

R U 2 3 7 0 4 9 4 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 370 494⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006112845/04, 15.09.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.09.2004

(30) Конвенционный приоритет:
19.09.2003 ЕР 03292309.6
14.05.2004 ЕР 04291248.5

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2007

(45) Опубликовано: 20.10.2009 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 02/41882 A2, 30.05.2002. EP 0566226 A, 20.10.1993. HENNEQUIT L et. al. "Novel 4-anilinoquinazolines with C-7 basic side chains: Design and structure activity relationship of a series of potent, orally active, VEGF receptor tyrosine Kinase inhibitors" J. of Medicinal Chemistry, 2002, v.45, no.6, p.1300-1312.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 19.04.2006

(86) Заявка РСТ:
GB 2004/003937 (15.09.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/028469 (31.03.2005)

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

(72) Автор(ы):

БРЭДБЭРИ Роберт Хью (GB),
ЭННЕКЕН Лоран Франсуа Андре (FR),
БАРЛААМ Бернар Кристофф (FR)

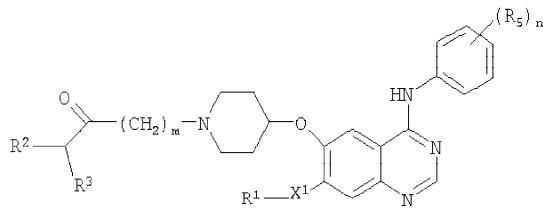
(73) Патентообладатель(и):
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

R U 2 3 7 0 4 9 4 C 2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным хиназолина формулы I и его фармацевтически приемлемым солям, которые могут найти применение в качестве антитрополиферативного средства для профилактики или лечения опухолей, которые чувствительны к ингибиции EGF и erbB рецепторных тирозинкиназ. В формуле I



представляет собой 1, 2 или 3, каждый R⁵

R U 2 3 7 0 4 9 4 C 2

R U 2 3 7 0 4 9 4 C 2

независимо выбирают из галогена, X^1 представляет собой O; R^1 выбирают из водорода и $C_1\text{-}C_6$ -алкила, m представляет собой 0, 1, 2 или 3; R^2 представляет собой водород или $C_1\text{-}C_6$ -алкил; и R^3 представляет собой $C_1\text{-}C_6$ -алкил, который необязательно может быть замещен у атома углерода - $C_1\text{-}C_6$ -алокси, амино, $C_1\text{-}C_6$ -алкиламино, ди- $C_1\text{-}C_6$ -алкиламино, или насыщенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из

кислорода, серы или NR^8 , где R^8 представляет собой водород или $C_1\text{-}C_6$ -алкил, или R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, S, SO или $S(O)_2$ или NR^8 , где R^8 имеет значения, указанные выше. Изобретение также относится к способам получения соединений, фармацевтической композиции и промежуточным продуктам. 10 н. и 30 з.п. ф-лы.

RU 2 3 7 0 4 9 4 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11) 2 370 494⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2006112845/04, 15.09.2004

(24) Effective date for property rights:
15.09.2004(30) Priority:
19.09.2003 EP 03292309.6
14.05.2004 EP 04291248.5

(43) Application published: 10.11.2007

(45) Date of publication: 20.10.2009 Bull. 29

(85) Commencement of national phase: 19.04.2006

(86) PCT application:
GB 2004/003937 (15.09.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/028469 (31.03.2005)

Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11

(72) Inventor(s):

BREhDBEhRI Robert Kh'ju (GB),
EhNNEKEN Loran Fransua Andre (FR),
BARLAAM Bernar Kristof (FR)

(73) Proprietor(s):

ASTRAZENEKA AB (SE)

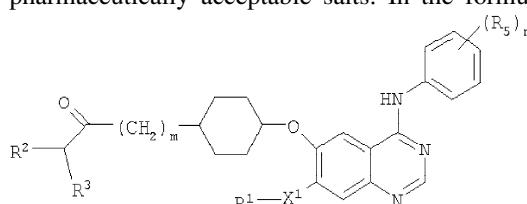
R U 2 3 7 0 4 9 4 C 2

(54) QUINAZOLINE DERIVATIVES

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention concerns novel quinazoline derivatives of formula I and its pharmaceutically acceptable salts. In the formula I



XX

, n is 1, 2 or 3, each R⁵ is selected independently out of halogen, X¹ is 0; R¹ is selected out of hydrogen and C₁-C₆-alkyl, m is 0, 1, 2 or 3; R² is hydrogen or C₁-C₆-alkyl; and R³ is C₁-C₆-alkyl optionally

substituted at hydrogen atom by C₁-C₆-alkoxy, amino, C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, or saturated 5- or 6-membered heterocyclic ring optionally containing heteroatoms selected out of oxygen, sulphur or NR⁸, where R⁸ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl, or, together with nitrogen atom to which they are linked, R² and R³ form saturated 5- or 6-membered heterocyclic ring optionally including additional heteroatoms selected out of oxygen, S, SO or S(O)₂ or NR⁸, where R⁸ is as described above. Also invention claims methods of obtaining compounds pharmaceutical composition and intermediate products.

EFFECT: application as antiproliferative medicine for prevention or treatment of tumours sensitive to EGF and erbB receptor tyrosine kinase inhibition.

40 cl, 13 ex

R U 2 3 7 0 4 9 4 C 2

R U 2 3 7 0 4 9 4 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Изобретение относится к определенным новым производным хиназолина или их фармацевтически приемлемым солям, которые обладают 5 противоопухолевым действием, и, следовательно, являются полезными в способах лечения человека или животного. Изобретение также относится к способам получения указанных производных хиназолина, к фармацевтическим 10 композициям, которые их содержат, и к их применению в способах лечения, например, для приготовления лекарственных средств для применения для профилактики или лечения солидных опухолей у теплокровного животного, 15 такого как человек.

Во многих современных подходах к лечению заболеваний, которые возникают вследствие атипичной регуляции клеточной пролиферации, таких как 20 псориаз и злокачественное новообразование, пригодными являются соединения, которые ингибируют синтез ДНК и клеточную пролиферацию. В настоящее время соединения, которые применяются для такого лечения, обычно являются токсичными для клеток, однако их усиленное действие на клетки, которые 25

25

30

35

40

45

50

быстро делятся, такие как опухолевые клетки, может быть полезным. Также сейчас развиваются альтернативные подходы к таким цитотоксическим противоопухолевым средствам, например, селективные ингибиторы метаболических путей передачи сигналов в клетках. Эти типы ингибиторов, вероятно, обладают повышенной избирательностью по отношению к опухолевым клеткам, и поэтому меньшей вероятностью возникновения нежелательных побочных действий при лечении.

Эукариотические клетки постоянно реагируют на разнообразные внеклеточные сигналы, благодаря чему осуществляется обмен информацией между клетками в организме. Эти сигналы регулируют разнообразные физиологические ответные реакции клеток, включая пролиферацию, дифференциацию, апоптоз и подвижность. Внеклеточные сигналы представляют собой разнообразные растворимые факторы, включая факторы роста, а также паракринные и эндокринные факторы. Путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами эти лиганды интегрируют внеклеточный сигнал в метаболические пути внутриклеточной передачи сигнала, таким образом сигнал передается через плазматическую мембрану и обеспечивается возможность отдельной клетке реагировать на такие внеклеточные сигналы. Во многих таких способах передачи сигналов используется обратимый процесс фосфорилирования белков, которые вовлечены в активирование этих разных ответных реакций клеток. Фосфорилированное состояние белков-мишеней регулируется специфическими киназами и фосфатазами, которые ответственны за регулирование активности около трети всех белков, кодируемых геномом млекопитающих. Так как фосфорилирование представляет собой важный регуляторный механизм в передаче сигналов, следовательно, не будет являться неожиданным тот факт, что нарушения этих метаболических внутриклеточных путей передачи сигналов приводят к атипичному росту клеток и дифференциации, и таким образом способствуют трансформации клеток (см. обзор Cohen *и др.*, *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3, 459-465).

Хорошо известно, что многие тирозинкиназы подвержены мутациям, при этом образуются конститтивно активные формы и/или их сверх-экспрессия приводит к трансформации различных клеток человека. Эти мутированные и сверхэкспрессируемые формы киназ в большом количестве обнаружены в опухолях человека (см. обзор Kolibaba *и др.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997,

133, F217-F248). Так как тирозинкиназы играют решающую роль в пролиферации и дифференциации различных тканей, основное внимание при разработке новых подходов к лечению злокачественных новообразований обращается на эти ферменты. Семейство этих ферментов подразделяется на две группы – рецепторные и нерецепторные тирозинкиназы, например, семейство EGF рецепторных тирозинкиназ и семейство SRC тирозинкиназ соответственно.

10 В результате многочисленных исследований, включая расшифровку генома человека, в геноме человека было идентифицировано около 90 тирозинкиназ, 58 из которых рецепторного типа и 32 – нерецепторного типа. Их можно подразделить на 20 подсемейств тирозинкиназ рецепторного типа и 10 подсемейств тирозинкиназ нерецепторного типа (Robinson *и др.*, *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557).

15

20 Тирозинкиназы рецепторного типа играют чрезвычайно важную роль в передаче сигналов, вызывающих митоз, что инициирует деление клеток. Они представляют собой большие гликопротеиновые молекулы, которые расположены в плазматической мембране клеток и имеют внеклеточный связывающий домен для специфических лигандов (таких как, эпидермальный фактор роста (EGF) для рецептора EGF). Связывание лиганда приводит к активированию ферментативной активности рецепторной киназы, которая является внутриклеточной частью рецептора. Этот активный фермент фосфорилирует ключевые остатки тирозина в белках-мишениях, что проводит к передаче пролиферативных сигналов через клеточную плазматическую мембрану.

25

30 Известно, что erbB семейство рецепторных тирозинкиназ, которое включает EGFR, erbB2, erbB3 и erbB4, зачастую вовлечено в стимулирование пролиферации и выживание опухолевых клеток (см. обзор Olayioye *и др.*, *EMBO J.*, 2000, 19, 3159). Одним из возможных механизмов является сверхэкспрессия 35 рецептора на уровне белка, обычно в результате амплификации гена. Это наблюдается при многих распространенных видах злокачественных новообразований у человека (см. обзор Klapper *и др.*, *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 40 25), таких как рак молочной железы (Sainsbury *и др.*, *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 45 458; Guerin *и др.*, *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon *и др.*, *Science*, 1989, 244, 707; Klijn *и др.*, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73 и обзор Salomon *и др.*, *Crit. 50 Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183), немелкоклеточном раке легкого (NSCLC),

включая аденокарциномы (Cerny и др., *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi и др., *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch и др., *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender и др., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850), а также при других типах рака легкого (Hendler и др., *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki и др., *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603), раке мочевого пузыря (Neal и др., *Lancet*, 1985, 366; Chow и др., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957, Zhai и др., *Mol Carcinog.*, 3, 254), раке пищевода (Mukaida и др., *Cancer*, 1991, 68, 142), раке желудочно-кишечного тракта, таком как рак толстой кишки, прямой кишки или рак желудка (Bolen и др., *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149; Kapitanovic и др., *Gastroenterology*, 2000, 112, 1103; Ross и др., *Cancer Invest.*, 2001, 19, 554), раке предстательной железы (Visakorpi и др., *Histochem. J.*, 1992, 24, 481; Kumar и др., 2000, 32, 73; Scher и др., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866), лейкозе (Konaka и др., *Cell*, 1984, 37, 1035, Martin-Subero и др., *Cancer Genet Cytogenet.*, 2001, 127, 174), раке яичников (Hellstrom и др., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2420), раке головы и шеи (Shiga и др., *Head Neck*, 2000, 22, 599) или раке поджелудочной железы (Ovotny и др., *Neoplasma*, 2001, 48, 188). Так как большое количество тканей опухоли человека исследуются относительно экспрессии в них семейства erbB рецепторных тирозинкиназ, ожидают, что в будущем знания об их широком распространение и значимости будут более подробными.

В результате нарушения регуляции одного или более этих рецепторов, как полагают, большинство опухолей становятся клинически более агрессивными, что коррелирует с ухудшением прогноза для пациента (Brabender и др., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850; Ross и др., *Cancer Investigation*, 2001, 19, 554, Yu и др., *Bioessays*, 2000, 22, 7, 673). Дополнительно к этим клиническим сведениям, данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что семейство erbB рецепторных тирозинкиназ вовлечено в трансформацию клеток. Об этом свидетельствуют данные о том, что многие линии опухолевых клеток сверхэкспрессируют один или несколько рецепторов erbB и что EGFR или erbB2 при трансфектировании ими неопухолевых клеток обладают способностью трансформировать эти клетки. В дальнейшем эта способность к злокачественной трансформации была подтверждена на трансгенных мышах, у которых сверхэкспрессия erbB2 приводит к самопроизвольному развитию опухоли молочных желез. Кроме того, многочисленные доклинические исследования свидетельствуют о том, что антипролиферативное действие может

индуцироваться путем блокирования активности одного или более erbB при помощи небольших молекул ингибиторов, доминантных негативных или ингибиторных антител (см. обзор Mendelsohn *и др.*, *Oncogene*, 2000, 19, 6550).
 Таким образом, известно, что ингибиторы этих рецепторных тирозинкиназ являются эффективными в качестве избирательных ингибиторов пролиферации раковых клеток млекопитающих (Yaish *и др.* *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba *и др.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *и др.*, 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn *и др.*, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565).
 Дополнительно к этим данным доклинических исследований, при использовании ингибиторных антител к EGFR и erbB2 (c-225 и трастузумаб соответственно) было обнаружено, что они являются пригодными в клинике для лечения выбранных солидных опухолей (см. обзор Mendelsohn *и др.*, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565).

Также исследовалась амплификация и/или активность представителей рецепторных тирозинкиназ ErbB-типа и было обнаружено, что они принимают участие в разных незлокачественных нарушениях пролиферации, таких как псориаз (Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 933; Elder *и др.*, *Science*, 1989, 243, 811), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (BPH) (Kumar *и др.*, *Int. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73), атеросклероз и рестеноз (Bokemeyer *и др.*, *Kidney Int.*, 2000, 58, 549). Таким образом, полагают, что ингибиторы рецепторных тирозинкиназ erbB-типа будут являться пригодными для лечения этих и других незлокачественных нарушений чрезмерной клеточной пролиферации.

В заявке на европейский патент ЕР 566 226 описаны определенные 4-анилинохиназолины, которые являются ингибиторами рецепторной тирозинкиназы.

В международных заявках на патент WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034 и WO 97/38994 описаны определенные производные хиназолина, которые имеют анилиновый заместитель в 4-м положении и заместитель в 6-м и/или 7-м положении, обладающие ингибирующими действием по отношению к рецепторной тирозинкиназе.

В заявке на европейский патент ЕР 837 063 описаны арил-замещенные производные 4-аминохиназолина, которые имеют часть, содержащую арильную

или гетероарильную группу в 6-м или 7-м положении хиназолинового кольца. Указанные соединения пригодны для лечения гиперпролиферативных заболеваний.

5 В международных заявках на патент WO 97/30035 и WO 98/13354 описаны определенные 4-анилинохиназолины, замещенные в 7-м положении, которые являются ингибиторами рецепторной тирозинкиназы фактора роста эндотелия сосудов.

10 В заявке WO 00/55141 описаны соединения 6,7-замещенного 4-анилинохиназолина, в которых заместители в 6-м и/или 7-м положении несут сложноэфирную связывающую часть (RO-CO).

15 В заявке WO 00/56720 описаны соединения 6,7-диалкокси-4-анилинохиназолина для лечения злокачественного новообразования или аллергических реакций.

20 В заявке WO 02/41882 описаны соединения 4-анилинохиназолина, замещенные в 6-м и/или 7-м положении замещенной пирролидинил-алкокси или пиперидинил-алкокси группой.

25 В заявке WO 03/082290 описано, что определенные соединения 6,7-замещенного 4-анилинохиназолина обладают ингибирующим действием по отношению к рецепторной тирозинкиназе. Конкретным примером такого соединения является 6-{[1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-хиназолин.

30 Нигде в предшествующем уровне техники не было описано соединений 4-(2,3-дигалогенанилино)хиназолина или 4-(2,3,4-тригалогенанилино)хиназолина.

35 В международной заявке PCT/GB 03/01306, находящейся в процессе одновременного рассмотрения, описано, что определенные производные 4-(2,3-дигалогенанилино)хиназолина обладают эффективным противоопухолевым действием, и в частности, являются селективными по отношению к EGFR. Конкретным примером такого соединения является 6-{[1-(карбамоилметил)пиперидин-4-ил]метокси}-4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-хиназолин.

40 Однако сейчас заявителями неожиданно было обнаружено, что введение заместителя в карбамоильную группу, и, необязательно, введение дополнительного заместителя в анилиновую группу, обеспечивает селективную

группу соединений с повышенной активностью, которые обладают двойственным действием, являясь предпочтительно активными в качестве ингибиторов erbB2 киназы, в то же время сохраняя ингибирующее действие по отношению к EGF, что делает их чрезвычайно пригодными в клинике для лечения опухолей, в которые вовлечены обе эти киназы.

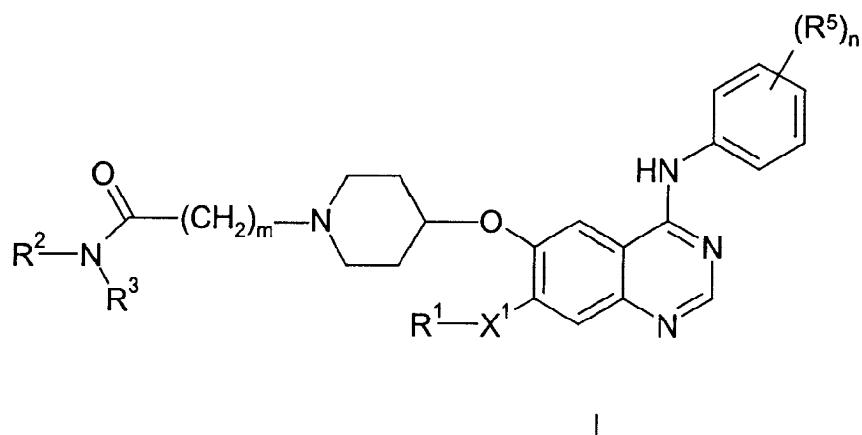
Не ограничиваясь теорией, что соединения, раскрытые в настоящем изобретении, обладают фармакологическим действием только посредством воздействия на отдельный биологический процесс, полагают, что соединения обеспечивают противоопухолевое действие путем ингибирования двух рецепторных тирозинкиназ erbB-семейства, которые вовлечены в поэтапную передачу сигналов, приводящих к пролиферации опухолевых клеток. В особенности, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают противоопухолевое действие путем ингибирования EGFR и/или erbB2 рецепторных тирозинкиназ.

