



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007118938/04, 21.10.2005

(30) Конвенционный приоритет:
22.10.2004 NZ NZ536107

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2008 Бюл. № 33

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
22.05.2007(86) Заявка РСТ:
NZ 2005/000278 (21.10.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/043839 (27.04.2006)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц

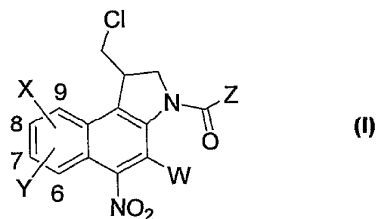
(71) Заявитель(и):
ОКЛЕНД ЮНИСЕРВИСИЗ ЛИМИТЕД (NZ)

(72) Автор(ы):
ДЕННИ Уилльям Александр (NZ),
УИЛСОН Уилльям Роберт (NZ),
СТИВЕНСОН Ральф Джеймс (NZ),
ТЕРСЕЛ Моана (NZ),
ЭТВЕЛЛ Грэхем Джон (NZ),
ЯН Шанцзинь (NZ),
ПАТТЕРСОН Адам Ворн (NZ),
ПРЮЕИН Фредерик Бастиан (NZ)

(54) НИТРОБЕНЗИНДОЛЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ РАКА

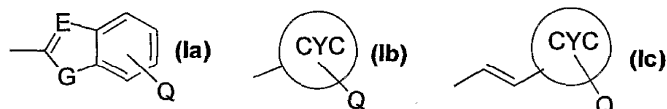
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



где X, Y и W независимо выбирают из H, галогена, C₁₋₄алкила, OR¹, OP(O)(OH)₂, SR¹, NR¹₂, COR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₂NR¹₂, SO₂NR¹OR¹, SO₂NR¹NR¹₂, SO₂NHCOR¹, CO₂R¹, CONR¹₂, CONHSO₂R¹, CF₃, CN, NO₂, где X и Y находятся в любом из возможных положений 6-9 и где каждый R¹ независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или аминогруппами, при этом каждая гидроксильная группа дополнительно необязательно замещена фосфатной [P(O)(OH)₂] группой, и каждая аминогруппа дополнительно необязательно замещена одной или двумя C₁₋₄алкильными группами,

и где Z может быть выбран из следующих структур (Ia-Ic)

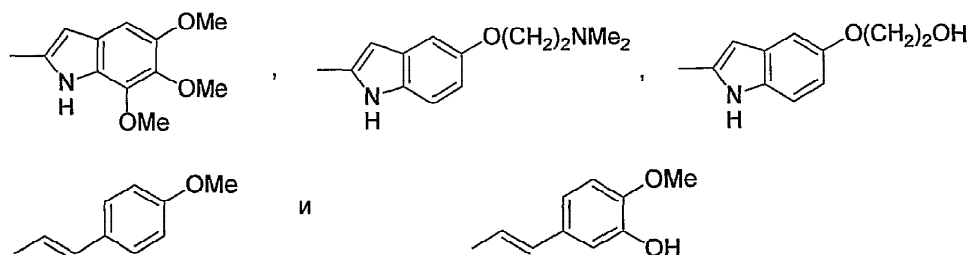


где E может быть выбран из -N= или -CH=, G может быть выбран из O, S или NH, Q может быть независимо выбран из одного-трех R^2 , OR^2 , $OP(O)(OH)_2$, галогена, NR^2 , NO_2 , CO_2R^2 , $CONR^2$, NR^2COR^2 , где каждый R^2 независимо представляет собой H, низший C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или аминогруппами, при этом каждая гидроксильная группа дополнительно необязательно замещена фосфатной $[P(O)(OH)_2]$ группой, каждая аминогруппа дополнительно необязательно замещена одной или двумя C_{1-4} алкильными группами;

и CYC может представлять собой 5 или 6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий один или два атома, независимо выбранных из N, O и S, и его физиологически функциональные солевые производные,

при условии, что когда W представляет собой H, каждый из X и Y не является H.

2. Соединение формулы I по п.1, в котором Z выбирают из следующего:



3. Соединение формулы I по п.1 или 2, выбранное из следующего:

1-(хлорметил)-5,6-динитро-3-(5,6,7-триметоксииндол-2-карбонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индола;

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5,6-динитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индола};

6-ацетил-1-(хлорметил)-5-нитро-3-(5,6,7-триметоксииндол-2-карбонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индола;

6-ацетил-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индола};

7-ацетил-1-(хлорметил)-5-нитро-3-(5,6,7-триметоксииндол-2-карбонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индола;

7-ацетил-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индола};

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-6-сульфонамида};

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида};

1-(хлорметил)-3-[(2E)-3-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-2-пропеноил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида;

1-(хлорметил)-3-[5-(2-гидроксиэтоксидиндол-2-карбонил)-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида];

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-N-метил-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида};

1-(хлорметил)-N-(2-гидроксиэтил)-5-нитро-3-(5,6,7-триметоксииндол-2-карбонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида;

1-(хлорметил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-[(E)-4-метоксициннамоил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида;

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-N-(2-гидроксиэтил)-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида};

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-N,N-диметил-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида};

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-N-[2-(диметиламино)этил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[e]индол-7-сульфонамида};

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-N-гидрокси-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-сульфонамида;

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-сульфонгидразида;

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5-нитро-N-пропионил-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-сульфонамида и

1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-5,7-динитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-8-сульфонамида.

