



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81915 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 35/00

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗОІМІДАЗОЛУ ЯК АНТИПРОЛІФЕРАТИВНІ АГЕНТИ

1

2

(21) а200501769

(22) 14.08.2003

(24) 25.02.2008

(86) РСТ/ВВ2003/003634, 14.08.2003

(31) 60/406,524

(32) 28.08.2002

(33) US

(31) 60/417,047

(32) 08.10.2002

(33) US

(72) КАТ ДЖОН ЧАРЛЬЗ, ЛІССІКАТОС ДЖОЗЕФ
ПІТЕР, ВАНГ ХУІФЕН ФАЙЕ

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК.

(56) WO 01/40217 A1

(57)

1. Сполука, вибрана з групи, яка включає:

(±)-1-{2-[5-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-
бензоімідазол-1-іл]хінолін-8-іл}піперидин-4-іламін;

(+)-1-{2-[5-(тетрагідрофуран-3-
ілокси)бензоімідазол-1-іл]хінолін-8-іл}піперидин-4-
іламін;

(-)-1-{2-[5-(тетрагідрофуран-3-
ілокси)бензоімідазол-1-іл]хінолін-8-іл}піперидин-4-
іламін;

1-{2-[5-(3-метилоксетан-3-
ілметокси)бензоімідазол-1-іл]хінолін-8-
іл}піперидин-4-іламін;

1-{2-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензоімідазол-1-
іл]хінолін-8-іл}піперидин-4-іламін і фармацевтично
прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати
вищезазначених сполук.

2. Сполука за пунктом 1, де згадану
сполукою є:

(±)-1-{2-[5-(тетрагідрофуран-3-
ілокси)бензоімідазол-1-іл]хінолін-8-іл}піперидин-4-
іламін, або її фармацевтично прийнятна сіль,
пролікарська форма, гідрат або сольват.

3. Сполука за пунктом 1, де згадану
сполукою є:

(+)-1-{2-[5-(тетрагідрофуран-3-
ілокси)бензоімідазол-1-іл]хінолін-8-іл}піперидин-4-

іламін, або її фармацевтично прийнятна сіль,
пролікарська форма, гідрат або сольват.

4. Сполука за пунктом 1, де згадану
сполукою є:

(-)-1-{2-[5-(тетрагідрофуран-3-
ілокси)бензоімідазол-1-іл]хінолін-8-іл}піперидин-4-
іламін, або її фармацевтично прийнятна сіль,
пролікарська форма, гідрат або сольват.

5. Сполука за пунктом 1, де згадану
сполукою є:

1-{2-[5-(3-метилоксетан-3-
ілметокси)бензоімідазол-1-іл]хінолін-8-
іл}піперидин-4-іламін, або її фармацевтично
прийнятна сіль, пролікарська форма, гідрат або
сольват.

6. Сполука за пунктом 1, де згадану
сполукою є:

1-{2-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензоімідазол-1-
іл]хінолін-8-іл}піперидин-4-іламін, або її
фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська
форма, гідрат або сольват.

7. Сполука за будь-яким з попередніх
пунктів 1-6, де згадану сіллю є
бензолсульфонатна сіль.

8. Фармацевтична композиція, що містить
сполуку, як визначено в будь-якому з пунктів 1-7,
або її фармацевтично прийнятну сіль,
пролікарську форму, гідрат або
сольват і фармацевтично прийнятний носій, де
сполука або її фармацевтично прийнятна сіль,
пролікарська форма, гідрат або сольват присутні в
кількості, ефективній для лікування аномального
росту клітини.

9. Спосіб лікування аномального росту
клітини у ссавця, який включає введення
згаданому ссавцю сполуки, як визначено в будь-
якому з пунктів 1-7, або її фармацевтично
прийнятної солі, пролікарської форми, гідрату або

(13) C2

(11) 81915

(19) UA

сольвату в кількості, ефективній для лікування анормального росту клітини.

10. Спосіб лікування гіперпроліферативного розладу у ссавця, який включає введення згаданому ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки, як визначено в будь-якому з пунктів 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі, пролікарської

форми, гідрату або сольвату, у комбінації з протипухлинним агентом, вибраним з групи, яка включає інгібітори мітозу, алкілюючі агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомери, модифікатори біологічної відповіді, антигормони, інгібітори ангиогенезу і антиандрогени.

Даний винахід стосується нових похідних бензімідазолу, придатних для лікування патологічного росту клітин, такого як рак, у ссавців. Даний винахід також стосується способу застосування таких сполук при лікуванні патологічного росту клітин у ссавців, особливо у людей, а також фармацевтичних сполук, які містять такі сполуки.

Відомо, що клітини можуть стати раковими внаслідок трансформації частини їх ДНК в онкоген (тобто ген, який при його активації викликає утворення злоякісних пухлинних клітин). Багато онкогенів кодує білки, які є абераційними тирозинкіназами, здатними викликати таку трансформацію клітин. Альтернативно, надмірна експресія нормальної протоонкогенної тирозинкінази може також викликати проліферативні розлади, які інколи обумовлюють виникнення злоякісного фенотипу.

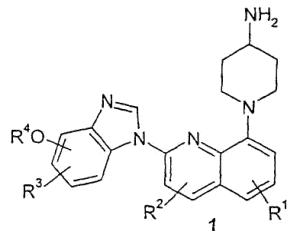
Рецепторні тирозинкінази є ферментами, які пронизують клітинну мембрану і мають зовнішньоклітинний домен, що зв'язує фактори росту, такі як епідермальний фактор росту, трансмембранний домен, а також внутрішньоклітинний домен, які виступає у функції кінази, що фосфорилує окремі тирозинові залишки у білках і, таким чином, впливає на проліферацію клітин. Іншими рецепторними тирозинкіназами є c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr і VEGFR. Відомо, що такі кінази часто абераційно експресуються при звичайних ракових станах у людей, таких як рак грудей, гастроінтестинальний рак, такий як рак товстої кишки, прямої кишки або рак шлунку, лейкої, а також рак яєчників, бронхів або підшлункової залози. Також знайдено підтвердження тому, що рецептор епідермального фактора росту (EGFR), який має активність тирозинкінази, мутує та/або надмірно експресується при багатьох ракових захворюваннях у людей, таких як пухлини мозку, легень, сквамозних клітин, міхура, шлунку, грудей, голови та шиї, стравоходу, гінекологічних пухлинах та щитовидної залози.

Відповідно, було визнано, що інгібітори рецепторних тирозинкіназ є корисними у якості селективних інгібіторів росту клітин пухлин у ссавців. Наприклад, ербстатин, інгібітор тирозинкінази, у атимічних голих мишей селективно пригнічує ріст карциноми молочної залози людини, при якій експресується тирозинкіназний рецептор епідермального фактору росту (EGFR), але не впливає на ріст

інших карцином, при яких не експресується рецептор EGF. Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом, які є селективними інгібіторами деяких рецепторних тирозинкіназ, зокрема PDGFr, є корисними при лікуванні патологічного росту клітин, зокрема раку, у ссавців.

Багато інших сполук, таких як похідні стирилу, також були представлені як такі, що здатні інгібувати тирозинкіназу. Нещодавно, у [п'ятих публікаціях Європейських патентів, а саме EP 0566226 A1 (опублікованому 20 жовтня 1993), EP 0602851 A1 (опублікованому 22 червня 1994), EP 0635507 A1 (опублікованому 25 січня 1995), EP 0635498 A1 (опублікованому 25 січня 1995) і EP 0520722 A1 (опублікованому 30 грудня 1992)] були описані певні біциклічні похідні, зокрема похідні хіназоліну, які мають протиракові властивості, які обумовлені здатністю інгібувати тирозинкіназу. Також [патентна заявка WO 92/20642 (опублікована 26 листопада 1992)] стосується деяких біс-моно і дициклічних арильних і гетероарильних сполук у якості інгібіторів тирозинкінази, корисних при інгібуванні патологічної клітинної проліферації. Світові [патентні заявки WO96/16960 (опублікована 6 червня 1996), WO 96/09294 (опублікована 6 березня 1996), WO 97/30034 (опублікована 21 серпня 1997), WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998) і WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998)] також стосуються заміщених біциклічних гетероароматичних похідних у якості інгібіторів тирозинкінази, які є корисними у тих же цілях. Також [див. WO 99/16755, J. Med. Chem. 1998, 41, 5457-5465 і J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382].

