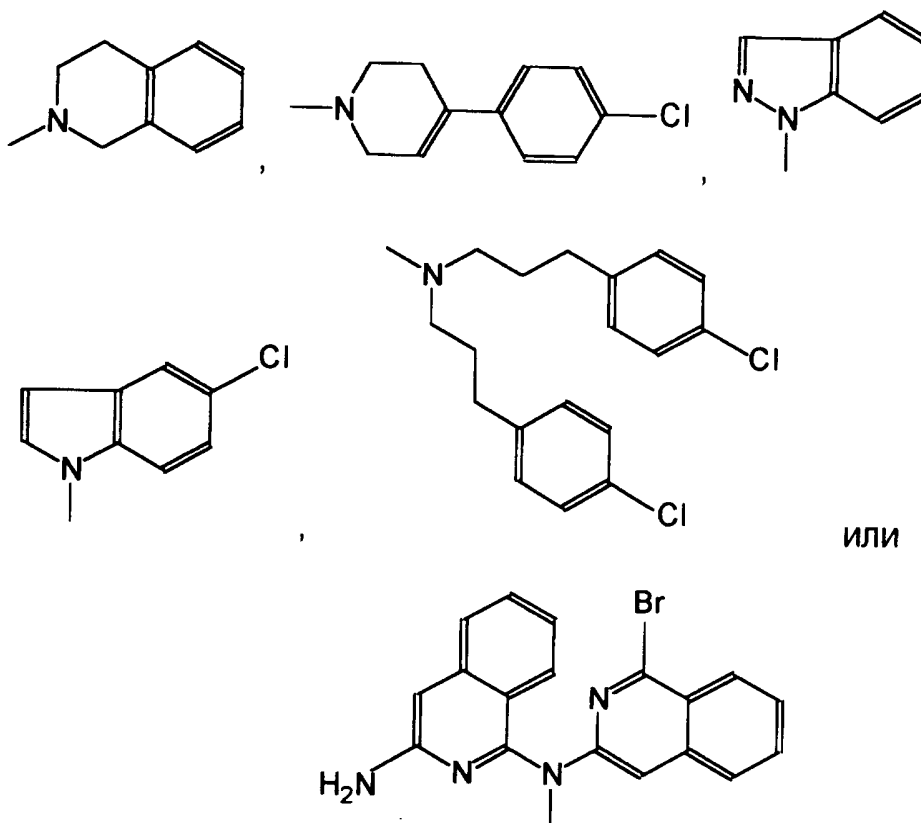
A означава групата $=NR^2$,

W означава сяра,

Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-$, $(CH_2)_q$ - или групата



