



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007147925/04, 17.05.2006

(30) Конвенционный приоритет:
13.06.2005 DE 102005027170.7

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2009 Бюл. № 20

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 14.01.2008(86) Заявка РСТ:
EP 2006/004656 (17.05.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/054138 (18.05.2007)

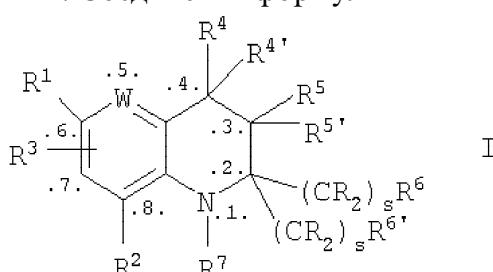
Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пov.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(71) Заявитель(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)(72) Автор(ы):
Кай ШИМАНН (DE),
Ульрих ЭМДЕ (DE),
Дирк ФИНЗИНГЕР (DE),
Кристиане АМЕНДТ (DE),
Нина ХАЙСС (DE),
Франк ЦЕНКЕ (DE)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединения формулы I



в которой

W представляет собой СИ или N,

R¹, R², R³, независимо друг от друга, представляют собой H, A, арил, гетероарил, Hal, -(CY₂)_n-SA, -(CY₂)_n-SCF₃, -(CY₂)_n-SCN, -(CY₂)_n-CF₃, -(CY₂)_n-OCF₃, R, NR-NR₂,X(CY₂)_nXR, X(CY₂)_nY, (CY₂)_n-циклоалкил,(CY₂)_nCH=CH₂, циклоалкил, -SCH₃, -SCN, -CF₃, -OCF₃, -OA, -(CY₂)_n-OH,-(CY₂)_n-CO₂R, -(CY₂)_n-CN, -(CY₂)_n-Hal, -(CY₂)_n-Y, -(CY₂)_nR^a,-(CY₂)_n-NR₂, (CY₂)_n-OA, (CY₂)_n-OCOA, -SCF₃, (CY₂)_n-CONR₂, -(CY₂)_n-NHCOA,-(CY₂)_n-NHSO₂A, SF₃, 5;(CH₃)₃, CO-(CY₂)_n-CH₃, -(CY₂)_n-пирролидон. (CH₂)_nNRCOOR,

NRCOOR, NCO,

(CH₂)_nCOOR, NCOOR, (CH₂)_nOH, NR(CH₂)_nNR₂, C(OH)R₂,

RU 2007147925 A

RU 2007147925 A

NR(CH₂)_nOR, NCOR, (CH₂)_n-арил, (CH₂)_n-гетероарил, (CH₂)_nR¹,
 (CH₂)_nX(CH₂)_n-арил, (CH₂)_nX(CH₂)_n-гетероарил, (CH₂)_nCONR₂,
 XCONR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nXCOOR]CO(CH₂)_n-арил,
 N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-арил,
 N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nX-арил,
 N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_n-арил, N[(CH₂)_nNRCOOR]CO(CH₂)_n-арил,
 N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-арил,
 N[(CH₂)_nNR₂]SO₂(CH₂)_n-арил,
 N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-гетероарил, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nX-гетероарил, CO-арил,
 SO₂-арил, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_n-гетероарил,
 N[(CH₂)_nNRCOOR]-CO(CH₂)_n-гетероарил,
 N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-гетероарил,
 N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nNR-гетероарил, R¹ и R³ вместе также представляют собой -N-C(CF₃)=N-, -N-CR=N-, -N-N=N-, и где несмежные CY₂ группы также могут быть заменены X,

Y представляет собой H, A, Hal, OR, E-R¹,

E представляет собой -NR¹SO₂⁻, -SO₂NR¹⁻, -CONR¹⁻, -NR¹CO⁻, -COO⁻, OOC⁻, CO, -SO₂⁻, -X-, NR¹CONR¹⁻, -OCONR¹⁻, -NR¹COO⁻, -CSNR¹⁻, -NR¹CS-, -NR¹CSNR¹⁻,
 -SCONR¹⁻, -NR¹COS-, -OCSNR¹⁻, NR¹CSO-, SCSNR¹⁻, -NR¹CSS или простую связь

A представляет собой алкил или циклоалкил, в котором один или несколько атомов водорода могут быть заменены Hal,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

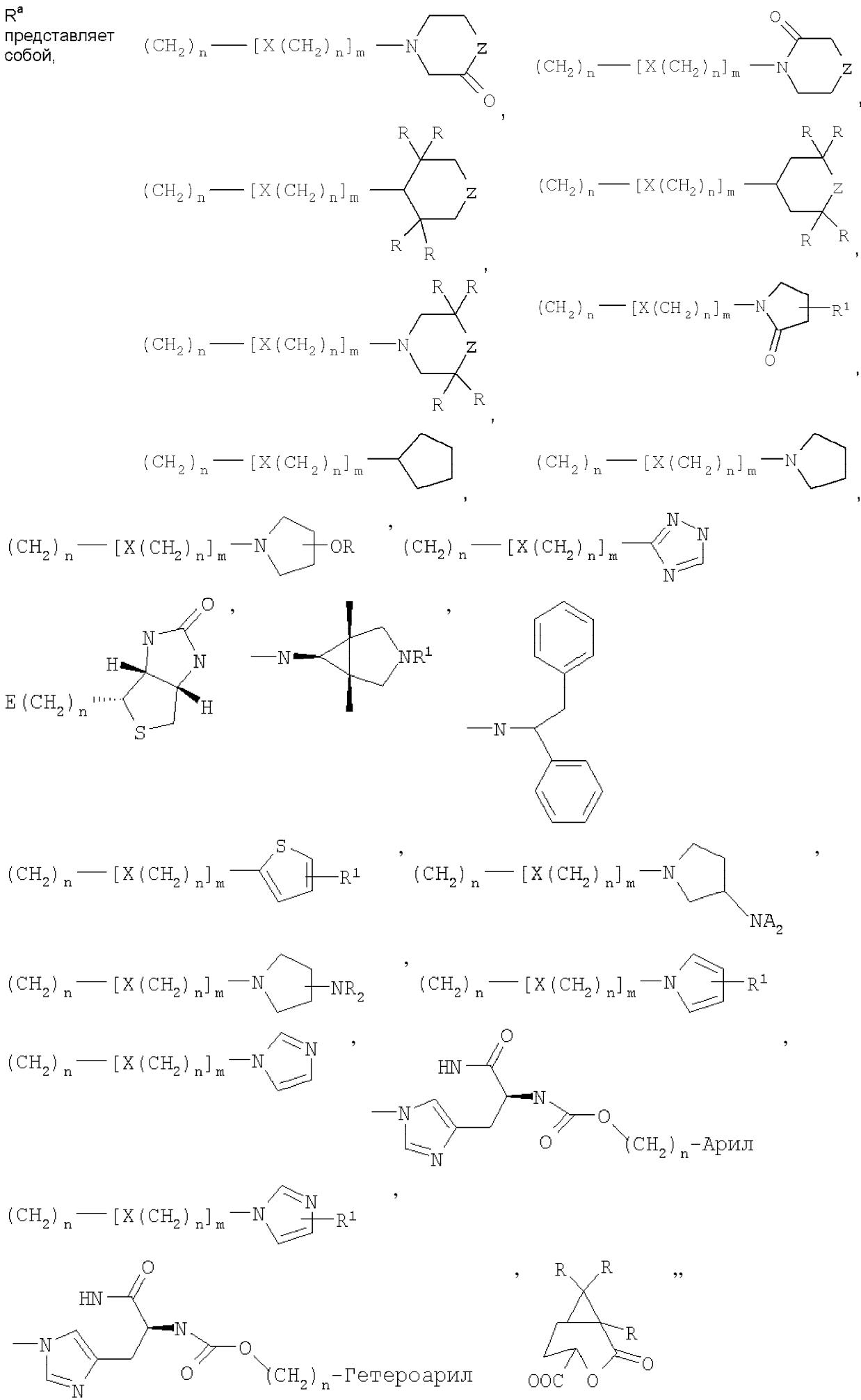
R представляет собой H или A, в случае геминальных радикалов R вместе также -(CH₂)₅⁻, -(CH₂)₄⁻, или -(CH₂)_n-X-(CH₂)_n, или -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_n,

