



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)

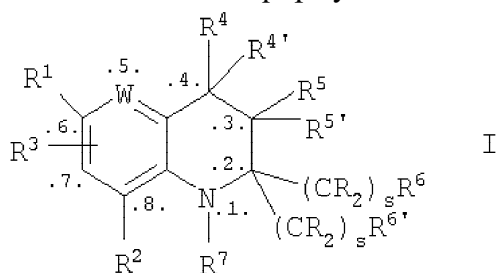
Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11**

(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,

R^1, R^2, R^3 , независимо друг от друга, представляют собой H, A, арил, гетероарил, Hal, $-(CY_2)_n-SA$, $-(CY_2)_n-SCF_3$, $-(CY_2)_n-SCN$, $-(CY_2)_n-CF_3$, $-(CY_2)_n-OCF_3$, R, NR-NR₂, $X(CY_2)_nXR$, $X(CY_2)_nY$, $(CY_2)_n$ -циклоалкил,

$(CY_2)_nCH=CH_2$, циклоалкил, $-SCH_3$, $-SCN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OA$, $-(CY_2)_n-OH$, $-(CY_2)_n-CO_2R$, $-(CY_2)_n-CN$, $-(CY_2)_n-Hal$, $-(CY_2)_n-Y$, $-(CY_2)_nR^a$, $-(CY_2)_n-NR_2$, $(CY_2)_n-OA$, $(CY_2)_n-OCOA$, $-SCF_3$, $(CY_2)_n-CONR_2$, $-(CY_2)_n-NHCOA$, $-(CY_2)_n-NHSO_2A$, SF_3 , $5;(CH_3)_3$, $CO-(CY_2)_n-CH_3$, $-(CY_2)_n$ -пирролидон. $(CH_2)_nNR_2COOR$, NR_2COOR , NCO , $(CH_2)_nCOOR$, $NCOOR$, $(CH_2)_nOH$, $NR(CH_2)_nNR_2$, $C(OH)R_2$,

$\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{OR}$, NCOR , $(\text{CH}_2)_n$ -арил, $(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил, $(\text{CH}_2)_n\text{R}^1$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n$ -арил, $(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_2$,
 $\text{XCONR}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$, $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XCOOR}]\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ -арил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XR}]\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ -арил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XR}]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ -арил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XR}]\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ -арил, $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NRCOOR}]\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ -арил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ -арил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}$ -арил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ -арил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XR}]\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил, $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XR}]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ -гетероарил, CO -арил,
 SO_2 -арил, $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XR}]\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NRCOOR}]\text{-CO}(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил,
 $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил,

$\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}$ -гетероарил, R^1 и R^3 вместе также представляют собой -N-
 $\text{C}(\text{CF}_3)=\text{N-}$, $-\text{N-CR}=\text{N-}$, $-\text{N-N}=\text{N-}$, и где несмежные CY_2 группы также могут быть
 заменены X,

Y представляет собой H, A, Hal, OR, E-R^1 ,

E представляет собой $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$, $-\text{CONR}^1-$, $-\text{NR}^1\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $\text{OOC}-$, CO , $-\text{SO}_2-$, $-\text{X-}$, $\text{NR}^1\text{CONR}^1-$, $-\text{OCONR}^1-$, $-\text{NR}^1\text{COO}-$, $-\text{CSNR}^1-$, $-\text{NR}^1\text{CS}-$, $-\text{NR}^1\text{CSNR}^1-$,
 $-\text{SCONR}^1-$, $-\text{NR}^1\text{COS}-$, $-\text{OCSNR}^1-$, $\text{NR}^1\text{CSO}-$, SCSNR^1- , $-\text{NR}^1\text{CSS}$ 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
 $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, или $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-(\text{CH}_2)_n$, или $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n$,

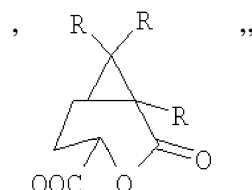
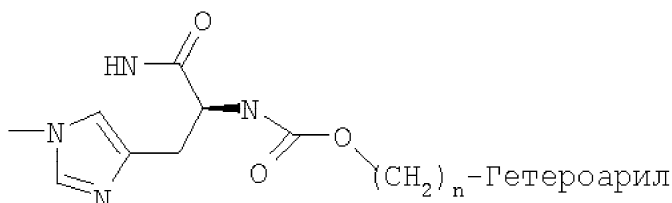
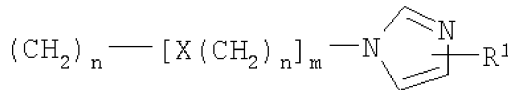
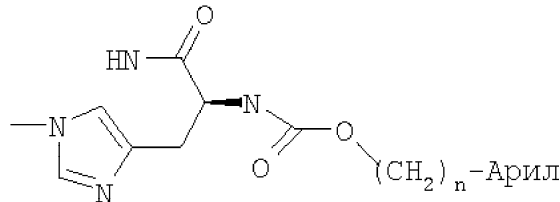
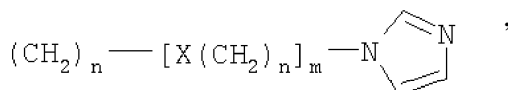
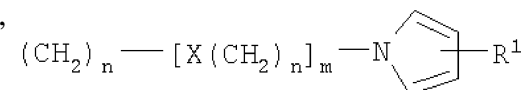
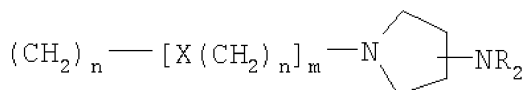
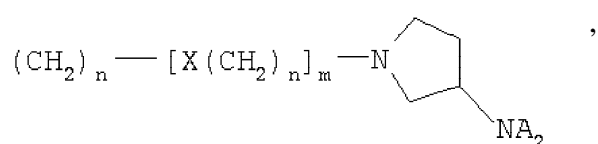
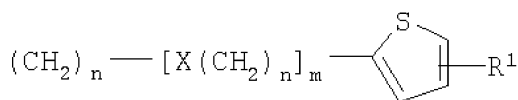
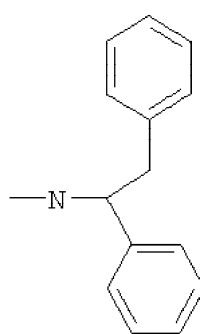
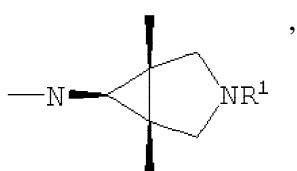
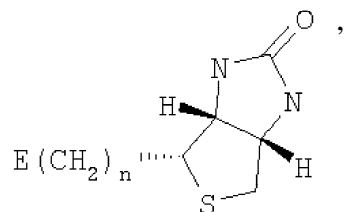
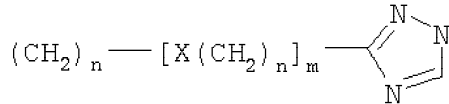
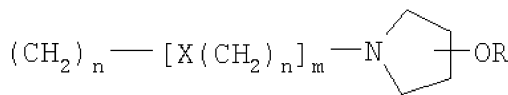
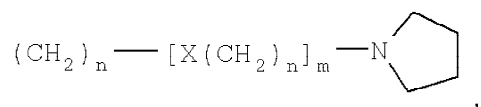
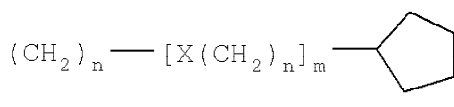
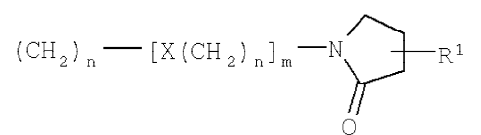
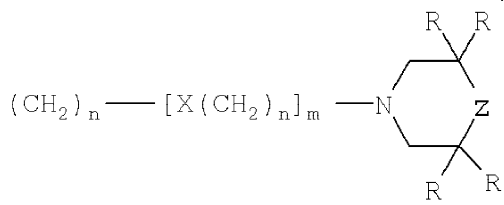
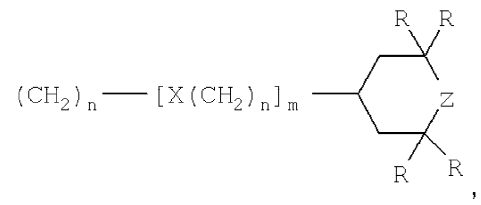
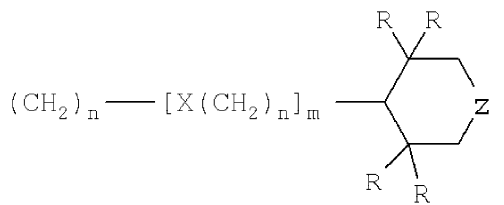
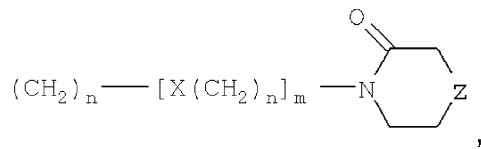
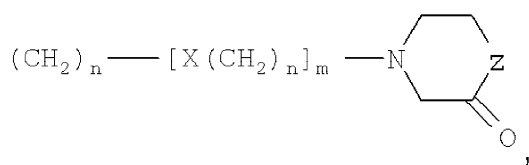
R^4 , R^4' ,