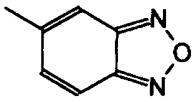
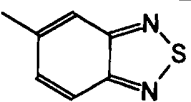
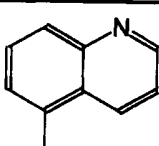
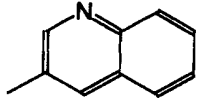
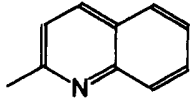
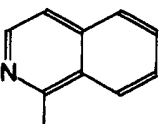
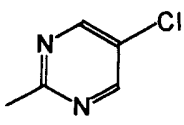
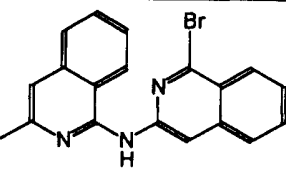
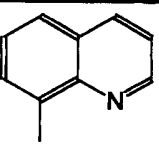
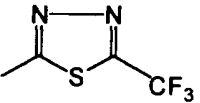
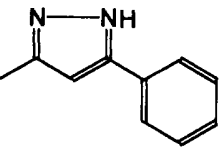
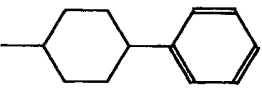
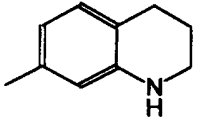
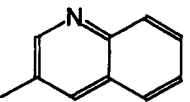
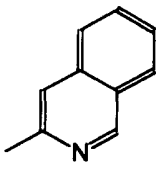
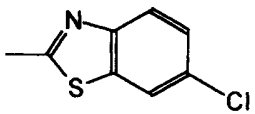
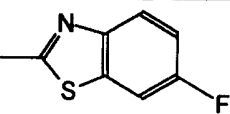
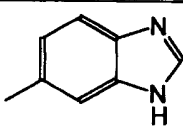
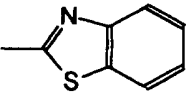
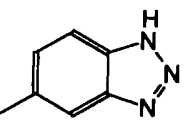
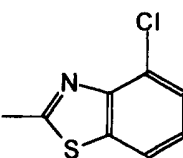
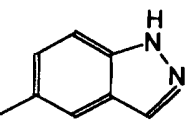
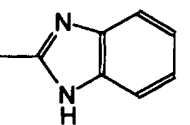
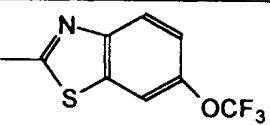
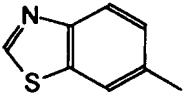
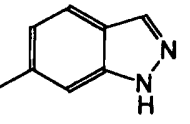
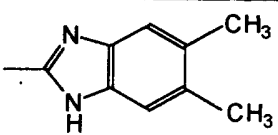
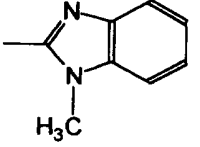
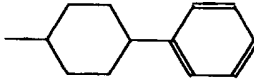
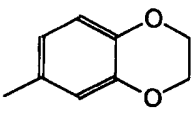
или A, Z и R^1 заедно образуват групата

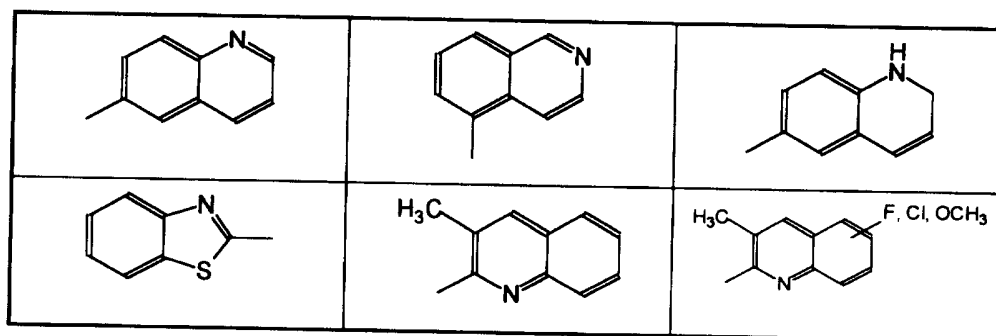


или

m, n и o означават от 0 до 3;
q означава от 1 до 6;
 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород или метил или групата $=NR^{10}$,
X означава групата $=NR^2$,
Y означава групата $-CH_2-$,
 R^1 означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-

дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол или 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахиidro-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил заместен фенил или пиридил или означава групата