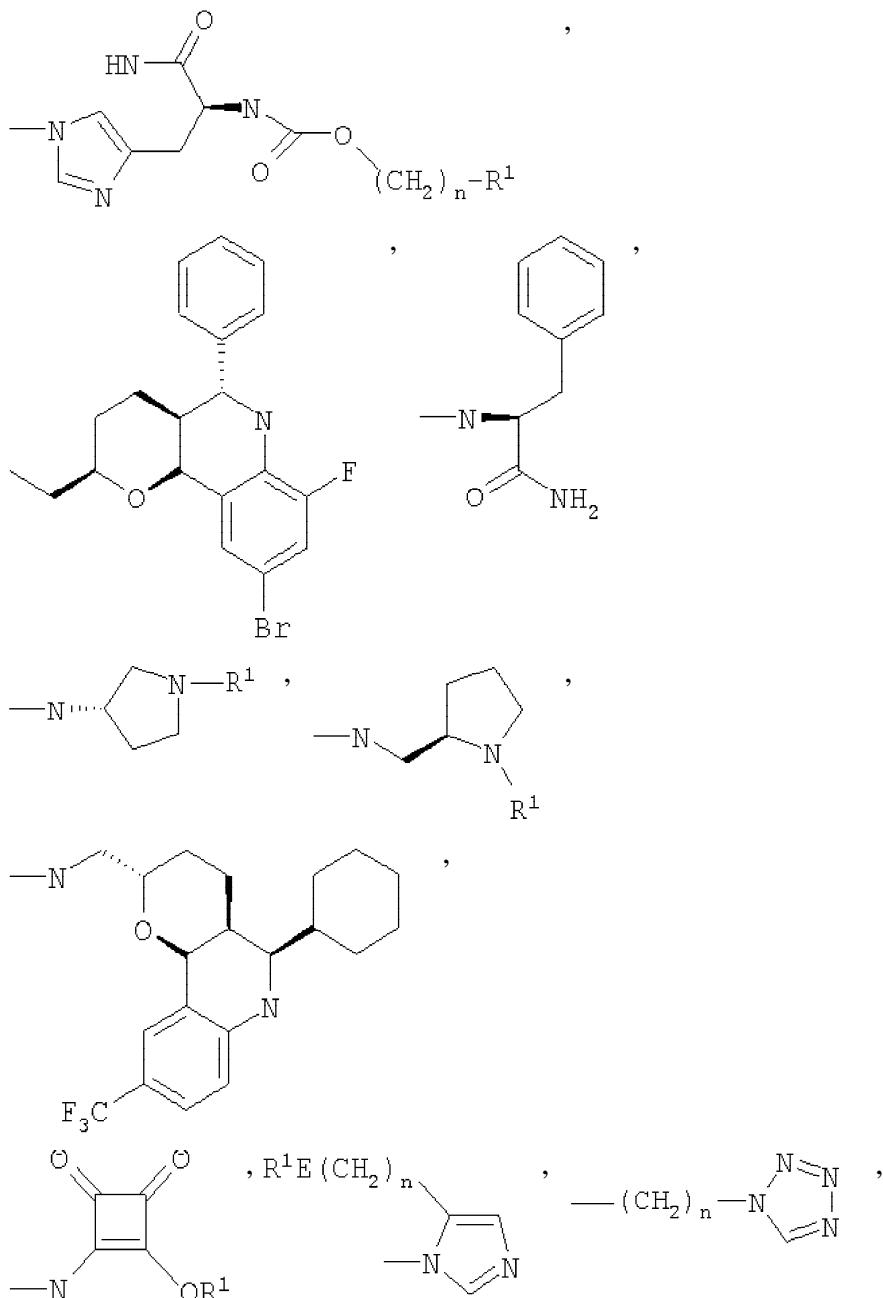
R⁴, R^{4'},

R⁵, R^{5'}, независимо друг от друга, представляют собой H или незамещенный или одно- или поли-OR-, -NO₂⁻, -Hal-, -CF₃⁻, -OCF₃⁻, -CN-, -NR₂⁻ или -SR-, -арил- или -гетероарил-замещенный N-пирролидон, Q, -(CY₂)_n-E-CR₂R¹, -(CY₂)_n-E-CR₂XR¹,
 -(CY₂)_n-E-(CY₂)_n-XR¹ или -(CY₂)_n-(CY₂)_n-XR^a-X-(CH₂)₂OR, -X-CO(CH₂)_nCH₃,
 -X-(CH₂)₂NR₂, R¹, S-арил, O-арил, CH₂Si(CH₃)₃, или вместе представляют собой
 -X(CR₂)₂⁻, -X-(CR₂)₃⁻, -XCHQCY₂⁻, -X-CH(CH₂OR)(CY₂)₂⁻, -X-CH(CH₂NR₂)(CY₂)₂⁻, -X-
 CH=CQ-CH₂⁻, X-CQ=CH-CH₂⁻, -X(CH₂)₂NR₂, -(CR₂)₃⁻, -(CR₂)₄⁻, -CR-CR-CR=CR-
 , -XCHQ(CY₂)₂⁻, -XCHQCR₂⁻, R-N-(C=X)-N-R, -XC[(CH₂)_nOR]₂-CH₂CH₂⁻,
 -X-CY₂CH(CH₂OR)CY₂⁻, -X-CY₂CH(CH₂NR₂)CY₂⁻, -X-CY₂CHQ-CY₂⁻, -XCHQCY₂⁻,
 -XCY₂CHQ-, -XCHQ(CY₂)₃⁻, -XCHQ(CY₂)₄⁻, -XCY₂CHQ(CY₂)₂⁻, -XCY₂CHQ(CY₂)₃⁻,

X представляет собой O, S или NR¹,

Q представляет собой (CH₂)_p-E-(CH₂)_pR¹, (CH₂)_p-E-(CH₂)_pR¹¹, (CH₂)_pHal, CHO,
 (CH₂)_pSR¹, COR⁸, (CH₂)_pR^a, (CH₂)_pOCOR⁸, (CH₂)_pNCOR¹, (CH₂)_pN(R¹)₂, (CH₂)_pOR¹, (CH₂)_pOCOOR¹,
 (CH₂)_pOCOOR¹, (CH₂)_pNHCON(R¹)₂, (CH₂)_pNHCOOR¹, (CH₂)_pCN,
 (CH₂)_pCOOR¹





OR, NHR, NR₂, NR(CH₂)_n-арил, NR(CH₂)_nOR, COOR, N-пирролидоновый радикал, OCOR, NR(CH₂)_nNR₂, (CY₂)_n-арил, (CY₂)_n-гетероарил,

$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -арил, $N[(CH_2)_nNHCOOR]CO$ -арил, R^1 , $N[CH_2(CH_2)_nOR]$,

NR(CH₂)_nNCOOR, X(CH₂)_nX(CH₂)_nXR, NR(CH₂)_nX(CH₂)_nOH,

NR(CH₂)_nO(CH₂)_nOH, (CH₂)_nCOOR, O(CO)NR(CH₂)_nOR, O(CO)(CH₂)_nNR₂, NR(CH₂)_nNR

Σ^0 Σ^- Ξ^0 Ξ^- Ξ^0 Ξ^-

$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_m$ -арил,

$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_m$ -арил,

$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_m$ -гетероарил,

$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_m$ -гетероарил.

$$N[(CH_2)_nNB_2]CO(CH_2)_mB_2^1 N(B)(CH_2)_n$$

$\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}'$, $\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})\text{COOR}'$,
 $\text{XCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NB}$, $\text{OSO}_2\wedge\text{OSO}_2\text{CE}$, OSO_2Ar

$\text{XCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$, OSO_2A , $\text{OSO}_2\text{Cl}'_3$, OSO_2Al ,
 SCONE , SCH_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$, $\text{COND}'_1\text{COP}'_1$

OCONR_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$, CONR' , COR' , $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}^+$

Z представляет собой CH_2 , X , CHCONH_2 ,

Страница

$\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{COOR}^1$, $\text{CHNR}^1\text{COOR}^1$, NCHO ,
 $\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$, NCOOR^1 ,
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{CHNH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1{}_2$,
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1{}_2$, C(OH)R^1 , CHNCOR^1 , NCOR^1 , $\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -арил, $\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил, CHR^1 , NR^1 , $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ -арил, $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил, $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$,
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n$ -арил, $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил, $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{CJN}(\text{R}^1)_2$, NSO_2R , $\text{CHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$,
 $\text{XCONR}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -арил,
 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ -арил, $\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_n$ -арил,
 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -арил, $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1$ -арил,
 $\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил, $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$
-гетероарил, $\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил, $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1$ -гетероарил,
 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2\text{CH}$, $\text{CHO}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{CHX}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$,
 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$, CHR^a , NR^{1a} , C(OH)CY_3 , C(OH) -арил,
 $\text{C(NR}_2)$ -арил,

R^6 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых незамещен или одно- или многократно замещен арилом или гетероарилом (который может быть замещен Hal, NO_2 , CN, A, OR, OCOR, COR, NR_2 , CF_3 , OCF_3 , $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$), или Hal, NO_2 , CN, OR, A, $-(\text{CY}_2)_n\text{OR}$, $-\text{OCOR}$, $-(\text{CY}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$, $-(\text{CY}_2)_n\text{CN}$, $-\text{NCOR}$, $-\text{COR}$ или $-(\text{CY}_2)_n\text{NR}_2$,

R^6 представляет собой H или R^6 ,

R^7 представляет собой $(\text{C=O})\text{-R}$, $(\text{C=O})\text{-NR}_2$, $(\text{C=O})\text{-OR}$, H или A,

m представляет собой 0, 1 или 2,

и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7,

p представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, или 5, предпочтительно 1 или 2,

S представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, в особенности 0

и их фармацевтически пригодным производным, сольватам, таутомерам, солям и стереоизомерам, включая их смеси во всех соотношениях R^6 представляет собой H или R^6 .

2. Соединения по п.1, в которых

R^1 представляет собой A, CF_3 , OCF_3 , SA, SCN, OCCH -OCOA, Hal, SCF_3 , трет-бутил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, изопропил, этил или метил.

3. Соединения по п.1, в которых

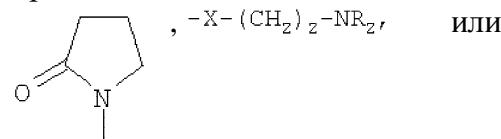
R^2 представляет собой H.

4. Соединения по п.1, в которых

R представляет собой И.