R^5 , R^5' , независимо друг от друга, представляют собой H или незамещенный или
 одно- или поли-OR-, $-\text{NO}_2-$, $-\text{Hal-}$, $-\text{CF}_3-$, $-\text{OCF}_3-$, $-\text{CN-}$, $-\text{NR}_2-$ или $-\text{SR-}$, -арил- или
 -гетероарил-замещенный N-пирролидон, Q, $-(\text{CY}_2)_n-\text{E}-\text{CR}_2\text{R}^1$, $-(\text{CY}_2)_n-\text{E}-\text{CR}_2\text{XR}^1$,
 $-(\text{CY}_2)_n-\text{E}-(\text{CY}_2)_n-\text{XR}^1$ или $-(\text{CY}_2)_n-(\text{CY}_2)_n-\text{XR}^a-\text{X}-(\text{CH}_2)_2\text{OR}$, $-\text{X-CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$,
 $-\text{X}-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_2$, R^1 , S-арил, O-арил, $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, или вместе представляют собой
 $-\text{X}(\text{CR}_2)_2-$, $-\text{X}(\text{CR}_2)_3-$, $-\text{XCHQCY}_2-$, $-\text{X-CH}(\text{CH}_2\text{OR})(\text{CY}_2)_2-$, $-\text{X-CH}(\text{CH}_2\text{NR}_2)(\text{CY}_2)_2-$, $-\text{X-CH}=\text{CQ-CH}_2-$, $\text{X-CQ}=\text{CH-CH}_2-$, $-\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_2$, $-(\text{CR}_2)_3-$, $-(\text{CR}_2)_4-$, $-\text{CR-CR-CR}=\text{CR-}$,
 $-\text{XCHQ}(\text{CY}_2)_2-$, $-\text{XCHQCR}_2-$, R-N-(C=X)-N-R , $-\text{XC}[(\text{CH}_2)_n\text{OR}]_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{X-CY}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR})\text{CY}_2-$, $-\text{X-CY}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{NR}_2)\text{CY}_2-$, $-\text{X-CY}_2\text{CHQ-CY}_2-$, $-\text{XCHQCY}_2-$,
 $-\text{XCY}_2\text{CHQ-}$, $-\text{XCHQ}(\text{CY}_2)_3-$, $-\text{XCHQ}(\text{CY}_2)_4-$, $-\text{XCY}_2\text{CHQ}(\text{CY}_2)_2-$, $-\text{XCY}_2\text{CHQ}(\text{CY}_2)_3-$,

X представляет собой O, S или NR^1 ,

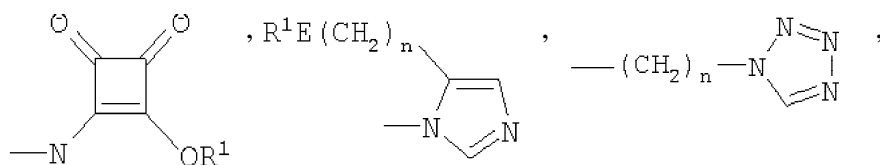
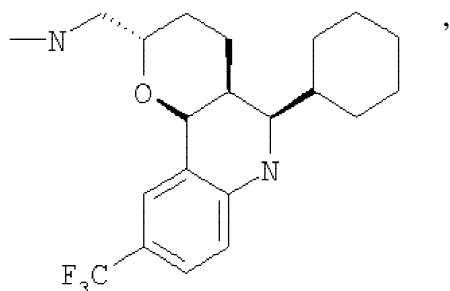
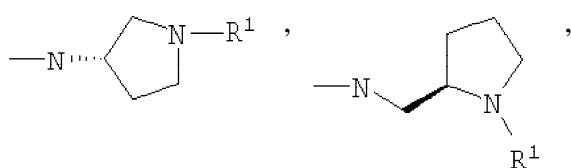
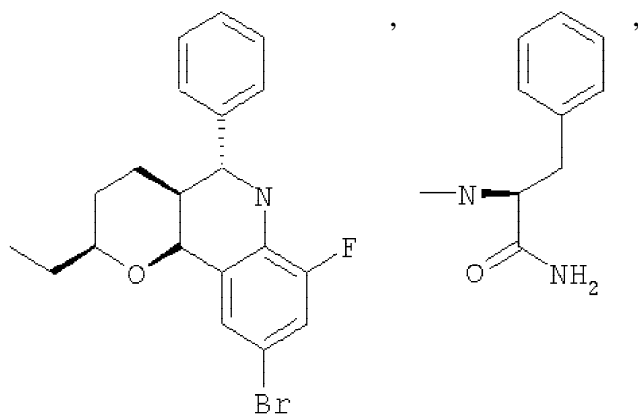
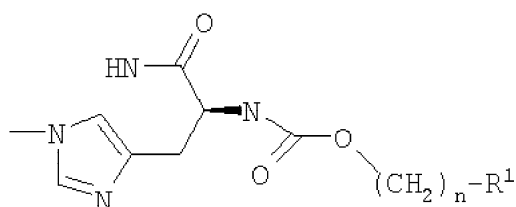
Q представляет собой $(\text{CH}_2)_p-\text{E}-(\text{CH}_2)_p\text{R}^1$, $(\text{CH}_2)_p-\text{E}-(\text{CH}_2)_p\text{R}^{11}$, $(\text{CH}_2)_p\text{Hal}$, CHO ,
 $(\text{CH}_2)_p\text{SR}^1$, COR^8 , $(\text{CH}_2)_p\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_p\text{OCOR}^8$, $(\text{CH}_2)_p\text{NCOR}^1$, $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^1)_2$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^1$, $(\text{CH}_2)_p\text{OCOOR}^1$, $(\text{CH}_2)_p\text{OCOOR}^1$, $(\text{CH}_2)_p\text{NHCON}(\text{R}^1)_2$, $(\text{CH}_2)_p\text{NHCOOR}^1$, $(\text{CH}_2)_p\text{CN}$,
 $(\text{CH}_2)_p\text{COOR}^1$

R^a
представляет
собой,



RU 2007147925 A

RU 2007147925 A



OR, NHR, NR_2 , $NR(CH_2)_n$ -арил, $NR(CH_2)_nOR$, COOR, N-пирролидоновый радикал, OCOR, $NR(CH_2)_nNR_2$, $(CY_2)_n$ -арил, $(CY_2)_2$ -гетероарил,

$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -арил, $N[(CH_2)_nNHCOOR]CO$ -арил, R^1 , $N[CH_2(CH_2)_nOR]_2$, $NR(CH_2)_nNCOOR$, $X(CH_2)_nX(CH_2)_nXR$, $NR(CH_2)_nX(CH_2)_nOH$,

$NR(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nCOOR$, $O(CO)NR(CH_2)_nOR$, $O(CO)(CH_2)_nNR_2$, $NR(CH_2)_nNR_2$,

$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -арил,

$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -арил,

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

$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -гетероарил,

$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nR^1$, $N(R)(CH_2)_nN(R)COOR$,

$XCOO(CH_2)_nNR_2$, OSO_2A , OSO_2CF_3 , OSO_2Ar ,

$OCONR_2$, $OCH_2(CH_2)_nNR_2$, $CONR^1$, COR^1 ,

Z представляет собой CH_2 , X, $CHCONH_2$,

$\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{COOR}^1$, $\text{CHNR}^1\text{COOR}^1$, NCHO ,
 $\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$, NCOOR^1 ,
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, CHNH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1_2$,
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1_2$, $\text{C}(\text{OH})\text{R}^1$, 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} , $\text{C}(\text{OH})\text{CY}_3$, $\text{C}(\text{OH})$ -арил,
 $\text{C}(\text{NR}_2)$ -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 , $-(\text{CY}_2)_n$ -OR, $-\text{OCOR}$, $-(\text{CY}_2)_n$ -CO₂R, $-(\text{CY}_2)_n$ -CN, $-\text{NCOR}$, $-\text{COR}$ или $-(\text{CY}_2)_n$ -NR₂,

R^6 представляет собой H или R^6 ,

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

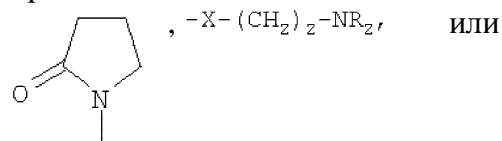
R^2 представляет собой H.