В соответствии с первым вариантом осуществления изобретения, обеспечивается производное хиназолина формулы I:

25

30

35



40

45

50

в которой **n** представляет собой 0, 1, 2 или 3,

каждый **R**⁵ независимо выбирают из галогена, циано, нитро, гидрокси, амино, карбокси, сульфамоила, трифторметила, C₁-C₆-алкила, C₂-C₈-алкенила, C₂-C₈-алкинила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилокси, C₂-C₆-алкинилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилсульфилила, C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди-[C₁-C₆-алкил]амино, C₁-C₆-алкоксикарбонила, N-C₁-C₆-алкилсульфамоила, и N,N-ди-[C₁-C₆-алкил]сульфамоила, C(O)NR⁶R⁷, где R⁶ и R⁷ независимо выбирают из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆-алкила, необязательно

замещенного C₃-C₈-циклоалкила или необязательно замещенного арила, или R⁶
 и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют
 5 необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, которое может содержать
 дополнительные гетероатомы;

X¹ представляет собой простую связь или O;

R¹ выбирают из водорода и C₁-C₆-алкила, где C₁-C₆-алкильная группа
 10 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, которые могут
 быть одинаковыми или разными, выбранными из гидрокси и галогена, и/или
 15 заместитель, выбранный из амино, нитро, карбокси, циано, галогена, C₁-C₆-
 аллокси, гидрокси-C₁-C₆-аллокси, C₂-C₈-алкенила, C₂-C₈-алкинила, C₁-C₆-
 алкилтио, C₁-C₆-алкилсульфина, C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино,
 20 ди-[C₁-C₆-алкил]амино, карбамоила, N-C₁-C₆-алкилкарбамоила, N,N-ди-[C₁-C₆-
 алкил]карбамоила, C₂-C₆-алканоила, C₂-C₆-алканоилокси, C₂-C₆-алканоиламино,
 25 N-C₁-C₆-алкил-C₂-C₆-алканоиламино, C₁-C₆-алкооксикарбонила, сульфамоила,
 N-C₁-C₆-алкилсульфамоила, N,N-ди-[C₁-C₆-алкил]сульфамоила, C₁-C₆-
 алкансульфониламино и N-C₁-C₆-алкил-C₁-C₆-алкансульфониламино;

m представляет собой 0, 1, 2 или 3;

R² представляет собой водород или C₁-C₆-алкил; и

R³ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил или C₁-C₆-
 аллокси, каждый из которых необязательно может быть замещен у атома
 35 углерода C₁-C₆-аллокси, амино, C₁-C₆-алкиламино, ди-C₁-C₆-алкиламино, или
 группу S(O)_sC₁-C₆-алкил, где s представляет собой 0, 1 или 2, или насыщенное
 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно
 40 содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, серы или NR⁸,
 где R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил,
 C₁-C₆-алкилсульфонил или C₁-C₆-алкилкарбонил;

45 или R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют
 насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое
 необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода,
 50 S, SO или S(O)₂ или NR⁸, где R⁸ имеет значения, указанные выше;

при условии, что производное хиназолина не представляет собой:

5 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

10 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

15 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-хиназолин;

20 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-хиназолин;

25 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диэтиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

30 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

35 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пирролидин-1-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

40 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(4-метил-пiperазин-1-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

45 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-этокси-хиназолин;

50 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-(2-метокси-этокси)-хиназолин;

55 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

60 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(этиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

65 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(изопропиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

70 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-хиназолин;

75 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-хиназолин;

80 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

5 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метиламино)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

10 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

15 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пирролидин-1-ил)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

20 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

25 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

30 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)амино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

35 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-2-
метоксиэтил)амино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

40 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(3-метоксипропил)амино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

45 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-3-
метоксипропил)амино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

50 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилэтил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин; или

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилпропил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;
или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении общий термин "алкил" включает как
40 прямочепочечные алкильные группы, так и алкильные группы с разветвленной
цепью, такие как пропил, изопропил и *трет*-бутил, и C₃-C₇-циклоалкильные
45 группы, такие как циклопропил, цикlobутил, циклопентил, циклогексил и
циклогептил. Однако, относительно конкретных алкильных групп, таких как
“пропил”, подразумеваются только группы с прямой цепью, и относительно
конкретных алкильных групп с разветвленной цепью, таких “изопропил”,
50 подразумеваются только группы с разветвленной цепью, и относительно

конкретных циклоалкильных групп, таких как "цикlopентил", подразумеваются только 5-членные кольцевые структуры. Аналогичное условие применяется и к другим общим терминам, например, C₁-C₆-алкокси включает метокси, этокси, циклопропилокси и циклопентилокси, C₁-C₆-алкиламино включает метиламино, этиламино, цикlobутиламино и циклогексиламино, и ди-[C₁-C₆алкил]амино включает диметиламино, диэтиламино, N-цикlobутил-N-метиламино и N-циклогексил-N-этиламино.

Термин "арил" относится к ароматическим углеводородным кольцам, таким как фенил или нафтил. Термины "гетероциклический" или "гетероциклик" включают кольцевые структуры, которые могут быть моно- или бициклическими и содержат от 3 до 15 атомов, по меньшей мере один из которых, и подходящие от 1 до 4 из которых, представляет собой гетероатом, такой как кислород, сера или азот. Кольца могут быть ароматическими, неароматическими или частично ароматическими в том смысле, что одно кольцо конденсированной кольцевой системы может быть ароматическим, а другое - неароматическим. Предпочтительными примерами таких кольцевых систем являются фурил, бензофуранил, тетрагидрофурил, хроманил, тиенил, бензтиенил, пиридил, пиперидинил, хинолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, изохинолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, пиразинил, пиперазинил, пиrimидинил, пиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, пирролил, пирролидинил, индолил, индолинил, имидазолил, бензимидазолил, пиразолил, индазолил, оксазолил, бензоксазолил, изоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, изотиазолил, морфолинил, 4H-1,4-бензоксазинил, 4H-1,4-бензотиазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, оксадиазолил, фуразанил, тиадиазолил, тетразолил, дibenзофуранил, дibenзтиенил оксирианил, оксетанил, азетидинил, тетрагидропирианил, оксепанил, оксазепанил, тетрагидро-1,4-тиазинил, 1,1-диоксотетрагидро-1,4-тиазинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, дигидропирамидинил, тетрагидропирамидинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиопирианил или тиоморфолинил.

Предпочтительными примерами гетероциклических групп являются тетрагидропирианил, тетрагидрофуранил или N-C₁-C₆-алкилпирролидин или N-алкил-C₁-C₆-пиперидин.

Если кольца содержат атомы азота, то они могут нести атом водорода, или заместитель, такой как C₁-C₆-алкильная группа, если это необходимо для удовлетворения требований к образованию химических связей атомом азота, или они могут быть связаны с остальной структурой с помощью атома азота. Атом азота в гетероциклической группе может быть окислен, образуя соответствующий N-оксид.

Как правило, соединения обладают благоприятными физическими свойствами, такими как высокая растворимость, сохраняя при этом высокую антипролиферативную активность. Кроме того, многие соединения согласно настоящему изобретению являются неактивными или обнаруживают только незначительную активность в hERG исследовании.

Также подразумевается, что поскольку определенные соединения формулы I, определенные выше, могут существовать в оптически активных или рацемических формах вследствие наличия одного или нескольких асимметрически замещенных атомов углерода и/или атомов серы, и, следовательно, могут существовать в таких формах, и могут быть выделены в энантиомерно чистом виде, в виде смеси диастереоизомеров или в виде рацемата. Настоящее изобретение охватывает любую рацемическую, оптически-активную, энантиомерно чистую форму, смесь диастереоизомеров, стереоизомерную форму соединения формулы I или их смеси, которые обладают вышеуказанной активностью. Оптически активные формы можно синтезировать при помощи стандартных методик органической химии, которые хорошо известны в данной области, например, путем осуществления синтеза из оптически активных исходных веществ, или путем разделения рацемической формы. Подобным образом, определение вышеуказанной активности может осуществляться при помощи стандартных лабораторных методик, которые будут приведены в дальнейшем.

Изобретение относится ко всем таутомерным формам соединений формулы I, которые обладают антипролиферативной активностью.

Также подразумевается, что определенные соединения формулы I могут существовать в виде сольватов, а также в виде несольватированных форм, таких как, например, гидратированные формы. Подразумевается, что изобретение

охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают антитромбоцитарной активностью.

Также подразумевается, что определенные соединения формулы I могут обладать полиморфизмом и что изобретение охватывает все такие формы, которые обладают антитромиферативной активностью.

Подходящими значениями для общих радикалов, указанных выше, являются значения, приведены ниже.

Подходящими значениями для любых групп R^1 , R^2 , R^3 или R^5 , как определено выше или в дальнейшем в настоящем изобретении, являются:

для C₁-C₆-алкила: метил, этил, пропил, изопропил, *трем*-бутил, пентил и гексил:

для C₁-C₆-алкокси: метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутиокси:

бутокси;

для C₂-C₈-алкенила: винил, изопропенил, аллил и бут-2-енил;

для C₂-C₈-алкинила: этинил, 2-пропинил и бут-2-инил;

для C₂-C₆-алкенилокси: винилокси и аллилокси:

для C_2 - C_6 -алкинилокси: атинилокси и 2-пропинилокси.

С. С. Красильников, Ю. А. Смирнов, А. В. Смирнова, Е. А. Красильникова

для С₁ С₆-алкилсульфинила. Метилсульфиний и этилсульфиний,

для C₁-C₆-алкилсульфонила: метилсульфонил и этилсульфонил

для C₁-C₆-алкиламино: метиламино, этиламино, пр

изопропиламино и бутиламино;

для ди-[C₁-C₆-алкил]амино: диметиламино, диэтиламино, N-

N-метиламино и дизопропиламино:

метоксикарбонил-
этокси-

для стабилизации алкоокиси карбонила, метокиси карбонила, этокиси карбонила,

пропоксикарбонил и *трем*-бутоксикарбонил;

для N - C_1-C_6 -алкилкарбамоила: N -метилкарбамоил, N -этилкарбамоил,

N-пропилкарбамоил

И

N-изопропилкарбамоил;

для N,N-ди-[C₁-C₆-алкил]карбамоила: N,N-диметилкарбамоил, N-этил-
5 N-метилкарбамоил и N,N-диэтилкарбамоил;

для C₂-C₆-алканоила: ацетил, пропионил и изобутирил;

10 для C₂-C₆-алканоилокси: ацетокси и пропионилокси;

для C₂-C₆-алканоиламино: ацетамидо и пропионамидо;

15 для N-C₁-C₆-алкил-C₂-C₆-алканоиламино: N-метилацетамидо
N-метилпропионамидо;

для N-C₁-C₆-алкилсульфамоила: N-метилсульфамоил, N-этилсульфамоил и
20 N-изопропилсульфамоил;

для N,N-ди-[C₁-C₆-алкил]сульфамоила: N,N-диметилсульфамоил и
N-метил-N-этилсульфамоил;

25 для C₁-C₆-алкансульфониламино: метансульфониламино и
этансульфониламино;

для N-C₁-C₆-алкил-C₁-C₆-алкансульфониламино:
30 N-метилметансульфониламино и
N-метилэтансульфониламино;

для гидрокси-C₁-C₆-алкокси: гидроксиметокси, 2-гидрокситетокси,
35 1-гидрокситетокси и 3-гидроксипропокси.

Также подразумевается, что если R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкильную группу, замещенную, например аминогруппой, с образованием, например, 2-аминоэтильной группы, то в этом случае C_1 - C_6 -алкильная группа присоединена к группе X^1 (или к хиназолиновому кольцу, если X^1 представляет собой простую связь).

Если в настоящем изобретении приведена ссылка на C₁-C₄-алкильную группу, то подразумеваются такие группы, которые относятся к алкильным группам, содержащие вплоть до 4-х атомов углерода. Для специалиста в данной области техники является очевидным, что типичными примерами таких групп являются вышеперечисленные группы для C₁-C₆-алкила, которые содержат вплоть до 4-х атомов углерода, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил

и трет-бутил. Подобным образом, при упоминании C₁-C₃-алкильной группы подразумеваются алкильные группы, содержащие вплоть до 3-х атомов углерода, такие как метил, этил, пропил и изопропил. Аналогичное условие применяется и к другим группам, перечисленным выше, таким как C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенил, C₂-C₄-алкинил и C₂-C₄-алканоил.

В соединении формулы I атомы водорода находятся во 2-м, 5-м и 8-м положениях хиназолинового кольца

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой, например, кислото-аддитивную соль соединения формулы I, например, кислото-аддитивную соль с неорганической или органической кислотой, такой как соляная, бромистоводородная, серная, трифтормукусная, лимонная или малеиновая кислота; или, например, соль соединения формулы I, которое является достаточно кислотным, например, соль щелочного металла или щелочноземельного металла, такую как кальциевая или магниевая соль, или соль аммония, или соль с органическим основанием, таким как метиламин, диметиламин, trimetilamin, пиперидин, морфолин или трис-(2-гидроксиэтил)амин.

Предпочтительным значением для n является 1, 2 или 3, подходящее 2 или 3.

Подходяще каждую группу R⁵ независимо выбирают из галогена, трифторметила, C₁-C₆-алкила, C₂-C₈-алкенила, C₂-C₈-алкинила или группы C(O)NR⁶R⁷, где R⁶ и R⁷ имеют значения, указанные выше.

В частности, каждую группу R⁵ независимо выбирают из галогена, такого как хлор или фтор.

Предпочтительными заместителями для групп R⁶ и R⁷, если они не представляют собой атом водорода, являются галоген, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоильная, сульфамоильная, трифторметильная, C₂-C₈-алкенильная, C₂-C₈-алкинильная, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенилокси, C₂-C₆-алкинилокси, C₁-C₆-алкилио, C₁-C₆-алкилсульфинильная, C₁-C₆-алкилсульфонильная, C₁-C₆-алкиламино, ди-[C₁-C₆-алкил]амино, C₁-C₆-алкоксикарбонильная, N-C₁-C₆-алкил карбамоильная, N,N-ди-[C₁-C₆-алкил]

5 карбамоильная, N-C₁-C₆-алкилсульфамоильная, N,N-ди-[C₁-C₆-
алкил]сульфамоильная, C₃-C₈-циклоалкильная, арильная или гетероциклическая
группы.

10 Предпочтительными примерами арильных заместителей для R⁶ или R⁷
являются фенил или нафтил, в особенности фенил.

15 Предпочтительными примерами гетероциклических заместителей для R⁶
или R⁷ являются 5-ти или 6-ти членные гетероциклические кольца, такие как
фурил, тетрагидрофурил, тиенил, пиридил, пиперидинил, пиразинил,
пиперазинил, пиридинил, пиридазинил, пирролил, пирролидинил,
имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил,
морфолинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, оксадиазолил, фуразанил,
тиадиазолил или тетразолил.

20 Если R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены,
образуют необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, то оно
представляет собой, например, 5-ти или 6-ти членное кольцо, которое может
25 быть насыщенным или ненасыщенным. Предпочтительными примерами
являются пиперидинил, пирролидинил, морфолинил или тиоморфолино.
Альтернативно, R⁶ и R⁷ вместе образуют C₃-C₆-алкенильную группу.

30 Гетероциклические кольца, образованные R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к
которому они присоединены, могут быть замещены любой группой, указанной
выше для R⁶ и R⁷. Кроме того, эти кольца могут быть замещены одной или
35 несколькими C₁-C₆-алкильными группами, которые сами необязательно могут
быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена,
нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, сульфамоила,
40 трифторметила, C₂-C₈-алкенила, C₂-C₈-алкинила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-
алкенилокси, C₂-C₆-алкинилокси, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилсульфинила, C₁-
C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди-[C₁-C₆-алкил]амино, C₁-C₆-
45 алкоксикарбонила, N-C₁-C₆-алкилкарбамоила, N,N-ди-[C₁-C₆-алкил]карбамоила,
N-C₁-C₆-алкилсульфамоила или N,N-ди-[C₁-C₆-алкил]сульфамоила.

50 Характерной группой заместителей для R⁶ или R⁷, когда они отличаются
от атома водорода, являются циано, гидрокси, C₂-C₈-алкенильная, C₂-C₈-

алкинильная, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкиламино, арильная, такая как фенильная, или гетероциклическая группы, такая как фурил, и дополнительно, если R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, то C₁-C₆-алкильные группы, такие как метил.

Если n представляет собой 1, 2 или 3, то одна группа R⁵ подходящее расположена в орто- (2-) положении на бензольном кольце.

Если n представляет собой 1, 2 или 3, то одна группа R⁵ подходящее расположена в мета- (3-) положении на бензольном кольце.

Таким образом, если n представляет собой 1, то группа R⁵ подходящее расположена в орто- (2-) или мета- (3-) положении на бензольном кольце.

В одном варианте осуществления изобретения, если n представляет собой 2, то первая группа R⁵ подходящее расположена в мета-положении, а вторая группа R⁵ подходящее расположена в орто- или пара- положении на бензольном кольце, и, следовательно, кольцо имеет заместители во 2-м и 3-м или 3-м и 4-м положениях на бензольном кольце.

В другом варианте осуществления изобретения, если n представляет собой 2 или 3, то первая группа R⁵ подходящее расположена в орто-положении, а вторая группа R⁵ подходящее расположена в мета-положении и, необязательно (если n представляет собой 3), третья группа R⁵ подходящее расположена в пара- положении на бензольном кольце. Следовательно, если n представляет собой 2, то кольцо подходящее имеет заместители во 2-м и 3-м положениям на бензольном кольце, а если n представляет собой 3, то кольцо подходящее имеет заместители во 2-м, 3-м и 4-м положениях на бензольном кольце.

Заявителями неожиданно было обнаружено, что производные хиназолина, которые имеют заместители (например, галогеновые заместители) во 2-м и 3-м положениям или во 2-м, 3-м и 4-м положениях на бензольном кольце, по сравнению с производными хиназолина, которые имеют заместители в 3-м и 4-м положениях на бензольном кольце, образуют соединения с повышенной активностью, как и соединения, обладающие усиленной активностью по отношению к erbB2 и/или EGFR (предпочтительно erbB2) рецепторным тирозинкиназам в исследованиях на клетках. Полагают, что производные хиназолина, которые имеют заместители (например, галогеновые заместители)

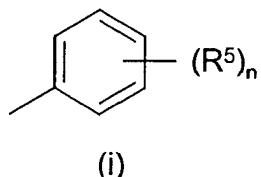
во 2-м и 3-м положениях или во 2-м, 3-м и 4-м положениях на бензольном кольце, также будут обладать повышенной активностью по отношению к erbB2 и/или EGFR (предпочтительно erbB2) рецепторным тирозинкиназам в условиях *in vivo*.

Подходяще, если n представляет собой 2 или 3, то каждая группа R^5 представляет собой одинаковый или разный атом галогена, такой как хлор или фтор. Подходяще, по меньшей мере одна группа R^5 представляет собой фтор, при этом по меньшей мере один атом фтора предпочтительно расположен в орто- (2-) положении на бензольном кольце.

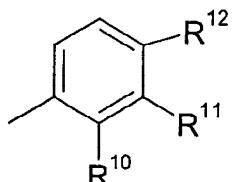
Подходяще, если n представляет собой 2, то каждая группа R^5 представляет собой одинаковый или разный атом галогена. В частности, одна группа R^5 представляет собой хлор и он предпочтительно расположен в мета- (3-) положении на бензольном кольце, к которому он присоединен, а другая группа R^5 представляет собой фтор, который предпочтительно расположен в орто- (2-) или пара- (4-) (предпочтительно в орто- (2-)) положении на бензольном кольце.

Подходяще, если n представляет собой 3, то каждая группа R^5 представляет собой одинаковый или разный атом галогена. В частности, одна группа R^5 представляет собой хлор и он предпочтительно расположен в мета- (3-) положении на бензольном кольце, к которому он присоединен, а две другие группы R^5 каждая представляет собой атом фтора, которые предпочтительно расположены соответственно в орто- (2-) и пара- (4-) положении на бензольном кольце.

Следовательно, предпочтительными примерами группы подформулы (i):



45 в формуле I являются группы подформулы (ii):



5

10

15

20

30

35

40

45

50

в которой (а) один из R¹⁰ или R¹² представляет собой водород, а другой представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, и предпочтительно фтор, а R¹¹ представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, и предпочтительно хлор, или (б) R¹⁰ представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, и предпочтительно фтор, R¹¹ представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, и предпочтительно хлор, а R¹² представляет собой водород или галоген, такой как хлор или фтор, и предпочтительно фтор, или (в) R¹⁰ представляет собой фтор, R¹¹ представляет собой хлор, а R¹² представляет собой водород или фтор. В частности, R¹⁰, R¹¹ и R¹² имеют значения, указанные в (б) и/или (в).

В одном варианте осуществления изобретения, если n представляет собой 2, то каждая группа R⁵ представляет собой одинаковый или разный атом галогена (такой, как фтор и/или хлор) и первая группа R⁵ находится в орто-положении и вторая группа R⁵ находится в мета-положении на бензольном кольце, то в этом случае (i) если m представляет собой 0, 1, 2 или 3, то R³ не представляет собой C₁-C₆-алкил и (ii) если m представляет собой 0, то R² и R³, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, не образуют насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, S, SO или S(O)₂ или NR⁸, где R⁸ представляет собой водород, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкилсульфонил.

Подходяще X¹ представляет собой кислород.

В частности, R¹ выбирают из водорода, C₁-C₆-алкила и C₁-C₆-алкоокси-C₁-C₆-алкила, где любая C₁-C₆-алкильная группа в R¹ необязательно имеет один или несколько (подходяще 1 или 2) гидрокси или галогеновых заместителей. Более предпочтительно, R¹ выбирают из C₁-C₆-алкила, предпочтительно из C₁-

C_4 -алкила и еще более предпочтительно из C_1 - C_2 -алкила. Например, R^1 может представлять собой метил.

Например, R^1-X^1 - выбирают из метокси, этокси, изопропилокси, циклопропилметокси, 2-гидроксизтокси, 2-фторэтокси, 2-метоксизтокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси или 3-гидрокси-3-метилбутокси.

В частности R^1-X - выбирают из водорода, C_1 - C_4 -алкокси и C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкокси. Например, R^1-X - выбирают из водорода, метокси, этокси и 2-метоксизтокси. Предпочтительным примером группы R^1-X^1 - является метокси.

Подходяще m представляет собой 1, 2 или 3. Предпочтительно m представляет собой 0 или 1 (более предпочтительно 1).

Если R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, то гетероциклическое кольцо предпочтительно является 6-ти членным.

Если R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-ти или 6-ти (предпочтительно 6-ти) членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, то оно подходяще содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из O и NR^8 , где R^8 имеет значения, указанные для формулы I.

Если R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, то оно подходяще содержит пирролидиновое кольцо, морфолиновое кольцо, пиперидиновое кольцо или пиперазиновое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме азота группой R^8 , как определено выше. В частности, гетероциклическое кольцо содержит морфолиновое кольцо или пиперазиновое кольцо, которое необязательно замещено на доступном атоме азота группой R^8 , как определено для формулы I.

Предпочтительными примерами группы R^8 являются C_1 - C_3 -алкил, такой как метил; C_1 - C_3 -алкилсульфонил, такой как метилсульфонил; C_1 - C_3 -алкилкарбонил, такой как ацетил; C_2 - C_4 -алкенил, такой как аллил; или C_2 - C_4 -

алкинил, такой как пропаргил. В особенности, R⁸ представляет собой C₁-C₃-алкильную группу, такую как метил.