Даний винахід стосується сполуки формули 1



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, гідрату або сольвату, де кожний R¹, R², і R³, незалежно, вибраний з H, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₆ циклоалкілу, галогену, ціано, CF₃, дифторметокси, трифторметокси, OC₁-C₆ алкілу, OC₃-C₆ циклоалкілу і NR⁷R⁸,

У більш переважному втіленні винахід стосується сполук формули 1, де R^4 є $-(CH_2)_m$ (5-членний гетероцикл), в якому $m \in 1$ і в якому

Винахід також стосується сполук формули 1, де $R^4 \in -(CH_2)_m$ (4-6-членний гетероцикл), в якому $m \in 1$, в якому зазначена 4-6-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1 R^7 замісником у будь-якому положенні і, необов'язково, заміщена 1 R^9 замісником у будь-якому положенні не сусідньому до або безпосередньо приєднаному до гетероатому.

У переважному втіленні винахід стосується сполуки формули 1, де R^4 є $-(CH_2)_m$ (6-членний гетероцикл), в якому m є 1 і в якому зазначена 6-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1 R^7 замісником у будь-якому положенні і, необов'язково, заміщена 1 R^9 замісником у будь-якому положенні не сусідньому до або безпосередньо приєднаному до гетероатому.

У більш переважному втіленні винахід стосується сполук формули 1, де R^4 є $-(CH_2)_m$ (5-членний гетероцикл), в якому m є 1, в якому зазначена 5-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1 R^7 замісником у будь-якому положенні і, необов'язково, заміщена 1 R^9 замісником у будь-якому положенні не сусідньому до або безпосередньо приєднаному до гетероатому.

У найбільш переважному втіленні винахід стосується сполук формули 1, де R^4 є $-(CH_2)_m$ (4-членний гетероцикл), в якому m є 1, в якому зазначена 4-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1 R^7 замісником у будь-якому положенні і, необов'язково, заміщена 1 R^9 замісником у будь-якому положенні не сусідньому до або безпосередньо приєднаному до гетероатому.

У переважному втіленні даний винахід стосується сполук формули 1, де зазначений 4-10-членний гетероцикл вибраний з групи, яка включає піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфоліно і оксетаніл.

В одному втіленні даний винахід стосується сполук формули 1, в яких R^1 вибраний з групи, яка включає H, C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, галоген і ціано.

В одному втіленні даного винаходу стосується сполук формули 1, в яких R^1 група є C_1-C_6 алкілом, вибраним з метилу, бутилу, етилу, пропілу і пентилу.

В іншому втіленні даного винаходу C_1-C_6 алкіл вибраний з метилу, бутилу, етилу і пропілу.

У переважному втіленні R^1 група є C_1-C_6 алкілом, вибраним з метилу, бутилу і етилу. У більш переважному втіленні R^1 групою є метил.

В іншому втіленні даного винаходу кожний R^5 і R^6 сполуки формули 1 незалежно вибраний з метилу, етилу, пропілу і бутилу.

У переважному втіленні кожний R^5 і R^6 , незалежно, вибраний з метилу і етилу. У більш переважному втіленні кожний R^5 і R^6 є метилом.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (4-8-членний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 3 і в якому зазначена 4-8-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^1 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (4-6-членний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 3 і де зазначена 4-10-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^1 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (6-членний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 3 і в якому зазначена 6-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^1 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (5-членний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 2 і в якому зазначена 5-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^1 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (4-членний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 2 і в якому зазначена 4-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^1 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу гетероциклічна група R^4 містить від одного до чотирьох гетероатомів, кожний вибраний з O, S і N, за умови, що 4-10-членне гетероциклічне кільце не містить два сусідніх атоми O або S.

В іншому окремому втіленні даного винаходу гетероциклічна група R^4 містить від одного до чотирьох атомів O за умови, що кільце не містить два сусідніх атоми O.

В іншому окремому втіленні даного винаходу гетероциклічна група R^4 містить від одного до чотирьох атомів O за умови, що кільце не містить два сусідніх атоми O.

В іншому окремому втіленні даного винаходу гетероциклічна група R^4 містить один атом O.

В іншому окремому втіленні даного винаходу гетероциклічна група R^4 містить від одного до чотирьох атомів N.

В іншому окремому втіленні даного винаходу гетероциклічна група R^4 містить від одного до двох атомів N.

В іншому окремому втіленні даного винаходу гетероциклічна група R^4 містить один атом N.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (4-10-членний неароматичний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 1 і де зазначена 4-10-членна гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^7 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (4-8-членний неароматичний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 1 і в якому зазначена 4-8-членна неароматична гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^7 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (4-6-членний неароматичний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 1 і в якому зазначена 4-6-членна неароматична гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^7 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (6-членний неароматичний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 1 і в якому зазначена 6-членна неароматична гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^7 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CR^5R^6)_m$ (5-членний неароматичний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 1 і в якому зазначена 5-членна неароматична гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R^7 замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу R^4 є $-(CP^5P^6)_m$ (4-членний неароматичний гетероцикл), де m є цілим числом у проміжку від 0 до 1 і в якому зазначена 4-членна неароматична

гетероциклічна група, необов'язково, заміщена 1-3 R⁷ замісниками.

В іншому окремому втіленні даного винаходу зазначений 4-10-членний гетероцикл вибраний з групи, яка включає азетидиніл, тiazоліл, хінолініл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротисніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, гомопіперазиніл, оксетаніл, гомопіперидиніл, індолініл, діоксаніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл і 2Н-індоліл.

В іншому окремому втіленні даного винаходу 4-10-членний гетероцикл вибраний з групи, яка включає піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, тріазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піролід, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуropіридиніл.

В іншому окремому втіленні даного винаходу зазначений 4-10-членний гетероцикл вибраний з групи, яка включає піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, гомопіперидиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл, 3Н-індоліл і хінолізиніл.

В іншому окремому втіленні даного винаходу зазначений 4-10-членний гетероцикл вибраний з групи, яка включає піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфоліно і оксетаніл.

В іншому окремому втіленні даного винаходу зазначений 4-10-членний гетероцикл вибраний з групи, яка включає тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфоліно і оксетаніл.

В іншому окремому втіленні даного винаходу зазначений 4-10-членний гетероцикл вибраний з групи, яка включає тетрагідрофураніл, морфоліно, оксетаніл і 4Н-піраніл.

Переважаючими сполуками є вибрані з групи, яка включає:

1-{2-[5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін;
(±)-1-{2-[5-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін;
1-{2-[5-(3-метил-оксетан-3-ілметокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін;
1-{2-[5-(ізобутоксид-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламін};
1-{2-[5-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін;
і фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати вищезазначених сполук.

В одному переважному втіленні сполука вибрана з групи, яка включає:

1-{2-[5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін;
(+)-1-{2-[5-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін;
(-)-1-{2-[5-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін;
і фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати вищезазначених сполук.

В іншому переважному втіленні сполука вибрана з групи, яка включає 1-{2-[5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін; і фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати вищезазначеної сполуки.

В іншому переважному втіленні сполука вибрана з групи, що включає 1-{2-[5-(3-метил-оксетан-3-ілметокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін; і фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати вищезазначеної сполуки.

В іншому переважному втіленні сполука вибрана з групи, яка включає 1-{2-[5-(ізобутоксид-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламін; і фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати вищезазначеної сполуки.

В іншому переважному втіленні сполука вибрана з групи, яка включає 1-{2-[5-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл}-піперидин-4-іламін; і фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати вищезазначеної сполуки.

В одному переважному втіленні сполука згідно з даним винаходом є бензолсульфонатною сіллю будь-якої з вищезазначених сполук.

Винахід також стосується способу лікування патологічного росту клітин у ссавців, який включає введення ссавцю кількості сполуки формули 1, ефективною для лікування патологічного росту клітин.

В одному переважному втіленні даного винаходу патологічним ростом клітини є рак.