4. Соединения по п.1, в которых

R представляет собой H.

5. Соединения по п.1, в которых

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



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

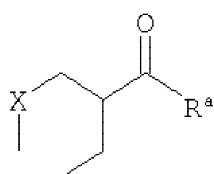
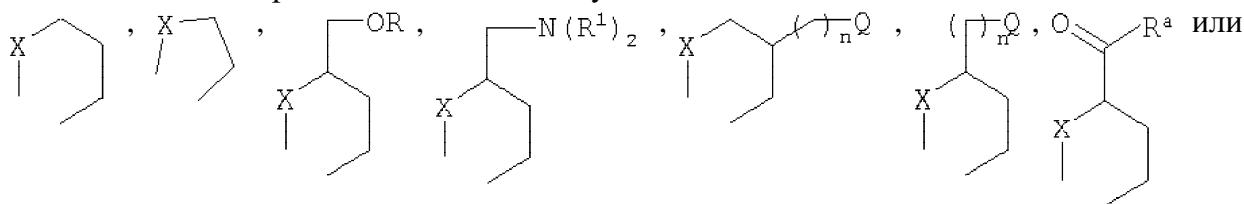
X, R, R^a , p и E имеют значения, указанные в п.1.

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:



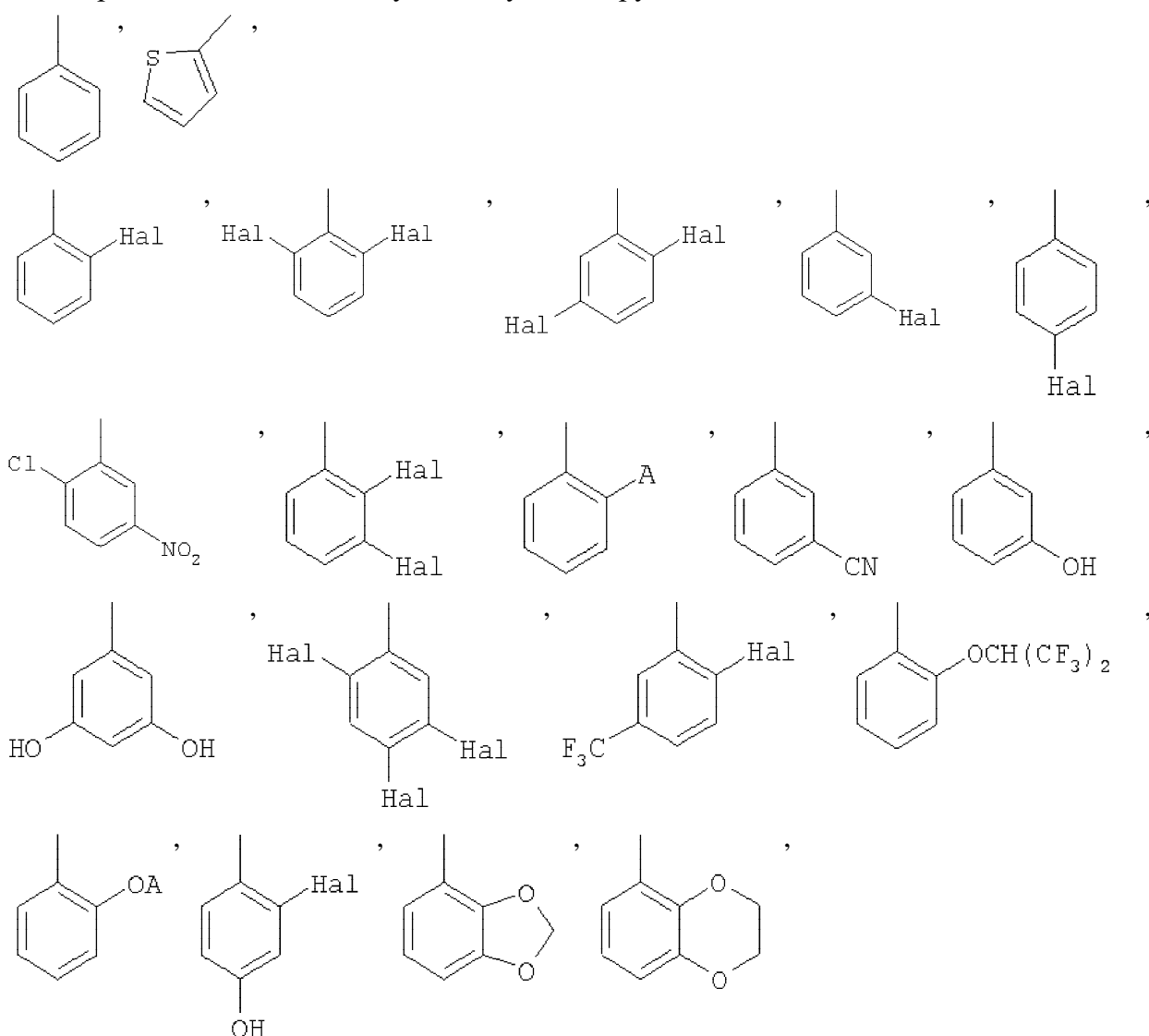
где n, X, R и R^3 имеют значения, указанные выше.

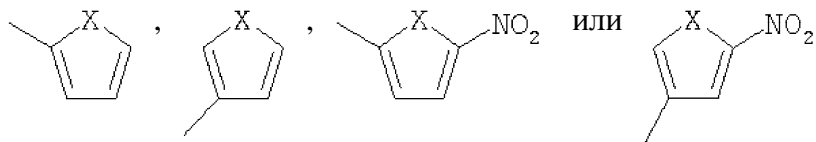
8. Соединения по п.1, в которых

R^6 представляет собой фенил, 2-, 3- или 4-пиридил, пиримидил, фурил или тиенил, каждый из которых незамещен или одно- или многократно замещен Hal, CN, NO_2 , OH, CF_3 , $OCH(CF_3)_2$, $OSCH_3$ или A.