Таким образом, если R² вместе с R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, то оно подходящее содержит морфолиновое кольцо. Другими примерами являются пирролидин, пиперидин, пиперазин или N-метилпиперазин, предпочтительно пиперазин или N-метилпиперазин.

Предпочтительно R² представляет собой водород или C₁-C₃-алкил.

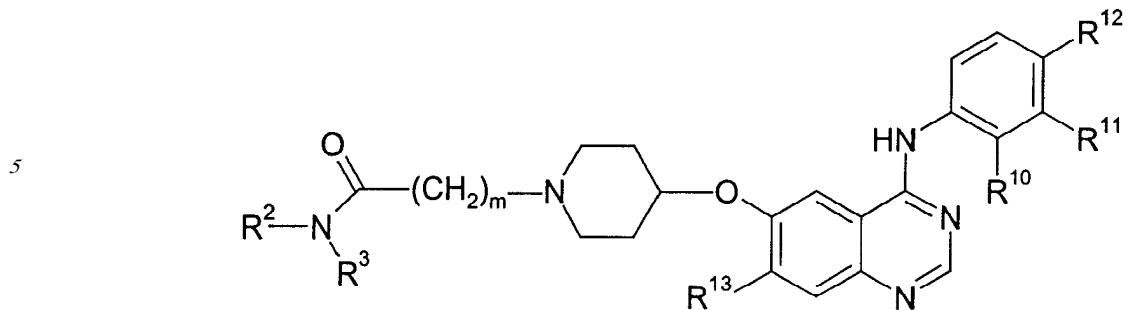
В особенности, R² представляет собой водород или метил (предпочтительно водород).

Подходящими заместителями для R³ являются C₁-C₆-алокси, C₁-C₆-алкиламино, ди-C₁-C₆-алкиламино или насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, серы или NR⁸, где R⁸ имеет значения, указанные выше.

В особенности, подходящими заместителями для R³ являются C₁-C₃-алокси, такой как метокси, амино, C₁-C₃-алкиламино, ди-C₁-C₃-алкиламино, такой как диметиламино, C₁-C₃-алкилсульфонил, пирролидиновое кольцо или пиперазиновое кольцо, которое может содержать на доступном атоме азота C₁-C₃-алкильную группу, такую как метил, C₂-C₄-алкенильную группу, такую как винил, C₂-C₄-алкинильную группу, такую как пропаргил, C₁-C₅-алкилсульфонильную группу, такую как метилсульфонил, или C₁-C₆-алкилкарбонильную группу, такую как ацетил.

Подходящее R³ представляет собой C₁-C₆-алкил, в особенности C₁-C₃-алкил, такой как метил или этил. Подходящее R² представляет собой водород и R³ представляет собой C₁-C₆-алкил, в особенности C₁-C₃-алкил, такой как метил или этил.

Предпочтительными примерами соединений формулы I являются соединения формулы IA:



IA

в которой R², R³ и m имеют значения, указанные выше, R¹⁰, R¹¹ и R¹² имеют значения, указанные для подформулы (ii) выше, и R¹³ выбирают из водорода, метокси, этокси и 2-метоксиятокси, и в особенности метокси.

20 Для избежания любой неопределенности, если соединения формулы I определяются как соединения формулы IA, то они не представляют собой такие производные хиназолина:

25 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

30 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

35 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-хиназолин;

40 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-хиназолин;

45 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диэтиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

50 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пирролидин-1-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(4-метил-пiperазин-1-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-этокси-хиназолин;

50

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-(2-метокси-этокси)-хиназолин;

5 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(этиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

10 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(изопропиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

15 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-хиназолин;

15 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

20 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

25 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метиламино)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

30 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

35 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилметил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

35 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метиламино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

40 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)амино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

45 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-2-
метоксиэтил)амино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

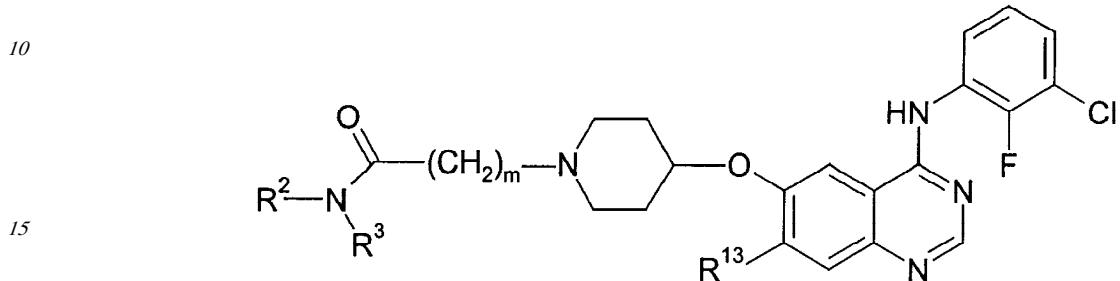
45 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(3-метоксипропил)амино)карбонил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

50 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-3-
метоксипропил)амино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;

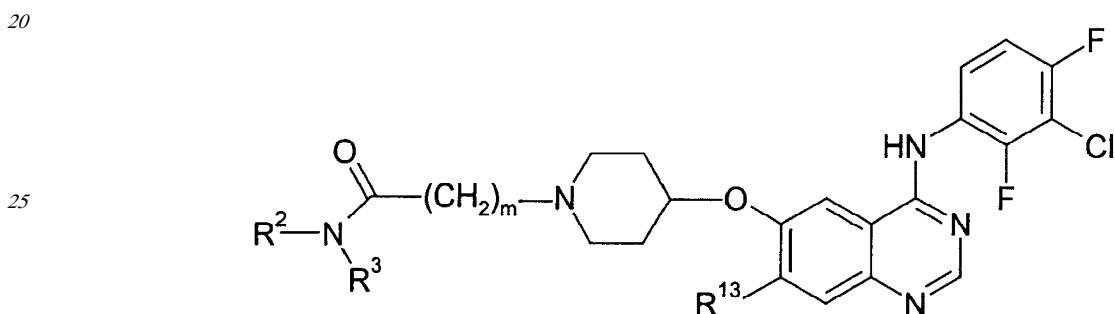
50 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилэтил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин; или

5 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонилпропил]-
пиперидин-4-ил-окси}-7-метокси-хиназолин;
или их фармацевтически приемлемую соль.

10 Другими предпочтительными примерами соединений формулы I являются
соединения формул IB и IC:



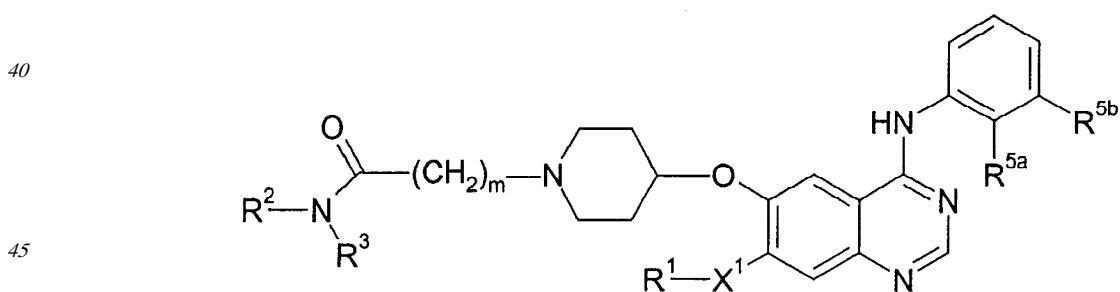
IB



IC

25 в которых R², R³ и m имеют значения, указанные выше, и R¹³ выбирают из
водорода, метокси, этокси и 2-метоксиэтокси, и в особенности метокси.

30 35 Другими предпочтительными примерами соединений формулы I являются
соединения формулы ID:



ID

45 50 в которой:

R^{5a} и R^{5b} независимо выбирают из галогена (например, фтора и/или хлора);

X^1 представляет собой простую связь или O;

R^1 выбирают из водорода и C_1 - C_6 -алкила, где C_1 - C_6 -алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из гидрокси и галогена, и/или заместитель, выбранный из амино, нитро, карбокси, циано, галогена, C_1 - C_6 -алкокси, гидрокси- C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила, C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилсульфинила, C_1 - C_6 -алкилсульфонила, C_1 - C_6 -алкиламино, ди-[C_1 - C_6 -алкил]амино, карбамоила, N- C_1 - C_6 -алкилкарбамоила, N,N ди-[C_1 - C_6 -алкил]карбамоила, C_2 - C_6 -алканоила, C_2 - C_6 -алканоилокси, C_2 - C_6 -алканоиламино, N- C_1 - C_6 -алкил- C_2 - C_6 -алканоиламино, C_1 - C_6 -алкоксикарбонила, сульфамоила, N- C_1 - C_6 -алкилсульфамоила, N, N-ди-[C_1 - C_6 -алкил]сульфамоила, C_1 - C_6 -алкансульфониламино и N- C_1 - C_6 -алкил- C_1 - C_6 -алкансульфониламино;

m представляет собой 0, 1, 2 или 3;

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; и

R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, где C_1 - C_6 -алкильная группа необязательно замещена у атома углерода C_1 - C_6 -алкокси, амино, C_1 - C_6 -алкиламино, ди- C_1 - C_6 -алкиламино, или группу $S(O)_sC_1$ - C_6 -алкил, где s представляет собой 0, 1 или 2, или насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, серы или NR^8 , где R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил или C_1 - C_6 -алкилкарбонил;

или если m представляет собой 0, то R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, S, SO или $S(O)_2$ или NR^8 , где R^8 представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкилсульфонил; или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединений формулы ID, группа R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно незамещенный C_1 - C_6 -алкил.

Например, группа R^3 может представлять собой метил или этил, предпочтительно метил.

В другом варианте осуществления соединений формулы ID, т предстает собой 0 и R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, S, SO или $S(O)_2$ или NR^8 , где R^8 представляет собой водород, C_1-C_4 -алкил или C_1-C_4 -алкилсульфонил. Например, R^2 вместе с R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать морфолиновое кольцо. Другими примерами являются пирролидин, пиперидин, пиперазин или N-метилпиперазин, предпочтительно пиперазин или N-метилпиперазин.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что предпочтительными новыми соединениями по изобретению являются те соединения формулы I (включая IA, IB, IC и ID), в которых, если специально не указано иначе, каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , X^1 , т и п имеет любое из значений, указанных выше.

Примерами производных хиназолина формулы I являются одно или несколько следующих соединений:

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{{1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]-окси}хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{{1-(N,N-диметилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{{1-(морфолин-4-илкарбонилметил)пиперидин-4-ил]окси}-хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{{1-(пирролидин-1-илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{{1-(N-метилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси}}

хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{{1-(N-(2-диметиламиноэтил)карбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N,N-диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-
 7-метокси- хиназолин;

5 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(морфолин-4-
 илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин;

10 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-[2-пирролидин-1-
 илэтил]карбамоил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

15 4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-
 метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

20 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-
 7-метоксихиназолин;

25 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-[2-(пирролидин-1-
 ил)этил]карбамоилметил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

30 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-(2-метоксиэтил)карбамоилметил)
 пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

35 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-(2-
 диметиламиноэтил)карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин;

40 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-2-
 оксоэтил] пиперидин-4-ил}окси)хиназолин;

45 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-[2-(пiperазин-1-ил)-2-
 оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин; и

50 4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6- {[1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-2-
 оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин;

или их фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительными примерами производных хиназолина формулы I являются одно или несколько следующих соединений:

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]- окси}хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-метилкарбамоил)пиперидин-4-ил]
 окси}

хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(морфолин-4-
 илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин;

50 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-[2-пирролидин-1-
 илэтил]карбамоил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-
метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

5 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-
7-метоксихиназолин;

10 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-[2-(пирролидин-1-
ил)этил]карбамоилметил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

15 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-(2-метоксиэтил)карбамоилметил)
пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

20 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-(2-
диметиламиноэтил)карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин;

25 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- ({1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-2-
оксоэтил] пиперидин-4-ил}окси)хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- ({1-[2-(пiperазин-1-ил)-2-
оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин; и
или их фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительная группа примеров производных хиназолина формулы I включает одно или несколько следующих соединений:

30 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-
4-ил] окси}хиназолин; и
4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-
метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;
или их фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительная группа примеров производных хиназолина формулы IV включает одно или несколько следующих соединений:

40 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-
4-ил]- окси}хиназолин;
4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N,N-диметилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]
окси}-7-метоксихиназолин;
4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(морфолин-4-
илкарбонилметил)пиперидин-4-ил]окси}- хиназолин;
45 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(пирролидин-1-
илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-метилкарбамоил)пиперидин-4-ил] окси}

хиназолин;

5 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-(2-диметиламиноэтил)карбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин;

10 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N,N-диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси} 7 -метокси- хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(морфолин-4- илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин;

15 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-[2-пирролидин-1- илэтил]карбамоил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

20 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}- 7-метоксихиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-[2-(пирролидин-1- ил)этил]карбамоилметил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

25 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-(2-метоксиэтил)карбамоилметил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-(2- диметиламиноэтил)карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин;

30 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-({1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-2- оксоэтил] пиперидин-4-ил}окси)хиназолин; и

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-({1-[2-(пiperазин-1-ил)-2- оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин;

35 или их фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительная группа примеров производных хиназолина формулы IC включает одно или несколько следующих соединений:

40 4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N- метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин; и

4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-({1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-2- оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин;

или их фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительная группа примеров производных хиназолина формулы ID включает одно или несколько следующих соединений:

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]- окси}хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N,N-диметилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил] окси} -7-метоксихиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(пирролидин-1-илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-метилкарбамоил)пиперидин-4-ил] окси}

хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-(2-диметиламиноэтил)карбамоил)пиперидин-4-ил]окси} -7-метоксихиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N,N-диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метокси- хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-[2-пирролидин-1-илэтил]карбамоил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-[2-(пирролидин-1-ил)этил]карбамоилметил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-(2-метоксиэтил)карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин; и

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N-(2-диметиламиноэтил)карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси} -7-метоксихиназолин;

или их фармацевтически приемлемую соль.

Другая предпочтительная группа примеров производных хиназолина формулы ID включает одно или несколько следующих соединений:

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]- окси}хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6- {[1-(N,N-диметилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил] окси} -7-метоксихиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6- {[1-(пирролидин-1-илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-(N-метилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси}

хиназолин;

⁵ 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{[1-(N,N-диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метокси- хиназолин;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-(морфолин-4-

¹⁰ илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолин; и

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{[1-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин;

¹⁵ или их фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительным примером соединения формулы I является 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]

²⁰ окси}хиназолин или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим предпочтительным примером соединения формулы I является

4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-{[1-(N-

²⁵ метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим предпочтительным примером соединения формулы I является

³⁰ 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-(N-[2-(пирролидин-1-

ил)этил]карбамоилметил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолин или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим предпочтительным примером соединения формулы I является

³⁵ 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-({1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-2-оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин или его фармацевтически приемлемая соль.

Другим предпочтительным примером соединения формулы I является

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-({1-[2-(пiperазин-1-ил)-2-

⁴⁰ оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин или его фармацевтически приемлемая соль.

Синтез производных хиназолина формулы I

Согласно дальнейшему варианту осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ получения производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Также следует принять во внимание, что

при осуществлении некоторых следующих способов определенные заместители могут нуждаться в защите для предотвращения нежелательных реакций. Специалисту в данной области химии является очевидным, когда такая защита необходима, а также известны способы введения таких защитных групп и их последующего удаления.

Примеры защитных групп приведены во многих руководствах по данной тематике, например, 'Защитные группы в органическом синтезе' (Protective Groups in Organic Synthesis) Theodora Green (опубл.: John Wiley & Sons). Защитные группы могут быть удалены при помощи любого подходящего способа, описанного в литературе или известного специалисту в данной области химии, если он является подходящим для удаления данной защитной группы, эти способы выбирают таким образом, чтобы удаление защитной группы сопровождалось минимальным повреждение групп, находящихся в другой части молекулы.

Таким образом, если реагирующие вещества содержат, например, такие группы, как аминогруппа, карбоксильная группа или гидроксильная группа, может являться желательным защищать такую группу в некоторых реакциях, описанных в настоящем изобретении.

Подходящей защитной группой для аминогруппы или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, алcoxикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например, бензоил. Условия снятия защиты для вышеупомянутых защитных групп главным образом зависят от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или алcoxикарбонильная группа или ароильная группа могут быть отщеплены, например, путем гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно, ацильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа, может быть отщеплена, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как соляная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии

катализатора, такого как палладий на угле, или путем обработки кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть отщеплена путем обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином, или гидразином.

Подходящей защитной группой для гидроксильной группы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например, бензоил, или арилметильная группа, например, бензил. Условия снятия защиты для вышеупомянутых защитных групп главным образом будут зависеть от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть отщеплена, например, при помощи гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития, натрия или аммиак. Альтернативно, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

Подходящей защитной группой для карбоксильной группы является, например, эстерифицированная группа, например, метильная или этильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем гидролиза с основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, *трет*-бутильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифтруксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

Также в качестве защитной группы могут применяться полимеры.

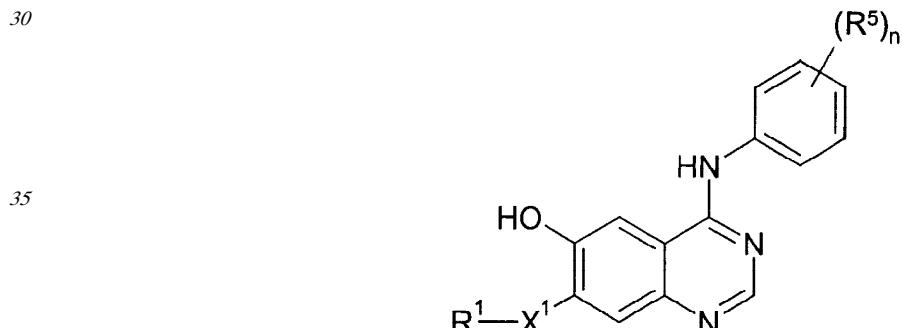
Защитные группы могут быть отщеплены на любой подходящей стадии синтеза при помощи обычных методик, хорошо известных в области химии.

Производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены при помощи любого известного способа, который является пригодным для получения родственных химических соединений. Такие способы, когда применяются для получения производного хиназолина формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, представляют собой дополнительный вариант осуществления изобретения и иллюстрируются следующими характерными примерами. Необходимые исходные вещества могут

5 быть получены при помощи стандартных методик органической химии (см., например, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March).
 Получение такие исходных материалов описано в сопроводительных примерах,
 которые не ограничивают изобретение. Альтернативно, необходимые исходные
 вещества получают при помощи методик, аналогичных приведенным, которые
 являются обычными для среднего специалиста в данной области органической
 10 химии. Сведения о получении необходимых исходных материалов или
 родственных соединений (которые могут быть адаптированы для получения
 необходимых исходных материалов) также можно найти в следующих патентах
 15 и опубликованных патентных заявках, содержание сходных процессов которых
 включено в настоящую заявку путем ссылки: WO 94/27965, WO 95/03283, WO
 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO
 20 97/30034, WO 97/38994, WO 01/66099, US 5,252,586, EP 520 722, EP 566 226, EP
 602 851 и EP 635 507.

25 Настоящее изобретение также обеспечивает, что производные хиназолина
 формулы I или их фармацевтические соли могут быть получены с помощью
 способа (а) - (и), описанного ниже (где изменяемые группы имеют
 вышеуказанные значения, если специально не указано иначе):

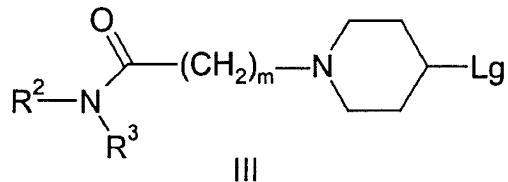
Способ (а) Путем взаимодействия соединения формулы II:



40 ||

45 в которой R¹, X¹, R⁵ и n имеет любое из значений, указанных в настоящем
 описании выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при
 необходимости, защищена,
 с соединением формулы III:

50



в которой R^2 , R^3 и m имеет любое из значений, указанных в настоящем описании выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена и Lg представляет собой вытесняемую группу, где взаимодействие благоприятно осуществляют в присутствии подходящего основания,

и затем любую имеющуюся защитную группу удаляют при помощи обычных способов.

Подходящая вытесняемая группа Lg представляет собой, например, галоген, алкансульфонилокси или арилсульфонилокси группу, например хлор, бром, метансульфонилокси, 4-нитробензолсульфонилокси или толуол-4-сульфонилокси группу (подходящие метансульфонилокси, 4-нитробензолсульфонилокси или толуол-4-сульфонилокси группу).