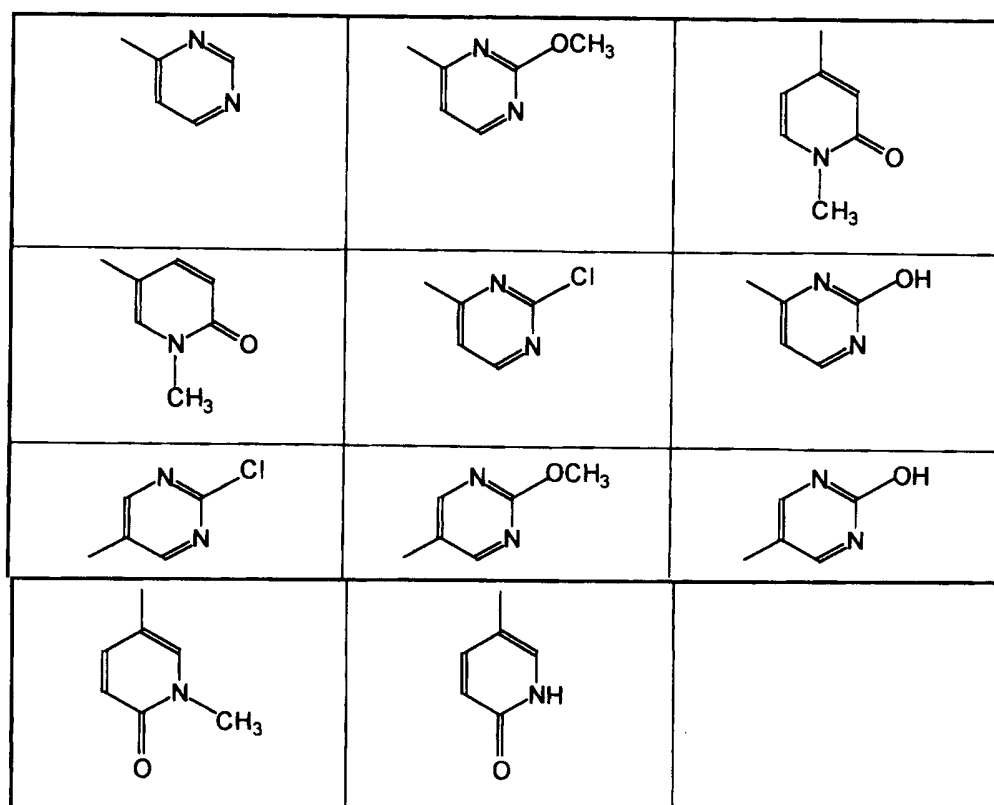
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		



при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или метил,

R^3 означава пиридил или еднократно или многократно с хидрокси, халоген, метил или метокси група заместен фенил, пиридил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил или означава групата



65371 B1

R^5 и R^6 означават независимо един от друг водород, халоген, метил, метокси или трифлуорометил,

R^4 и R^7 означават независимо един от друг водород или халоген,

R^9 означава водород,

R^{10} означава водород или метил, както и техните изомери и соли.

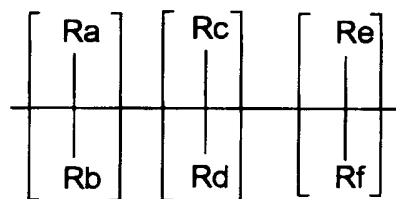
6. Съединения с обща формула I, съгласно претенции от 1 до 3, в която:

A означава групата $=NR^2$,

W означава два водородни атома,

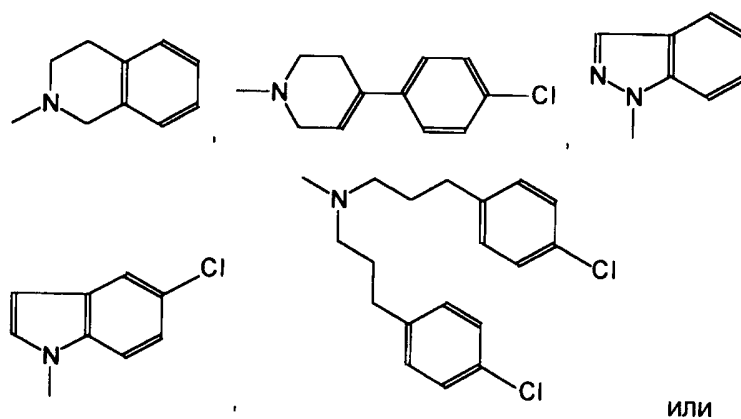
Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, $-N(R^{10})-$, $(CH_2)_q-$ или групата

5

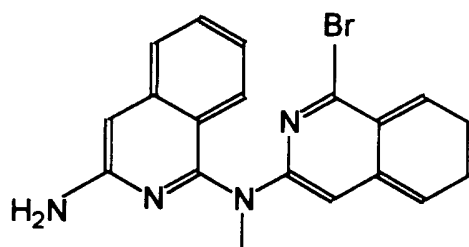


10

или A, Z и R^1 заедно образуват групата



или



m, n и o означават от 0 до 3;

q означава от 1 до 6;