9. Соединения по п.1, в которых

R^6 представляет собой одну из следующих групп:

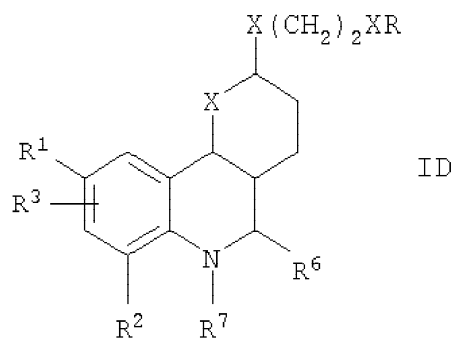
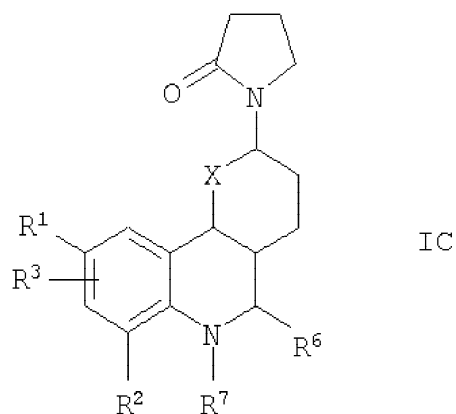
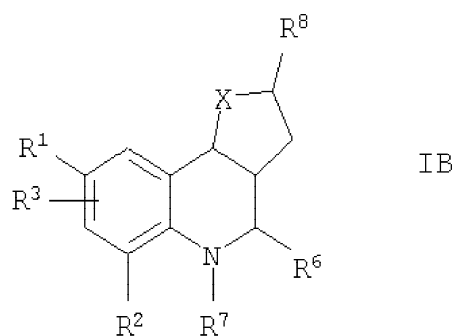
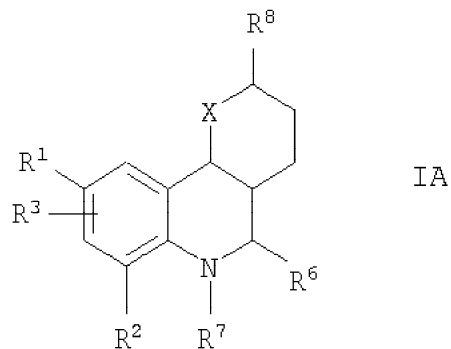




10. Соединения по п.1, в которых

R^7 представляет собой H.

11. Соединения подформулы IA-ID:

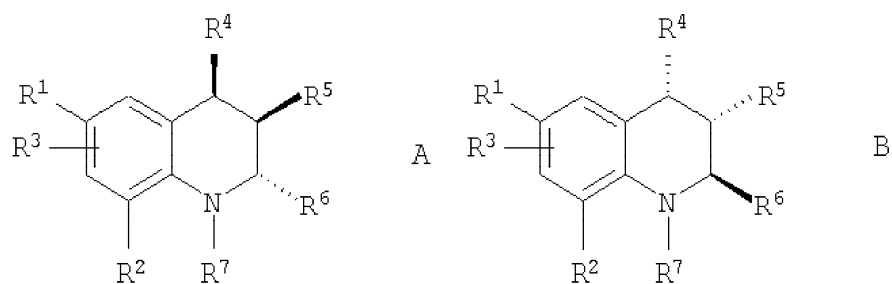


в которых R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и X имеют значения, указанные в п.1

и

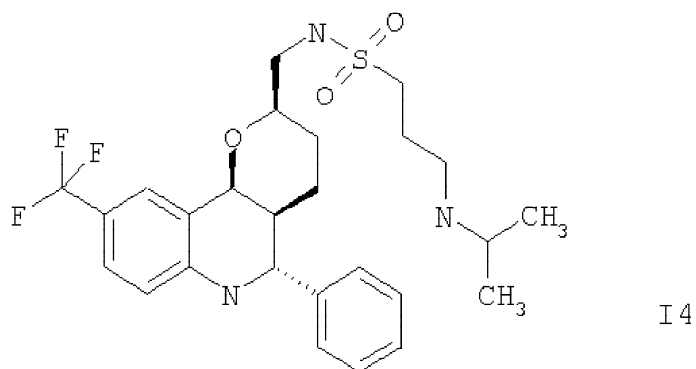
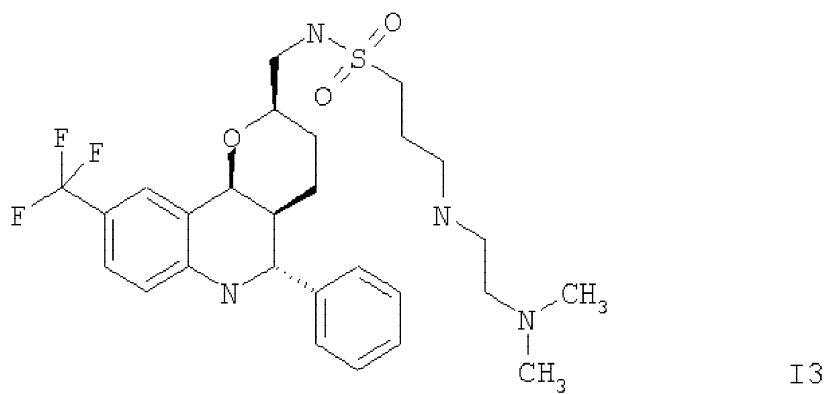
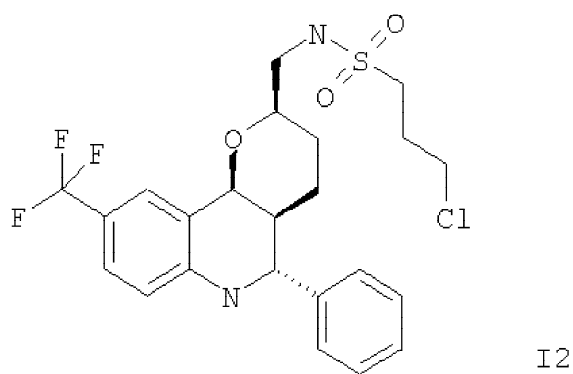
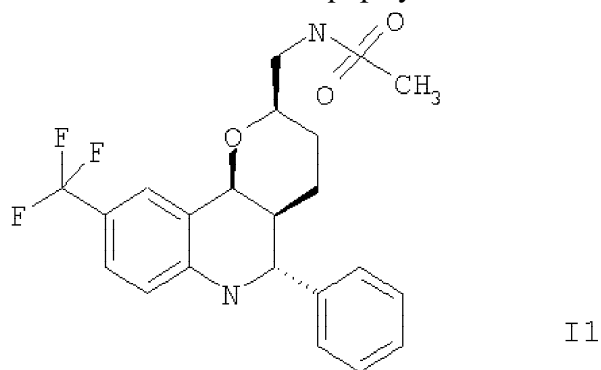
R^8 представляет собой H, CH_2OR или CH_2NR_2 , CH_2R^a , COR^a , $(CH_2)_p-E-R^1$, $(CH_2)_p-E-(CH_2)_p-R^a$.

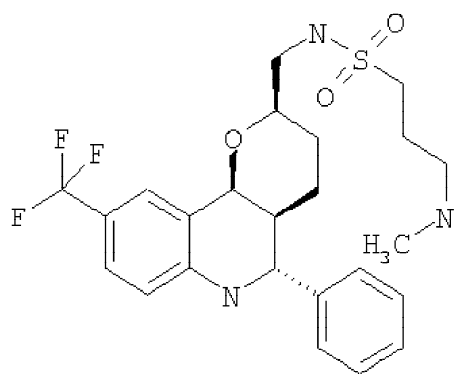
12. Соединения подформулы А и В:



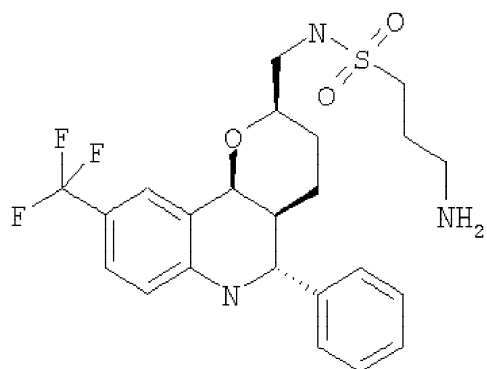
в которой $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ имеют значения, указанные в п.1, и их рацемат или другие смеси энантиомеров.