4. Соединение формулы I по п.1 или п.2, в котором по меньшей мере один из X, Y, W или Q замещен фосфатной $[P(O)(OH)_2]$ группой.

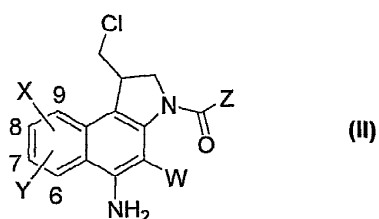
5. Соединение формулы I по п.4, выбранное из следующего:

2-[[1-(хлорметил)-5-нитро-3-(5,6,7-триметоксииндол-2-карбонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-ил]сульфонил]аминоэтилдигидрофосфата;

2-[[1-(хлорметил)-5-нитро-3-{5-[2-(диметиламино)этоксидиндол-2-карбонил]-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-ил]сульфонил]аминоэтилдигидрофосфата и

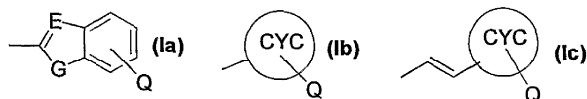
2-[[2-[7-(аминосульфонил)-1-(хлорметил)-5-нитро-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-3-карбонил]индол-5-ил]окси)этилдигидрофосфата.

6. Соединение формулы II



где X, Y и W независимо выбирают из H, галогена, C_{1-4} алкила, OR^1 , $OP(O)(OH)_2$, SR^1 , NR^1 , COR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 , SO_2NR^1 , $SO_2NR^1OR^1$, $SO_2NR^1NR^1$, SO_2NHCOR^1 , CO_2R^1 , $CONR^1$, $CONHSO_2NR^1$, CF_3 , CN , NO_2 , где X и Y занимают любое из возможных положений 6-9 и где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или аминогруппами, при этом каждая гидроксильная группа дополнительно необязательно замещена фосфатной $[P(O)(OH)_2]$ группой, и каждая аминогруппа дополнительно необязательно замещена одной или более C_{1-4} алкильными группами,

и где Z может быть выбран из следующих структур (Ia-Ic)

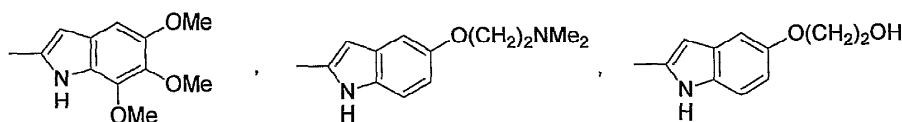


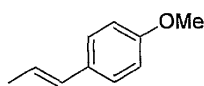
где E может быть выбран из $-N=$ или $-CH=$, G может быть выбран из O, S или NH, Q может быть независимо выбран из одного-трех R^2 , OR^2 , $OP(O)(OH)_2$, галогена, NR^2 , NO_2 , CO_2R^2 , $CONR^2$, NR^2COR^2 , где каждый R^2 независимо представляет собой H, низший C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или аминогруппами, при этом каждая гидроксильная группа дополнительно необязательно замещена фосфатной $[P(O)(OH)_2]$ группой, каждая аминогруппа дополнительно необязательно замещена одной или более C_{1-4} алкильными группами;

и CYC может представлять собой 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий один или два атома, независимо выбранных из N, O и S, и его физиологически функциональные солевые производные,

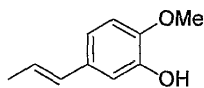
при условии, что когда W является H, каждый из X и Y не является H.