В одному втіленні даного винаходу рак вибраний з раку легенів, раку кісток, раку підшлункової залози, раку шлунку, шкіри, раку голови або шиї, шкірної або внутрішньоочної меланоми, раку матки, раку яєчників, гінекологічного раку, раку прямої кишки, раку анальної зони, раку шлунку, раку товстої кишки, раку грудей, раку матки, карциноми фаллопіїєвих труб, карциноми ендометрію, цервікальної карциноми, карциноми піхви, карциноми вульви, хвороби Ходжкінса, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку ендокринних залоз, раку щитовидних залоз, раку парашитовидних залоз, раку надниркових залоз, саркоми м'яких тканин, раку уретри, раку пенісу, сквамозних клітин, раку простати, хронічної або гострої лейкемії, лімфоцитної лімфоми, раку міхура, раку нирок або сечоводу, пієрнефроїдного раку, карциноми ниркової миски, неоплазм центральної нервової системи (ЦНС), первинних лімфом ЦНС, пухлини спинальних аксонів, мозку, аденоми гіпофізу, або комбінації одного або більшої кількості вище перерахованих ракових станів.

У переважному втіленні даного винаходу рак вибраний з групи, яка включає рак мозку,

сквамозних клітин, пухиря, шлунку, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, стравоходу, простати, прямої кишки, легень, нирок, яєчника, гінекологічного раку і раку щитовидної залози.

У переважному втіленні даного винаходу рак вибраний з групи, яка включає рак простати, грудей, легень, товстої кишки і яєчників.

В іншому переважному втіленні даного винаходу рак вибраний з групи, яка включає рак простати, грудей і легень.

У більш переважному втіленні рак грудей є метастатичним раком грудей. У більш переважному втіленні рак легень є недрібноклітинним раком легень. В іншому втіленні даного винаходу патологічний ріст клітин не є раковим.

В одному втіленні даного винаходу нераковий патологічний ріст клітин є аденокарциномою простати або шкіри.

Винахід також стосується способу лікування васкулогенезису, рестенозу, атеросклерозу або ангіогенезису у ссавців, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів сполуки формули 1, яка є ефективною при лікуванні васкулогенезису, рестенозу, атеросклерозу або ангіогенезису.

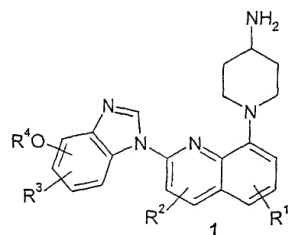
В одному переважному втіленні даний винахід стосується способу лікування захворювання, асоційованого з васкулогенезисом або ангіогенезисом.

В одному втіленні даний винахід стосується способу лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів у комбінації з протипухлинним агентом, вибраним з групи, яка включає інгібітори мітозу, алкілюючі агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антигормони, інгібітори ангіогенезису і антиандрогени.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування патологічного росту клітин у ссавців, яка містить кількість сполуки формули 1, ефективною для лікування патологічного росту клітин і фармацевтично прийнятний носій.

В одному втіленні даного винаходу фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули 1, застосовується для лікування патологічного росту клітин, такого як рак.

Винахід також стосується способу одержання сполуки формули 1



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, гідрату або сольвату, де кожний R^1 , R^2 , і R^3 , незалежно, вибраний з H, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_6 циклоалкілу, галогену, ціано, CF_3 , дифторметокси, трифторметокси, OC_1-C_6 алкілу, OC_3-C_6 циклоалкілу і NR^7R^8 ;

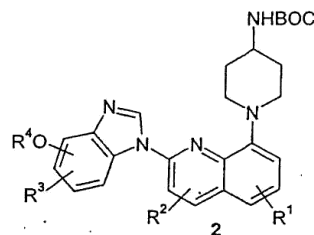
де R^4 є $-(CR^5R^6)_nH$, або $-(CR^5R^6)_m(4-10\text{-членний гетероцикл})$, де n є цілим числом у проміжку від 1 до 5, де m є цілим числом у проміжку від 0 до 5, де зазначений 4-10-членний гетероцикл, якщо є ароматичним, необов'язково заміщений 1-3 R^1 замісниками, і де зазначений 4-10-членний гетероцикл, якщо є неароматичним, необов'язково заміщений 1-3 R^7 замісниками у будь-якому положенні і, необов'язково, заміщений 1-3 R^9 замісниками у будь-якому положенні не сусідньому до або безпосередньо приєднаному до гетероатому;

де кожний R^5 і R^6 , незалежно, вибраний з H або C_1-C_6 алкілу;

де кожний R^7 і R^8 , незалежно, вибраний з H, C_1-C_6 алкілу і C_3-C_6 циклоалкілу; і

де кожний R^9 , незалежно, вибраний з галогену, ціано, CF_3 , дифторметокси, трифторметокси, OC_1-C_6 алкілу, OC_3-C_6 циклоалкілу і NR^7R^8 ,

який включає обробку сполуки формули 2



кислотою з одержанням сполуки формули 1.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів, і фармацевтично прийнятний носій. В одному втіленні, зазначена фармацевтична композиція призначена для лікування раку, такого як рак мозку, легень, сквамозних клітин, пухиря, шлунку, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, нирок, яєчників, простати, прямої кишки, стравоходу, яєчка, гінекологічного раку або раку щитовидної залози. В іншому втіленні, зазначена фармацевтична композиція призначена для лікування неракового гіперпроліферативного розладу, такого як аденокарцинома шкіри (наприклад псоріаз), рестеноз, або захворювань простати, таких як, наприклад доброякісна гіпертрофія простати (ДГП).

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування панкреатиту або захворювань нирок (включаючи проліферативний гломерулонефрит і захворювання нирок, обумовлені діабетом) у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів, і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для запобігання імплантації бластоцитів у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів, і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування захворювання, пов'язаного з васкулогенезисом, рестенозом, атеросклерозом або ангіогенезисом у ссавців, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів, і фармацевтично прийнятний носій. В одному втіленні, така фармацевтична композиція призначена для лікування захворювання вибраного з групи, яка включає пухлинний ангіогенезис, хронічні запальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, атеросклероз, захворювання шкіри, такі як псоріаз, екзема і склеродерма, діабет, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношених, вікову дегенерацію сітківки, гемангіому, гліому, меланому, саркому Капоші і рак яєчників, грудей, легень, підшлункової залози, простати, товстої кишки, епідермоїдний рак.

Винахід також стосується способу лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів. В одному втіленні, такий спосіб стосується лікування раку, такого як рак мозку, сквамозних клітин, пухиря, шлунку, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, стравоходу, простати, прямої кишки, легень, нирок, яєчників, яєчка, гінекологічного раку або раку щитовидної залози. В іншому втіленні, такий спосіб стосується лікування неракового гіперпроліферативного розладу, такого як аденокарцинома шкіри (наприклад псоріаз), рестеноз або захворювання простати такого як, наприклад, доброякісна гіпертрофія простати (ДГП).

Винахід також стосується способу лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю протипухлинного агента, вибраного з групи, яка включає інгібітори мітозу, алкілюючі агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антигормони, інгібітори ангіогенезису і антиандрогени.

Винахід також стосується способу лікування панкреатиту або ниркових захворювань у ссавців, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів.

Винахід також стосується способу запобігання імплантації бластоцитів у ссавців, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її

фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів.

Винахід також стосується способу лікування захворювань, пов'язаних з васкулогенезисом або ангіогенезисом, у ссавців, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідратів. В одному втіленні, такий спосіб призначений для лікування захворювання вибраного з групи, яка включає пухлинний ангіогенез, хронічні запальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, атеросклероз, захворювання шкіри, такі як псоріаз, екзема і склеродерма, діабет, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношених, вікову дегенерацію сітківки, гемангіому, гліому, меланому, саркому Капоші і рак яєчників, грудей, легень, підшлункової залози, простати, товстої кишки, і епідермоїдний рак.