13. Соединения подформулы II-159:

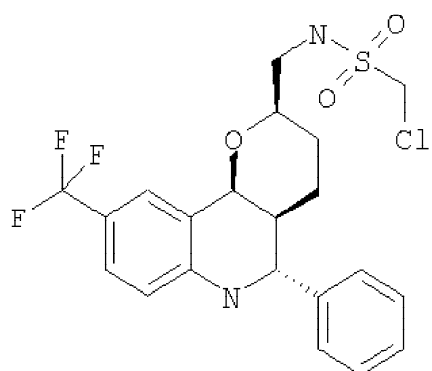




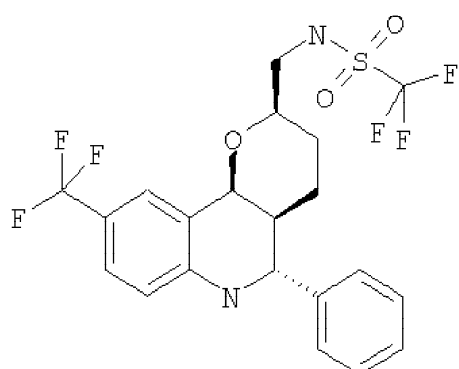
I5



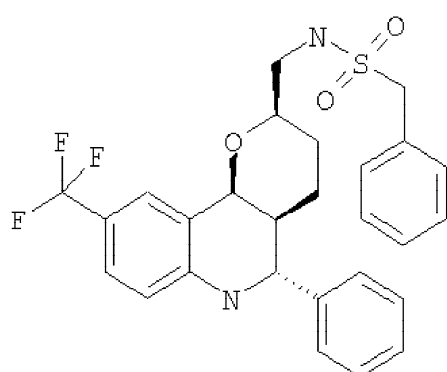
I6



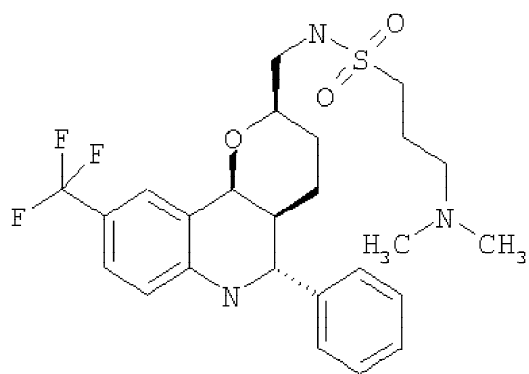
I7



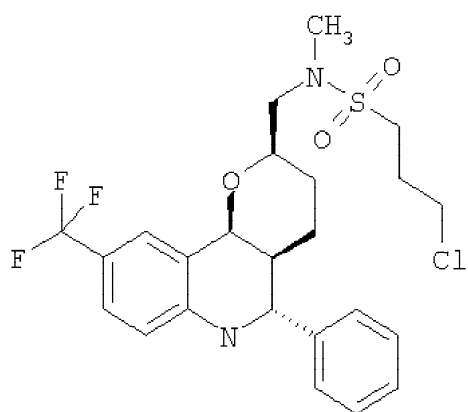
I8



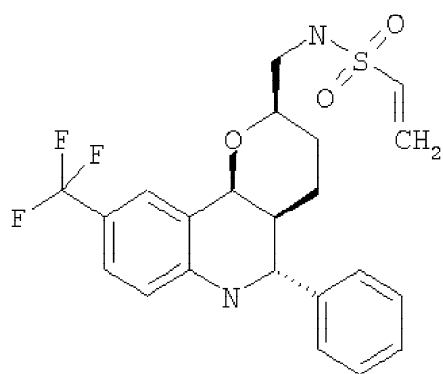
I9



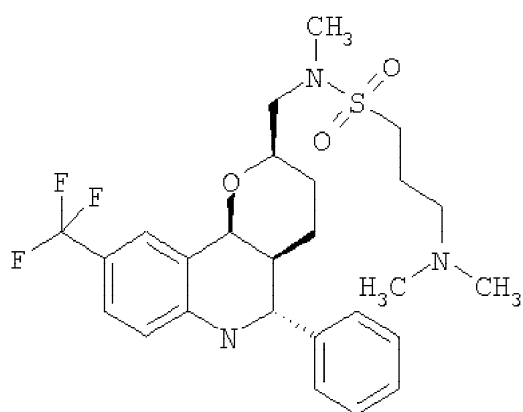
I10



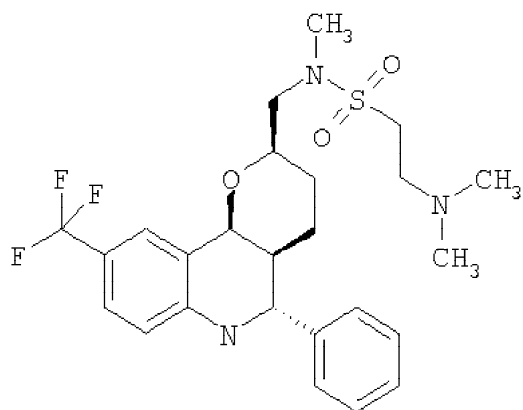
I11



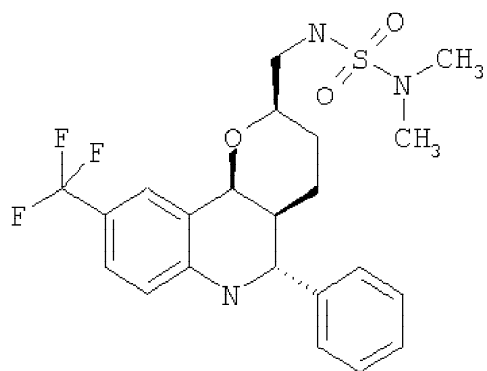
I12



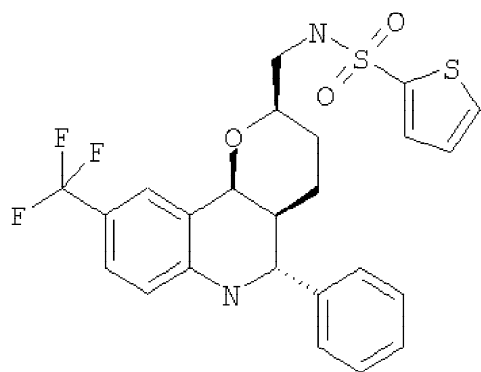
I13



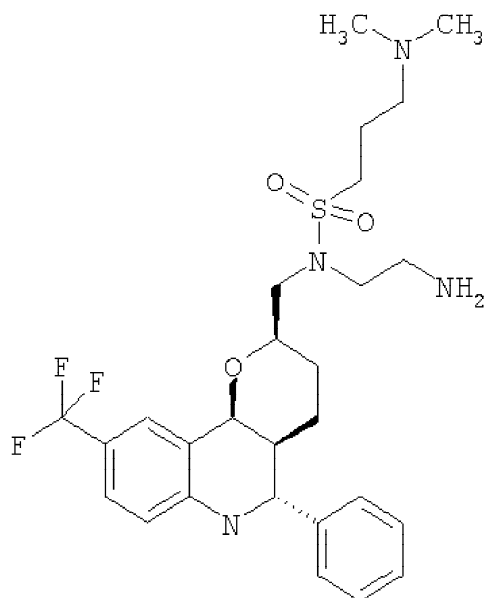
I14



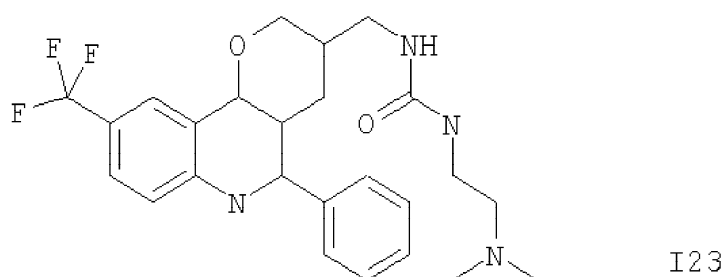
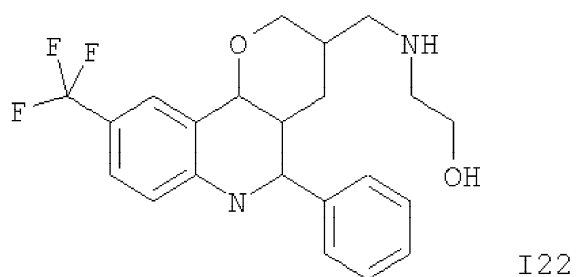
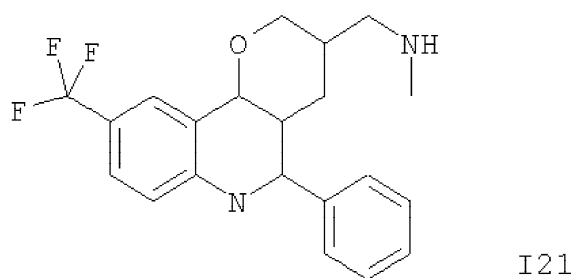
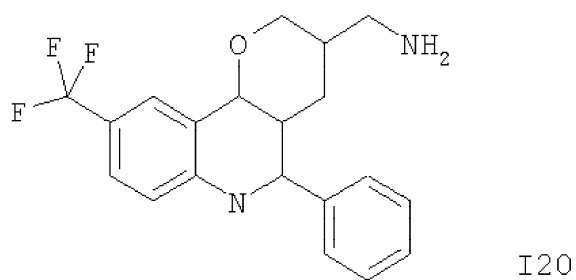
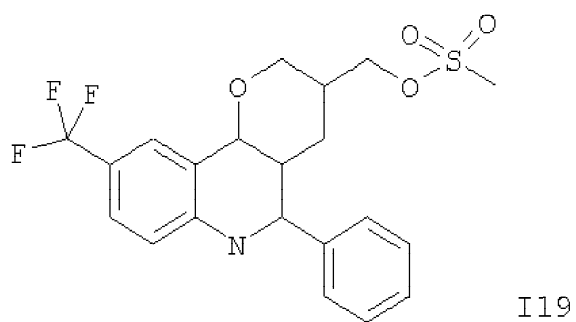
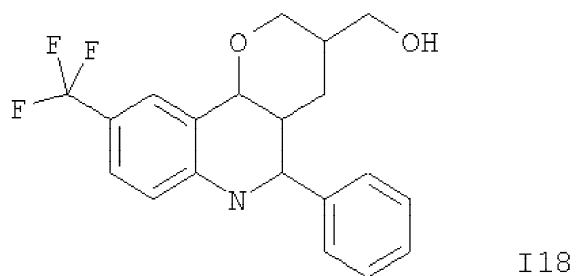
I15