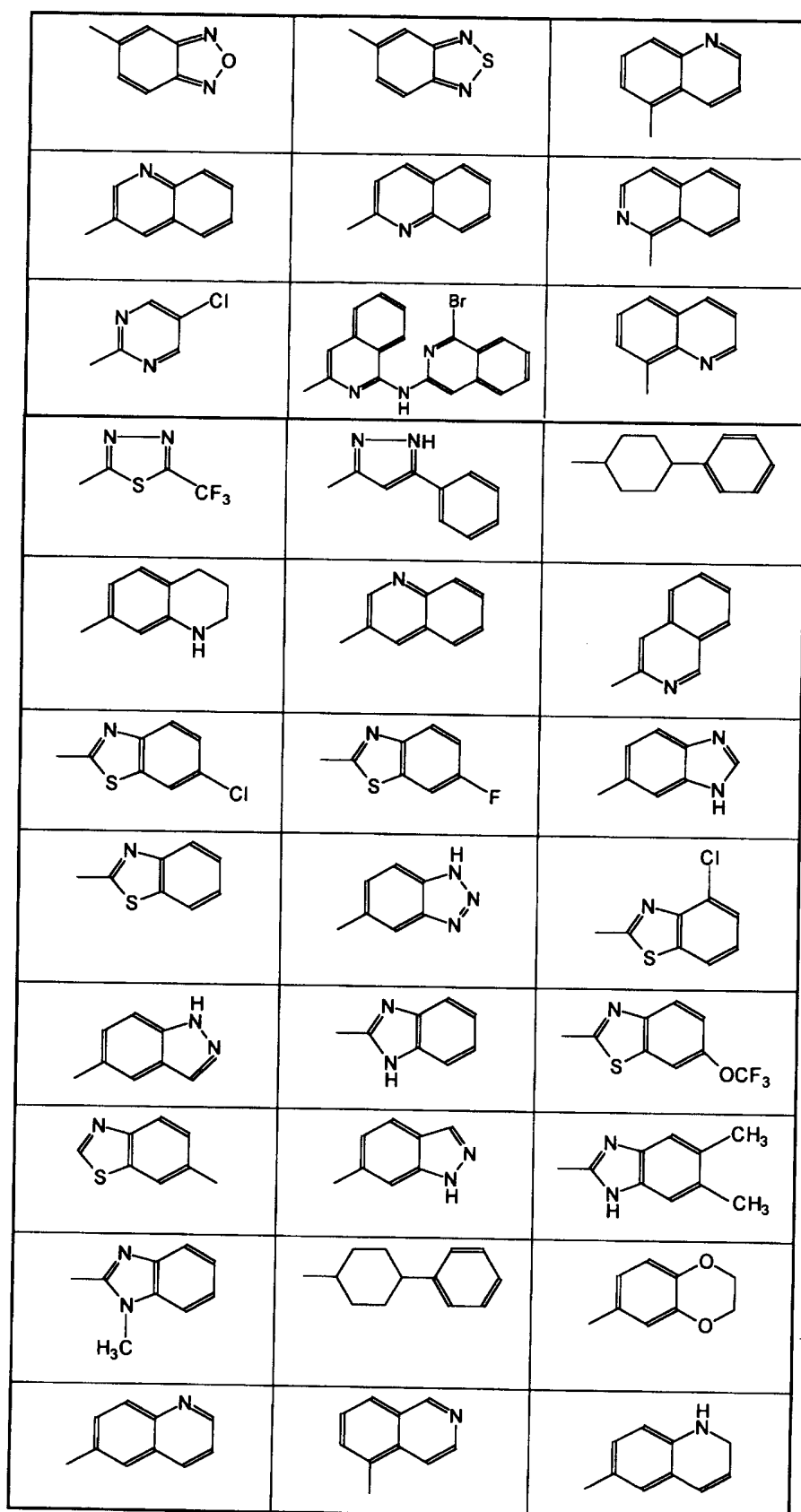
R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f независимо един от друг означават водород или метил или групата $=NR^{10}$,