Пацієнти, які підлягають лікуванню сполуками формули 1 і фармацевтично прийнятними солями, проліками і гідратами сполук відповідно до способу згідно з даним винаходом, є такими, яким поставлено такий діагноз як, наприклад, псоріаз, рестеноз, атеросклероз, ДГП, рак легень, рак кісток, CMML, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови і шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, яєчка, гінекологічні пухлини (наприклад, саркома матки, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки матки, карцинома піхви або карцинома вульви), хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи (наприклад, рак щитовидної, паращитовидної або надниркової залози), саркоми м'яких тканин, рак утретри, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, солідні пухлини у дітей, лімфоцитні лімфоми, рак пухиря, рак нирок або сечоводу (наприклад, карцинома нирки, карцинома ниркових мисок), або неоплазми центральної нервової системи (наприклад, первинна лімфома ЦНС, пухлини спинальних аксонів, гліоми стовбура мозку або аденоми гіпофізу).

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для інгібування патологічного росту клітин у ссавців, яка містить сполуку формули 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки, у комбінації з хіміотерапевтичним агентом, причому кількості сполуки, солі, сольвату або проліків, а також хіміотерапевтичного агента у поєднанні є достатніми для інгібування патологічного росту клітин. Багато хіміотерапевтичних агентів є відомими у цій галузі. В одному втіленні, хіміотерапевтичний агент вибраний з групи, яка включає інгібітори мітозу, алкілюючі агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антигормони, наприклад антиандрогени.

Цей винахід також стосується способу інгібування патологічного росту клітин у ссавців або лікування гіперпроліферативного розладу,

який включає введення ссавцю такої кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або проліків, у комбінації з радіаційною терапією, яка, у комбінації з радіаційною терапією, є ефективною для інгібування патологічного росту клітин або лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців. Методи проведення радіаційної терапії є відомими у цій галузі, і вони можуть використовуватись у описаній тут комбінованій терапії. Доцільність призначення сполуки згідно з даним винаходом при проведенні комбінованої терапії може визначати ґрунтуючись на наведеному нижче.

Вважають, що сполуки формули 1 можуть робити патологічні клітини більш чутливими до впливу радіаційного опромінення, яке здійснюють для їх знищення і/або інгібування росту таких клітин. Відповідно, даний винахід також стосується способу підвищення чутливості патологічних клітин у ссавців до впливу радіаційного опромінення, який включає введення ссавцю такої кількості формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, яка є ефективною для підвищення чутливості патологічних клітин до впливу радіаційного опромінення. Кількість сполуки, солі або сольвату у такому способі можна визначити за допомогою описаних тут методів визначення ефективної кількості таких сполук.

Цей винахід також стосується способу і фармацевтичної композиції для інгібування патологічного росту клітин у ссавців, яка містить певну кількість сполуки формули 1, її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або проліків, або її міченої ізотопом похідної, і певну кількість однієї або більше речовин, вибраних з антианпогенезних агентів, інгібіторів сигнальної трансдукції і антипроліферативних агентів.

Антианпогенезні агенти, такі як інгібітори MMP-2 (матрична металопротеїназа 2), інгібітори MMP-9 (матрична металопротеїназа 9) і інгібітори COX-II (циклооксигеназа II), можуть використовуватись у поєднанні із сполукою формули 1 і фармацевтичними композиціями, які описані тут. Прикладами корисних інгібіторів COX-II є CELEBREX™ (алекоксиб), вальдекоксиб і рофекоксиб. Приклади придатних інгібіторів матричної металопротеїнази описані у [патентній публікації WO 96/33172 (опублікованій 24 жовтня 1996), WO 96/27583 (опублікованій 7 березня, 1996), Європейській патентній заявці №97304971.1 (поданій 8 липня 1997), Європейській патентній заявці №99308617.2 (поданій 29 жовтня 1999), WO 98/07697 (опублікованій 26 лютого 1998), WO 98/03516 (опублікованій 29 січня 1998), WO 98/34918 (опублікованій 13 серпня 1998), WO 98/34915 (опублікованій 13 серпня 1998), WO 98/33768 (опублікованій 6 серпня 1998), WO 98/30566 (опублікованій 16 липня 1998), публікації Європейського патенту 606,046 (опублікованого 13 липня 1994), публікації Європейського патенту 931,788 (опублікованого 28 липня 1999), заявці WO 90/05719 (опублікованій 31 травня 1990), WO 99/52910 (опублікованій 21 жовтня 1999), WO 99/52889 (опублікованій 21 жовтня 1999), WO

99/29667 (опублікованій 17 червня 1999), Міжнародній заявці РСТ № РСТ/IB98/01113 (поданій 21 липня 1998), Європейській патентній заявці №99302232.1 (поданій 25 березня 1999), патентній заявці Великобританії №9912961 1 (поданій 3 червня 1999), попередній заявці США №60/148,464 (поданій 12 серпня 1999), патенті США 5,863,949 (виданому 26 січня 1999), патенті США 5,861,510 (виданому 19 січня 1999) і публікації Європейського патенту №780,386 (опублікованого 25 червня 1997)], які повністю включені у якість посилань до цього опису. Переважними інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є ті, які не інгібують або майже не інгібують MMP-1. Більш переважно, це є інгібітори, які селективно інгібують MMP-2 і/або MMP-9 відносно інших матричних металопротеїназ (тобто MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13).

Окремими прикладами корисних згідно з даним винаходом інгібіторів MMP є AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, а також сполуки, наведені у цьому переліку:

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклопентил)-аміно]-пропіонова кислота;

гідроксамід 3-екзо-3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксамід (2R, 3R) 1-[4-(2-хлор-4-фтор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти;

гідроксамід 4-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклобутил)-аміно]-пропіонова кислота;

гідроксамід 4-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти;

гідроксамід (R) 3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-3-карбонової кислоти;

гідроксамід (2R, 3R) 1-[4-(4-фтор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метил-етил)-аміно]-пропіонова кислота;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамот-тетрагідро-піран-4-іл)-аміно]-пропіонова кислота;

гідроксамід 3-екзо-3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксамід 3-ендо-3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти; і

гідроксамід (R) 3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-фуран-3-карбонової кислоти;

і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вказаних сполук.

У даному винаході також можуть використовуватись інші ангіогенезні агенти,

включаючи інші інгібітори COX-II і інші інгібітори MMP.

Сполуки формули 1 також можуть використовуватись разом із інгібіторами сигнальної трансдукції, такими як агенти, які можуть інгібувати відповіді EGFR (рецептор епідермального фактора росту), такими як антитіла EGFR, антитіла EGF, а також молекули, які є інгібіторами EGFR; інгібітори VEGF (васкулярно-ендотеліальний фактор росту), такі як рецептори VEGF і молекули, які можуть інгібувати VEGF; а також інгібітори рецептора erbB2, такі як органічні молекули або антитіла, які зв'язуються із рецептором erbB2, наприклад, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc., Південний Сан-Франциско, Каліфорнія, США).

Інгібітори EGFR описані у, наприклад, [публікації WO 95/19970 (опублікованій 27 липня 1995), WO 98/14451 (опублікованій 9 квітня 1998), WO 98/02434 (опублікованій 22 січня 1998), і патенті США 5,747,498 (виданому 5 травня 1998)], і такі сполуки можуть використовуватись як описано у цьому винаході. EGFR-інгібіруючими агентами є, але не обмежуються цим, моноклональні антитіла C225, анти-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated, м. Нью-Йорк, Нью-Йорк, США), і ABX-EGF (Abgenix антитіло), сполуки ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc., Аннандейл, Нью-Джерсі, США), і OLX-103 (Merck & Co., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі, США), VRCTC-310 (Ventech Research) і плавлячий токсин EGF (Seragen Inc., Хопкінгтон, Масачусет). Ці і інші EGFR-інгібуючі агенти можуть використовуватись у цьому винаході.