Реакцию благоприятно осуществляют в присутствии основания. Подходящим основанием является, например, органическое аминовое основание, такое как, например, ди-изопропилэтамиламин, пиридин, 2,6-лугидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин, N -метилморфолин или диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, или, например, карбонат или гидроксид щелочного или щелочноземельного металла, например, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия. Альтернативно, таким основанием является, например, гидрид щелочного металла, например гидрид натрия, амид щелочного металла или щелочноземельного металла, например, амид натрия или бис(триметилсилил)амид натрия, или достаточно щелочной галогенид щелочного металла, например фторид цезия или йодид натрия. Реакцию подходящие осуществляют в присутствии инертного растворителя или разбавителя, например, спирта или сложного эфира, такого как метанол, этанол, 2-пропанол или этилацетат, галогенированного растворителя, такого как метиленхлорид, трихлорметан или тетрахлорид углерода, простого эфира, такого как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматического углеводородного растворителя, такого как толуол, или (подходящее) полярного аprotонного

растворителя, такого как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидин-2-он или диметилсульфоксид. Реакцию подходящую осуществляют при температуре в интервале, например, 10 - 150°C (или точке кипения растворителя), подходящую в интервале 20 - 90°C.

Предпочтительное подходящее основание представляет собой фторид цезия. Эту реакцию подходящую осуществляют в инертном полярном аprotонном растворителе, таком как N,N-диметилацетамид или N,N-диметилформамид. Реакцию подходящую осуществляют при температуре от 25 до 85°C.

Способ (б) Путем модификации заместителя в или введения заместителя в другое производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена,
и затем любую имеющуюся защитную группу удаляют при помощи обычных способов.

Способы превращения заместителей в другие заместители известны из уровня техники. Например, алкилтиогруппа может быть окислена до алкилсульфинильной или алкилсульфонильной группы, цианогруппа восстановлена до аминогруппы, нитрогруппа восстановлена до аминогруппы, гидрокси группа алкилирована до метокси группы, бромсодержащая группа превращена в алкилтиогруппу (например, путем взаимодействия с подходящим хлорангидридом кислоты или ангидридом кислоты) или алканоилокси группа может быть гидролизирована до гидрокси группы (например ацетилоксиацетильная группа может быть превращена в гидроксиацетильную группу) Подходящие, одна группа R¹ может быть превращена в другую группу R¹ в качестве заключительной стадии при получении соединения формулы I.

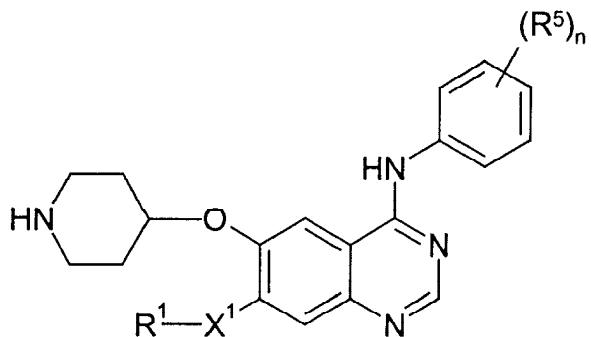
Способ (в) Путем взаимодействия соединения формулы IV:

45

50

5

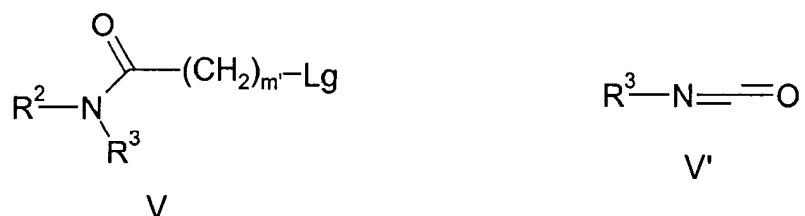
10



IV

в которой R¹, X¹, R⁵ и п имеют значения, указанные для формулы I, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с соединением формулы V или V':

20



25

30

35

40

45

50

где R² и R³ имеют значения, указанные выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена и m' представляет собой 0, 1, 2 или 3, при условии, что он не равен 0, если R² представляет собой водород, и Lg представляет собой вытесняемую группу (например, галоген, такой как хлор или бром).

Реакции, описанные выше, благоприятно осуществляют в присутствии подходящего основания (такого как основание, описанное выше для способа (а), например карбонат калия, триэтиламин, 4-диметиламинопиридин или ди-изопропилэтиламин) и подходящие в присутствии инертного растворителя или разбавителя (например, инертных растворителей и разбавителей, описанных в способе (а), таких как N-метилпирролидин-2-он, ацетонитрил, N,N-диметилацетамид, метанол, этанол или метиленхлорид).

Если m' представляет собой 1, 2 или 3, то взаимодействие подходящее осуществляют в присутствии источника йода, такого как йодид натрия или йодид калия, и при температуре в интервале, например, от 10 до 150°C (или при температуре кипения растворителя), подходящее в интервале от 20 до 90°C. Например, если m' представляет собой 1, то взаимодействие можно

осуществлять, используя триэтиламин в качестве подходящего основания, йодид калия в качестве подходящего источника йодида и N,N-диметилацетамид в качестве подходящего растворителя или разбавителя при температуре около 80°C.

Если m представляет собой 0, то источника йодида не требуется и обычно температура взаимодействия составляет от 0°C до комнатной температуры.

Взаимодействие соединения формулы IV с соединением формулы V' пригодно для получения соединений, в которых R^2 представляет собой водород и m представляет собой 0.

Способ (г) Путем удаления защитной группы из производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Подходящие способы удаления защитных групп хорошо известны и рассматривались в настоящем изобретении. Например, для получения тех соединений формулы I, в которой R^1 содержит первичную или вторичную аминогруппу, расщепление соответствующего соединения формулы I, в которой R^1 содержит первичную или вторичную аминогруппу.

Подходящими защитными группами для аминогрупп являются, например, любые защитные группы, описанные выше для аминогрупп. Подходящие способы отщепления таких аминозащитных групп также описаны выше. В частности, подходящей защитной группой является низшая алcoxикарбонильная группа, такая как трет-бутоксикарбонильная группа, которая может быть отщеплена в обычных условиях реакции, таких как катализируемый кислотой гидролиз, например в присутствии трифторуксусной кислоты.

Способ (д) Путем взаимодействия соединения формулы II, как определено, выше с соединением формулы III, как определено выше, за исключением того, что Lg представляет собой OH, в условиях Мицунобу, и затем любую имеющуюся защитную группу удаляют при помощи обычных способов.

Подходящими условиями Мицунобу являются, например, реакция в присутствии подходящего третичного фосфина и ди-алкилазодикарбоксилата в органическом растворителе, таком как ТГФ, или подходящее дихлорметана и при температуре в интервале 0°C - 60°C, но подходящее при температуре окружающей среды. Подходящим третичным фосфином является, например три-

н-бутилфосфин или подходяще три-фенилфосфин. Подходящим дигалкилазодикарбоксилатом является, например, диэтилазодикарбоксилат (DEAD) или подходяще ди-трет-бутил азодикарбоксилат. Более подробно реакция Мицунобу описана в Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, том. 42, 335-656 и Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, том. 28, 127-164.

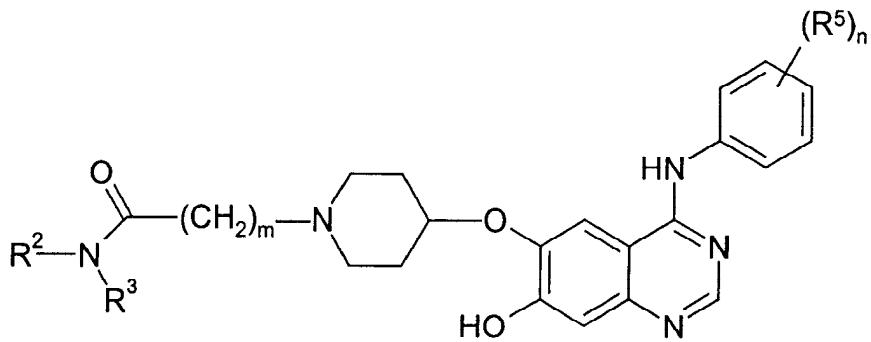
Способ (е) Для получения тех соединений формулы I, в которой R^1-X^1 представляет собой гидрокси группу, путем расщепления производного хиназолина формулы I, в которой R^1-X^1 представляет собой C_1-C_6 -алкокси группу.

Реакцию расщепления подходяще можно осуществлять при помощи любой из методик, известных для такого превращения. Реакцию расщепления соединения формулы I, в которой R^1 представляет собой C_1-C_6 -алкокси группу, можно осуществлять, например, путем взаимодействия производного хиназолина с C_1-C_6 -алкилсульфидом щелочного металла, таким как этантиолат натрия, или, например, путем взаимодействия с диарилфосфидом щелочного металла, таким как дифенилфосфид лития. Альтернативно, реакцию расщепления подходяще можно осуществлять, например, путем взаимодействия производного хиназолина с тригалогенидом бора или алюминия, таким как трибромид бора, или путем взаимодействия с органической или неорганической кислотой, например, трифторуксусной кислотой. Такие реакции подходяще осуществлять в присутствии подходящего инертного растворителя или разбавителя, как определено выше. Предпочтительной реакцией расщепления является взаимодействие производного хиназолина формулы I с гидрохлоридом пиридина. Реакцию расщепления подходяще осуществляют при температуре в интервале, например, от 10 до 150°C, например от 25 до 80°C.

Способ (ж) Для получения тех соединений формулы I, в которой X^1 представляет собой О и R^1 не представляет собой водород, путем взаимодействия соединения формулы VI:

5

10



VI

в которой R², R³, R⁵, m и n имеют любое из значений, указанных в настоящем описании выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с соединением формулы R¹-Lg, где R¹ имеет любое из значений, указанных выше, кроме водорода, и за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена и Lg представляет собой вытесняемую группу, где взаимодействие благоприятно осуществляют в присутствии подходящего основания;

и затем любую имеющуюся защитную группу удаляют при помощи обычных способов.

Подходящие вытесняемые группы, Lg, имеют значения, указанные выше для способа (а), например хлор или бром. Взаимодействие подходящее осуществляют в присутствии подходящего основания. Подходящими растворителями, разбавителями и основаниями являются, например, те, которые описаны выше для способа (а). Альтернативно, если Lg представляет собой гидрокси группу, то взаимодействие можно осуществлять в условиях Мицунобу, как описано выше для способа (д).

Способ (з) Для получения тех соединений формулы I, в которой R¹ содержит C₁-C₆-алкокси или замещенную C₁-C₆-алкокси группу или C₁-C₆-алкиламино или замещенную C₁-C₆-алкиламино группу, алкилирование, подходящее в присутствии приемлемого основания, как определено выше для способа (а), производного хиназолина формулы I, в которой R¹ содержит гидрокси группу или первичную или вторичную аминогруппу, если это является приемлемым.

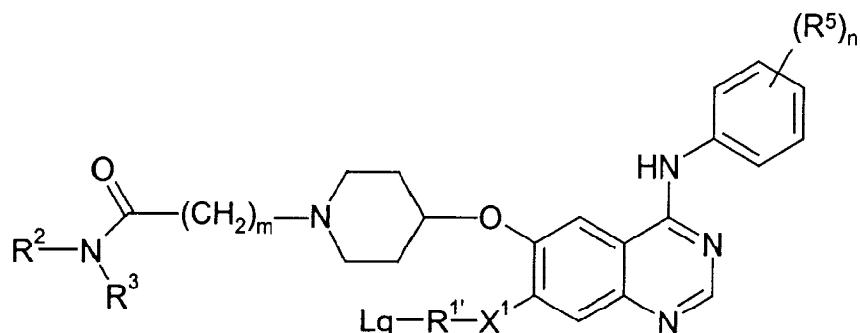
Подходящее алкилирующее средство представляет собой, например, любое средство, известное в данной области, для алкилирования гидроксильной

группы в алcoxигруппу или замещенную алcoxигруппу, или для алкилирования аминогруппы в алкиламиногруппу или замещенную алкиламиногруппу, например, алкил- или замещенный алкилгалогенид, например C₁-C₆-алкил хлорид, бромид или йодид или замещенный C₁-C₆-алкил хлорид, бромид или йодид, подходяще в присутствии подходящего основания, как указано выше, в подходящем инертном растворителе или разбавителе, как указано выше, и при температуре в интервале, например, 10 - 140°C, подходяще при температуре окружающей среды или приблизительно при температуре окружающей среды. Аналогичная методика может применяться для введения необязательно замещенных C₂-C₆-алканоилокси, C₂-C₆-алканоиламино и C₁-C₆-алкансульфониламино групп в R¹.

Подходяще для получения тех соединений формулы I, в которой R¹ содержит C₁-C₆-алкиламино или замещенную C₁-C₆-алкиламино группу, реакция восстановительного аминирования может осуществляться при помощи формальдегида или C₂-C₆-алканолальдегида (например, ацетальдегида или пропиональдегида). Например, для получения тех соединений формулы I, в которой R¹ содержит N-метильную группу, соответствующее соединение, содержащее N-H группу, может подвергаться взаимодействию с формальдегидом в присутствии подходящего восстановителя. Подходящим восстановителем является, например, гидридный восстановитель, например, муравьиная кислота, алюминийгидрид щелочного металла, такой как литийалюминийгидрид, или, подходяще, борогидрид щелочного металла, такой как борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, триэтилборогидрид натрия, триметоксиборогидрид натрия и триацетоксиборогидрид натрия. Реакцию, как правило, осуществляют в подходящем инертном растворителе или разбавителе, например тетрагидрофуране и диэтиловом эфире для более сильных восстановителей, таких как литийалюминийгидрид, и, например, метиленхлорид, или в протонном растворителе, таком как метanol и этанол для менее сильных восстановителей, таких как триацетоксиборогидрид натрия и цианоборогидрид натрия. Если восстановителем является муравьиная кислота, то реакцию подходяще осуществляют при помощи водного раствора муравьиной кислоты. Реакцию осуществляют при температуре в интервале, например, 10-100°C, такой как 70-

90°C или, подходяще, при температуре окружающей среды или приблизительно при температуре окружающей среды. Подходяще, если восстановителем является муравьиная кислота, то защитные группы, такие как трет-бутоксикарбонил на группе NH для алкилирования (например, которая находится вследствие синтеза исходного вещества) могут быть отщеплены *in-situ* при реакции.

Способ (и) Для получения тех соединений формулы I, в которой R¹ замещен группой T, где T выбрана из C₁-C₆-алкиламино, ди-[C₁-C₆-алкил]амино, C₂-C₆-алканоиламино, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилсульфинила и C₁-C₆-алкилсульфонила, взаимодействие соединения формулы VII:



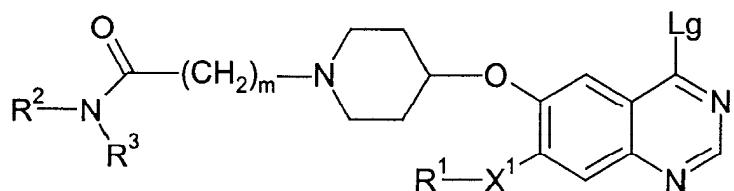
в которой R², R³, R⁵, X¹, п и т имеет любое из значений, указанных в настоящем описании выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, R^{1'} представляет собой группу R¹, как определено в изобретении, за исключением того, что любая группа T заменена Lg, и Lg представляет собой вытесняемую группу (например, хлор или бром, или мезилат) с соединением формулы TH, где T имеет значения, указанные выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена;

и затем любую имеющуюся защитную группу удаляют при помощи обычных способов.

Взаимодействие благоприятно осуществляют в присутствии подходящего основания. Взаимодействие благоприятно можно осуществлять в подходящем инертном растворителе или разбавителе. Подходящими основаниями, растворителями и разбавителями являются, например, те, которые описаны для

способа (а). Взаимодействие подходяще осуществлять при температуре, например, от 10 до 150°С, например, от 30 до 60°С.

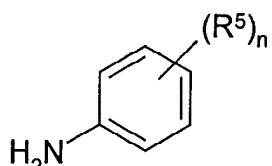
Способ (к) Путем взаимодействия соединения формулы VIII:



VIII

в которой R¹, R², R³, X¹, и m имеет любое из значений, указанных в настоящем описании выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена и Lg представляет собой вытесняемую группу как определено выше,

с анилином формулы IX:



IX

в которой R⁵ и n имеет любое из значений, указанных в настоящем описании выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, и где взаимодействие благоприятно осуществляют в присутствии подходящей кислоты,

и затем любую имеющуюся защитную группу удаляют при помощи обычных способов.

Подходящие вытесняемые группы, представленные Lg, имеют значения, указанные выше, в частности галоген, такой как хлор.

Реакцию подходяще осуществляют в присутствии подходящего инертного растворителя или разбавителя, например, спирта или сложного эфира, такого как метанол, этиanol, изопропанол или этилацетат, галогенированного растворителя, такого как миленхлорид, хлороформ или четыреххлористый углерод, простого эфира, такого как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматического растворителя, такого как толуол, или полярного аprotонного растворителя,

такого как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидин-2-он ацетонитрил или диметилсульфоксид.

Взаимодействие подходяще осуществляют при температуре в интервале, например, от 10 до 250°C, благоприятно в интервале от 40 до 120°C или где растворитель или разбавитель используют при температуре флегмы. Подходяще, соединение формулы VIII подвергают реакции с соединением формулы IX в присутствии протонного растворителя, такого как изопропанол, благоприятно в присутствии кислоты, например, каталитического количества кислоты, в условиях, описанных выше. Подходящими кислотами являются хлористоводородный газ в диэтиловом эфире или диоксане, и соляная кислота, например 4M раствор хлористого водорода диоксане. Альтернативно, эту реакцию подходяще можно осуществлять в апротонном растворителе, таком как диоксан, или полярном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилацетамид или ацетонитрил, в присутствии кислоты, например хлористоводородного газа в диэтиловом эфире или диоксане, или соляной кислоты.

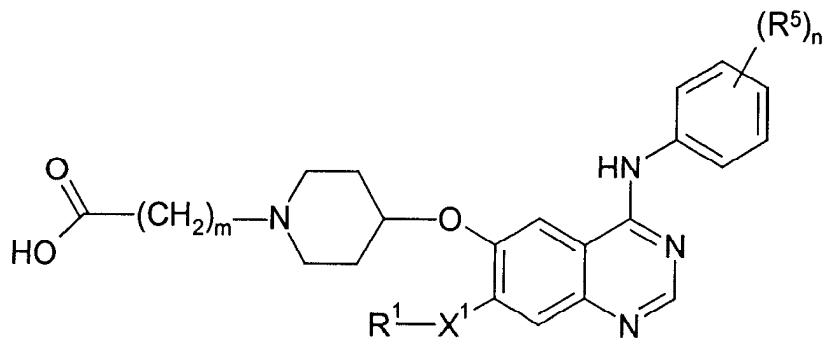
Соединение формулы VIII, в которой Lg представляет собой галоген, можно подвергать реакции с соединением формулы IX при отсутствии кислоты. В этой реакции вытеснения галогеновой уходящей группы Lg образуется кислота HLg *in-situ* и реакция аутокатализируется. Подходяще взаимодействие осуществляют в приемлемом инертном органическом растворителе, например изопропаноле, диоксане или N,N-диметилацетамиде. Подходящие условия для этой реакции являются такими, как описано выше.

Альтернативно, соединение формулы VIII можно подвергать взаимодействию с соединением формулы IX в присутствии подходящего основания. Подходящими основаниями для этой реакции являются такие, как указано выше для способа (а). Например, подходящими основаниями являются амиды щелочноземельных металлов, такие как бис(триметилсилил)амид натрия. Этую реакцию благоприятно осуществлять в инертном растворителе или разбавителе, например, тех, которые указаны выше для этого способа (к);

Способ (л) Для получения тех соединений формулы I, в которой m представляет собой 1, 2 или 3, сочетание соединения формулы X:

5

10



15

20

в которой m представляет собой 1, 2 или 3 и R^1 , X^1 , R^5 и n имеют значения, указанные выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с первичным или вторичным амином формулы $R^2\text{NHR}^3$, где R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше; и затем любую имеющуюся защитную группу удаляют при помощи обычных способов.

25

30

35

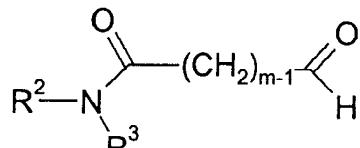
40

45

Реакцию сочетания подходящее осуществляют в присутствии подходящего связующего вещества, такого как карбодиимид (например 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид), или подходящего пептидного связующего вещества, например, гексафторfosфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурония (НАТУ). Взаимодействие также можно осуществлять в присутствии 1-гидроксибензотриазола в комбинации с подходящим связующим веществом, таким как карбодиимид. Реакцию сочетания подходящее осуществляют в инертном растворителе, таком как, например, галогенированный растворитель, такой как миленхлорид, или полярном аprotонном растворителе, таком как N,N -диметилформамид, N,N -диметилацетамид, 1-метил-2-пирролидинон. Подходящее реакцию сочетания осуществляют в присутствии подходящего основания, такого как органический амин, например ди-изопропилэтанамин или 4-диметиламинопиридин. Реакцию сочетания подходящее осуществляют при температуре от -25°C до 150°C, подходящее при температуре окружающей среды.