7. Соединение формулы II по п.6, в котором Z выбирают из следующего:





и



8. Соединение формулы II по п.6 или 7, выбранное из
7-ацетил-5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индола;
метил-5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-карбоксилата;
5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-карбоксамида;
5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-карбонитрила;
5-амино-1-(хлорметил)-7-(метилсульфонил)-3-(5,6,7-триметоксииндол-2-карбонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индола;
5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-7-(метилсульфонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индола;
5-амино-1-(хлорметил)-3-(5,6,7-триметоксииндол-2-карбонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-сульфонамида;
5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-сульфонамида;
5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-N-метил-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-сульфонамида;
5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-N-(2-гидроксиэтил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индол-7-сульфонамида;
5-амино-1-(хлорметил)-8-(метилсульфонил)-3-(5,6,7-триметоксииндол-2-карбонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индола и
5-амино-1-(хлорметил)-3-{5-[2-(диметиламино)этокси]индол-2-карбонил}-8-(метилсульфонил)-1,2-дигидро-3Н-бензо[е]индола.
9. Способ лечения рака, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении рака, терапевтически эффективного количества соединения формулы I по п.1.
10. Способ по п.9, в котором у субъекта имеются опухолевые клетки в гипоксическом окружении.
11. Способ по п.10, в котором опухолевые клетки представляют собой лейкозные клетки, клетки солидных раковых опухолей, включая клетки опухоли груди, кишечника и легких и/или мелкоклеточные опухолевые клетки легких.
12. Способ по п.9, дополнительно включающий стадию введения субъекту радиотерапии до, во время или после введения соединения формулы I.
13. Способ по п.9, дополнительно включающий стадию введения субъекту одного или более химиотерапевтических агентов до, во время или после введения соединения формулы I.
14. Способ по п.13, в котором один или более химиотерапевтических агентов выбирают из цисплатина или других производных на основе платины, темозоломида или других агентов, метилирующих ДНК, циклофосфамида или других агентов, алкилирующих ДНК, доксорубина, митоксантрона, камтотецина или других ингибиторов топоизомеразы, метотрексата, гемцитабина или других антиметаболитов, паклитакселя, доксетакселя или других тубулин-модифицирующих агентов, тирапазамина, блеомицина или других агентов, расщепляющих ДНК.
15. Способ по пп.9-14, в котором субъектом является человек или теплокровное животное.
16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I по п.1 и фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант, носитель, буфер или стабилизатор.
17. Применением соединения формулы I по п.1 в качестве субстрата для одного или более нитроредуктазных ферментов в способах ADEPT или GDEPT терапии.
18. Применением по п.17, где фермент нитроредуктазы представляет собой аэробную

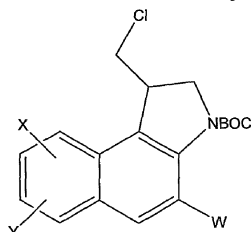
нитроредуктазу, кодируемую геном *nfsB* в *E. coli*.

19. Применение терапевтически эффективного количества соединения формулы I по п.1 при производстве лекарственного средства для применения при лечении субъекта, нуждающегося в лечении рака.

20. Применение по п.19, где лекарственное средство производят для обработки опухолевых клеток в гипоксическом окружении.

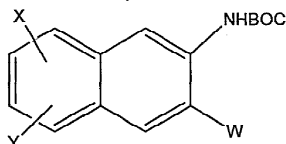
21. Применение по п.20, где опухолевые клетки представляют собой лейкозные клетки, клетки солидных раковых опухолей, включая клетки опухоли груди, кишечника и легких и/или мелкоклеточные опухолевые клетки легких.

22. Способ получения соединения формулы III



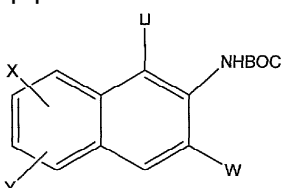
III

где W, X и Y являются такими, как определено выше для соединения формулы I, включающий взаимодействие на первой стадии галогенирования соединения формулы IV



IV

где W, X и Y являются такими, как определено выше для соединения формулы I, с эффективным количеством галогенирующего агента для получения соединения формулы V

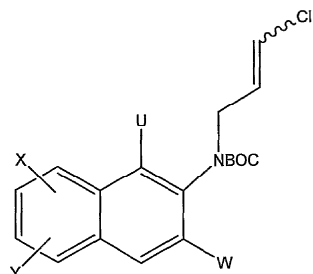


V

где U является Br или I; W, X и Y являются такими, как определено выше для соединения формулы I,

и

на второй стадии взаимодействие соединения формулы V с эффективным количеством сильного основания и затем с 1,3-дихлорпропеном для получения соединения формулы VI



VI

где U является Br или I; W, X и Y являются такими, как определено выше в п.1 для соединения формулы I, и на третьей стадии проведение реакции циклизации с получением определенного выше соединения формулы III.

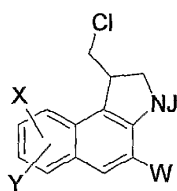
23. Способ по п.22, в котором стадию галогенирования проводят с использованием эффективного количества N-бромсукцинимиды или N-иодсукцинимиды.

24. Способ по п.22, в котором сильное основание, используемое на второй стадии,

представляет собой гидрид натрия.