Інгібітори VEGF, наприклад SU-5416 і SU-6668 (Sugen Inc., Південне Сан-Франциско, Каліфорнія, США) можна об'єднувати із сполукою згідно з даним винаходом. Інгібітори VEGF описані, наприклад, в [заявці WO 99/24440 (опублікованій 20 травня 1999), міжнародній заявці РСТ РСТ/В99/00797 (поданій 3 травня 1999), в заявці WO 95/21613 (опублікованій 17 серпня 1995), WO 99/61422 (опублікованій 2 грудня 1999), патенті США 5,834,504 (виданому 10 листопада 1998), заявці WO 98/50356 (опублікованій 12 листопада 1998), патенті США 5,883,113 (виданому 16 березня 1999), патенті США 5,886,020 (виданому 23 березня 1999), патенті США 5,792,783 (виданому 11 серпня 1998), заявці WO 99/10349 (опублікованій 4 березня 1999), WO 97/32856 (опублікованій 12 вересня 1997), WO 97/22596 (опублікованій 26 червня 1997), WO 98/54093 (опублікованій 3 грудня 1998), WO 98/02438 (опублікованій 22 січня 1998), WO 99/16755 (опублікованій 8 квітня 1999) і WO 98/02437 (опублікованій 22 січня 1998)], які всі повністю включені до цього опису у якості посилань. Іншими прикладами окремих інгібіторів VEGF, які є корисними відповідно до цього винаходу, є IM862 (Cytran Inc., Кіркланд, Вашингтон, США); IMC-1C11 Imclone антитіло, анти-VEGF моноклональне тіло компанії Genentech, Inc., Південне Сан-Франциско, Каліфорнія; і ангіозим, синтетичний рибозим компанії Ribozyme (Боулдер, Колорадо) і Chiron (Емервіль, Каліфорнія). Ці і інші інгібітори VEGF

можуть використовуватись у даному винаході у описаний нижче спосіб.

Інгібітори рецептора erbB2, такі як GW-282974 (Glaxo Wellcome pic), і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., Вудлендс, Техас, США) і 2B-1 (Chiron), також можна об'єднувати із сполукою згідно з даним винаходом, наприклад ті, які описані в [заявці WO 98/02434 (опублікованій 22 січня 1998), WO 99/35146 (опублікованій 15 липня 1999), WO 99/35132 (опублікованій 15 липня 1999), WO 98/02437 (опублікованій 22 січня 1998), WO 97/13760 (опублікованій 17 квітня 1997), WO 95/19970 (опублікованій 27 липня 1995), патенті США 5,587,458 (виданому 24 грудня 1996), і патенті США 5,877,305 (виданому 2 березня 1999)], які повністю включені до цього опису у якості посилань. Інгібітори рецептора erbB2, корисні у даному винаході, також описані у попередній [заявці США № 60/117,341, поданій 27 січня 1999, і попередній заявці США № 60/117,346, поданій 27 січня 1999], обидві повністю включені до цього опису у якості посилань. Сполуки і речовини, які є інгібіторами рецептора erbB2 і які описані у вищезазначених заявках РСТ, патентах США, попередніх заявках США, а також інші сполуки і речовини, які є інгібіторами рецептора erbB2, можна використовувати разом із сполукою згідно з даним винаходом відповідно до даного винаходу.

Сполуку згідно з даним винаходом можна використовувати з іншими агентами, які є корисними при лікуванні патологічного росту клітин або раку, якими є, але не обмежуються цим, агенти, здатні посилювати протипухлинну імунну відповідь, такі як антитіла CTLA4 (антиген цитотоксичного лімфоцита 4), і інші агенти, здатні блокувати CTLA4; і антипроліферативні агенти, такі як інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази, і інгібітори $\alpha\beta 3$, такі як антитіло $\alpha\beta 3$ Vitaxin, і інгібітори $\alpha\beta 5$, та інші. Конкретними антитілами CTLA4, які можна використовувати у цьому винаході, є такі, що описані у попередній [заявці США № 60/113,647 (поданій 23 грудня 1998)] яка повністю включена до цього опису у якості посилання, але у цьому винаході можуть використовуватись і інші антитіла.

Сполуки формули 1 і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати можуть, кожна незалежно, також використовуватись в паліативній неоад'ювантній/ад'ювантній терапії для полегшення симптомів, пов'язаних із переліченими тут захворюваннями, а також симптомами, пов'язаними із патологічним ростом клітин. Така терапія може бути проводитись окремо, або у комбінації з хіміотерапією і/або імунотерапією.

Винахід також стосується способу одержання сполуки формули 1. Терміни "патологічний ріст клітин" і "гіперпроліферативний розлад" є еквівалентними у цій заявці.

Термін "патологічний ріст клітин", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає ріст клітин, незалежний від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрата контактного інгібування). Термін включає патологічний ріст: (1) пухлинних клітин (пухлин), які проліферують через експресію мутованої

тирозинкінази, або надмірну експресію рецепторної тирозинкінази; (2) доброякісні і злоякісні клітини інших проліферативних розладів, при яких спостерігається активування аберантної тирозинкінази; (4) будь-які пухлини, які проліферують через рецепторні тирозинкінази; (5) будь-які пухлини, які проліферують внаслідок активації аберантної серин/трионін кінази; і (6) доброякісні і злоякісні клітини інших проліферативних розладів, при яких спостерігається активування аберантної серин/трионін кінази.

Термін "лікування", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає реверсію, полегшення, інгібування розвитку, або профілактику розладу або стану, відносно якого цей термін застосовується, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "терапія", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, відповідає процесу лікування, яке має наведене вище значення.

Термін "Me" означає метил, "Et" означає етил, і "Ac" означає ацетил. Термін "галоген", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає фтор, хлор, бром або йод. Переважними галогрупами є фтор, хлор і бром.

Термін "алкіл", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає насичені одновалентні радикали вуглеводню, які мають нерозгалужені, розгалужені, або циклічні функціональні групи (включаючи конденсовані і місточкові біциклічні і спіроциклічні замісники), або комбінацію вищезазначених груп. Для того, щоб алкільна група мала циклічні групи, ця група повинна мати принаймні три атоми вуглецю.

Термін "циклоалкіл", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає циклічні алкільні групи, в яких алкіл має вказане вище значення. Використання терміну "циклоалкіл" не повинно розглядатися як таке, що звужує об'єм терміна "алкіл" до нециклічних груп.

Термін "алкеніл", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає алкільні групи, які мають принаймні одним подвійний зв'язок вуглець-вуглець, і в яких "алкіл" має вказане вище значення, і також включає E і Z ізомери алкенільної групи.

Термін "алкініл", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає алкільні групи, які мають принаймні один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, і в яких "алкіл" має вказане вище значення.

Термін "алкокси", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає O-алкільні групи, в яких "алкіл" має вказане вище значення.

Термін "арил", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає органічний радикал, одержаний з ароматичного вуглеводню шляхом видалення одного водню, такий як феніл або нафтил.

Термін "4-10-членний гетероцикл", як він вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає ароматичні і неароматичні гетероциклічні групи, які містять від одного до чотирьох гетероатомів, кожний з яких вибраний з O, S і N, де кожна гетероциклічна група має 4-10 атомів у

циклічній системі, і за умови, що кільце такої групи не містить два сусідніх атоми O або S.

Неароматичними гетероциклічними групами є групи, які мають лише 4 атоми у циклічній системі, в той час як ароматичні гетероциклічні групи повинні мати принаймні 5 атомів у циклічній системі. Гетероциклічні групи включають бензоконденсовані циклічні системи. Прикладом 4-членної гетероциклічної групи є азетидиніл (походить від азетидину). Прикладом 5-членної гетероциклічної групи є тіазоліл, і прикладом 10-членної гетероциклічної фули є хінолініл.

Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротиєніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротиєніл, дигідрофураніл, піразолінілімідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл, 3H-індоліл і хінолізініл.

Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, тріазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізініл, фталазініл, піридазініл, триазініл, ізоіндолілу, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуropyридиніл. Спірозамісники також включені до об'єму цього визначення і включають 1-окса-6-аза-спіро[2.5]окт-6-іл. Вищезазначені групи, а також ті, що походять від вищеперелічених груп, можуть бути C-приєднаними або N-приєднаними, де це є можливим. Наприклад, група, яка походить від піролу, може бути пірол-1-ілом (N-приєднаним) або пірол-3-ілом (C-приєднаним). Окрім того, групами, які походять від імідазолу, можуть бути імідазол-1-іл (N-приєднаний) або імідазол-3-іл (C-приєднаний). Прикладом гетероциклічної групи, де 2 атоми вуглецю кільця заміщені оксо(=O) групами, є 1,1-діоксо-тіоморфолініл.