5. Соединения по п.1, в которых

R предпочтительно представляет собой одну из следующих групп, если R^5 представляет собой H:



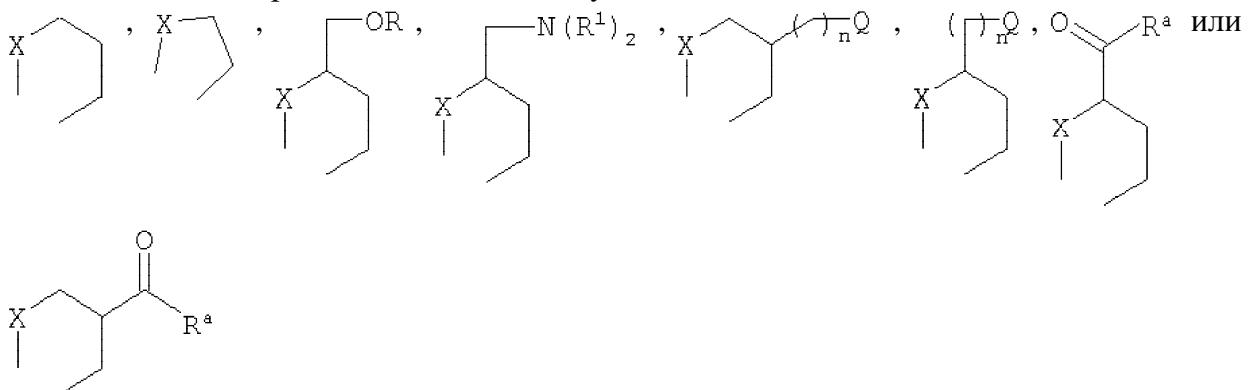
$(\text{CH}_2)_p\text{-E-(CH}_2\text{)}_p\text{R}^a$, или $(\text{CH}_2)_p\text{-E-(CH}_2\text{)}_p\text{R}^1$,

X , R , R^a , p и E имеют значения, указанные в п.1.

6. Соединения по п.1, в которых
 R^5 представляет собой H.

7. Соединения по п.1, в которых

R^5 вместе с R^4 принимает одно из следующих значений:



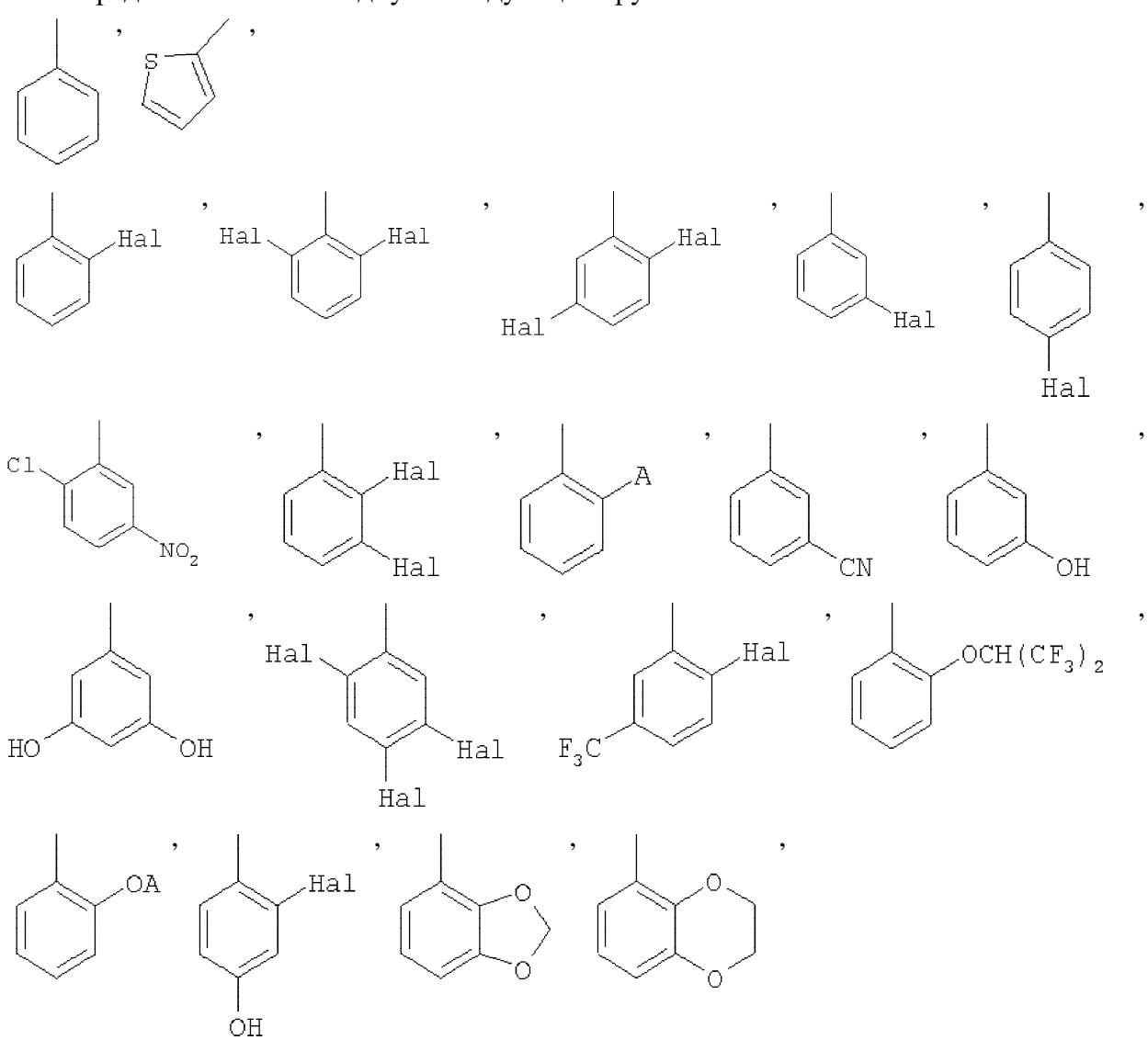
где n, X, R и R^3 имеют значения, указанные выше.

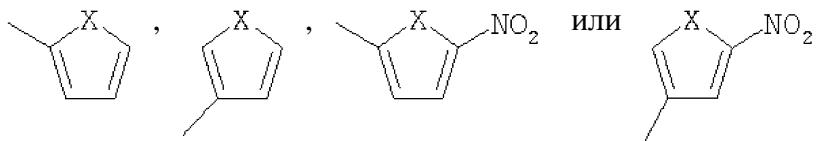
8. Соединения по п.1, в которых

R^6 представляет собой фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, пиrimидил, фурил или тиенил, каждый из которых незамещен или одно- или многократно замещен Hal, CN, NO2, OH, CF3, OCH(CF3)2, OCOCN или A.

9. Соединения по п.1, в которых

R^6 представляет собой одну из следующих групп:

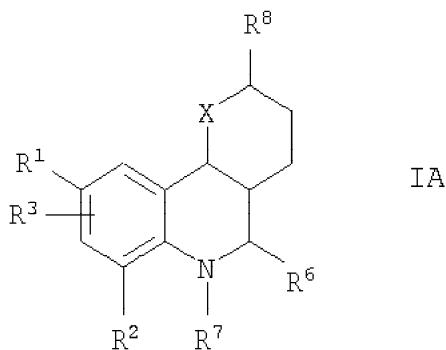




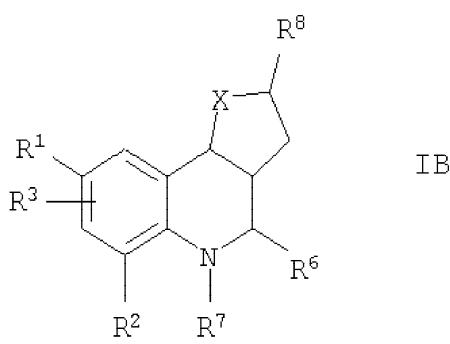
10. Соединения по п.1, в которых

R^7 представляет собой H.

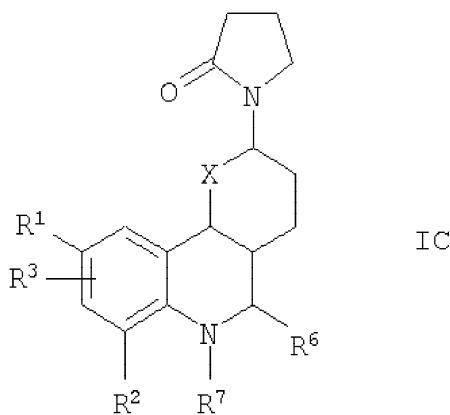
11. Соединения подформул IA-ID:



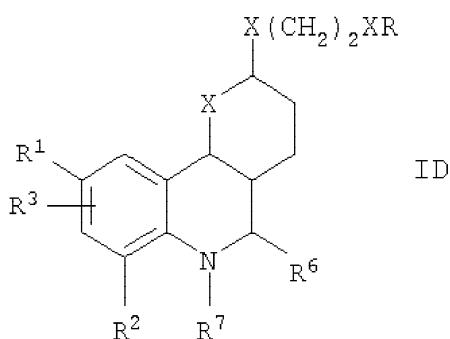
IA



IB



IC

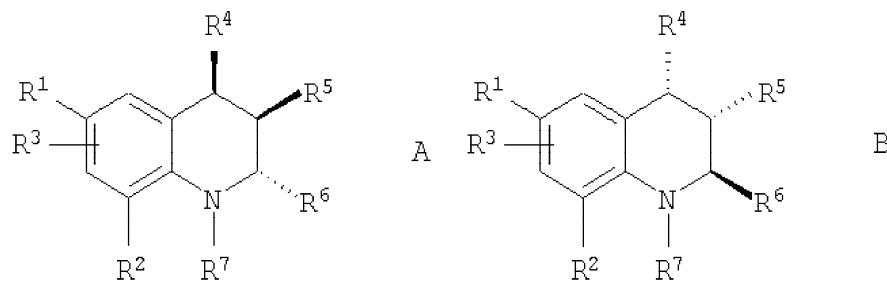


ID

в которых R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и X имеют значения, указанные в п.1 и