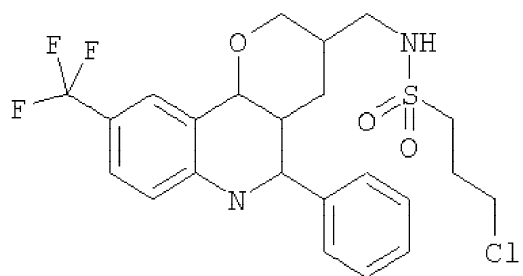


I16

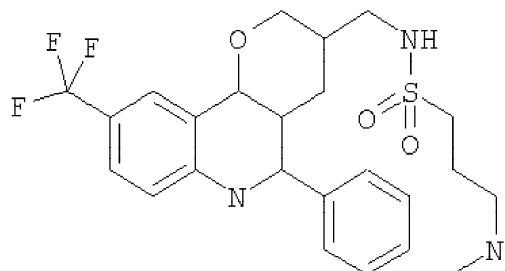


I17

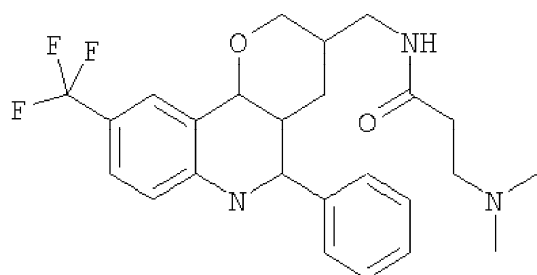




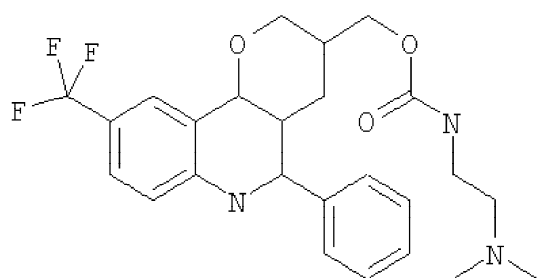
I24



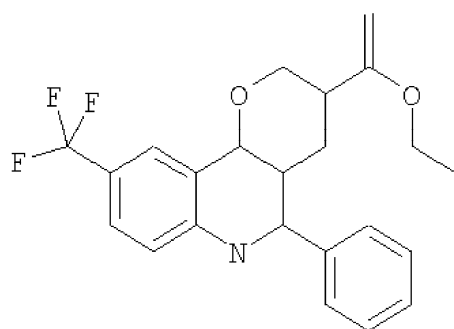
I25



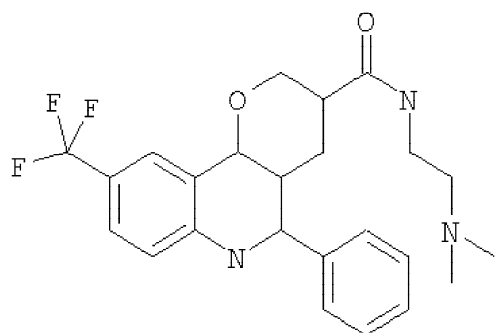
I26



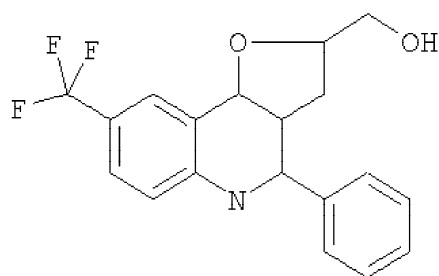
I27



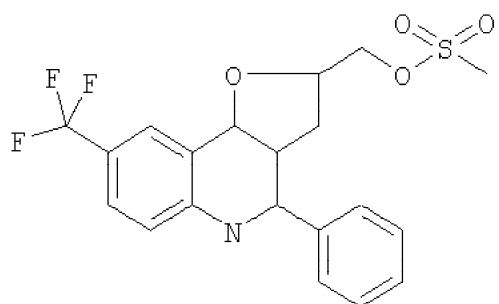
I28



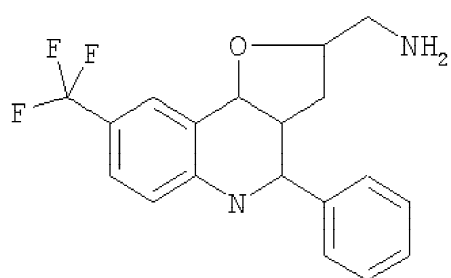
I29



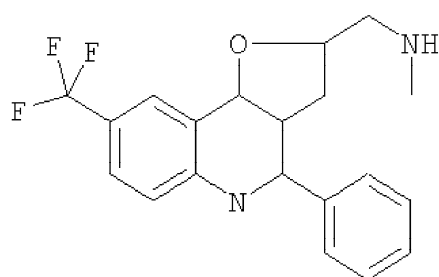
I30



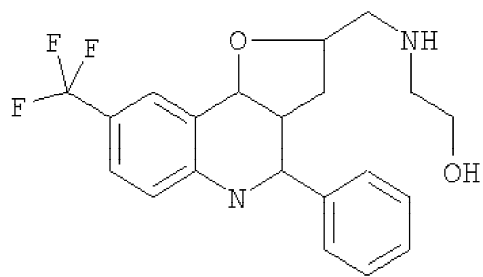
I31



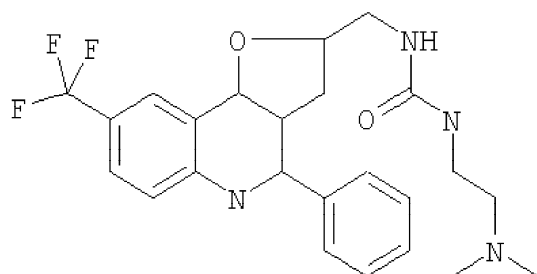
I32



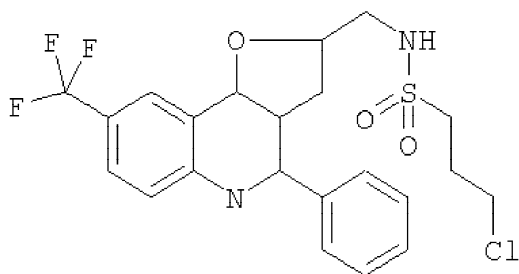
I33



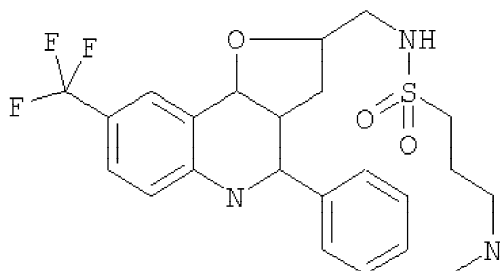
I34



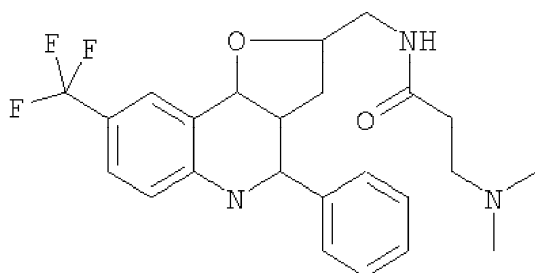
I35



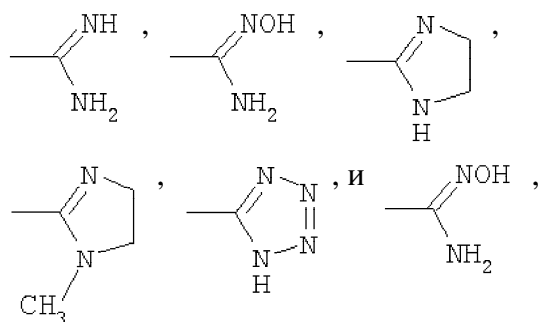
I36



I37



I38

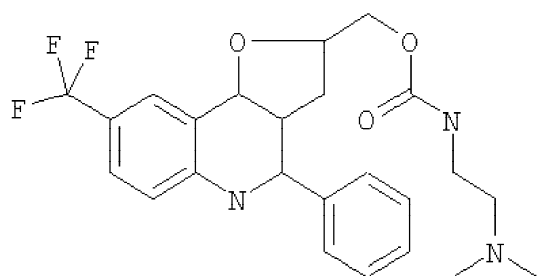


где соединения формулы I и соединения формулы V, их аналоги и/или метаболиты вводят одновременно или в течение 14 дней один от другого в количествах, которые являются достаточными для ингибирования роста опухоли или других гиперпролиферативных клеток.

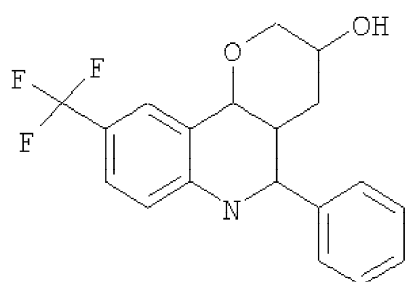
27. Применение по п.26, в котором применяемое соединение формулы V представляет собой пентамидин или его соль.

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

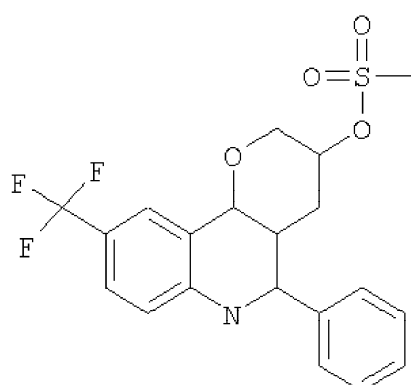
физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения опухолей, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы I вводят в комбинации с лучевой терапией и соединением из группы: 1) модулятора эстрогенового рецептора, 2) модулятора андрогенового 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.