Способ (м) Путем взаимодействия соединения формулы IV, как определено выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с соединением формулы V'':

50

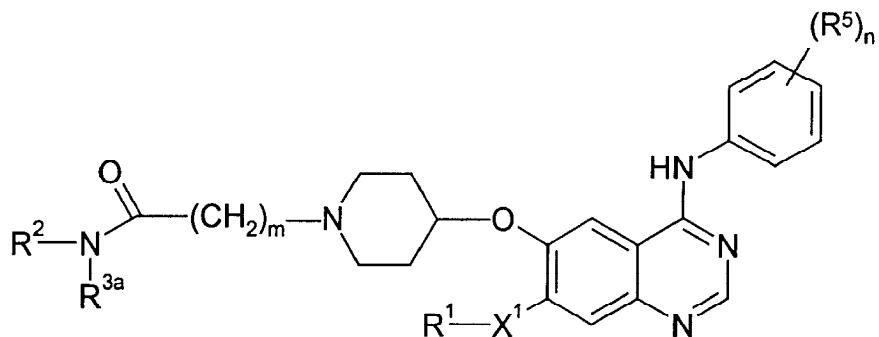


V''

используя методику восстановительного аминирования. Подходящие условия реакции очевидны для специалиста в данной области и/или известны из литературы.

10
15
15 Способ (н) Для соединений формулы I, в которой R³ представляет собой C₂-C₆-алкил, замещенный у атома углерода амино, C₁-C₆-алкиламино, ди-C₁-C₆-алкиламино, или насыщенное 5-ти или 6-ти членное гетероциклическое кольцо, которое содержит NR⁸, где R⁸ имеет значения, указанные для формулы I, путем взаимодействия соединения формулы XX:

20



подходяще осуществляют в присутствии источника йодида, такого как йодид натрия или йодид калия и при температуре в интервале, например, от 10 до 150°C (или при температуре кипения растворителя), подходяще в интервале от 5 20 до 90°C.

Также следует принять во внимание, что определенные разные кольцевые заместители в соединениях согласно настоящему изобретению могут быть 10 введены при помощи стандартных реакций ароматического замещения или получены путем модификации обычных функциональных групп как перед, так и непосредственно после способов, описанных выше, и по существу включены в 15 способ согласно настоящему изобретению. Такие реакции и модификации включают, например, введение заместителя при помощи реакции ароматического замещения, восстановление заместителей, алкилирование заместителей и окисление заместителей. Реагенты и условия реакции для таких 20 методик хорошо известны в области химии. Частными примерами реакций ароматического замещения является введение нитрогруппы при помощи концентрированной азотной кислоты, введение ацильной группы при помощи, 25 например, ацилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как трихлорид алюминия) в условиях Фриделя Крафта; введение алкильной группы при помощи алкилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как трихлорид алюминия) в условиях 30 Фриделя Крафта; и введение галогеновой группы.

Специалист в данной области техники может принять во внимание, что для получения соединений по изобретению при помощи альтернативных, и в 35 некоторых случаях, более подходящих способов, конкретные стадии способов, описанных выше, можно осуществлять по-разному, и/или отдельные реакции можно осуществлять на различной стадии общего пути синтеза (то есть химические превращения могут осуществляться на основании различных 40 промежуточных продуктов, отличающихся от описанных ранее в конкретной реакции).

Если требуется фармацевтически приемлемая соль производного 45 хиназолина формулы I, например, кислото-аддитивная соль, то она может быть получена, например, путем взаимодействия указанного производного хиназолина с подходящей кислотой при помощи обычной методики. Для 50 облегчения выделения соединения при получении соединение может быть получено в виде соли, которая не является фармацевтически приемлемой солью.

Полученная соль затем может быть модифицирована при помощи обычных методик, с получением фармацевтически приемлемой соли соединения. Такими методиками являются, например, ионо-обменные методики или повторное осаждение соединения в присутствии фармацевтически приемлемого противоиона. Например, при повторном осаждении в присутствии подходящей кислоты, такой как HCl, получают гидрохлоридную кислото-аддитивную соль.

В вышеприведенном разделе выражение "инертный растворитель" относится к растворителю, который не реагирует с исходными веществами, реагентами, промежуточными продуктами или продуктами таким образом, что он неблагоприятно воздействует на выход требуемого продукта.

Получение исходных веществ

Соединения формулы II являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи обычных методик или способов, которые аналогичны описанным в уровне техники. В частности, в тех патентах и заявках, которые перечислены выше, такие как WO 96/15118, WO 01/66099 и EP 566 226. Например, соединения формулы II могут быть получены в соответствии со схемой реакций 1:

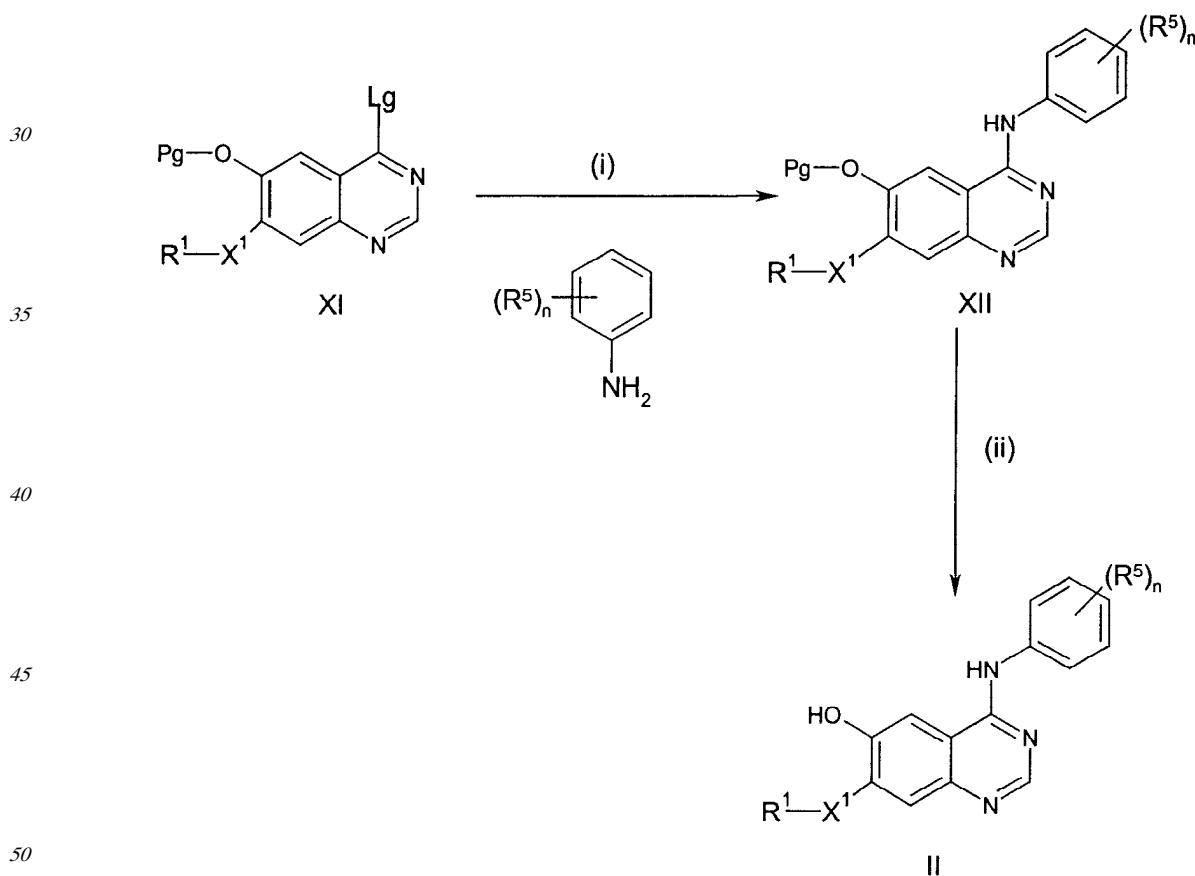


Схема реакций 1

где R^1 , X^1 , R^5 , Lg и p имеют значения, указанные выше и Pg представляет собой гидрокси защитную группу.

(i) Реакцию подходящую осуществляют в инертном протонном растворителе (таком как спирт, например изо-пропанол), аprotонном растворителе (таком как диоксан) или полярном аprotонном растворителе (таком как N,N -диметилацетамид) в присутствии кислоты, например хлористоводородного газа в диэтиловом эфире или диоксане, или соляной кислоты, в условиях, аналогичных описанным выше в способе (к).

Альтернативно, реакцию можно осуществлять в одном из вышеперечисленных инертных растворителей подходящие в присутствии основания, например карбоната калия. Вышеприведенные реакции подходящие осуществляют при температуре в интервале, например, от 0 до 150°C, подходящие при температуре флегмы растворителя реакции или приблизительно при температуре флегмы растворителя реакции.

(ii) Отщепление Pg можно осуществлять в стандартных условиях для таких реакций. Например, если Pg представляет собой алканоильную группу, такую как ацетил, то он может быть отщеплен при нагревании в присутствии металлического раствора аммиака.

Соединения формулы XI известны или могут быть получены при помощи известных способов, которые используются для получения аналогичных соединений. Если они не являются коммерчески доступными, то соединения формулы XI могут быть получены при помощи методик, которые выбраны из стандартных химических методик, методик, которые аналогичны синтезу известных, структурно-сходных соединений, или методик, которые аналогичны способам, описанным в примерах. Например, стандартными химическими методиками являются те, которые описаны в Houben Weyl. Например, соединение формулы XI, в которой R^1-X^1- представляет собой метокси, Lg представляет собой хлор и Pg представляет собой ацетил, может быть получено при помощи способа, приведенного на схеме реакций 2:

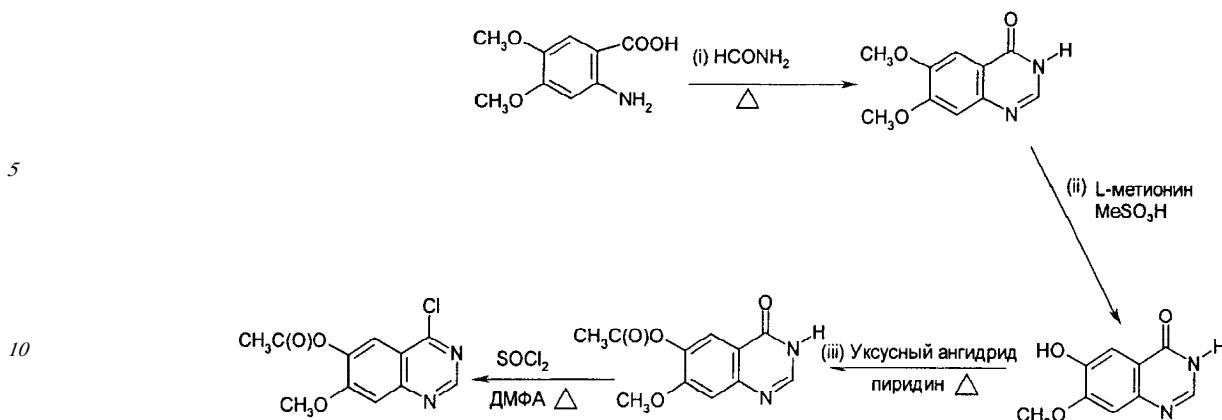
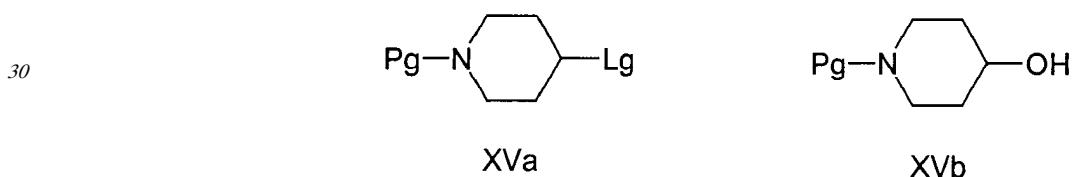


Схема реакций 2

Схема реакций 2 может быть обобщена специалистом в данной области для использования соединений в пределах настоящего изобретения, которые конкретно не описаны (например, для введения заместителя, который не представляет собой метокси, в 7-ое положении в хиназолиновом кольце).

Соединения формулы III являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи стандартных методик, например, как описано в US 5,252,586 и WO 94/27965.

Соединения формулы IV могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы II с соединением XVa или XVb:

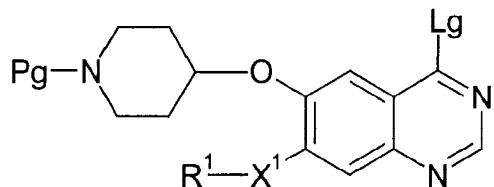


где Lg представляет собой вытесняемую группу, как определено выше, и Pg представляет собой подходящую защитную группу. Например, Lg может представлять собой алкансульфонилокси группу, такую как метансульфонилокси, и Pg может представлять собой *трет*-бутилкарбоксилат.

Взаимодействие соединения формулы II с соединением XVa можно осуществлять в условиях, аналогичных описанным выше в способе (a), с последующим удалением защитной группы в стандартных условиях. Например, взаимодействие можно осуществлять, используя карбонат калия в качестве подходящего основания, *N*-метилпирролидин-2-он в качестве подходящего разбавителя и при температуре около 105°C.

Взаимодействие соединения формулы II с соединением формулы XVb можно осуществлять в условиях Мицунобу, как описано выше в способе (д), с последующим удалением защитной группы в стандартных условиях.

Соединения формулы IV также могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы IX с соединением формулы XVc:



XVc

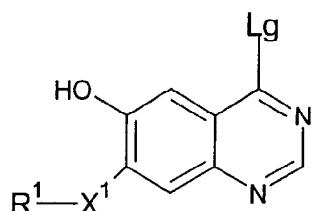
15 в которой Lg, X¹ и R¹ имеют значения, указанные выше, и Pg представляет собой подходящую защитную группу.

20 Взаимодействие соединения формулы IX с соединением формулы XVc можно осуществлять в условиях, аналогичных описанным выше в способе (к), с последующим удалением защитной группы в стандартных условиях.

25 Соединения формулы VI также могут быть получены с помощью вышеописанного способа (а) или способа (д), используя в качестве исходного вещества соединение, полученное, например, с помощью схемы реакций 1.

30 Соединения формулы VII могут быть получены, например, с помощью способа (а) или способа (г) или способа (д), в которых группу, представленную R¹, подходящим образом функционализируют с подходящей вытесняемой группой Lg, такой как хлор или бром.

35 Соединения формулы VIII также могут быть получены с помощью обычных способов, известных в данной области техники. Например, гидрокси защитную группу, Pg, в соединении формулы XI, как описано выше на схеме 40 реакций 1, удаляют, получая соединение формулы XIII:



XIII

Защитная группа Pg может быть удалена с соединения формулы XI с помощью обычных методик.

5 Затем соединение формулы XIII можно подвергать реакции сочетания с соединением формулы III, как определено выше, используя условия, аналогичные описанным в способе (а) или способе (д).

10 Соединения формулы XX могут быть получены, например, с помощью вышеописанного способа (а), способа (в) или способа (л).

15 Соединения формулы V, V' и IX являются коммерчески доступными или также могут быть получены с помощью стандартных методик. Соединения формулы V'' также могут быть получены с помощью стандартных методик, например, как описано в *Synthesis*, 1993, 12, 1233 и *Tetrahedron*, 1992, 48, 5557,

20 Соединения формулы X, в которой m представляет собой 1, 2 или 3, могут быть получены, например, из соединения формулы IV путем алкилирования с R¹O₂C(CH₂)_m-Lg, где Lg и R¹ имеют значения, указанные выше, в присутствии основания и используя условия, аналогичные описанным выше в способе (в), с последующим превращением сложного эфира в карбоновую кислоту (например, путем омыления или снятия защиты с кислотной группы).

25

Альтернативно, соединения формулы X, в которой m представляет собой 1, 2 или 3, могут быть получены из соединения формулы IV путем реакции 30 Мицунобу с R¹O₂C(CH₂)_m-OH, используя условия, аналогичные описанным выше в способе (д), с последующим превращением сложного эфира в карбоновую кислоту (например, путем омыления или снятия защиты с 35 кислотной группы).

Определенные новые промежуточные продукты, которые используются в вышеописанных способах, обеспечивают дальнейший вариант осуществления настоящего изобретения совместно со способом их получения.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления настоящего изобретения, обеспечивается соединения формул VI, VII, VIII, X и XX или их соли, (включая их фармацевтически приемлемые соли), как определено выше.

45 Примерами таких соединений являются
6-{[1-(2-хлорэтил)карбамоил]пиперидин-4-ил]окси}-4-
(3-хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолин, [4-(4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-
50 метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]уксусная кислота и [4-(4-(3-хлор-

2,4-дифторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]уксусная кислота.

Биологические исследования

Ингибирующее действие соединений оценивали при помощи неклеточных исследований, проведенных на белковых тирозинкиназах, а также исследований клеточной пролиферации, затем их активность оценивали в условиях *in vivo* на моделях ксенотрансплантатов.

а) Исследование фосфорилирования белков тирозинкиназами

В этом исследовании определяли способность тестируемого соединения ингибировать фосфорилирование тирозина в полипептидном субстрате при помощи фермента EGFR или erbB2 тирозинкиназы.

Рекомбинантные внутриклеточные фрагменты EGFR, erbB2 и erbB4 (регистрационные номера X00588, X03363 и L07868 соответственно) клонировали и экспрессировали в системе бакуловирус/Sf21. Из этих клеток получали лизаты при помощи обработки ледяным лизирующим буфером (20 mM N-2-гидроксиэтилпиперизин-N'-2-этансульфоновой кислоты (HEPES) pH 7,5, 150 mM NaCl, 10% глицерин, 1% тритон X-100, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир) N',N',N',N'-тетрауксусной кислоты (EGTA), а также ингибиторами протеазы, и затем отделяли путем центрифугирования.

Конститутивную киназную активность рекомбинантного белка оценивали по его способности фосфорилировать синтетический пептид (который представляет собой произвольный сополимер глутаминовой кислоты, аланина и тирозина в соотношении 6:3:1). В частности, Maxisorb™ 96-луночные иммунопланшеты покрывали синтетическим пептидом (0,2 мкг пептида в 100 мкл фосфатно-солевого буферного раствора (PBS) и инкубировали при 4°C всю ночь). Планшеты промывали в PBS-T (фосфатно-солевой буферный раствор с 0,5% Твин 20), затем в 50 mM HEPES pH 7,4 при комнатной температуре для удаления избытка несвязанного синтетического пептида. Активность EGFR, ErbB2 или ErbB4 тирозинкиназы измеряли при инкубации планшет, покрытых пептидом, в течение 20 минут при 22°C в 100 mM HEPES pH 7,4, с аденоzinтрифосфатом (АТФ) при Km концентрации для соответствующего фермента, 10 mM MnCl₂, 0,1 mM Na₃VO₄, 0,2 mM DL-дитиотреотоилом (DTT), 0,1% тритоном X-100 с тестируемым соединением в ДМСО (конечная

концентрация 2,5%). Реакции останавливали удалением жидких исследуемых компонентов с последующим промыванием планшет PBS-T.

Иммобилизованный фосфо-пептидный продукт реакции определяли иммунологическими методами. Сначала планшеты инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре с первичными анти-фосфотирозиновыми антителами, которые вырабатывались в организме мышей (4G10 от Upstate Biotechnology). Затем тщательно промытые планшеты обрабатывали пероксидазой хрена (HRP), конъюгированной с вторичными антимышевыми антителами овец (NXA931 от Amersham) в течение 60 минут при комнатной температуре. После дополнительного промывания колориметрически определяли HRP активность в каждой лунке планшета, используя кристаллическую диаммониевую соль 22'-азино-ди-[3-этилентиазолин сульфоната (6)] (ABTS™ от Roche) в качестве субстрата.

Определение количества окрашивания и таким образом активности фермента осуществляли путем определения оптической плотности при 405 нм на спектрофотометре для анализа микропланшета Molecular Devices ThermoMax. Ингибиование киназы данным соединением выражали в виде значения IC₅₀. Его определяли путем расчета концентрации соединения, необходимой для 50% ингибиования фосфорилирования в этом исследовании. Уровень фосфорилирования рассчитывали на основании положительных (растворитель плюс АТФ) и отрицательных (растворитель минус АТФ) контрольных значений.

6) Исследование пролиферации КВ клеток, которая опосредуется EGFR

При помощи этого исследования определяли способность тестируемого соединения ингибировать пролиферацию КВ клеток (назо-фарингеальной карциномы человека, полученных из Американской коллекции типичных культур (ATCC)).

КВ клетки (назо-фарингеальной карциномы человека, полученных из ATCC) культивировали в питательной среде Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM), которая содержит 10% фетальную телячью сыворотку, 2 mM глутамина и заменимые аминокислоты при 37°C в 7,5% атмосфере CO₂ в термостате при доступе воздуха. Клетки собирали из колб, содержащих маточную культуру, при помощи трипсина/этилендиаминтетрауксусной кислоты

(ЭДТА). Плотность клеток определяли при помощи гемоцитометра и жизнеспособность подсчитывали при помощи раствора трипанового синего, перед высеванием при плотности $1,25 \times 10^3$ клеток на лунку в 96-луночный планшет в DMEM, содержащей 2,5% сыворотки, пропущенной через древесный уголь, 1 мМ глутамина и заменимые аминокислоты при 37°C в атмосфере 7,5% CO₂ и оставляли отстаиваться в течение 4 часов.