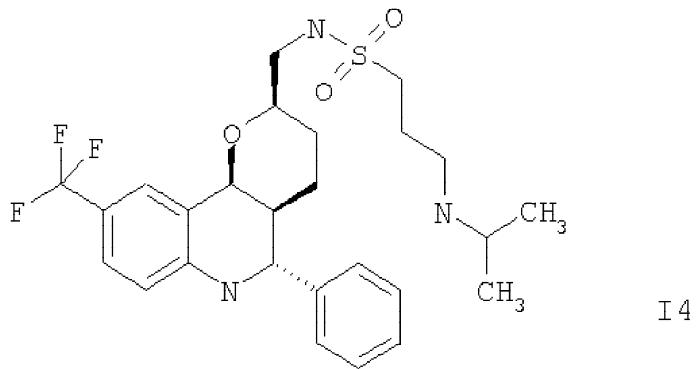
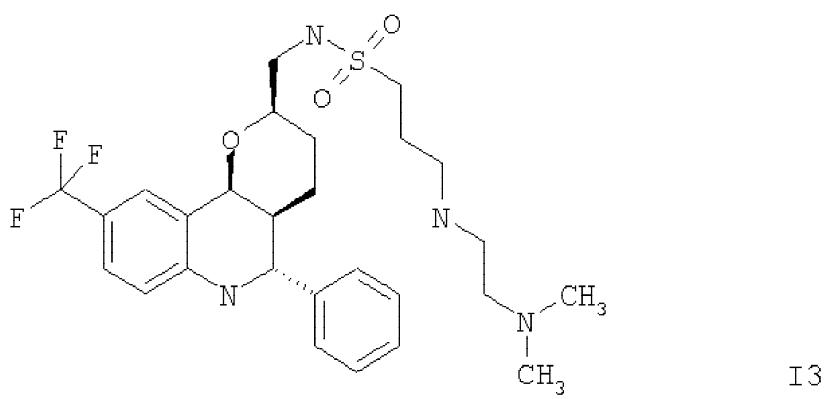
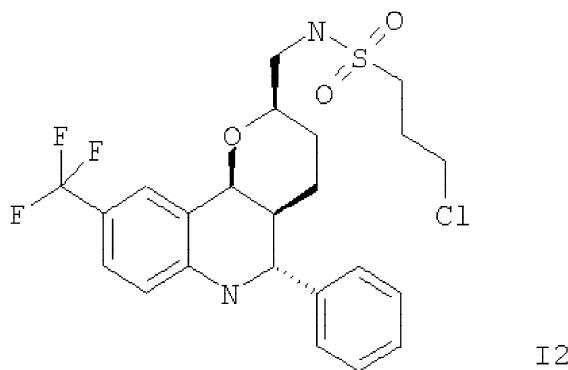
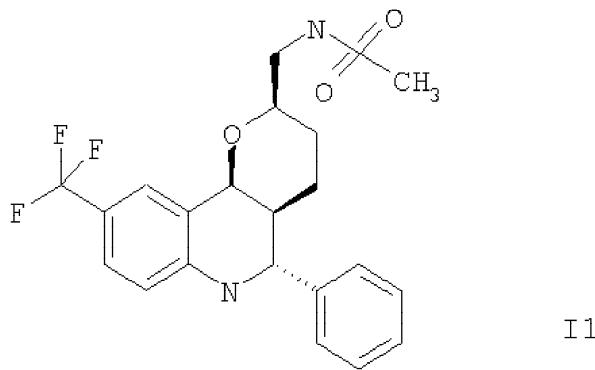
R^8 представляет собой H, CH_2OR или CH_2NR_2 , CH_2R^a , COR^a , $(CH_2)_p-E-R^1$, $(CH_2)_p-E-(CH_2)_p-R^a$.

12. Соединения подформул А и В:



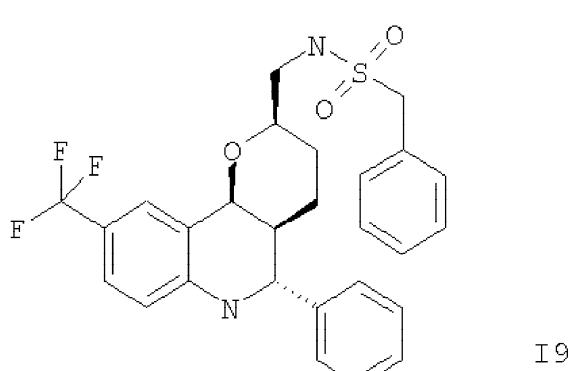
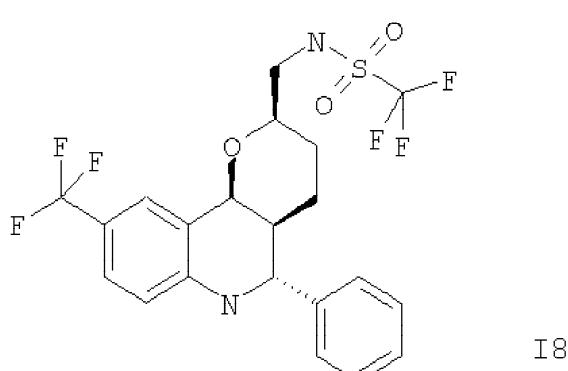
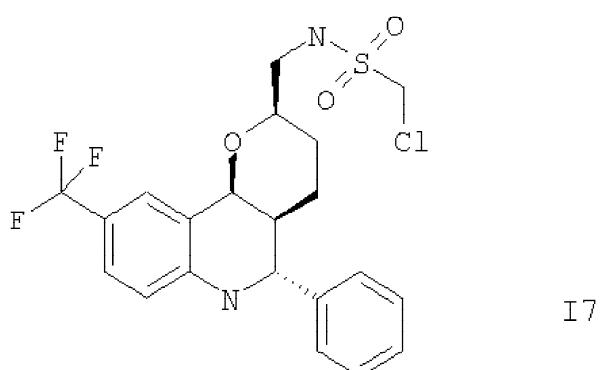
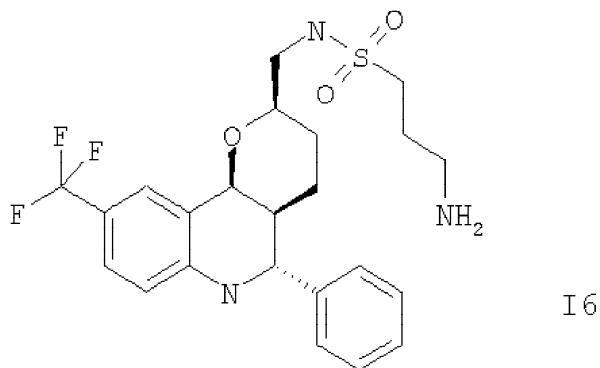
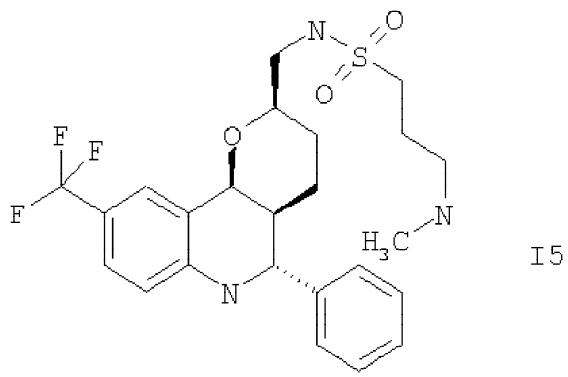
в которой R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ имеют значения, указанные в п.1, и их рацемат или другие смеси энантиомеров.

13. Соединения подформул I1-159:



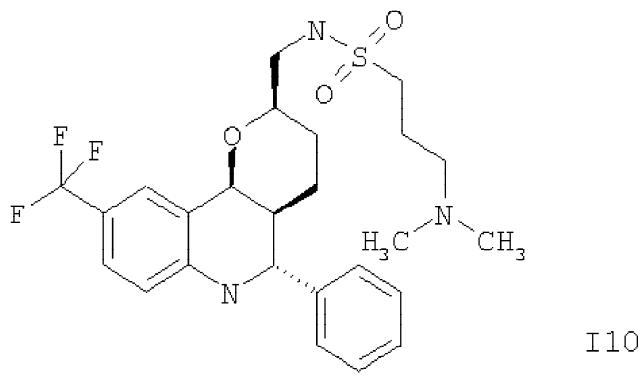
R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A

R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A

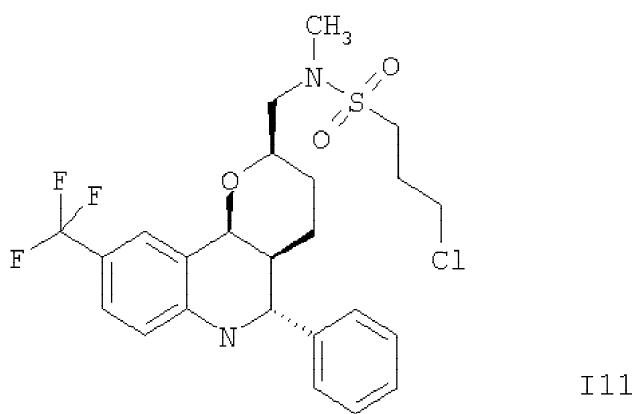


R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A

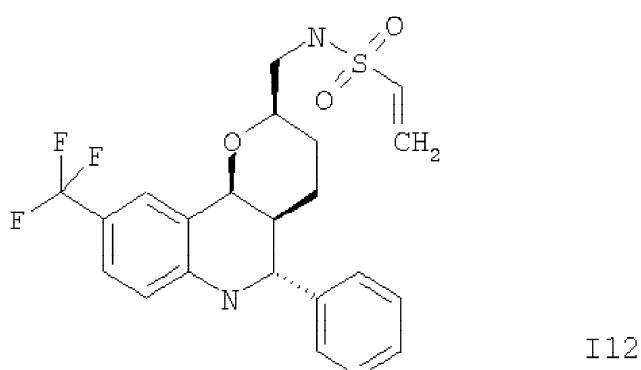
R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A