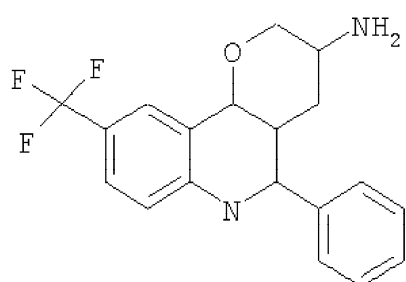
I39



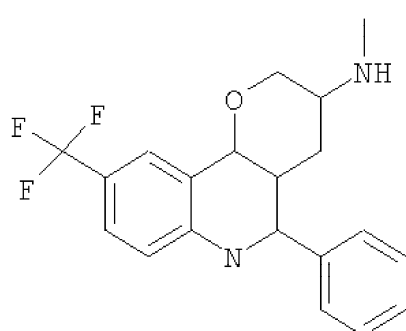
I40



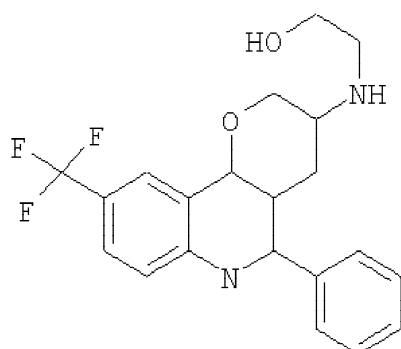
I41



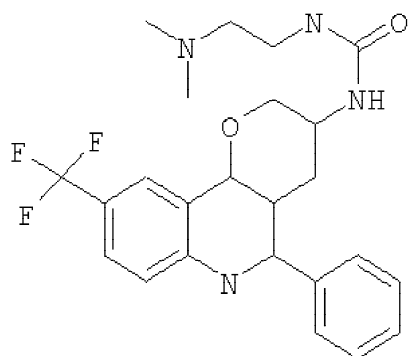
I42



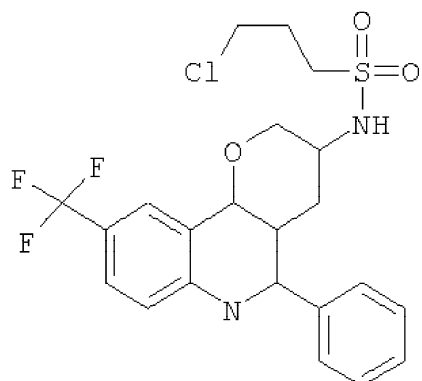
I43



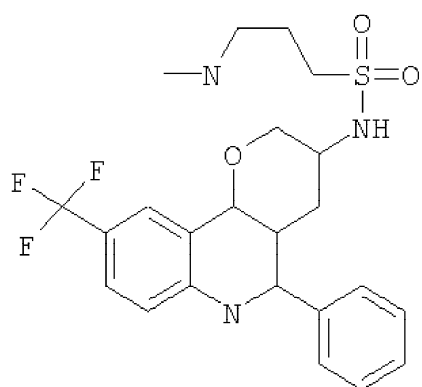
I44



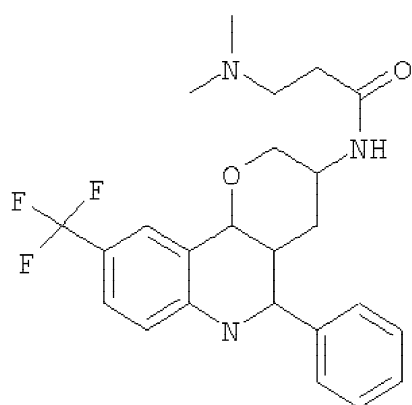
I45



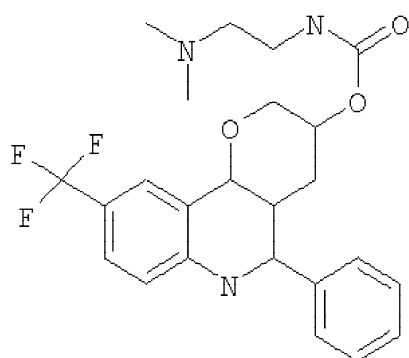
I46



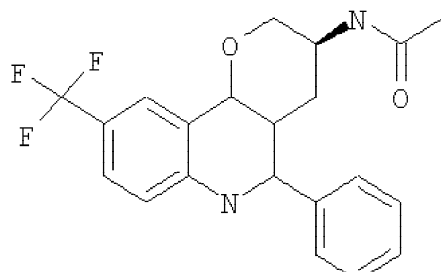
I47



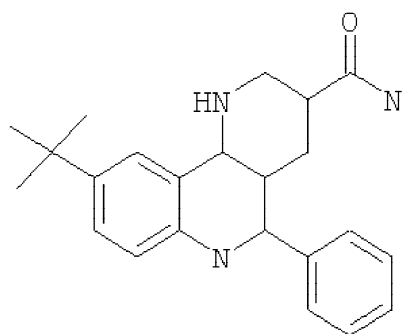
I48



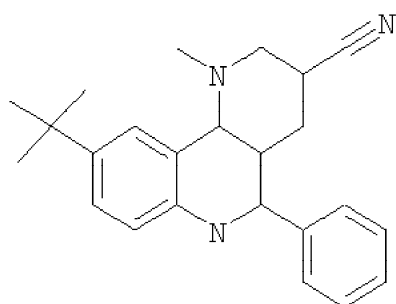
I49



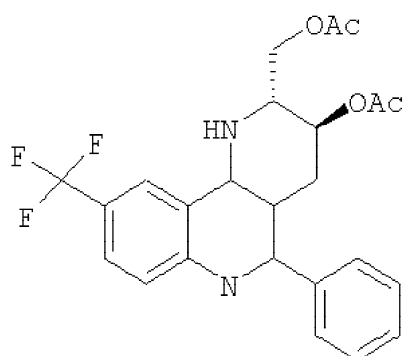
I50



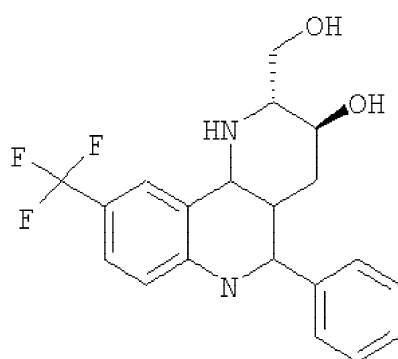
I51



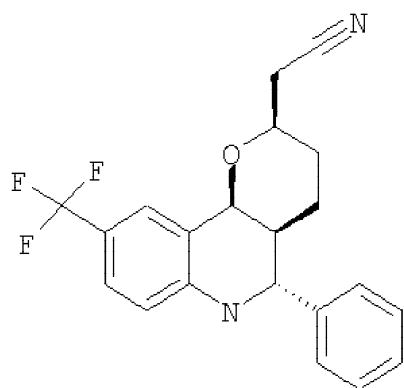
I52



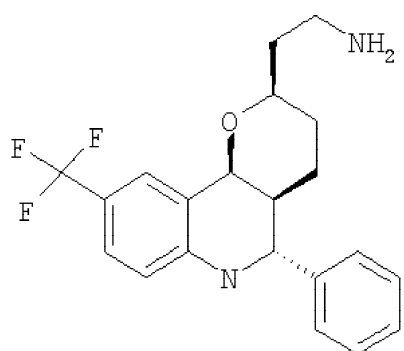
I53



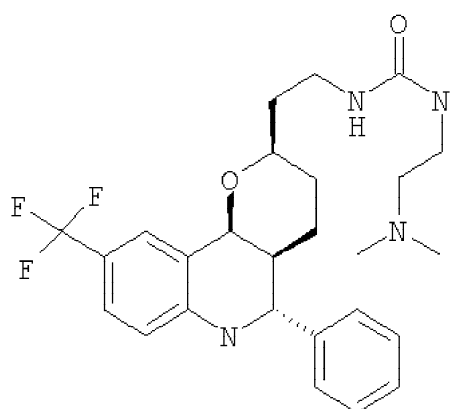
I54



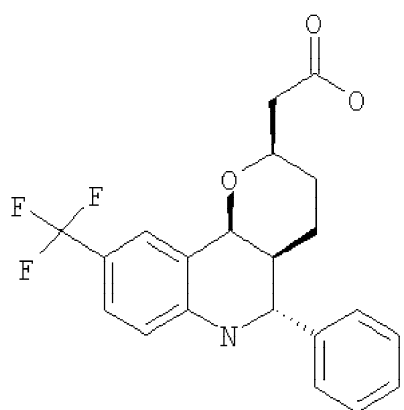
I55



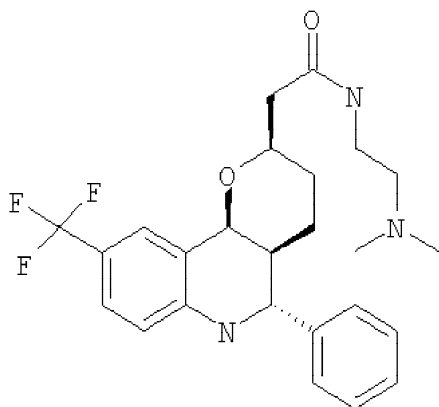
I56



I57

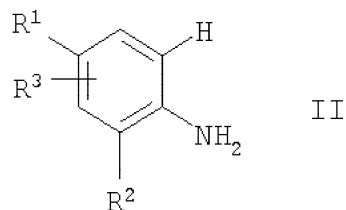


I58

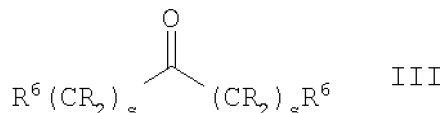


I 59

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

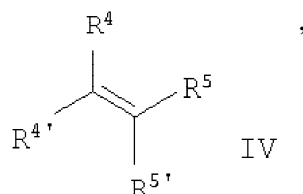


в которой

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

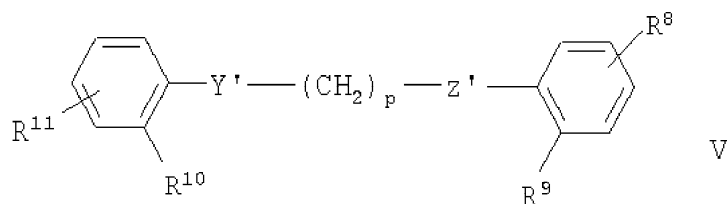
и, если это является желательным, радикал R^7 , который представляет собой Н, превращают в радикал R^7 , который имеет значение, отличающееся от Н, и/или, если это является желательным, основание или кислоту формулы I превращают в одну из его солей.