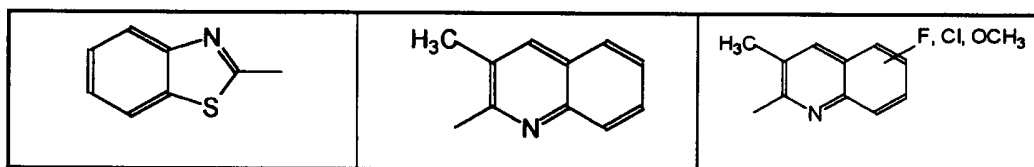
X означава групата $=NR^9$,

Y означава групата $-CH_2-$,

R^1 означава фенил, пиридил, 5-хлоро-2,3-

дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол или 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или еднократно или многократно с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометилова група заместен фенил или пиридил или означава групата



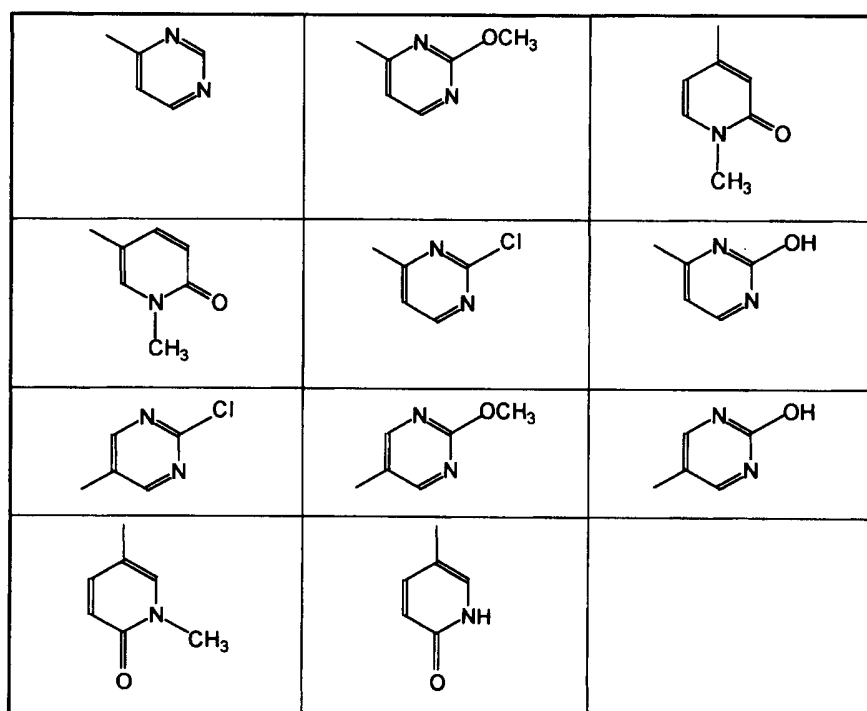


при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или метил,

R^3 означава пиридил или еднократно или многократно с хидрокси, халоген, метил или метокси група заместен фенил, пиридил или 1,2,3,4-тетрахидронафтил или означава групата

10



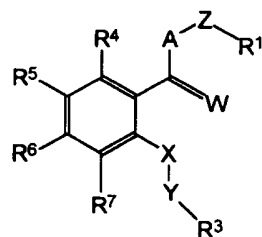
R^4 и R^7 означават независимо един от друг водород или халоген, метил, метокси или трифлуорометил,

R^5 и R^6 означават независимо един от друг водород или халоген,

R^9 означава водород,

R^{10} означава водород или метил, както и техните изомери и соли.