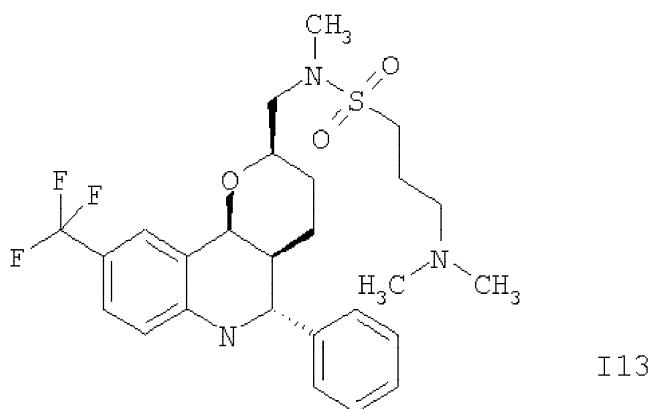
I10



I11



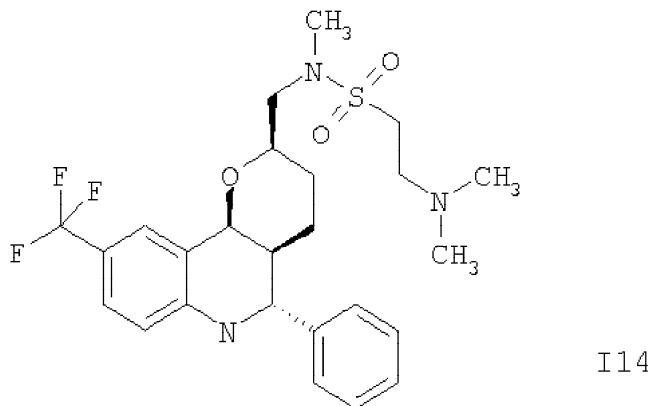
I12



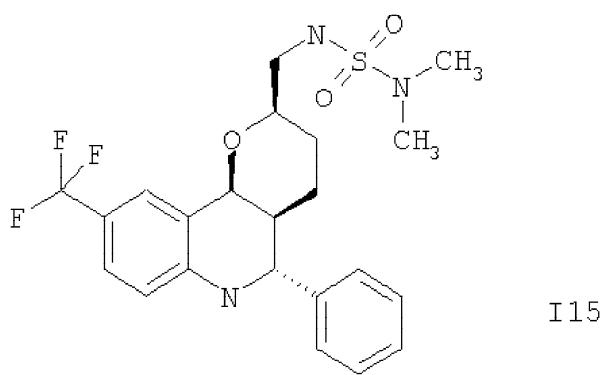
I13

R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A

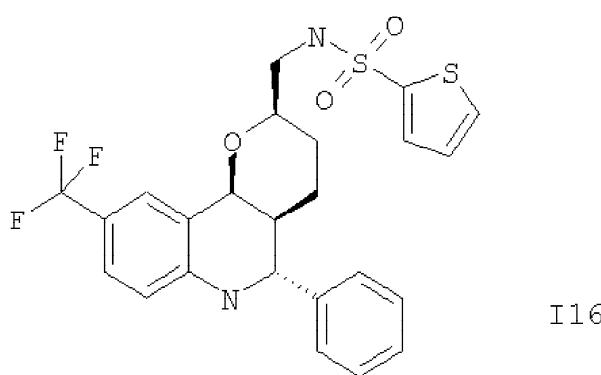
R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A



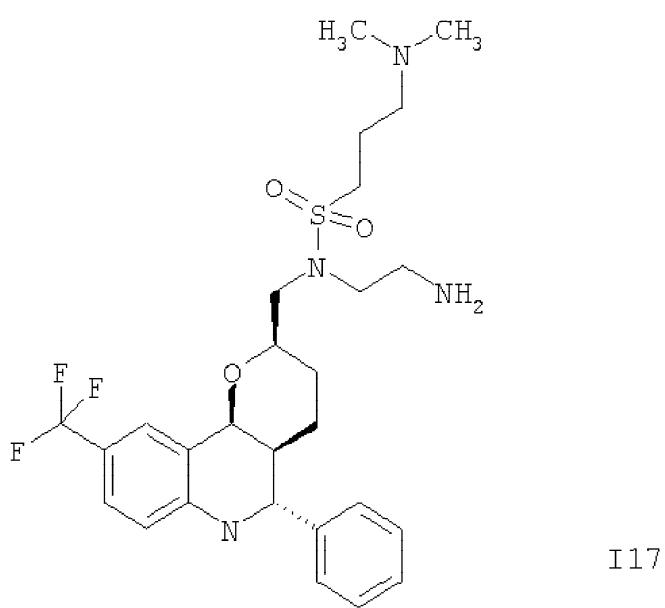
I14



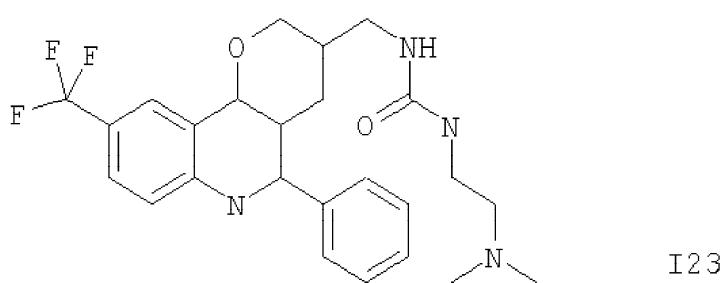
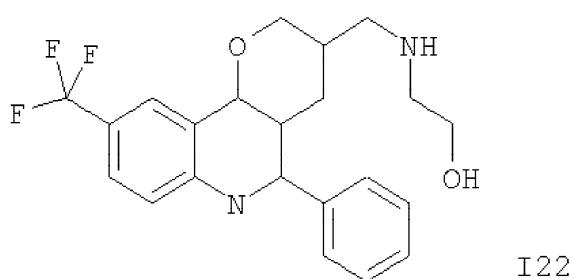
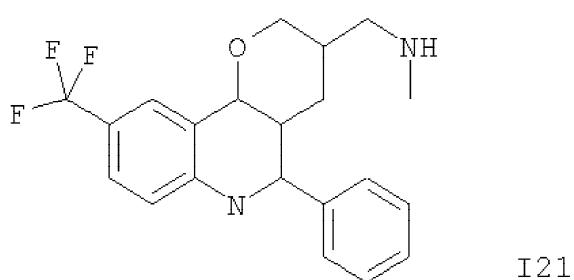
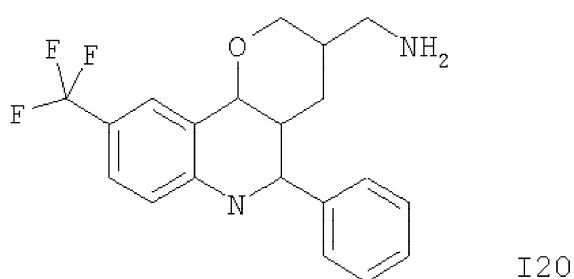
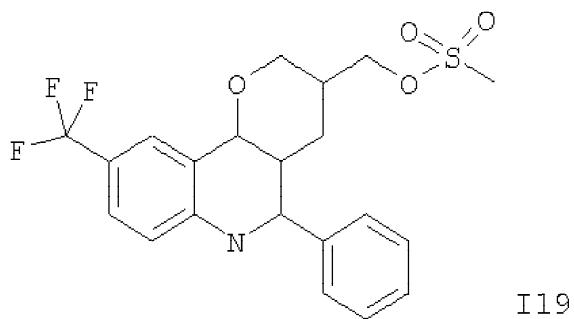
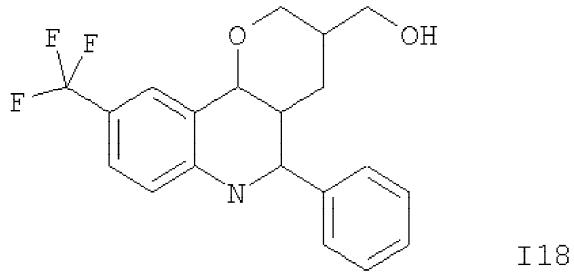
I15



I16

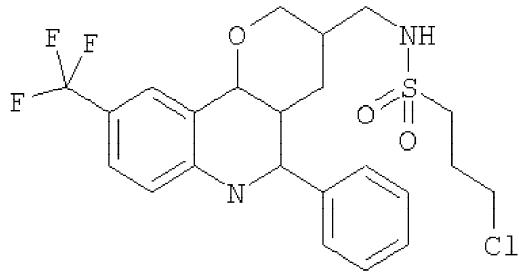


I17

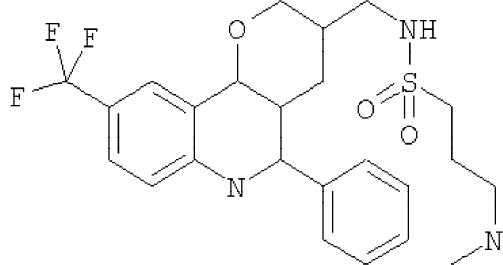


R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A

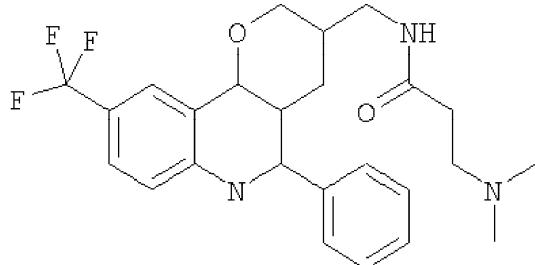
R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A