После адгезии к планшету клетки обрабатывали EGF (конечная концентрация 1 нг/мл) или не обрабатывали EGF и соединением в диапазоне концентрации в диметилсульфоксиде (ДМСО) (0,1% конечная концентрация) или без соединения, затем инкубировали в течение 4 дней. После периода инкубирования определяли количество клеток путем добавления 50 мкл бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ) (маточный раствор 5 мг/мл) в течение 2 часов. Затем раствор МТТ удаляли, с планшета осторожно отводили жидкость для высушивания и клетки растворяли при добавлении 100 мкл ДМСО.

Оптическую плотность солюбилизированных клеток измеряли при 540 нм, используя считающее устройство для микропланшет Molecular Devices ThermoMax. Ингибирование пролиферации выражали в виде значения IC₅₀. Его определяли путем расчета концентрации соединения, необходимой для 50% ингибирования пролиферации. Уровень пролиферации рассчитывали на основании положительных (растворитель плюс EGF) и отрицательных (растворитель минус EGF) контрольных значений.

в) Исследование ксенотрансплантаов в условиях *in vivo*

(i) LOVO

В этом исследовании оценивали способность тестируемого соединения ингибировать рост опухоли LoVo (колоректальная аденокарцинома, полученная из ATCC) у самок беспимусных мышей Swiss (Alderley Park, генотип *nu/nu*).

Самок беспимусных мышей Swiss (генотип *nu/nu*) разводили и содержали в Alderley Park в камерах с отрицательным давлением (PFI Systems Ltd.). Мышей содержали в клетках с 12 часовыми периодами день/ночь и обеспечивали водой и стерильной едой *ad libitum*. Все процедуры осуществляли на мышах старше 8 недель. Ксенотрансплантированные опухолевые клетки LoVo (колоректальная аденокарцинома, полученная из ATCC) вводили в заднюю боковую часть

туловища мыши-донора путем подкожной инъекции 1×10^7 свежих культивируемых клеток в 100 мкл питательной среды без сыворотки каждому животному. На 5-й день после имплантации мышей разделяли на группы по 7 животных, и затем им 1 раз в день вводили соединение по изобретению или контрольный растворитель в дозе 0,1 мл/10 г веса тела. Объем опухоли измеряли дважды в неделю при помощи двустороннего измерительного циркуля Vernier, используя формулу

$$(длина \times ширина) \times \sqrt{(длина \times ширина) \times (\pi/6)},$$

где длина представляет собой наибольший диаметр опухоли, и соответственно, ширина - это перпендикулярный к нему диаметр. Ингибиование роста от начала исследования определяли путем сравнения изменения объема опухоли в контрольной группе и в группах, подвергнутых лечению, и статистическую обработку полученных результатов в двух группах проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента.

(ii) Исследование ксенотрансплантантов BT-474 в условиях *in vivo*

В этом исследовании оценивали способность тестируемого соединения ингибировать рост кленотрансплантированных опухолевых клеток BT-474 (рак молочной железы человека, полученный от д-ра Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Барселона 08035, Испания) у самок бестимусных мышей Swiss (Alderley Park, генотип *nu/nu*) (Baselga, J. и др. (1998) *Cancer Research*, **58**, 2825-2831).

Самок бестимусных мышей Swiss (генотип *nu/nu*) разводили и содержали в Alderley Park в камерах с отрицательным давлением (PFI Systems Ltd.). Мышей содержали в клетках с 12 часовыми периодами день/ночь и обеспечивали водой и стерильной едой *ad libitum*. Все процедуры осуществляли на мышах старше 8 недель. Ксенотрансплантированные опухолевые клетки BT-474 вводили в заднюю боковую часть туловища мыши-донора путем подкожной инъекции 1×10^7 свежих культивируемых клеток в 100 мкл питательной среды без сыворотки с 50% Matrigel каждому животному. На 14-й день после имплантации мышей разделяли на группы по 10 животных, и затем им 1 раз в день вводили соединение по изобретению или контрольный растворитель в дозе 0,1 мл/кг веса тела. Объем опухоли измеряли дважды в неделю при помощи двустороннего измерительного циркуля Vernier, используя формулу

(длина x ширина) x $\sqrt{}$ (длина x ширина) x ($\pi/6$),

где длина представляет собой наибольший диаметр опухоли, и соответственно, ширина – это перпендикулярный к нему диаметр.
⁵ Ингибиование роста от начала лечения определяли путем сравнения изменения объема опухоли в контрольной группе и в группах, подвергнутых лечению, и статистическую обработку полученных результатов в двух группах проводили
¹⁰ при помощи *t*-критерия Стьюдента.

г) Исследование ингибиования калиевого канала, кодируемого hERG

В этом исследовании определяли способность тестируемого соединения ингибировать остаточный ток, проходящий через калиевый канал, который кодируется «ether-a-go-go»-связанным геном человека (hERG).
¹⁵

Клетки почки эмбриона человека (HEK), которые экспрессируют hERG-кодируемый канал, выращивали в минимально необходимой питательной среде Игла (EMEM; номер каталога Sigma-Aldric M2279), дополненной 10% фетальной телячьей сыворотки (Labtech International; номер продукта 4-101-500), с 10% M1 дополнением без сыворотки (Egg Technologies; номер продукта 70916) и 0,4 мг/мл Geneticin G418 (Sigma-Aldrich; номер каталога G7034). За один или два
²⁰ дня перед каждым экспериментом клетки изолировали из колб с культивируемой тканью при помощи аккутазы (Accutase) (TCS Biologicals), используя
²⁵ стандартные способы культивирования ткани. Затем их помещали на стеклянные покровные стекла и оставляли в лунках 12-луночного планшета и покрывали 2
³⁰ мл ростовой питательной среды.

Для каждой регистрируемой клетки, стеклянное покровное стекло, содержащее клетки, помещали на дно камеры Perspex, содержащей раствор для
³⁵ инкубации (см. ниже) при комнатной температуре (~20 °C). Эту камеру фиксировали на предметном столике инвертированного фазово-контрастного микроскопа. Непосредственно после помещения покровного стекла в камеру,
⁴⁰ раствор для инкубации перфузировали в камере из резервуара, подающего самотеком, в течение 2 минут при скорости ~ 2 мл/мин. После этого перфузию останавливали.
⁴⁵

Небольшую пипетку, сделанную из боросиликатной стеклянной трубки,
⁵⁰ (GC120F, Harvard Apparatus), используя P-97 микропипеточный выталкиватель (Sutter Instrument Co.), наполняли раствором для пипетки (см. далее). Пипетку

присоединяли к главному блоку «patch-clamp» усилителя (Axopatch 200B, Axon Instruments) при помощи провода из серебра/хлорида серебра. Заземлитель главного блока соединяли с заземляющим электродом. Он состоял проволоки из серебра/хлорида серебра, заделанной в 3% агар, приготовленный из 0,85% хлорида натрия.

Клетки записывали в конфигурации «целая клетка» «patch clamp» метода. После "пробоя", который осуществляли при исходном потенциале -80 мВ (устанавливается усилителем), и соответствующей корректировке добавочного сопротивления и емкостного сопротивления контролей, электрофизиологическое обеспечение (*Clampex*, Axon Instruments) применяли для установки исходного потенциала (-80 мВ) и подачи протокола напряжения. Этот протокол применяли каждые 15 секунд и он состоял из 1 с стадии до +40 мВ с последующей 1 с стадией до -50 мВ.

Для ответного тока на каждый налагаемый протокол напряжения отфильтровывали низкие частоты при помощи усилителя при 1 кГц. Затем оперативно получали отфильтрованный сигнал путем преобразования этого аналогового сигнала от усилителя в цифровой в цифровом преобразователе. Затем сигнал, преобразованный в цифровую форму, записывали при помощи компьютерного программного обеспечения *Clampex* (Axon Instruments). На протяжении исходного потенциала и на стадии до + 40 мВ производили выборку тока при 1 кГц. Затем частоту выборки устанавливали до 5 кГц для остатка протокола напряжения.

Состав, pH и осмомолярность раствора для инкубации и раствора для пипетки сведены в таблицу, представленную ниже.

Соль	Раствор для пипетки (мМ)	Раствор для инкубации (мМ)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1,8
HEPES	10	10
глюкоза	-	10
Na ₂ ATФ	5	-
EGTA	5	-

Параметр	Раствор для пипетки	Раствор для инкубации
pH	7,18 – 7,22	7,40
установление pH при помощи	1M KOH	1M NaOH
осмомолярность (mOsm)	275-285	285-295

10

Амплитуду остаточного тока калиевого канала, кодируемого hERG, после стадии от +40 мВ до -50 мВ, оперативно регистрировали при помощи 15 программного обеспечения *Clampex* (Axon Instruments). После стабилизации амплитуды остаточного тока, раствор для инкубации, содержащий растворитель для 20 тестируемого соединения, применяли к клетке. При условии, что применение растворителя не оказывало существенного воздействия на амплитуду остаточного тока, после этого строили общую кривую действия для 25 соединения в зависимости от концентрации.

25

Действие каждой концентрации тестируемого соединения количественно определяли путем выражения амплитуды остаточного тока в присутствии данной концентрации тестируемого соединения в процентном выражении по сравнению с присутствием растворителя.

30

Эффективность тестируемого соединения (IC_{50}) определяли путем обработки процентных значений ингибиования, полученных для зависимости концентрация-эффект для четырех параметров уравнения Хилла, используя 35 стандартный пакет для обработки данных. Если полученный уровень ингибиования для наибольшей исследуемой концентрации не превышал 50%, не получали значений эффективности и значения ингибиования в процентах 40 для этой концентрации приводили в кавычках.

д) Исследование клеток клона 24 фосфо-erbB2

45

В этом иммунофлуоресцентном исследовании конечной точки определяли способность тестируемого соединения ингибировать фосфорилирование erbB2 в клеточной линии, имеющей происхождение из MCF7 (рак молочной железы), которую получали путем трансфекции MCF7 клеток полноразмерным геном erbB2 с помощью известных способов, получая клеточную линию, которая 50

сверхэкспрессирует полноразмерный белок erbB2 дикого типа (в дальнейшем клетки ‘клона 24’).

Клетки клона 24 культивировали в питательной среде (среда Игла, модифицированная Дульбекко без фенолового красного (DMEM), содержащая 10% фетальную телячью сыворотку, 2 мМ глутамина и 1,2 мг/мл G418) в 7,5% атмосфере CO₂ в термостате с доступом воздуха при 37°С. Клетки собирали из Т75 колб, содержащих маточную культуру, путем однократного промывания в PBS (фосфатно-солевой буферный раствор, pH 7,4, Gibco № 10010-015) и собирания с помощью 2 mls трипсина (1,25 мг/мл) / раствора этиламиндиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) (0,8 мг/мл). Клетки ресуспендировали в питательной среде. Плотность клеток измеряли с помощью гемоцитометра и определяли жизнеспособность с помощью раствора трипанового синего, после этого снова разводили в питательной среде и высевали при плотности 1x10⁴ клеток на лунку (в 100 мкл) в планшеты на 96 лунок с прозрачным дном (Packard, № 6005182).

Через три дня из лунок удали питательную среду, заменив ее на 100 мкл среды для исследования (DMEM без фенолового красного, 2 мМ глутамин, 1,2 мг/мл G418) с соединением, которое ингибирует erbB, или без него. Планшеты снова помещали в термостат на 4 часа и затем в каждую лунку добавляли 20 мкл 20% раствора формальдегида в PBS и планшет оставляли при комнатной температуре в течение 30 минут. Этот фиксирующий раствор удаляли с помощью многоканальной пипетки, в каждую лунку добавляли 100 мкл PBS, после этого удаляли с помощью многоканальной пипетки и затем в каждую лунку добавляли 50 мкл PBS. После этого планшеты запечатывали и хранили до 2 недель при 4°С.

Осуществляли окрашивание с использованием иммунной метки при комнатной температуре. Лунки один раз промывали 200 мкл PBS / Твин 20 (полученный путем добавления 1 пакетика PBS / безводного порошка Твин (Sigma, № P3563) к 1 л бидистиллированной H₂O), используя планшетный промыватель, затем добавляли 200 мкл блокирующего раствора (5% сухого обезжиренного молока марвел (Nestle) в PBS / Твин 20) и инкубировали в течение 10 минут. Блокирующий раствор удаляли с помощью планшетного промывателя и для проницаемости клеток добавляли 200 мкл 0,5% ТритонX-100

/ PBS. Через 10 минут планшет промывали 200 мкл PBS / Твин 20 и после этого снова добавляли 200 мкл блокирующего раствора и инкубировали в течение 15 минут. После удаления блокирующего раствора с помощью планшетного промывателя в каждую лунку добавляли 30 мкл кроличьего поликлонального анти-фосфо ErbB2 IgG антитела (эпитоп фосфо-Тир 1248, SantaCruz, № SC-12352-R), разведенного 1:250 в блокирующем растворе, и инкубировали в течение 2 часов. Затем из лунок удаляли этот раствор первичного антитела с помощью планшетного промывателя, после этого два раза промывали 200 мкл PBS / Твин 20, используя планшетный промыватель. Затем в каждую лунку добавляли 30 мкл Alexa-Fluor 488 козлиного антикроличьего IgG вторичного антитела (Molecular Probes, № A-11008), разведенного 1:750 в блокирующем растворе. В дальнейшем, при любых возможностях, планшеты защищали от действия света, на этой стадии запечатывая черной поддерживающей лентой. Планшеты инкубировали в течение 45 минут и затем из лунок удаляли раствор вторичного антитела, после этого дважды промывали 200 мкл PBS / Твин 20, используя планшетный промыватель. Затем в каждый планшет добавляли 100 мкл PBS, инкубировали в течение 10 минут и после этого удаляли, используя планшетный промыватель. Затем к каждому планшету дополнительно добавляли 100 мкл PBS, и после этого, без длительного инкубирования, удаляли с помощью планшетного промывателя. После этого в каждую лунку добавляли 50 мкл PBS и планшеты снова запечатывали черной поддерживающей лентой и хранили до двух дней при 4°С перед исследованием.

В каждой лунке измеряли флуоресцентный сигнал с помощью Acumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.), планшет-ридер, который может применяться для быстрой количественной характеристики изображений, генерируемых при лазерном сканировании. Прибор настраивали для измерения количества флуоресцирующих объектов выше заранее установленного порогового значения, и это обеспечивает измерение фосфорилированного состояния erbB2 белка. Полученные данные флуоресценции для зависимости доза-эффект для каждого соединения обрабатывали с помощью подходящего программного обеспечения (такого, как Origin) для проведения анализа аппроксимации кривых. Ингибирование erbB2 фосфорилирования выражали в виде IC₅₀ значений. Их определяли путем вычисления концентрации соединения,

которой необходимо для обеспечения 50% ингибиования erbB2 фосфорилирующего сигнала.

Несмотря на то, что фармакологические свойства соединений формулы I различаются в связи со структурными отличиями, как ожидалось, в целом соединения формулы I могут проявлять активность в нижеприведенных концентрациях или дозах в одном или более вышеуказанных исследованиях:

Опыт (а): IC₅₀ в интервале, например, 0,001 - 10 мкМ;

Опыт (б): IC₅₀ в интервале, например, 0,001 - 10 мкМ;

Опыт (д): IC₅₀ в интервале, например, 0,001 - 10 мкМ;

Опыт (в): активность в интервале, например, 1-200 мг/кг/день;

В качестве примера в таблице А приведена активность репрезентативных соединений в соответствии с изобретением. В столбце 2 таблицы А приведены данные IC₅₀ из опыта (а) ингибиции фосфорилирования белков EGFR тирозинкиназой; в столбце 3 приведены данные IC₅₀ из опыта (а) ингибиции фосфорилирования белков erbB2 тирозинкиназой; в столбце 4 приведены данные IC₅₀ для ингибирования пролиферации KB в опыте (б), описанном выше; и в столбце 5 приведены данные IC₅₀ ингибиции фосфорилирования erbB2 в клетках, имеющих происхождение от MCF7, в опыте (д), описанном выше:

Таблица А

№ примера	IC ₅₀ (мкМ) опыт (а): ингибирование фосфорилирования белков EGFR тирозинкиназой	IC ₅₀ (мкМ) опыт (а): ингибирование фосфорилирования белков erbB2 тирозинкиназой	IC ₅₀ (мкМ) опыт (б): исследование пролиферации KB клеток, опосредуемой EGFR	IC ₅₀ (мкМ) опыт (д): ингибирование фосфорилирования белков erbB2 тирозинкиназой
5	0,004	0,047	0,009	0,006
7	0,003	0,013	0,017	0,014
10	0,004	0,010	-	0,013

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается фармацевтическая композиция, которая содержит производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиции по изобретению могут находиться в формах, подходящих для перорального применения (например, в виде таблеток, лепешек, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного введения (например, в виде паст, мазей, гелей, водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем вдувания (например, в виде тонкоизмельченного порошка), или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного введения, или в виде суппозитория для ректального введения).

Композиции по изобретению могут быть получены обычными способами при использовании обычных фармацевтических наполнителей, хорошо известных в данной области. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального введения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Количество активного компонента, которое необходимо для получения единичной лекарственной формы в сочетании с одним или несколькими наполнителями, главным образом зависит от организма, который подвергается лечению, и конкретного пути введения. Например, лекарственная форма, предназначенная для перорального введения человеку, как правило, содержит, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного вещества (более предпочтительно от 0,5 до 100 мг, например, от 1 до 30 мг) в сочетании с подходящим и приемлемым количеством наполнителей, которое может изменяться от приблизительно 5 до приблизительно 98 % от общей массы композиции.

Доза производного соединения формулы I для лечения или профилактики обычно изменяется в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или человека, и пути введения, и определяется в соответствии с хорошо известными подходами в медицине.

Соединение формулы I, которое применяется для лечения или профилактики, обычно вводится в суточной дозе в интервале, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг веса тела пациента, и, при необходимости, может быть разделена на несколько приемов. В целом, при парентеральном введении применяются более низкие дозы. Так, например, для внутривенного введения

обычно применяют дозу в интервале, например, от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг веса тела. Подобным образом, для введения путем ингаляции применяется доза в интервале, например, от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг веса. Предпочтительным, однако, является пероральное введение, как правило, в форме таблетки. Обычно, стандартная лекарственная доза содержит приблизительно от 0,5 мг до 0,5 г соединения согласно настоящему изобретению.

Нами было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению обладают антитромиферативным действием, таким как противораковое действие, которое, как полагают, является следствием их ингибирующего действия по отношению к рецепторным тирозинкиназам семейства erbB, и, в особенности, смешанным erbB2/ EGF профилем.

Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению, как ожидается, являются пригодными для лечения заболеваний или болезненных состояний, опосредуемых только erbB рецепторными тирозинкиназами либо частично опосредованных этими тирозинкиназами, то есть соединения могут применяться для получения ингибирующего действия по отношению к erbB рецепторной тирозинкиназе у теплокровного животного, которое нуждается в таком лечении. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают способ лечения злокачественных клеток, который характеризуется ингибированием одной или нескольких рецепторных тирозинкиназ семейства erbB. Предпочтительно соединения по изобретению могут применяться для получения антитромиферативного и/или проапоптотического и/или антиинвазивного действия, опосредованного только ингибированием erbB рецепторной тирозинкиназы, или частично опосредованного ингибированием этого фермента. Более предпочтительно, соединения согласно настоящему изобретению, как ожидается, являются пригодными для профилактики или лечения тех опухолей, которые чувствительны к ингибированию одной или нескольких erbB рецепторных тирозинкиназ, которые вовлечены в стадии передачи сигналов, регулирующих пролиферацию и выживание этих опухолевых клеток. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению, как ожидается, являются пригодными для лечения псориаза, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH), атеросклероза и рестеноза, и/или злокачественного новообразования путем обеспечения антитромиферативного

действия, в особенности для лечения злокачественных новообразований, чувствительных к erbB рецепторной тирозинкиназе. Такие доброкачественные или злокачественные опухоли могут возникать в любых тканях и включают несольидные опухоли, такие как лейкоз, множественную миелому или лимфому, а также солидные опухоли, например, рак желчных проток, костей, мочевого пузыря, головного мозга/ЦНС, молочной железы, прямой кишки, эндометрия, желудка, головы и шеи, печени, легких, нервных клеток, пищевода, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, почек, кожи, яичек, щитовидной железы, матки и наружных женских половых органов.

В соответствии с этим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для получения антитромиферативного действия у теплокровного животного, такого как человек.

Таким образом, в соответствии с этим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается применение производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для приготовления лекарственного средства для применения для получения антитромиферативного действия у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дальнейшим аспектом этого варианта осуществления изобретения, обеспечивается способ обеспечения антитромиферативного действия у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается применение производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для приготовления лекарственного средства для применения для предотвращения или лечения тех опухолей, которые чувствительны к ингибированию erbB рецепторных

тиразинкиназ, таких как комбинация EGFR и erbB2, вовлеченных в поэтапную передачу сигналов, приводящих к пролиферации опухолевых клеток.