7. Използване на съединения с обща формула I



I

в която

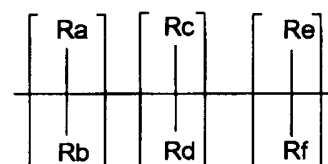
A означава групата $=NR^2$,

W означава кислород, сяра, два водородни атома или групата $=NR^8$,

Z означава групата $=NR^{10}$, $=N-$, или $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$, разклонен или неразклонен C_{1-6} алкил или групата

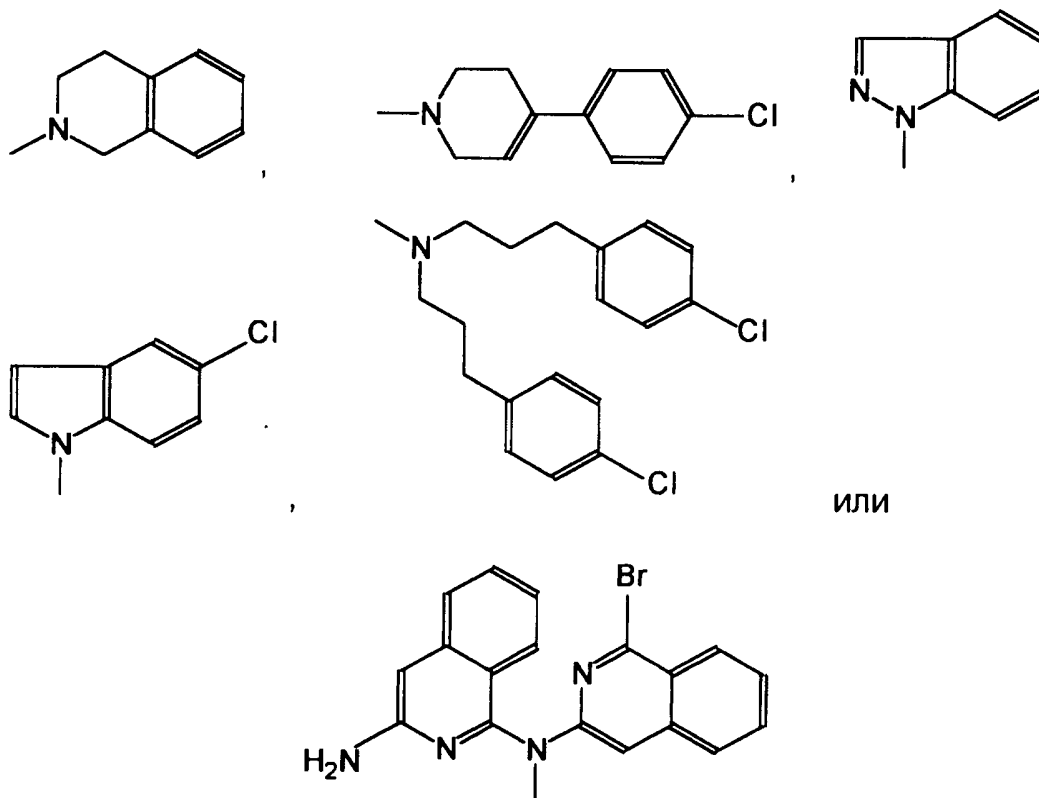
35

40



45

или A, Z и R^1 заедно образуват групата



или

m, n и o означават от 0 до 3;
 q означава от 1 до 6;
 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ независимо един от друг означават водород, C_{1-4} алкил или групата $=NR^{10}$ и/или R_a и /или R_b с R_c и/или R_d или R_e с R_f и/или R_g могат да образуват връзка,

X означава групата $=NR^9$,

Y означава групата $-(CH_2)_p-$,
 p представлява 1 до 4,

R^1 означава незаместен или евентуално заместен еднократно или многократно с халоген,