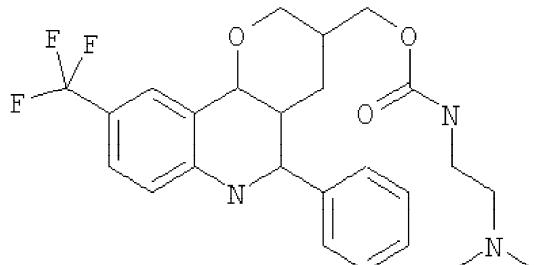
I24



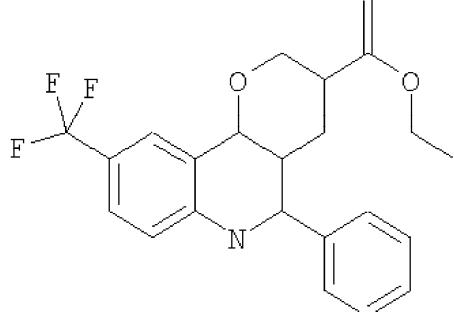
I25



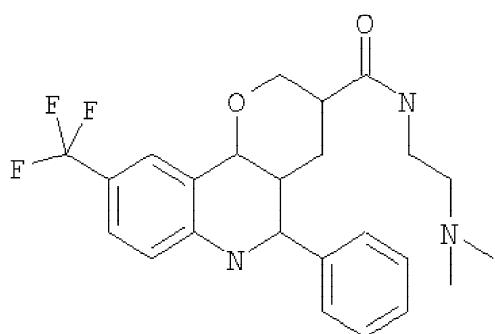
I26



I27



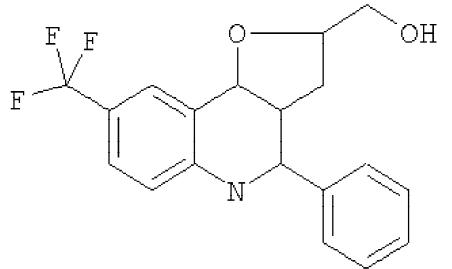
I28



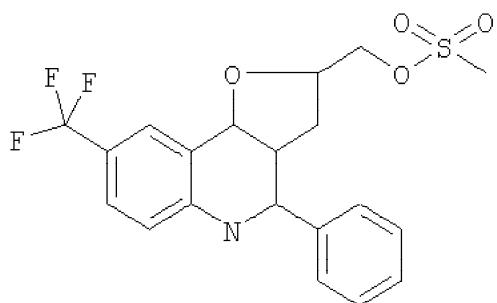
I29

R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A

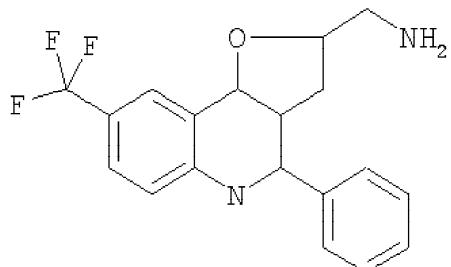
R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A



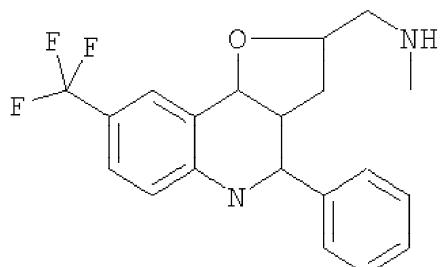
I30



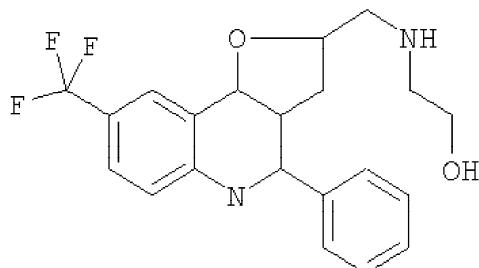
I31



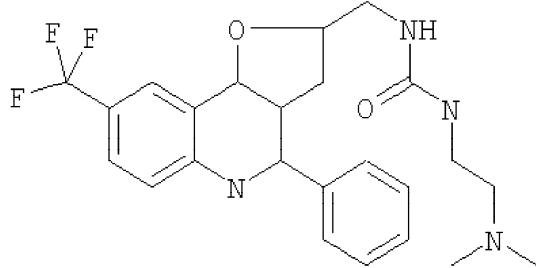
I32



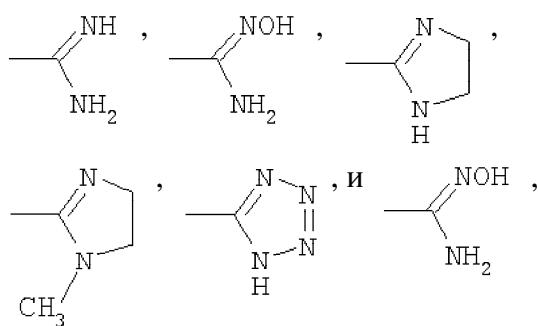
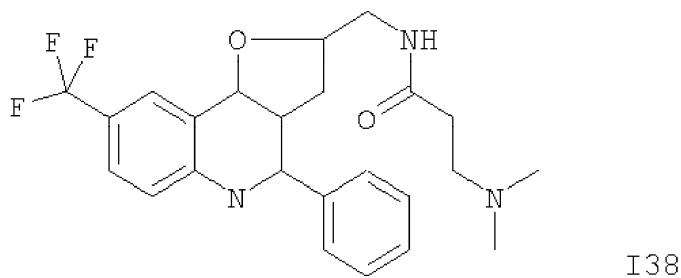
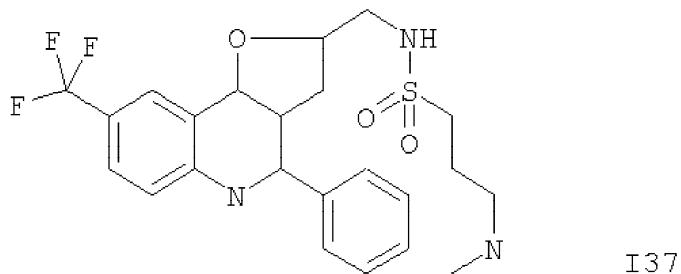
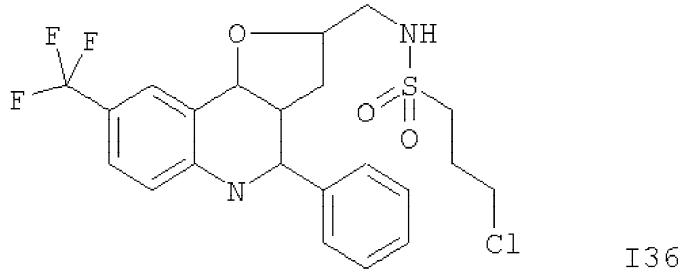
I33



I34



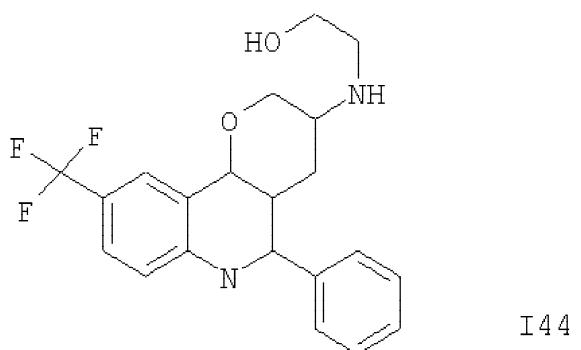
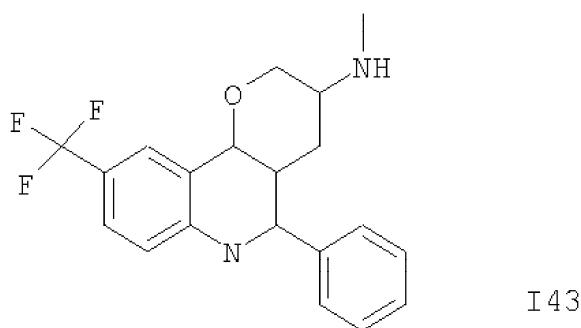
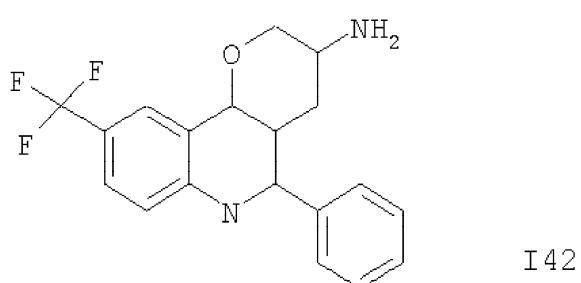
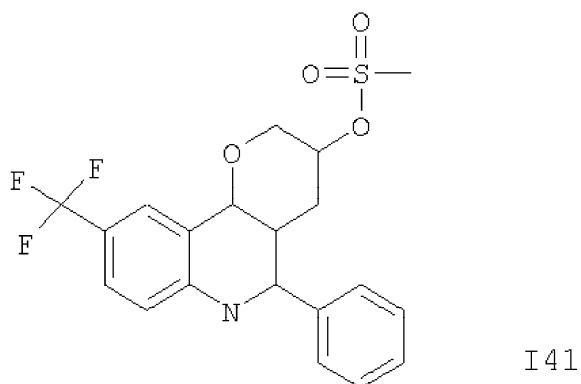
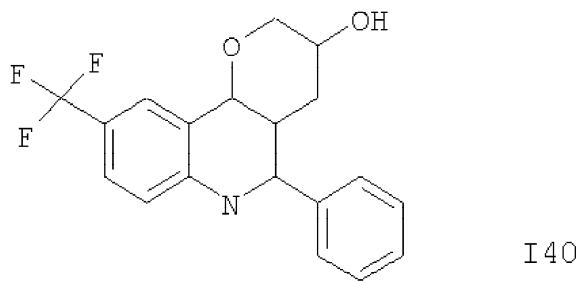
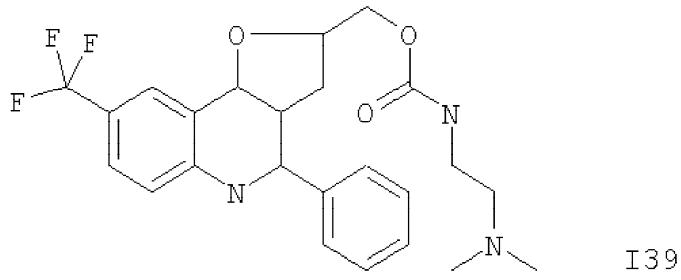
I35