В соответствии с дальнейшим аспектом этого варианта осуществления изобретения, обеспечивается способ предотвращения или лечения тех опухолей, которые чувствительны к ингибираванию одной или нескольких рецепторных тиразинкиназ erbB семейства, таких как комбинация EGFR и erbB2, вовлеченных в поэтапную передачу сигналов, приводящих к пролиферации и/или выживанию опухолевых клеток, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше.

В соответствии с дальнейшим аспектом этого варианта осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для предотвращения или лечения тех опухолей, которые чувствительны к ингибираванию erbB рецепторных тиразинкиназ, таких как комбинация EGFR и erbB2, вовлеченных в поэтапную передачу сигналов, приводящих к пролиферации опухолевых клеток.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается применение производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для приготовления лекарственного средства для применения для обеспечения комбинированного ингибирующего действия по отношению к EGFR и erbB2 тиразинкиназам.

В соответствии с дальнейшим аспектом этого варианта осуществления изобретения, обеспечивается способ обеспечения комбинированного ингибирующего действия по отношению к EGFR и erbB2 тиразинкиназам, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше.

В соответствии с дальнейшим аспектом этого варианта осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для обеспечения комбинированного ингибирующего действия по отношению к EGFR и erbB2 тиразинкиназам.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления настоящего изобретения, обеспечивается применение производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для

приготовления лекарственного средства для применения для лечения злокачественного новообразования (например, злокачественного новообразования, выбранного из лейкоза, множественной миеломы, лимфомы, рака желчных проток, костей, мочевого пузыря, головного мозга/ЦНС, молочной железы, прямой кишки, эндометрия, желудка, головы и шеи, печени, легких, нервных клеток, пищевода, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, почек, кожи, яичек, щитовидной железы, матки и наружных женских половых органов).

В соответствии с дальнейшим аспектом этого варианта осуществления изобретения, обеспечивается способ лечения злокачественного новообразования (например, злокачественного новообразования, выбранного из лейкоза, множественной миеломы, лимфомы, рака желчных проток, костей, мочевого пузыря, головного мозга/ЦНС, молочной железы, прямой кишки, эндометрия, желудка, головы и шеи, печени, легких, нервных клеток, пищевода, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, почек, кожи, яичек, щитовидной железы, матки и наружных женских половых органов) у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования (например, злокачественного новообразования, выбранного из лейкоза, множественной миеломы, лимфомы, рака желчных проток, костей, мочевого пузыря, головного мозга/ЦНС, молочной железы, прямой кишки, эндометрия, желудка, головы и шеи, печени, легких, нервных клеток, пищевода, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, почек, кожи, яичек, щитовидной железы, матки и наружных женских половых органов).

Как было указано выше, доза, необходимая для терапевтического или профилактического лечения конкретного болезненного состояния обязательно зависит, в частности, от организма, который подвергается лечению, путем введения и тяжести заболевания, которое поддается лечению.

5 Антипролиферативное лечение, описанное выше, может применяться в виде монотерапии, или, дополнительно к производному хиназолина по изобретению, можно также применять обычные хирургические методы или радиотерапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать один или несколько следующих классов противоопухолевых средств:

10 (i) антипролиферативные/ противоопухолевые лекарственные средства и их сочетания, которые применяются в онкологии, такие как алкилирующие средства (например, цис-платин, карбоплатин, циклофосфамид, азотный иприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан и нитрозомочевины); антиметаболиты
15 (например, антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабинозид цитозина и гидроксимочевина; противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирюбицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства
20 (например, алкалоиды барвника, такие как винクリстин, винбластин, виндезин и винорелбин и таксоиды, такие как таксол и таксотер); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камфотецин);
25

30 (ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), ингибиторы рецептора эстрогена (например, фульвестрант), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерон ацетат), антагонисты LHRH
35 или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бузерелин), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастразол, летrozол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерида;
40

45 (iii) средства, которые ингибируют инвазию злокачественных клеток (например, ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат, и ингибиторы функции рецептора урокиназного активатора плазминогена);
50

(iv) ингибиторы действия фактора роста, например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста, антитела к рецептору фактора роста (например, анти-erbb2 антитело трастузумаб [HerceptinTM] и анти-erbb1 антитело цетуксимаб [C225]), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин/ треонин киназы, например, другие

ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназ EGFR семейства, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гепитиниб, AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксизетокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033)), например, ингибиторы семейства фактора роста производных тромбоцитов и, например, ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов;

(v) антиангиогенные вещества, такие как те, которые ингибируют действие фактора роста эндотелия сосудов, (например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов бевацизумаб [AvastinTM], соединения, которые описаны в международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354) и соединения, которые действуют по другому механизму (например, линомид, ингибиторы действия интегрина $\alpha v\beta 3$ и ангиостатин);

(vi) вещества, которые повреждают сосуды, такие как комбретастатин A4 и соединения, описанные в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(vii) антисмысловая терапия, например, такая, которая направлена на мишени, перечисленные выше, такие как ISIS 2503, антисмысловая терапия на основе гена *ras*;

(viii) способы генной терапии, включая, например, способы замены аберрантных генов, такие как способы аберрации p53 или аберрации BRCA1 или BRCA2, GDEPT (пролекарственная терапия, направленная на ген фермента), способы с использованием деаминазы цитозина, тимидинкиназы или бактериальной нитроредуктазы и способы повышения устойчивости пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия резистентности к многим лекарственным средствам; и

(ix) способы иммунотерапии, включая, например, способы повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента в условиях *ex vivo* и *in vivo*, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или фактор стимуляции колоний гранулоцитов-макрофагов, способы снижения активности Т-клеток, способы с использованием трансфектированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфектированные дендритные клетки, способы с

использованием цитокин-трансфектированных линий опухолевых клеток и способы с использованием анти-идиотипичных антител.

Такое комбинированное лечение может осуществляться путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов для лечения. Такие комбинированные продукты могут содержать соединения согласно настоящему изобретению в пределах применяемых доз, описанных ранее в настоящем изобретении, и другое фармацевтически активное вещество в пределах применяемых доз.

В соответствии с этим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается лекарственная форма, содержащая производное хиназолина формулы I, как указано выше, и дополнительное противоопухолевое средство, как указано выше, для комбинированного лечения злокачественной опухоли.

Несмотря на то, что соединения формулы I главным образом являются ценными в качестве терапевтических средств для применения у теплокровных животных (в том числе у человека), они также полезны в тех случаях, когда требуется ингибировать действие erbB рецепторных белковых тирозинкиназ. Таким образом, они полезны в качестве фармакологических стандартов для применения для развития новых биологических тестовых систем и для поиска новых фармакологических средств.

Далее изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые не ограничивают его объем, в которых, если специально не указано иначе:

(i) температура приведена в градусах Цельсия (°C); действия осуществляются при комнатной температуре или при температуре окружающей среды, то есть при температуре в диапазоне 18-25°C;

(ii) органические растворы высушивают над безводным сульфатом магния, испарение растворителя осуществляют на роторном испарителе при пониженном давлении (600-4000 Па; 4,5-30 мм.рт.ст.) при температуре бане до 60°C;

(iii) хроматографию осуществляют при помощи флэш-хроматографии на силикагеле; тонкослойную хроматографию (TCX) осуществляют на силикагелевых пластинах;

(iv) в целом, ход реакций отслеживают при помощи TCX и / или аналитической ЖХМС, и время реакции приведено только с целью иллюстрации;

(v) структуру конечных продуктов подтверждали при помощи спектра протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектральных данных;

(vi) выходы представлены только с целью иллюстрации и необязательно, что их можно получить при тщательном осуществлении способа; приготовление может повторяться, если необходимо дополнительное количество вещества;

(vii) данные ЯМР, если они приведены, представлены в виде дельта-значений для основных определяющих протонов, указанных в виде част. на млн (ppm) относительно тетраметилсилана (ТМС) в качестве внутреннего эталона, определенных при 400 МГц с применением обработанного дейтерием диметилсульфоксида (ДМСО-d_6) в качестве растворителя, если специально не указано иначе; и применяются следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; b, широкий;

(viii) химические символы имеют обычные значения; применяются единицы и символы SI;

(ix) соотношение растворителей представлено в виде объемных значений (об./об.); и

(x) масс-спектрометрический анализ (МС) осуществляли при энергии электронов 70 эВ методом химической ионизации (CI), используя зонд прямого облучения и указанную ионизацию осуществляли путем электрораспылительной ионизации; представлены значения для массы/заряда (m/z); обычно приведены только для ионов, которые указаны в исходной массе и, если не указано иначе, масс-ион представлен в кавычках в виде $(\text{MH})^+$;

(xi) если специально не указано иначе, соединения, содержащие асимметрически замещенный атом углерода и/или серы, не разделяются;

(xii) если описываемый синтез является аналогичным к приведенному в предыдущем примере, то применяемые количества представляют собой молекулярные соотношения, эквивалентные по отношению к применяемым в предыдущем примере;

(xiii) использованы следующие сокращения:

ДХМ дихлорметан;

ДМФА N,N -диметилформамид;

ДМА N,N -диметилацетамид;

ТГФ тетрагидрофуран;

(xiv) если при описанном синтезе образуется кислото-аддитивная соль (например, HCl соль), то конкретная стехиометрия соли не определяется.

(xv) в примерах 1 – 12, если специально не указано иначе, все данные ЯМР соответствуют свободно-основному веществу, выделенные соли превращают в свободно-основную форму перед определением характеристик.

Пример 1

Получение 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-[(1-(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил)окси]хиназолина

2-Хлор-N-метилацетамид (32 мг, 0,3 ммоль) по каплям добавляли к смеси 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолина (120 мг, 0,3 ммоль), йодида калия (16 мг, 0,1 ммоль) и карбоната калия (50 мг, 0,36 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 1 часа. После упаривания растворителей в вакууме остаток ресуспендировали в дихлорметане. Органический раствор промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния. После упаривания растворителей в вакууме остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 1% - 2% 7 н. метанольный аммиак в дихлорметане), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (85 мг, 60%).

³⁰ ¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,98 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,87 (d, 3H), 3,07 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Масс-спектр: M⁺ 474

³⁵ 4-(3-Хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолин, используемый в качестве исходного вещества, получали следующим образом:

Этап 1

Гидрохлорид 6-Ацетокси-4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолина

6-Ацетокси-4-хлор-7-метоксихиназолин (полученный, как описано в примере 25-5 в заявке WO 01/66099, 6,00 г, 23,8 ммоль) и 3-хлор-2-фторанилин (3,46 г, 23,8 ммоль) суспендировали в изо-пропаноле (200 мл). Смесь нагревали до 80°C в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Растворитель упаривали; остаток кристаллизовали из ацетонитрила, получая продукт (гидрохлорид) в виде светло-розового кристаллического твердого вещества (8,16 г, 92%);

¹Н ЯМР: 2,37 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,34 (ddd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); Масс-спектр: 362,4; 364,4.

Этап 2

4-(3-Хлор-2-фторанилино)-6-гидрокси-7-метоксихиназолин

Гидрохлорид 6-ацетокси-4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолина с этапа 1 (8,72 г, 21,9 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл). Добавляли концентрированный водный аммиак (15 мл), и раствор нагревали до 50°C при перемешивании в течение 2 часов, вызывая осаждение твердого вещества кремового цвета. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали диэтиловым эфиром (3x 200 мл), и высушивали в вакууме при 60°C над пентаоксидом дифосфора, получая продукт в виде не совсем белого твердого вещества (5,40 г, 77%);

¹Н ЯМР: 3,95 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,67 (br.s, 1H); Масс-спектр: 320,4; 322,4.

Этап 3

6-{[(1-*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}-4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси хиназолин

4-(3-Хлор-2-фторанилино)-6-гидрокси-7-метоксихиназолин с этапа 2 (1870 мг, 5,85 ммоль) растворяли в DMA (50 мл). Добавляли *трет*-бутил (4-метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (полученный, как описано в Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829; 490 мг, 1,76 ммоль) и фторид цезия (890 мг, 5,85 ммоль), и смесь нагревали до 85°C при перемешивании. Через промежутки 2 часа, 4 часа и 6 часов к реакционной смеси добавляли *трет*-бутил 4-метансульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат и фторид цезия в вышеуказанных количествах. Продолжали нагревать при 85°C дополнительно в течение 6 часов после последнего добавления. Растворитель упаривали, и остаток распределяли между ДХМ (150 мл) и H₂O (150 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (4x 100 мл), и экстракты объединяли с ДХМ слоем. Объединенные ДХМ фракции высушивали над MgSO₄ и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии, элюируя от 0 до 2,5% (7:1 MeOH / концентрированный водный NH₄OH) в ДХМ. Соответствующие фракции

объединяли и упаривали, получая продукт в виде светло-коричневой пены (2,40 г, 58%, учитывая 2,3 эквивалента оставшегося ДМА);

⁵ ¹Н ЯМР: 1,40 (s, 9H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Масс-спектр: 503,5; 505,5.

¹⁰ **Этап 4**

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолин

¹⁵ 6-{{(1-*трет*-Бутиоксикарбонил)пиперидин-4-ил}окси}-4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолин с этапа 3 (350 мг, 0,70 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (5 мл), и раствор выдерживали в течение 2 часов. Избыток трифторуксусной кислоты упаривали, и остаток два раза азеотропировали с ДХМ. Остаток очищали с помощью хроматографии, элюируя от 0 до 4% (7:1 MeOH / концентрированный водный NH₄OH) в ДХМ. При упаривании соответствующих фракций получали продукт в виде не совсем белого твердого вещества (270 мг, 96%);

²⁰ ¹Н ЯМР: 1,53-1,64 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); Масс-спектр: 403,2; 405,2.

Пример 2

Получение 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{{[1-(N-метилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси} хиназолина}

³⁵ Метилизоцианат (20,4 мкл, 0,33 ммоль) по каплям добавляли к смеси 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолина (120 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После упаривания растворителей в вакууме остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 2% 7 н. метанольный аммиак в дихлорметане), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (100 мг, 72%).

⁴⁰ ¹Н ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,98 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,83 (d, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,38 (br s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Масс-спектр: M⁺ 460.

Пример 3Получение 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{|1-(N-(2-пирролидин-1-илэтил) карбамоил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолина

Смесь

6-{|[1-(N-(2-хлорэтил)карбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолина (204 мг, 0,4 ммоль), пирролидина (0,14 мл, 1,6 ммоль) и йодида калия (134 мг, 0,8 ммоль) в диметилацетамиде (3 мл) нагревали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения и упаривания растворителей в вакууме, остаток распределяли в воде, дихлорметане и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой и соляным раствором, и высушивали над сульфатом магния. После упаривания растворителей в вакууме, остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 3% до 4% 7 н. метанольный аммиак в дихлорметане), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (77 мг, 36%).

¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,78 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (br s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Mass-спектр: M⁺ 543.

6-{|[1-(N-(2-Хлорэтил)карбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолин, используемый в качестве исходного вещества, получали аналогично примеру 2 путем взаимодействия 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолина (160 мг, 0,4 ммоль) и 2-хлорэтилизоцианата (34 мкл, 0,4 ммоль). Выход: 200 мг, 100%. Mass-спектр: M⁺ 508; 510.

Пример 4Получение 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{|1-(морфолин-4-илкарбонил) пиперидин-4-ил]окси}хиназолина

4-Морфолинилкарбонилхлорид (35 мкл, 0,3 ммоль) по каплям добавляли к охлажденной на льду смеси 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолина (120 мг, 0,3 ммоль) и дизопропилэтамина (63 мкл, 0,36 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разводили дихлорметаном, промывали

водой и соляным раствором и высушивали над сульфатом магния. После упаривания растворителей в вакууме, остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 1% - 2% 7 н. метанольный аммиак в дихлорметане), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (100 мг, 64%).

⁵
¹⁰
¹⁵

¹H ЯМР-спектр: (CDCl_3) 1,93 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Масс-спектр: M^+ 516.

Пример 5

4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-[(1-(N- ¹⁵ метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси]хиназолин

2-Хлор-N-метилацетамид (51 мг, 0,47 ммоль) по каплям добавляли к смеси 4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолина (200 мг, 0,47 ммоль), йодида калия (79 мг, 0,47 ммоль) и карбоната калия (79 мг, 0,57 ммоль) в диметилацетамиде (5 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа. После охлаждения и фильтрации твердых веществ, фильтрат очищали на ВЭЖХ-колонке (C18, 5 микрон, диаметр 19 мм, длина 100 мм) системы для препаративной ВЭЖХ-МС, элюируя смесью воды и ацетонитрила, содержащей 2 г/л формиата аммония (градиент), и получали указанное в заглавии соединение (55 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.

³⁰
³⁵
⁴⁰

¹H ЯМР-спектр: (CDCl_3) 1,98 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,87 (d, 3H), 3,06 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,66 (s, 1H); Масс-спектр: M^+ 492.

4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолин, используемый в качестве исходного вещества, получали следующим образом:

3-Хлор-2,4-дифторанилин (1,7 г, 10,1 ммоль) и 5 н. хлористый водород в изопропаноле (2 мл) добавляли к суспензии *трем-бутил 4-[(4-хлор-7-метоксихиназолин-6-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата* (4 г, 10,1 ммоль, международная заявка РСТ WO2003082831, AstraZeneca) в изопропаноле (50 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. После упаривания растворителей остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 5-10% 7 н. метанольный аммиак в дихлорметане), получая 4-(3-хлор-2,4-

дифторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолин (3,63 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

⁵ ¹Н ЯМР-спектр: (CDCl₃ + CD₃CO₂D): 2,15 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,91 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Mass-спектр: MH⁺ 421.

Примеры 6 - 10

¹⁰ Суспензию дигидрохлоридной соли [4-({4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]уксусной кислоты (212 мг, 0,4 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (66 мг, 0,48 ммоль), дизопропилэтиламина (0,14 мл, 0,8 ммоль), подходящего амина (0,48 ммоль) и гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодииимида (92 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 2 часов. Смесь промывали водой, 10 %-ным ¹⁵ водным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом магния. После упаривания растворителей остаток очищали путем ²⁰ хроматографии на силикагеле (элюент: 2-3% 7 н. метанольный аммиак в дихлорметане) и растирали в порошок в ацетонитриле, получая указанное в ²⁵ заглавии соединение.

Пример 6

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{[1-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолин

В качестве амина использовали этиламин.

³⁰ Выход: 47 мг, 24%; ¹Н ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,17 (t, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,33 (s br, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Mass-спектр: MH⁺ 488.

Пример 7

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-(N-[2-(пирролидин-1-ил)этил]карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин

⁴⁰ В качестве амина использовали 1-(2-аминоэтил)пирролидин.

⁴⁵ Выход: 53 мг, 24%; ¹Н ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,80 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,55 (s br 1H), 8,50 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Mass-спектр: MH⁺ 557.

Пример 8**4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{{1-(N-(2-
метоксиэтил)карбамоилметил)пиперидин-4-ил}окси}хиназолин**

5 В качестве амина использовали 2-метоксиэтиламин.

Выход: 57 мг, 28%; ^1H ЯМР-спектр: (CDCl_3) 1,98 (m, 2H), 2,09 (m, 2H),
 10 2,45 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,48 (s, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,49
 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (s br, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,71 (s, 1H);
Масс-спектр: MH^+ 518.

Пример 9**4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{{1-(N-(2-
диметиламиноэтил)карбамоилметил)пиперидин-4-ил}окси}-7-
метоксихиназолин**

20 В качестве амина использовали N,N-диметилэтилендиамин.

Выход 79 мг, 37%; ^1H ЯМР-спектр: (CDCl_3) 1,98 (m, 2H), 2,10 (m, 2H),
 25 2,26 (s, 6H), 2,43 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,48 (s br, 1H),
 4,03 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,51 (s br, 1H), 8,49 (m, 1H),
 8,71 (s, 1H); Масс-спектр: MH^+ 531.

Пример 10**4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-({1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-
оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин**

В качестве амина использовали N-метилпиперазин.

Выход: 64 мг, 30%; ^1H ЯМР-спектр: (CDCl_3) 1,96 (m, 2H), 2,11 (m, 2H),
 35 2,32 (s, 3H), 2,40 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,02 (s, 3H),
 4,47 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,33 (s br, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,70 (s, 1H);
Масс-спектр: MH^+ 543.

Пример 11**4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-({1-[2-(пиперазин-1-ил)-2-
оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин**

45 Использовали методику согласно примерам 6 – 10, за исключением того,
 что в качестве амина применяли 1-*трем*-бутоксикарбонилпиперазин и после
 водной обычной обработки остаток перемешивали в течение 90 минут в смеси
 50 1:1 дихлорметан-трифтормукусная кислота (3 мл) и затем очищали с помощью
 ВЭЖХ.

Выход: (150 мг из 0,56 ммоль шкалы, 51%); ^1H ЯМР-спектр: (CDCl_3) 1,96 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,87 (m, 6H), 3,23 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,41 (s br, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Масс-спектр: MH^+ 529.