Словосполучення "фармацевтично прийнятна(і) сіль(солі)", як воно вживається тут і якщо не обумовлено інше, означає солі кислотних або основних груп, які можуть бути присутні у сполуках формули 1. Сполуки формули 1, які є основними за природою, здатні утворювати різноманітні солі з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислотами, які можуть використовуватись для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких основних сполук формули 1 є такі, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони: ацетат, бензолсульфонат, бензоат,

бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, кальцію едетат, камзил, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едисулат, естолат, езилат, етилсукцинат, фумарат, глутептат, глюконат, глутамат, гліколіларзанілат, гексилнезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мускат, напзилат, нітрат, плеат, оксалат, памоат (ембонат), палмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, танат, тарtrat, теоклат, тозилат і валерат. Через те, що окрема сполука згідно з даним винаходом може мати більше, ніж одну кислоту або основну групи, сполуки згідно з даним винаходом можуть включати моно-, ди-, або трисолі кожної сполуки.

Сполуки згідно з даним винаходом, які є кислотними за природою, здатні утворювати основні солі з різноманітними фармакологічно прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних металів, або лужноземельних металів, і, зокрема, солі кальцію, магнію, натрію і калію сполук згідно з даним винаходом.

Даний винахід також включає в свій об'єм проліки наведених вище сполук формули 1. В цілому, такі проліки є функціональними похідними сполук формули 1, які легко трансформуються *in vivo* у необхідну сполуку формули 1. Відомі методики відбору і одержання придатних похідних проліків описані, наприклад, у ["Design of Prodrugs", видавництво Н. Bundgaard, Elsevier, 1985].

Проліками можуть бути фармакологічно неактивні похідні біологічно активних речовин ("вихідна лікарська речовина", або "вихідна молекула"), яким необхідно трансформуватись у тілі для вивільнення лікарської речовини, і які мають покращенні властивості доставки, ніж вихідна молекула/лікарська речовина. Трансформація *in vivo* може бути обумовлена, наприклад, певними метаболічними процесами, такими як хімічний або ензимний гідроліз карбонового, фосфорного або сульфатного естеру, або відновлення, або окислення відповідної функціональної групи.

Сполуки згідно з даним винаходом мають один або два асиметричні центри і, тому, можуть існувати і як енантіомери, і як діастереоізомери. Має усвідомлюватись, що всі ізомери і їх суміші включені в об'єм цього винаходу.

У сполуках формули 1, в яких використовуються такі позначення як $(CR^4R^5)_m$ або $(CR^4R^5)_t$, R^4 і R^5 можуть змінюватись при кожному повторі m або t вище 1. Наприклад, де m або t є 2, позначення $(CR^4R^5)_m$ або $(CR^4R^5)_t$ можуть відповідати $-CH_2CH_2-$, або $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, або будь-якій кількості відповідних груп, які входять до об'єму визначень R^4 і R^5 .

Деякі сполуки формули 1 можуть мати асиметричні центри і, тому, існувати у різних енантіомерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук формули 1 і їх суміші входять до об'єму цього винаходу. Щодо сполук формули 1, винахід включає застосування

рацемату, одної або більше енантіомерних форм, одної або більше діастереомерних форм, або їх сумішей. Сполуки формули 1 можуть існувати як таутомери. Винахід стосується застосування усіх таких таутомерів і їх сумішей.

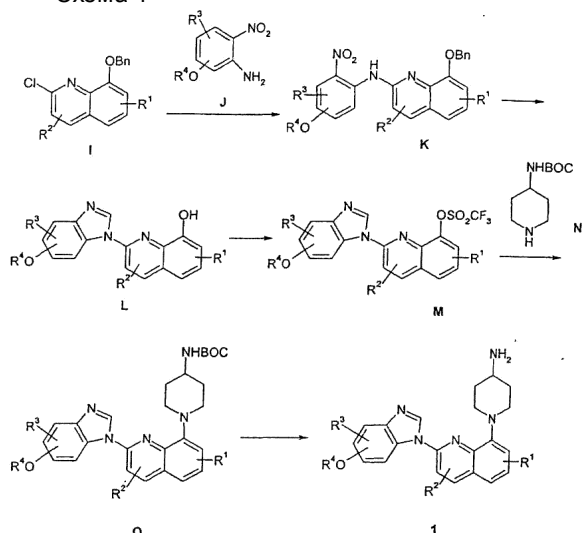
Об'єктом даного винаходу також є мічені ізотопами сполуки, які відповідають переліченим у формулі 1, але в яких один або більше атомів заміщені атомом, маса якого або номер якого відмінний від атомної маси або масового номера, який звичайно зустрічається в природі. Прикладами ізотопів, які можуть розглядатись як сполуки згідно з даним винаходом включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки згідно з даним винаходом, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі таких сполук або проліків, які містять вищевказані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, входять в об'єм даного винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки згідно з даним винаходом, наприклад ті, які містять такі радіоактивні ізотопи як 3H і ^{14}C , є корисними у дослідженнях лікарських засобів і/або дослідженнях розподілення субстрату в тканині. Особливо переважними є ізотопи тритію, тобто 3H , і вуглецю-14, тобто ^{14}C , зважаючи на лекість їх одержання і виявлення. Крім того, заміщення важчими ізотопами, такими як дейтерій, 2H , може надати деякі терапевтичні переваги, які обумовлюються вищою метаболічною стабільністю, наприклад збільшення періоду напівжиття *in vivo* і зменшення необхідних доз, що може бути переважним у багатьох випадках. Мічені ізотопами сполуки формули 1 згідно з даним винаходом і їх проліки можуть в цілому бути одержані за допомогою способів, описаних на Схемах та/або Прикладах і Препаративних прикладах, які наведені нижче, шляхом заміщення вже готового міченого ізотопом реагенту на немічений ізотопом реагент.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, а також способи лікування проліферативних розладів, або патологічного росту клітин шляхом введення проліків сполук формули 1. Сполуки формули 1, які мають вільні аміно, амідно, гідрокси або карбонові групи можна перетворити у проліки. Проліками є сполуки, в яких амінокислотний залишок, або поліпептидний ланцюг двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно приєднаний через амідний або естерний зв'язок до вільної аміно, гідроксигрупи, або групи карбонової кислоти сполуки формули 1. Амінокислотні залишки включають, але не обмежуються наведеним переліком, 20 природних амінокислот, які звичайно позначаються трьома літерами, і також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміноасляну кислоту, гомоцистеїн, цитруліну, гомозерин, орнітин і метонінсульфон. Також до винаходу включені додаткові види проліків. Наприклад, вільні карбоксильні групи можуть одержуватись як амідно або алкільні естери. Вільні гідроксигрупи можна одержати за допомогою таких

груп як, без обмежень, гемісукцинати, фосфатні естери, диметиламіноацетати і фосфорилосиметилкарбоніли, як описано в [Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]. Карбаматні проліки гідрокси і аміногруп також включені до винаходу як карбонатні проліки, сульфатні естери і сульфатні естери гідроксигруп. До винаходу також включено модифікування гідроксигруп як (ацилокси)метилові і (ацилокси)етилові етери, в яких ацильна група може бути алкільним естером, необов'язково заміщеним групами, які включають, без обмежень, функціональні групи етеру, аміну і карбонової кислоти, або в яких ацильна група є естером амінокислоти як описано вище.

Такі проліки описані в [J. Med. Chem. 1996, 39, 10]. Також можна модифікувати вільні аміни як аміді, сульфонаміді або фосфонаміді. Групи всіх цих проліків можуть включати такі групи, без обмежень, як функціональні групи етеру, аміну і карбонової кислоти.