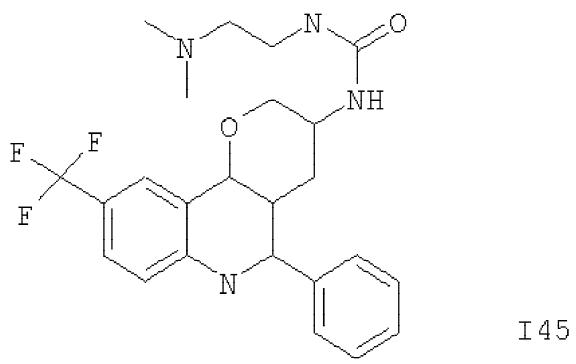
где соединения формулы I и соединения формулы V, их аналоги и/или метаболиты вводят одновременно или в течение 14 дней один от другого в количествах, которые являются достаточными для ингибирования роста опухоли или других гиперпролиферативных клеток.

27. Применение по п.26, в котором применяемое соединение формулы V представляет собой пентамидин или его соль.

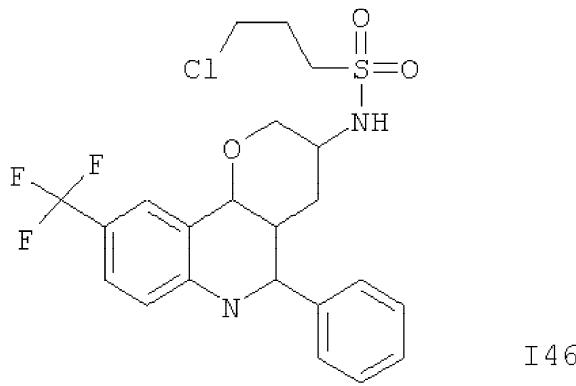
28. Применение соединений формулы I по пп.1-13 и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения опухолей, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы I вводят в комбинации с лучевой терапией и соединением из группы: 1) модулятора эстрогенового рецептора, 2) модулятора андрогенового рецептора, 3) модулятора ретиноидного рецептора, 4) цитотоксического агента, 5) антипролиферативного агента, 6) ингибитора пренил-протеин-трансферазы, 7) ингибитора HMG-CoA редуктазы, 8) ингибитора ВИЧ протеазы, 9) ингибитора обратной транскриптазы и 10) других ингибиторов ангиогенеза.



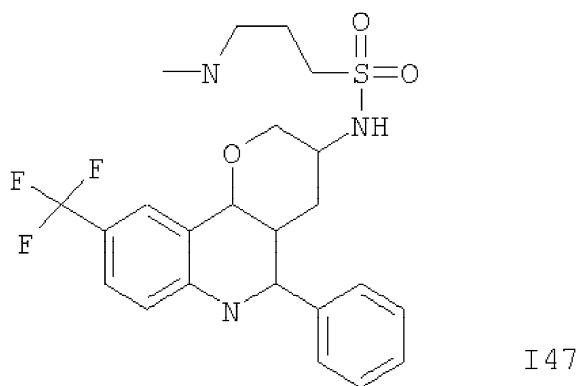
R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A



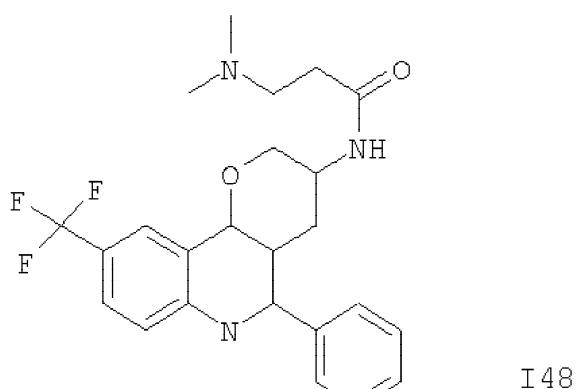
I 45



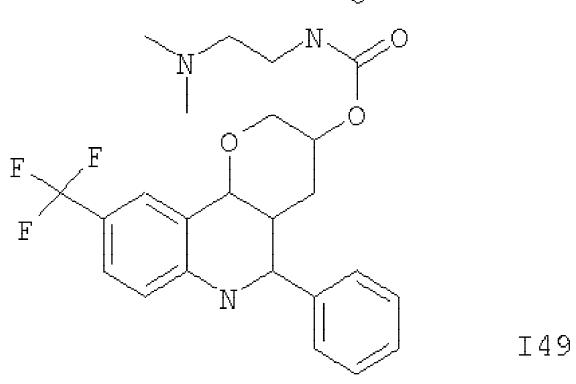
I 46



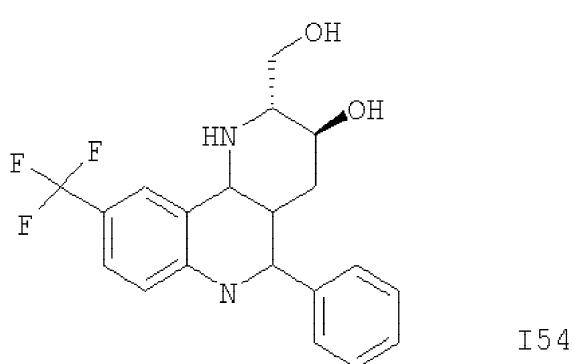
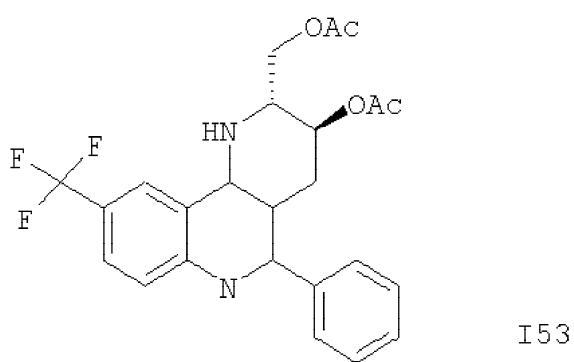
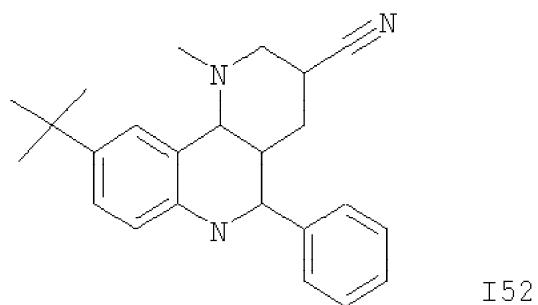
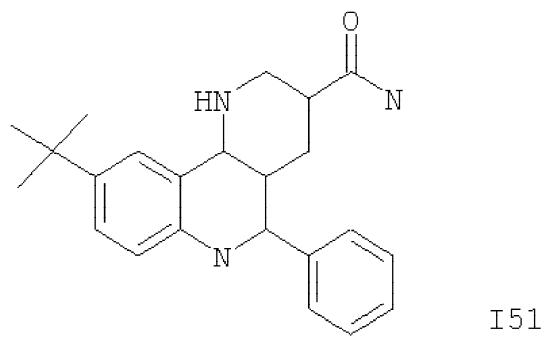
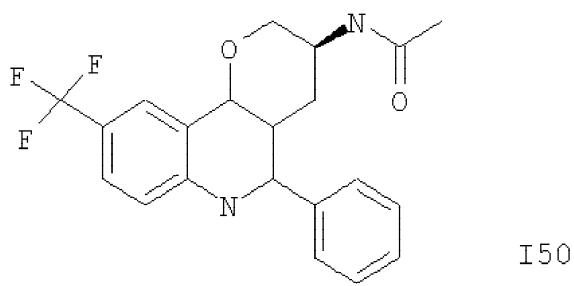
I 47