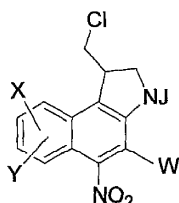
25. Способ по любому из пп.22-24, в котором стадию циклизации проводят с использованием эффективного количества гидрида трибутилолова и инициатора радикала, такого как азобисизобутиронитрил.

26. Способ нитрования соединения формулы VIII



VIII

где W, X и Y являются такими, как определено выше для соединения формулы I, J представляет собой H, трет-бутоксикарбонил или трифторацетил, для получения соединения формулы IX,



IX

где W, X и Y являются такими, как определено выше для соединения формулы I, J представляет собой H или трифторацетил.

27. Способ по п.26, в котором нитрование проводят с использованием $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ или любого другого подходящего нитрующего агента.

28. Способ, включающий стадию восстановления, в результате которой соединение формулы I по п.1 восстанавливают, получая соединение формулы II по п.6 в восстанавливающих условиях.

29. Способ по п.28, с помощью которого восстановление проводят путем химического восстановления или гипоксического метаболизма.

30. Способ по п.28, в котором стадию восстановления проводят в *in vivo* гипоксических условиях.

31. Соединение формулы I по п.1, но при дополнительном условии, что когда W является H, и один из X и Y является H, другие X и Y не представляет собой галоген, CH_3 , OR^1 , SR^1 , NR^1_2 , SO_2R^1 , CONHR^1 , CN или CO_2R^1 , где для данного условия каждый R^1 может только независимо представлять собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или аминогруппами, при этом каждая аминогруппа дополнительно необязательно замещена одной или более C_{1-4} алкильными группами.

32. Соединение формулы II по п.6, но при дополнительном условии, что когда W является H, и один из X и Y является H, другие X и Y не представляет собой галоген, CH_3 , OR^1 , SR^1 , NR^1_2 , SO_2R^1 , CONHR^1 , CN или CO_2R^1 , где для данного условия каждый R^1 может только независимо представлять собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или аминогруппами, при этом каждая аминогруппа дополнительно необязательно замещена одной или более C_{1-4} алкильными группами.

33. Соединение формулы I по п.1, но при дополнительном условии, что когда W является H, и один из X и Y является H, то другие X и Y выбирают из галогена, CH_3 , OR^1 , SR^1 , NR^1_2 , SO_2R^1 , CONHR^1 , CN и CO_2R^1 , где для данного условия каждый R^1 может только независимо представлять собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или аминогруппами, при этом каждая аминогруппа дополнительно необязательно замещена одной или более C_{1-4} алкильными группами.

34. Соединение формулы II по п.6, но при дополнительном условии, что когда W

является Н и один из Х и Y является Н, другие Х и Y выбирают из галогена, CH_3 , OR^1 , SR^1 , NR^1_2 , SO_2R^1 ,

CONHR^1 , CN и CO_2R^1 , где для данного условия каждый R^1 может только независимо представлять собой Н или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или аминогруппами, при этом каждая аминогруппа дополнительно необязательно замещена одной или более C_{1-4} алкильными группами.

35. Соединение формулы I по п.1, но при дополнительном условии, что, когда W является Н и один из Х и Y является Н, то другие Х и Y представляют собой CONR^1_2 , где R^1 является таким, как определено в п.1.

36. Соединение формулы II по п.6, но при дополнительном условии, что когда W является Н и один из Х и Y является Н, то другие Х и Y представляют собой CONR^1_2 , где R^1 является таким, как определено в п.6.

37. Соединение формулы I по п.1, но при дополнительном условии, что когда W является Н и один из Х и Y является Н, то другие Х и Y выбирают из C_{2-4} алкила, OP(O)(OH)_2 , COR^1 , SOR^1 , SO_2NR^1_2 , $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{OR}^1$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{NR}^1_2$, $\text{SO}_2\text{NHCOR}^1$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^1$, CF_3 и NO_2 , где R^1 является таким, как определено в п.1.

38. Соединение формулы II по п.6, но при дополнительном условии, что когда W является Н и один из Х и Y является Н, то другие Х и Y выбирают из C_{2-4} алкила, OP(O)(OH)_2 , COR^1 , SOR^1 , SO_2NR^1_2 , $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{OR}^1$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{NR}^1_2$, $\text{SO}_2\text{NHCOR}^1$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^1$, CF_3 и NO_2 , где R^1 является таким, как определено в п.6.

39. Соединение формулы I по п.1, но при дополнительном условии, что когда W является Н и один из Х и Y является Н, то другие Х и Y представляют собой SO_2NR^1_2 , где R^1 является таким, как определено в п.1.

40. Соединение формулы II по п.6, но при дополнительном условии, что когда W является Н и один из Х и Y является Н, то другие Х и Y представляют собой SO_2NR^1_2 , где R^1 является таким, как определено в п.6.