Схема 1



Загальні способи синтезу, за допомогою яких можна одержати сполуки згідно з даним винаходом, наведені в [патенті США №5990146 (виданому 23 листопада 1999) (Warner-Lambert Co.) і опублікованих заявках PCT № WO 99/16755 (опублікованій 8 квітня 1999) (Merck & Co.) і WO 01/40217 (опублікованій 7 липня 2001) (Pfizer, Inc.)]. Ці патенти і патентні заявки повністю включені до цього опису у якості посилань.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути альтернативно одержані за Схемою 1 з 2-хлор-8-бензилоксихіноліну (I) і відповідного 2-аміно-8-нітробензолу (J) описаним на Схемі 1 способом. Замісники R^1 , R^2 , R^3 і R^4 мають значення, визначені для сполук формули 1 у короткому описі суті винаходу. Шляхом каталізованого платиною амінування сполук I і J одержували хінолін K. Відновленням нітрогрупи і видаленням бензильної групи шляхом каталітичного гідронування одержували бензімідазол L, який може бути потім перетворений у відповідний трифлат M. Другим каталізованим паладієм амінуванням з аміну N одержували

піперидинілолін O, а наступним видаленням т-бутилоксикарбонільної групи одержували бажаний продукт 1.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть мати асиметричні атоми вуглецю. Діастереомерні суміші можуть бути розділені на окремі діастереомери ґрунтуючись на розбіжностях їх фізико-хімічних властивостей способами, відомими фахівцям у цій галузі, наприклад шляхом хроматографії або фракційної кристалізації. Енантіомери можна виділити шляхом перетворення енантіомерних сумішей у діастереомерну суміш шляхом реакції з оптично активною сполукою (наприклад спиртом), розділенням діастереомерів і перетворенням (наприклад шляхом гідролізу) окремих діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Усі такі ізомери, включно з діастереомерними сумішами і чистими енантіомерами входять до об'єму цього винаходу.

Сполуки формули 1 є основними за природою і здатні утворювати різноманітні солі з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоча такі солі мають бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, на практиці часто бажано спочатку відділити сполуку формули 1 з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім просто повернути її у форму вільної основи шляхом обробки з лужним реагентом і з наступним перетворенням вільної основи в фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль. Кислотно-адитивні солі основних сполук згідно з даним винаходом легко одержати шляхом обробки основної сполуки з в цілому еквівалентною кількістю вибраного матеріалу або органічної кислоти у середовищі водного розчинника, або у придатному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. При ретельному випарюванні розчинника легко одержують бажану сіль у твердій формі. Бажана сіль кислоти може також випасти в осад з розчину вільної основи у органічному розчиннику шляхом додавання до розчину придатної мінеральної або органічної кислоти.

Активність усіх сполук формули 1 можна визначити за допомогою наступної методики.

Спосіб ELISA визначення загальної PGT кінлази Використовують наступні реагенти і розчини:

аденозинтрифосфат (АТФ)
Альбумін бичачої сироватки (BSA)
Фосфатно-буферний розчин
Дюльбекко (dPBS) Планшети MaxiSorp
 $MgCl_2$
Poly-Glu-Tyr (PGT)
Субстрат TMB Microwell
Tween 20
Антитіло HRP-PY54

Sigma, кат. №A-23
Sigma, кат. №A-32
Gibco-BRL, кат. №
Nunc, кат. №43945
Sigma, кат. №M-10
Sigma, кат. №P-02
Kirkegaard & Perry,
Sigma, кат. №P-13
OSI Pharmaceutica

Буфер для фосфорилування (PB): 50мМ HEPES, pH 7,3, 125мМ NaCl, 24мМ $MgCl_2$;

Буфер для промивання (WB): dPBS+0,1% Tween 20 (поліоксуетиленсорбітан); і Блокуючий буфер: 3% BSA, 0,05% Tween 20 у dPBS.

Методика проведення дослідження:

(а) Для покриття лунок планшети Nunc MaxiSorp заповнювали 100мкл на лунку Poly-Glu-

Тур (PGT), розведеним у dPBS (різні концентрації). Планшет потім інкубували протягом ночі при 37°C. Супернатант PGT зливали і планшет промивали тричі буфером для промивання.

(b) Ензим PDGF розводили у PB до одержання відповідної концентрації, і 25мл основного розчину додавали у кожну лунку.

(c) Потім розводили ATP (із готового 20мМ) до відповідної концентрації (0,5нМ-2мМ) у PB. Реакцію фосфорилування ініціювали шляхом додавання 25мкл розчину ATP у кожну лунку планшети для досліджень. Інкубування тривало приблизно 10 хвилин із струшуванням при кімнатній температурі.

(d) Реакцію зупиняли шляхом видалення реакційної суміші. Планшету потім промивали чотири рази WB.

(e) Антитіло HRP-PY54 розводили до відповідної концентрації у блокуючому буфері. Потім у кожну лунку додавали 50мкл цього розчину із наступним інкубуванням 25-35 хвилин при кімнатній температурі. Розчин, який містив антитіло, видаляли аспірацією і планшету знову промивали чотири рази WB.

(f) Протікання реакції визначали шляхом вимірювання поглинання світла при 450нм. Спочатку шляхом додавання розчину TMB, 50мкл на лунку, проявляли колір, реакцію продовжували до досягнення у лунках із позитивними сигналами показників, що складали приблизно 0,6-1,2 OD450 юнітів. Проявлення кольору зупиняли шляхом додавання 50мкл на лунку 0,09М H₂SO₄. Фоновими контрольними лунками були ті, які не містили PGT, але в яких були всі інші компоненти. Як було вказано вище, переважно, щоб сигнали знаходились у межах 0,6-1,2 OD юнітів, в цілому без фону.

Здатність сполук згідно з даним винаходом інгібувати рецептор PDGFRβ *in vitro* може визначатись за допомогою наступної методики.

Інгібування активності тирозинкінази може вимірюватись шляхом використання рекомбінантного ензиму у дослідженні для визначення здатності сполук інгібувати фосфорилування екзогенного субстрату, polyGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). Цитоплазматичний домен людського рецептора PDGFRβ (амінокислоти 559-1106) [Ishikawa, F., et al. Nature 338: 557-562, 1989] експресується у Sf9 клітинах комах як глутатіон-S-трансфераза (GST) злитого білка у системі експресії бакуловірусу. Білок потім очищують із лізату цих клітин із використанням афінних колонок на основі глутатіон-агарози.

Ензимне дослідження проводять на планшеті із 96 лунками, покритими субстратом PGT (0,625мкг PGT на лунку). Тестові сполуки розводили у диметилсульфоксиді (ДМСО) і потім додавали до планшет PGT для одержання кінцевої концентрації ДМСО у дослідженні 1,6% (об./об.). Рекомбінантний ензим розводили у буфері для фосфорилування (50мМ Hepes, pH 7,3, 125мМ NaCl, 24мМ MgCl₂). Реакцію ініціювали шляхом додавання ATP до одержання кінцевої концентрації 10мМ. Після інкубування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі і при струшуванні, реакційну суміш видаляли аспірацією

і планшети промивали буфером для промивання (фосфатно-буферний розчин із вмістом 0,1% Tween-20). Кількість фосфорильованого PGT визначали шляхом інкубування з антитілом PY-54, кон'югованим з пероксидазою хрину (HRP) (Transduction Labs), при додаванні TMB пероксидази (TMB є 3,3',5,5'-тетраметилбензидин), і визначенням на зчитувальному пристрої BioRad™ Microplate при 450нм. Інгібування ензимної активності кінази тестовою сполукою виражали як зменшене поглинання, і концентрацію сполуки, яке необхідно для інгібування сигналу на 50% (в умовах, в яких проходить дослідження) визначали як значення IC₅₀ для тестової сполуки.

Для визначення здатності сполук інгібувати активність тирозинкінази PDGFRβ для білка повної довжини, що існує у клітині, можуть використовуватись ендотеліальні клітини аорти свиней (PAE), трансфектовані PDGFRp людини [Westmark, Bengt, et al., PNAS 87, стор.128-132, 1990]. Клітини розміщували на планшеті і залишали для приєднання на 96-лункових планшетах у тому ж середовищі (Ham's F12), що містить 10% FBS (ембріональної бичачої сироватки), протягом 6-8 годин. Клітини промивали, повторно розміщували у виснаженому за сироваткою середовищі, залишали інкубуватись протягом ночі. Одразу після введення дози сполуки клітини знову розміщували у виснаженому за сироваткою середовищі. Розчинені у ДМСО тестові сполуки розводили у середовищі (кінцева концентрація ДМСО складала 0,5% (об./об.)). Після інкубування протягом 10 хвилин додавали PDGF-BB (кінцева конц. 100нг/мл) до середовища для інкубування протягом 8 хвилин. Клітини промивали забуферованим Hepes розчином солі (HBSS) і розчиняли в 50мкл буфера HNTG (20мМ Hepes, pH 7,5, 150мМ NaCl, 0,2% Triton™ X-100, 10% гліцерину, плюс 0,2мМ PMSF (фенілметилсульфонілфторид), 1мкг/мл пепстатину, 1мкг/мл лейпептину, 1мкг/мл апроптотіну, 2мМ пірофосфату натрію, 2мМ ортованадату натрію), потім розводили із 50мкл буфера для розведення HG (20мМ Hepes, pH 7,5, 10% гліцерину, 0,2мМ PMSF (фенілметилсульфонілфторид), 1мкг/мл пепстатину, 1мкг/мл лейпептину, 1мкг/мл апроптотіну, 2мМ пірофосфату натрію, 2мМ ортованадату натрію). Рівень фосфорилування PDGFRβ визначали способом ELISA. Покриті білком А 96-лункові планшети блокували Superblock (Pierce) і покривали 0,5мкг на лунку анти-PDGFRβ P20 антитіла (Santa Cruz, номер у каталозі SC-339).