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, гексафторизопропанола, 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



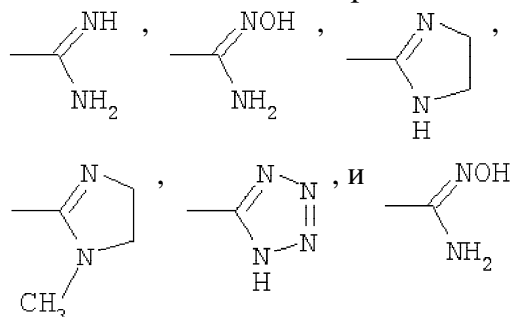
в которой

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, ОС1-10-алкил, OCF₃, NO₂ или NH₂, n 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 ингибирование, 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.

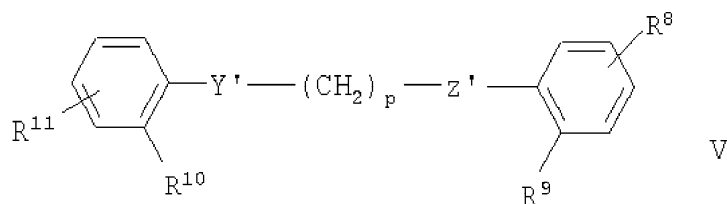
22. Применение по п.21, где злокачественные заболевания сопровождаются опухолью из группы опухолей плоского эпителия, мочевого пузыря, желудка, почек, головы и шеи, пищевода, шейки матки, щитовидной железы, кишечника, печени, головного мозга, предстательной железы, мочеполового тракта, лимфатической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

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

24. Применение по п.21, где злокачественное заболевание, подвергнутое 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.

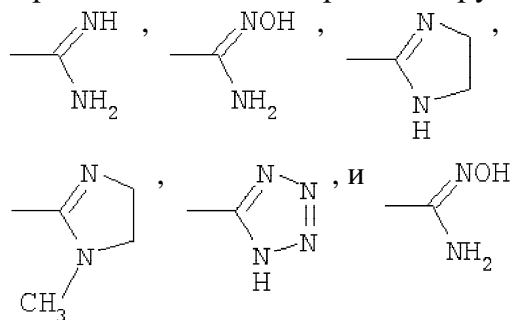
26. Применение соединений формулы I по пп.1-13 и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения опухолей в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких соединений формулы V, их аналогов и/или метаболитов,



в которой

Y' и Z' каждый, независимо друг от друга, представляет собой O или N, R⁹ и R¹⁰ каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, OH, галоген, ОС1-10-алкил, OCF₃, NO₂ или NH; n 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:



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.