Дигидрохлоридную соль [4-($\{4$ - $(3$ -хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]уксусной кислоты, используемую в качестве исходного вещества, получали следующим образом:

трет-Бутил хлорацетат (1,43 мл, 10 ммоль) по каплям добавляли к смеси 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-[$($ пиперидин-4-ил)окси]хиназолина (4,02 г, 10 ммоль), йодида калия (1,66 г, 10 ммоль) и карбоната калия (1,66 г, 12 ммоль) в диметилацетамиде (50 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа. После упаривания растворителей в вакууме остаток растирали в порошок в воде. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: 2% 7 н. метанольный аммиак в дихлорметане), получая *трет*-бутил [4-($\{4$ - $(3$ -хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]ацетат в виде белого твердого вещества (3,0 г, 60%).

ЯМР-спектр: (CDCl_3) 1,48 (s, 9H), 2,01 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Масс-спектр: MH^+ 517.

Суспензию *трет*-бутил [4-($\{4$ - $(3$ -хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]ацетата (3,0 г, 5,8 ммоль) в растворе 4 н. хлористого водорода в диоксане (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворители упаривали в высоком вакууме. Остаток растирали в порошок в простом эфире, фильтровали и промывали простым эфиrom, получая [4-($\{4$ - $(3$ -хлор-2-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]уксусную кислоту в виде дигидрохлоридной соли (3,1 г, 100%). Масс-спектр: MH^+ 461.

Пример 12

4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-($\{1$ -[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]пиперидин-4-ил}окси)хиназолин

Дигидрохлоридную соль [4-($\{4$ - $(3$ -хлор-2,4-дифторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]уксусной кислоты и N-

метилпиперазин превращали в указанное в заглавии соединение (126 мг, 56%), используя методику в соответствии с примерами 6 - 10.

¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,94 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 6H), 2,84 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,36 (s br, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,65 (s, 1H); Масс-спектр: M⁺ 561

Дигидрохлоридную соль [4-(4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси]пиперидин-1-ил]уксусной кислоты, используемую в качестве исходного вещества, получали из 4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолина, используя методику, идентичную описанной в примере 11:

трем-Бутил [4-(*{4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси*)пиперидин-1-ил]ацетат (2,56 г, 67%): Mass-спектр: МН⁺ 535.

[4-(4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил}окси)пиперидин-1-ил]уксусная кислота (дигидрохлоридная соль, 2,45 г, 93%): Mass-спектр: МН⁺ 479.

Пример 13

Фармацевтические композиции

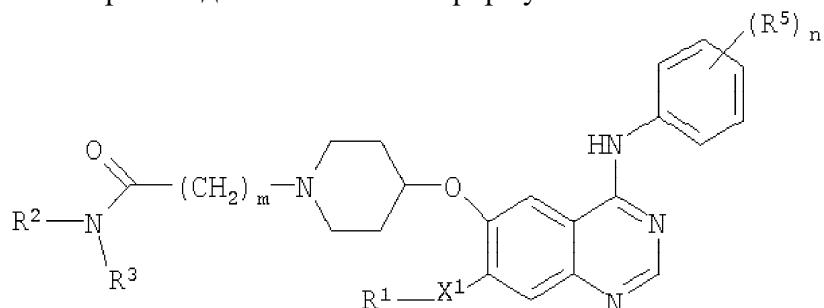
Далее с целью иллюстрации приведены типичные фармацевтические лекарственные формы по изобретению, как раскрыто в настоящей заявке (активный компонент обозначен как “соединение X”), для лечебного или профилактического применения у людей:

(а)	Таблетка I	мг/таблетку
	соединение X.....	100
	лактоза Ph.Eur.....	182,75
	натрийкроскармеллоза.....	12,0
	кукурузный крахмальный клейстер (5% масс./об. клейстер).....	2,25
	стеарат магния.....	3,0

1М раствор гидроксида натрия.....	15,0% об./об.
0,1М соляная кислота (для доведения pH до 7,6)	
полиэтиленгликоль 400,.....	4,5% масс./об.
вода для инъекций до 100%.	

Вышеприведенные препараты могут быть получены с помощью обычных методик, хорошо известных в области фармацевтики. Например, таблетка может быть получена путем совместного смешивания компонентов и прессования смеси в таблетку.

Формула изобретения
1. Производное хиназолина формулы I:



XX

в которой n представляет собой 1, 2 или 3,
каждый R⁵ независимо выбирают из галогена,
X¹ представляет собой O;
R¹ выбирают из водорода и C₁-C₆-алкила,
m представляет собой 0, 1, 2 или 3;
R² представляет собой водород или C₁-C₆-алкил; и
R³ представляет собой C₁-C₆-алкил, который необязательно может быть замещен у атома углерода - C₁-C₆-алкокси, амино, C₁-C₆-алкиламино, ди-C₁-C₆-алкиламино, или насыщенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, серы или NR⁸, где R⁸ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил,
или R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит дополнительные гетероатомы, выбранные из кислорода, S,
SO или S(O)₂ или NR⁸, где R⁸ имеет значения, указанные выше; при условии, что производное хиназолина не представляет собой:

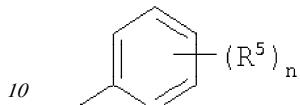
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(диметиламино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [диэтиламино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 5 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(пиперидин-1-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(пирролидин-1-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 10 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(4-метилпiperазин-1-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-этоксихиназолин;
 15 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(этиламино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-
 7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(изопропиламино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 20 [(диметиламино)карбонилметил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(морфолин-4-ил)карбонилметил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(метиламино)карбонилметил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 25 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(диметиламино)карбонилметил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(пирролидин-1-ил)карбонилметил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 30 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(морфолин-4-ил)карбонилметил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метиламино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-
 7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 35 [(2-метоксиэтил)амино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[N-метил-N-
 2-метоксиэтил)амино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 40 [(3-метоксипропил)амино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-
 3-метоксипропил)амино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(морфолин-4-ил)карбонилэтил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин или
 45 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-
 [(морфолин-4-ил)карбонилпропил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолин;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 2. Производное хиназолина по п.1, в котором п представляет собой 2 или 3.
 3. Производное хиназолина по п.1, в котором п представляет собой 2.
 4. Производное хиназолина по п.1, в котором п представляет собой 3.
 50 5. Производное хиназолина по п.1, в котором каждая группа R⁵ выбрана из хлора и
 фтора.

6. Производное хиназолина по любому из пп.1-4, которое содержит группу R⁵, расположенную в орто- (2-) положении на бензольном кольце, к которому она присоединена.

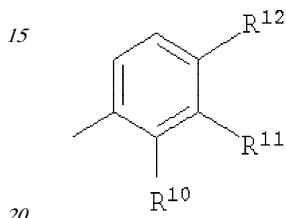
5 7. Производное хиназолина по п.6, в котором группа R⁵, расположенная в орто- (2-) положении, представляет собой фтор.

8. Производное хиназолина по п.1, в котором в формуле I группа подформулы (i):



(i)

представляет собой группу подформулы (ii):



(ii)

в которой (а) один из R¹⁰ или R¹² представляет собой водород, а другой представляет собой галоген, и R¹¹ представляет собой галоген, или (б) R¹⁰ представляет собой галоген, R¹¹ представляет собой галоген, и R¹² выбирают из водорода или галогена, или (в) R¹⁰ представляет собой фтор, R¹¹ представляет собой хлор, а R¹² выбран из водорода или фтора.

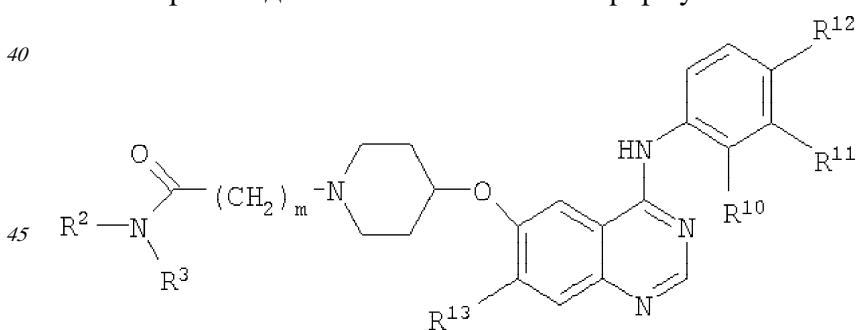
30 9. Производное хиназолина по п.8, в котором один из R¹⁰ или R¹² представляет собой водород, а другой представляет собой фтор, и R¹¹ представляет собой хлор.

10. Производное хиназолина по п.8, в котором R¹⁰ представляет собой фтор, R¹¹ представляет собой хлор, и R¹² представляет собой водород.

35 11. Производное хиназолина по п.8, в котором R¹⁰ представляет собой фтор, R¹¹ представляет собой хлор, и R¹² представляет собой фтор.

12. Производное хиназолина по п.1, в котором R^{1-X¹} представляет собой метокси.

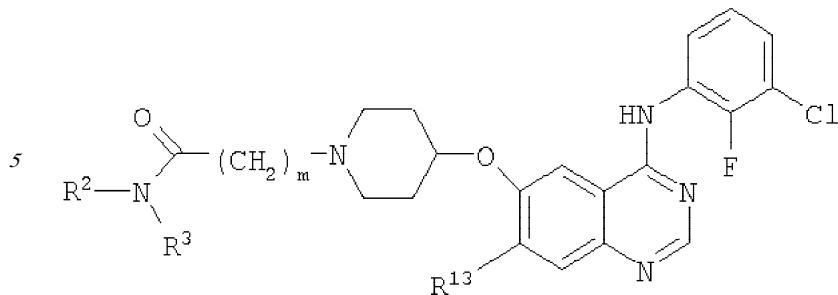
13. Производное хиназолина по п.1 формулы IA:



50 IA

в которой R², R³ и m имеют значения, указанные в п.1, R¹⁰, R¹¹ и R¹² имеют значения, указанные в любом из пп.8-11, и R¹³ обозначает метоксигруппу.

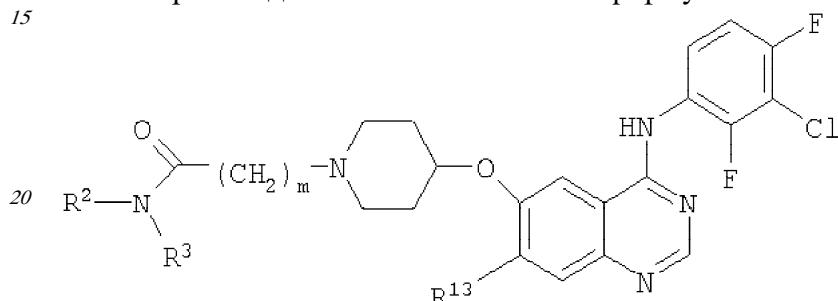
14. Производное хиназолина по п.1 формулы IB:



IB

в которой R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные в п.1, и R^{13} обозначает метоксигруппу.

15 15. Производное хиназолина по п.1 формулы 1C:



IC

25 в которой R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные в п.1, и R^{13} обозначает метоксигруппу.

30 16. Производное хиназолина по любому из пп.1 и 13-15, в котором m представляет собой 0 или 1.

17. Производное хиназолина по любому из пп.1 и 13-15, в котором m представляет собой 1.

35 18. Производное хиназолина по любому из пп.1 и 13-15, в котором R представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил.

19. Производное хиназолина по п.18, в котором R^2 представляет собой водород или метил.

20. Производное хиназолина по п.19, в котором R^2 представляет собой водород.

40 21. Производное хиназолина по любому из пп.1 и 13-15, в котором R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

22. Производное хиназолина по п.21, в котором R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил.

23. Производное хиназолина по п.22, в котором R^3 представляет собой метил.

45 24. Производное хиназолина по п.1, которое выбрано из одного или нескольких следующих соединений:

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-

(N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]-окси}хиназолина;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{[1-

50 (N,N-диметилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолина;

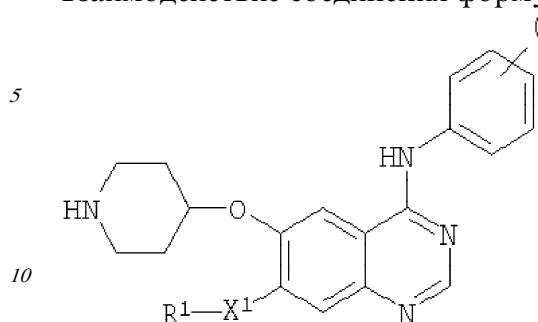
4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-

{[1-(морфолин-4-илкарбонилметил)пиперидин-4-ил]окси}-хиназолина;

4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-

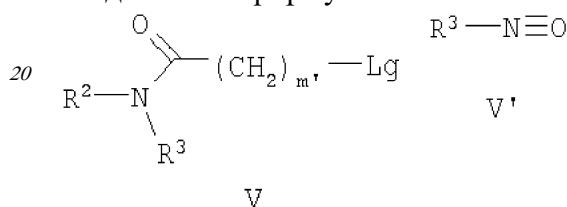
- {[1-(пирролидин-1-илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-
 (N-метилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{[1-(N-
 5 (2-диметиламиноэтил)карбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{[1-(N,N-диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил]окси}-
 7-метоксихиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-
- 10 {[1-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-(N-
 [2-пирролидин-1-илэтил]карбамоил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолина;
 4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-{[1-
 (N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолина;
- 15 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{[1-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-
 7-метоксихиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-N-
 [2-(пирролидин-1-ил)этил]карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-(N-
 20 (2-диметиламиноэтил)карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}-7-метоксихиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-6-{[1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-
 25 2-оксоэтил]пиперидин-4-ил]окси}хиназолина;
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-[2-(пiperазин-1-ил)-
 2-оксоэтил]пиперидин-4-ил]окси}хиназолина; и
 4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-{[1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-
 30 2-оксоэтил]пиперидин-4-ил]окси}хиназолина;
 или его фармацевтически приемлемой соли.
25. Производное хиназолина по п.1, которое представляет собой
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-
 (1N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]-окси}хиназолин или его фармацевтически
 35 приемлемые соли.
26. Производное хиназолина по п.1, которое представляет собой
 4-(3-хлор-2,4-дифторанилино)-7-метокси-6-{[1-
 (N-метилкарбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин или его фармацевтически
 40 приемлемые соли.
27. Производное хиназолина по п.1, которое представляет собой
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-(N-
 [2-(пирролидин-1-ил)этил]карбамоилметил)пиперидин-4-ил]окси}хиназолин или его
 фармацевтически приемлемые соли.
- 45 28. Производное хиназолина по п.1, которое представляет собой
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)-
 2-оксоэтил]пиперидин-4-ил]окси}хиназолин или его фармацевтически приемлемые
 соли.
- 50 29. Производное хиназолина по п.1, которое представляет собой
 4-(3-хлор-2-фторанилино)-7-метокси-6-{[1-[2-(пiperазин-1-ил)-
 2-оксоэтил]пиперидин-4-ил]окси}хиназолин или его фармацевтически приемлемые
 соли.

30. Способ получения производного хиназолина по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы IV:



IV

15 в которой R^1 , X^1 , R^5 и n имеют значения, указанные для формулы I, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с соединением формулы V или V' :

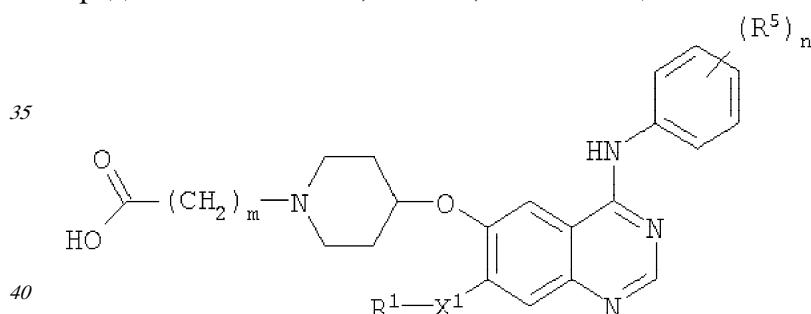


25 где R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше, и m' представляет собой 0, 1, 2 или 3, при условии, что он не равен 0, если R^2 представляет собой водород, и Lg представляет собой вытесняемую группу;

и последующее удаление любой имеющейся защитной группы.

31. Способ по п.30, в котором Lg представляет собой галоген.

30 32. Способ получения производного хиназолина формулы I по п.1, в котором m представляет собой 1, 2 или 3, включающий сочетание соединения формулы X:



X

45 в которой m представляет собой 1, 2 или 3, и R^1 , X^1 , R^5 и n имеют значения, указанные выше в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с первичным или вторичным амином формулы R^2-NHR^3 ,

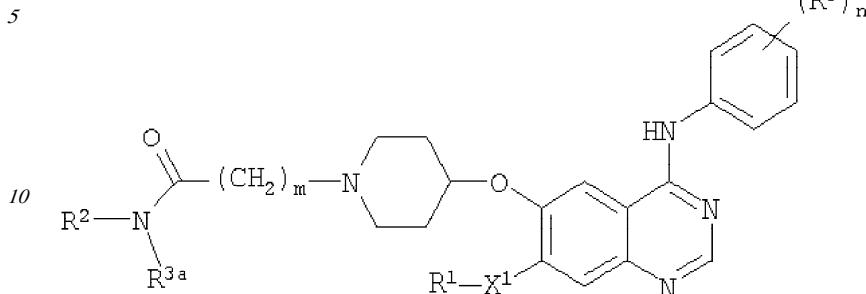
50 где R^2 и R^3 имеют значения, указанные в п.1;

и последующее удаление любой имеющейся защитной группы.

33. Способ получения производного хиназолина формулы I по п.1, в котором R^3 представляет собой C_2-C_6 -алкил, замещенный у атома углерода амино,

C_1-C_6 -алкиламино, ди- C_1-C_6 -алкиламино, или насыщенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит NR^8 , где R^8 имеет значения, указанные в п.1, включающий взаимодействие соединения формулы XX:

5



15

XX

в которой R^{3a} представляет собой $Lg-C_2-C_6$ -алкил, где Lg представляет собой вытесняемую группу, и где R^1 , R^2 , X^1 , R^5 , m и n имеют любое из значений, указанных выше, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с аммиаком или с подходящим первичным или вторичным амином, и последующее удаление любой имеющейся защитной группы.

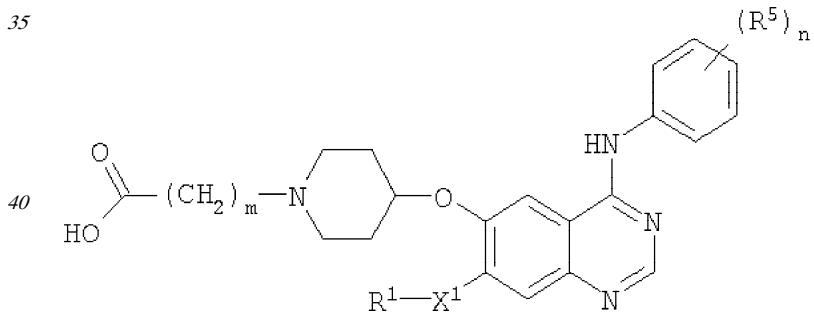
34. Фармацевтическая композиция, предназначенная для получения антипролиферативного действия, которая содержит производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из пп.1-29, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

35. Производное хиназолина формулы I, как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, обладающее антипролиферативной активностью.

36. Применение производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп.1-29, при приготовлении лекарственного средства, используемого для получения антипролиферативного действия.

37. Промежуточные соединения формулы X или XX, или их соль

35

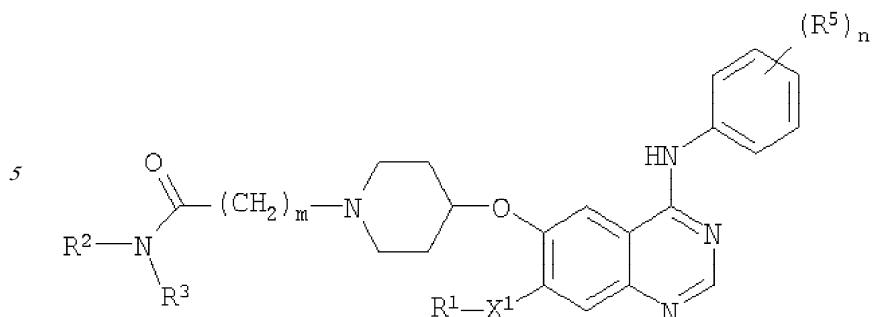


45

X

или

50



XX

где m представляет собой 1, 2 или 3, R^{3a} представляет собой $Lg\text{-}C_2\text{-}C_6$ алкил, где Lg
15 обозначает вытесняемую группу, выбранную из галогена, алкансульфонилокси- и
арилсульфонилоксигрупп, а R^1 , R^2 , X^1 , R^5 и n имеют значения, указанные в п.1.

38. Способ обеспечения антипролиферативного действия, включающий введение производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп.1-29.

20 39. Применение производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп.1-29, при приготовлении лекарственного средства, используемого для лечения злокачественного образования.

25 40. Применение производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп.1-29, при приготовлении лекарственного средства, используемого для лечения опухоли.

30

35

40

45

50