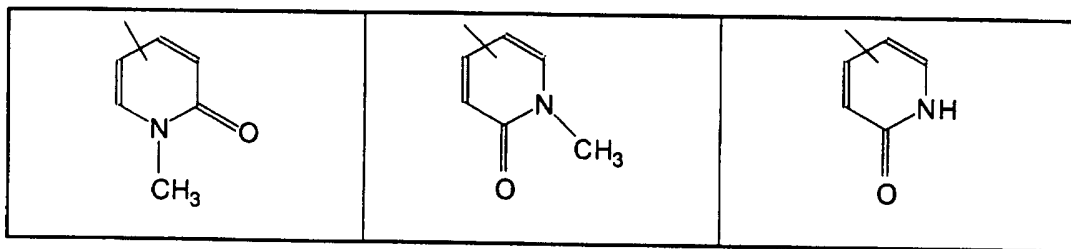
25 C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, хидрокси, нитро, циано, еднократно или многократно с халоген замес-
 тен C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси замесен нафтил, бифенил, фенил, тиофенил, фуранил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, триазинил, хинолинил или
 30 изохинолинил; или 5-хлоро-2,3-дихидроинденил, 2,3-дихидроинденил, тиенил, 6-флуоро-1H-индол-3-ил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, бензо-1,2,5-оксадиазол, 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидро-2-нафтил или групата

при което фенил, заместен фенил или нафтил не са непосредствено при групата $=NR^2$ като значение за A,

R^2 означава водород или C_{1-6} алкил;

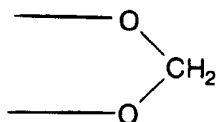
R^3 означава незаместен или евентуално еднократно или многократно с халоген, C_{1-6} алкил,

45 C_{1-6} алкокси или хидрокси група заместен нафтил, бифенил, фенил, тиофенил, фуранил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, триазинил, хинолинил или изохинолил или групата



R^4 , R^5 , R^6 и R^7 означават независимо един от друг водород, халоген или незаместен или евентуално еднократно или многократно с халоген заместен C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, C_{1-6} карбоксиалкил,

или R^5 и R^6 заедно образуват групата



R^8 , R^9 и R^{10} независимо един от друг означават водород или C_{1-6} алкил

както и техни изомери и соли,

за получаване на лекарствени средства за лечение на тумори, псориаза, артрит, като ревматоиден артрит, хемангиома, ангиофиброма, очни заболявания като диабетична ретинопатия, неоваскуларен глауком, бъбречни заболявания като гломерулонефрит, диабетична нефропатия, злокачествена нефросклероза, тромбичен микроангиопатичен синдром, отхвърляне на трансплантат и гломерулопатия, фибротични заболявания, като чернодробна цироза, мезангиалноклетъчни пролиферативни заболявания, атеросклероза и нарушения на нервната тъкан и за възпрепятстване на реоклузия на съдове след балонкатетърно лечение, при протезиране на съдове или след прилагане на механични способи за задържане на съдовете отворени като например стентове.

8. Използване на съединения с обща формула I съгласно претенции от 1 до 6 за получа-

ване на лекарствени средства, съдържащи най-малко едно от тези съединения.

9. Използване на съединения с обща формула I съгласно претенции от 1 до 8 за получаване на лекарствени препарати за въздействие върху тумори, псориаза, артрит, като ревматоиден артрит, хемангиома, ангиофиброма, очни заболявания като диабетична ретинопатия, неоваскуларен глауком, бъбречни заболявания като гломерулонефрит, диабетична нефропатия, злокачествена нефросклероза, тромбичен микроангиопатичен синдром, отхвърляне на трансплантат и гломерулопатия, фибротични заболявания, като чернодробна цироза, мезангиалноклетъчни пролиферативни заболявания, атеросклероза и нарушения на нервната тъкан и за възпрепятстване на реоклузия на съдове след балонкатетърно лечение, при протезиране на съдове или след прилагане на механични способи за задържане на съдовете отворени като например стентове.

10. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединения с обща формула I съгласно претенции от 1 до 6, и обичайни фармацевтични спомагателни средства.

11. Използване на съединения с формула I съгласно претенции от 1 до 6, за получаване на лекарствен препарат за инхибиране на тирозинкиназа KDR и FLT.

12. Използване на съединения с формула I съгласно претенции от 1 до 6, за получаване на фармацевтичен препарат за ентéralно, парентерално и орално приложение.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 64021

Тираж: 40 ВК