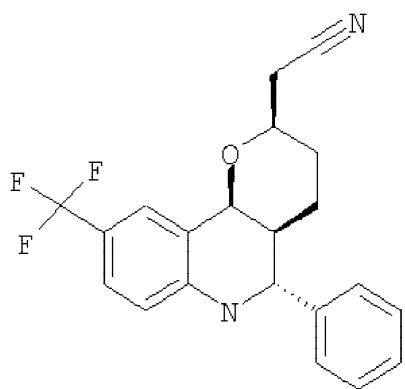
I 48



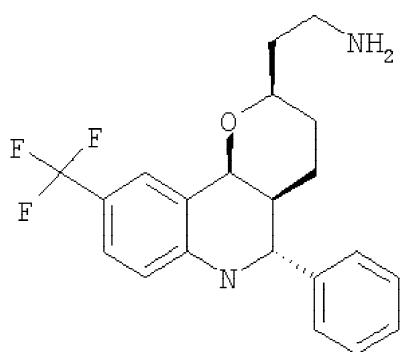
I 49



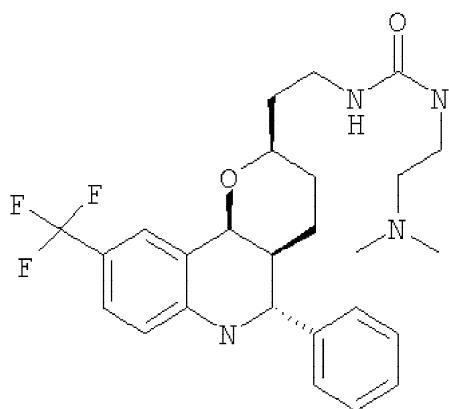
R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A



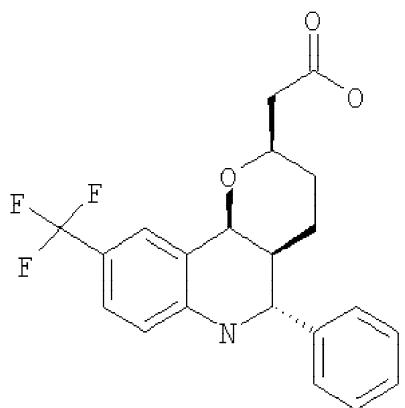
I55



I56

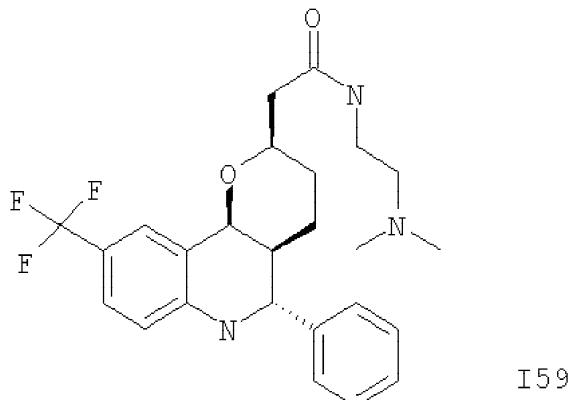


I57

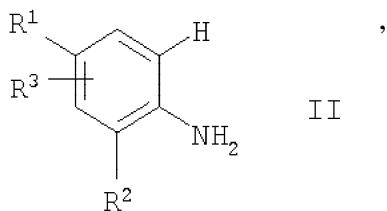


I58

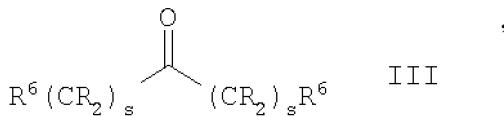
R U 2 0 0 7 1 4 7 9 2 5 A



14. Способ получения соединений формулы I по пп.1-13 и их фармацевтически пригодных производных, солей, сольватов, таутомеров и стереоизомеров, который характеризуется тем, что соединение формулы II



в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, указанные в п.1, подвергают реакции с соединением формулы III

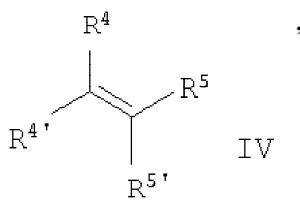


в которой

R^6 и s имеют значения, указанные в п.1,

и

с соединением формулы IV, его изомером с двойной связью (Е изомером) или его смесями



в которой R^4 , $\text{R}^{4'}$, R^5 и $\text{R}^{5'}$ имеют значения, указанные в п.1,

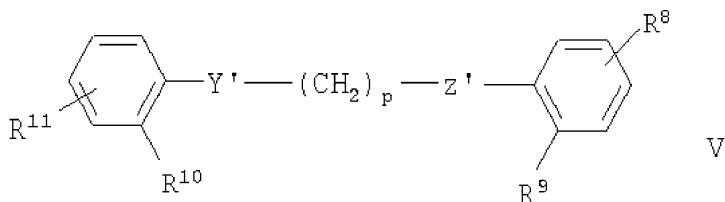
и, если это является желательным, радикал R^7 , который представляет собой Н, превращают в радикал R^7 , который имеет значение, отличающееся от Н, и/или, если это является желательным, основание или кислоту формулы I превращают в одну из его солей.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что реакцию осуществляют в присутствии протонной кислоты или кислоты Льюиса.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что реакцию осуществляют в присутствии трифторуксусной кислоты, гексафтормизопропанола, хлорида висмута (III), трифлата иттербия (III), трифлата скандия (III) или церия (IV) аммония нитрат.

17. Лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение формулы I по пп.1-13 и/или его фармацевтически пригодные производные, соли, сольваты, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и необязательно наполнители и/или вспомогательные вещества.

18. Смесь, содержащая одно или несколько соединений формулы I и количество одного или нескольких соединений формулы V, их аналогов и/или их метаболитов



в которой

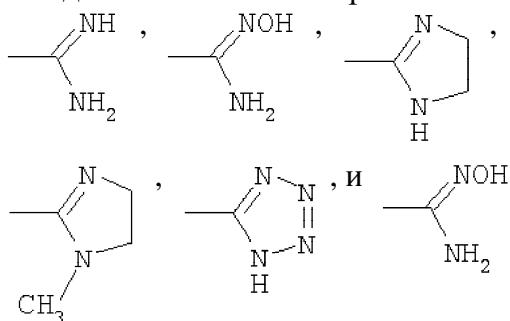
Y' и Z' каждый, независимо друг от друга, представляет собой O или N,

R⁹ и R¹⁰ каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, OH,

галоген, OC1-10-алкил, OCF₃, NO₂ или NH₂, и каждый представляет собой целое

число между 2 и 6, включительно, и R⁸ и R¹¹ каждый, независимо друг от друга,

находятся в мета- или пара-положении и выбраны из группы:



19. Применение смеси по п.18, в котором применяемое соединение формулы V представляет собой пентамидин или его соли.

20. Применение соединений по пп.1-13 и их фармацевтически приемлемых производных, солей, сольватов, таутомеров и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, или смеси по п.18, для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, на которые может влиять ингибиование, регуляция и/или модуляция митотического двигательного белка Eg5.

21. Применение соединений по пп.1-13 или смеси по п.18 для приготовления лекарственного средства для лечения и профилактики злокачественных заболеваний.

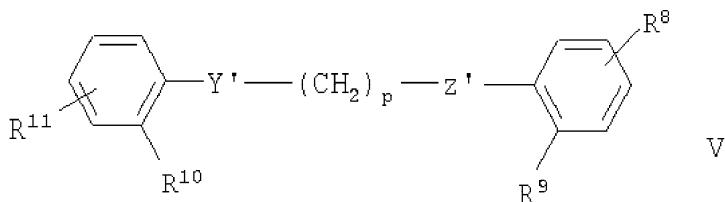
22. Применение по п.21, где злокачественные заболевания сопровождаются опухолью из группы опухолей плоского эпителия, мочевого пузыря, желудка, почек, головы и шеи, пищевода, шейки матки, щитовидной железы, кишечника, печени, головного мозга, предстательной железы, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка, гортани и/или легкого.

23. Применение по п.22, где опухоль имеет происхождение из группы моноцитарного лейкоза, adenокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластом и рака молочной железы и рака толстой кишки.

24. Применение по п.21, где злокачественное заболевание, подвергаемое лечению, представляет собой опухоль крови и иммунной системы.

25. Применение по п.24, где опухоль имеет происхождение из группы острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, острого лимфолейкоза и/или хронического лимфолейкоза.

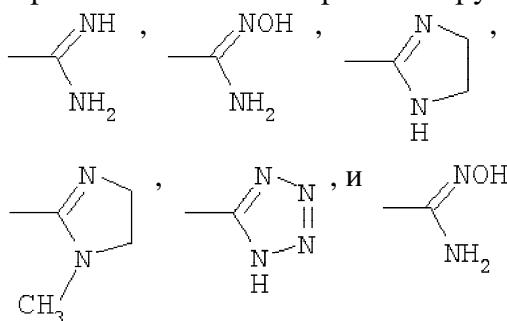
26. Применение соединений формулы I по пп.1-13 и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения опухолей в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких соединений формулы V, их аналогов и/или метаболитов,



в которой

Y' и Z' каждый, независимо друг от друга, представляет собой О или N, R^9 и R^{10} каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, OH, галоген, OC1-10-алкил, OCF_3 , NO_2 или NH; n каждый представляет собой целое число между 2 и 6,

включительно, и R^8 и R^{11} каждый, независимо друг от друга, находятся в мета - или пара-положении и выбраны из группы:



где

соединения формулы I и соединения формулы V, их аналоги и/или метаболиты вводят одновременно или в течение 14 дней один от другого в количествах, которые являются достаточными для ингибирования роста опухоли или других гиперпролиферативных клеток.

27. Применение по п.26, в котором применяемое соединение формулы V представляет собой пентамидин или его соль.

28. Применение соединений формулы I по пп.1-13 и/или их

физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения опухолей, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы I вводят в комбинации с лучевой терапией и соединением из группы: 1) модулятора эстрогенового рецептора, 2) модулятора андрогенового рецептора, 3) модулятора ретиноидного рецептора, 4) цитотоксического агента, 5) антипролиферативного агента, 6) ингибитора пренил-протеин-трансферазы, 7) ингибитора HMG-CoA редуктазы, 8) ингибитора ВИЧ протеазы, 9) ингибитора обратной транскриптазы и 10) других ингибиторов ангиогенеза.