Незв'язані антитіла вимивали з планшет перед додаванням лізату клітин. Після інкубування лізатів протягом 2 годин при кімнатній температурі (50мкл) з антитілом PDGFRβ, кількість асоційованого з PDGFRβ фосфотирозину визначали при додаванні антитіла, кон'югованого із HRP, і TMB, як було описано вище. Здатність сполук інгібувати реакцію стимульованого PDGF-BB аутофосфорилування на 50% за визначених умов у порівнянні до стимульованих PDGF-BB контролів виражали як значення IC₅₀ для тестової

сполуки. Сполуки згідно з даним винаходом, включно із наведеними тут прикладами, за вищеописаною методикою в цілому мають значення IC_{50} у наступних межах: 1-1000нМ.

Здатність *in vitro* сполук згідно з даним винаходом інгібувати рецептор KDR/VEGF можна визначити наступною методикою.

Здатність сполук згідно з даним винаходом інгібувати активність тирозинкінази можна визначити використавши рекомбінантний ензим у дослідженні, за допомогою якого визначають здатність сполук інгібувати фосфорилування екзогенного субстрата, polyGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). Кіназний домен людського рецептора KDR/VEGF (амінокислоти 805-1350) експресується в Sf9 клітинах комах як глутатіон-S-трансфераза (GST) злитого білка у системі експресії бакуловірусу. Білок очищували з лізату цих клітин використовуючи афінні колонки на основі глутатіон-агарози. Ензимне дослідження проводили на 96-лункових планшетах, покритих субстратом PGT (0,625мкг PGT на лунку). Тестові сполуки розводили у диметилсульфоксиді (ДМСО) і потім додавали до планшет із PGT, одержавши кінцеву концентрацію ДМСО у дослідженні 1,6% (об./об.). Рекомбінантний ензим розводили у буфері для фосфорилування (50мМ Hepes, pH 7,3, 125мМ NaCl, 24мМ $MgCl_2$). Реакцію ініціювали шляхом додавання ATP до одержання кінцевої концентрації 10мкМ. Після інкубування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі при струшуванні, реакційну суміш видаляли аспірацією і планшети промивали буфером для промивання (фосфатно-буферний розчин містив 0,1% Tween-20). Кількість фосфорильованої PGT визначали шляхом інкубування з PY-54 антитілом, кон'югованим з HRP (HRP - пероксидаза хрину) (Transduction Labs), одержаним з TMB пероксидази (TMB є 3,3',5,5'-тетраметилбензидин), і визначали на читувальному пристрої BioRad™ Microplate при 450нМ. Інгібування ензимної активності кінази тестовою сполукою виражали як зменшену абсорбцію, і концентрацію сполуки, необхідну для інгібування сигналу на 50%, виражали як значення IC_{50} для тестової сполуки.

Для визначення здатності сполук до інгібування активності тирозинкіназного рецептора KDR для білка повної довжини, що існує у клітині, можуть використовуватись ендотеліальні клітини аорти свиней, трансфектовані людським KDR [Waltenberger et al., J. Biol. Chem. 269:26988, 1994]. Клітини розміщували у 96-луночні планшети і залишали для прикріплення в цьому середовищі (Ham's F12) із вмістом 10% FBS (ембріональної бичачої сироватки). Клітини потім промивали, знову додавали виснажене за сироваткою середовище, що містило 0,1% (об./об.) альбуміну бичачої сироватки (BSA), і залишали інкубуватись на 24 години. Одразу перед введенням дози сполуки клітини знову розміщували у виснажене за сироваткою середовище (без BSA). Розчинені у ДМСО тестові сполуки розводили у цьому середовищі (кінцева концентрація ДМСО складала 0,5% (об./об.)). Після інкубування протягом 2 годин до середовища додавали VEGF₁₆₅ (кінцева концентрація - 50нг/мл) для інкубування протягом

8 хвилин. Клітини промивали і розчиняли у HNTG буфері (20мМ Hepes, pH 7,5, 150мМ NaCl, 0,2% Triton™ X-100, 10% гліцерину, 0,2мМ PMSF (фенілметилсульфонілфторид), 1мкг/мл пепстатину, 1мкг/мл лейпептину, 1мкг/мл апротоніну, 2мМ пірофосфату натрію, 2мМ ортованадату натрію). Ступінь фосфорилування KDR визначали способом ELISA. 96-Луночні планшети покривали 1мкг на лунку козячими анти-кролячими антитілами. Незв'язані антитіла вимивали з планшетів і сайти, які залишились, блокували буфером (Pierce) перед додаванням антитіл anti-flk-1 C-20 (0,5мкг на планшету, Santa Cruz). Всі незв'язані антитіла вимивали з планшетів перед додаванням лізату клітин. Після 2 годин інкубування лізатів з антитілом flk-1, кількість асоційованого з KDR фосфотирозину визначали при додаванні кон'югованого з HRP PY-54 антитіла і TMB, як описано вище. Здатність сполук інгібувати реакцію стимульованого VEGF аутофосфорилування на 50% у порівнянні з стимульованими VEGF контролями виражали як значення IC_{50} для тестової сполуки.

Інкубування цитозолу людської печінки проводили із застосуванням наявного у продажі цитозолу, що зберігається при криогенній температурі (Tissue Transformation Technologies, 20мг/мл протеїн, Lot #HHC-0255). Цитозоль людської печінки повільно розморожували і розводили у 10мМ калійфосфатному буфері (pH 7,4) до одержання кінцевої білкової концентрації 3,1мг/мл, після чого нагрівали до 37°C. Інкубування ініціювали шляхом додавання готової сполуки, розчиненій у метанолі. Загальну концентрацію метанолу підтримували на рівні 1% або нижче. Після початку реакції інкубаційну суміш обережно перемішували і збирали аліквоту зразка у проміжок часу 0хв., після чого її охолоджували у відповідному об'ємі ацетонітрилу, що містив внутрішній контроль. Збирання проводили на 5, 10, 15 і 30 хвилині і охолодження проводили таким же чином. Зразки центрифугували і супернатант аналізували шляхом ВЕРХ/МС/МС використовуючи співвідношення області піку відповіді тестової речовини і контролю. Показники відповідали лінійній регресії і тривалість напівжиття вираховували по спаду кривої. Частину підрахунків, яка залишилась, здійснювали на основі напівжиття відповідних показників. Контрольне інкубування було включене для спостереження варіабельності протягом дня і втрат за межами цитозолу. Сполуки згідно з даним винаходом були стабільними у вищеописаному цитозольному аналізі людської печінки.

Сполуки згідно з даним винаходом (надалі "активна(і) сполука(и)") можуть вводиться будь-яким способом, який забезпечуватиме доставку сполук до місця дії. Такі способи включають пероральне введення, інтрадуоденальне, парентеральні ін'єкції (включно із внутрішньовенними, підшкірними, внутрішньом'язовими, а також інфузією), внутрішньоочне, інтраперитоніальне, інтравезикулярне, інтравагінальне, місцеве і ректальне введення.

Кількість активної сполуки, що вводиться, залежить від пацієнта, стану захворювання або розладу, кількості введення, розміщення сполуки і розсуду лікаря, що проводить лікування. Однак, ефективні дози знаходяться в межах від, приблизно, 0,001 до, приблизно, 100мг на кілограм ваги тіла на день, переважно від, приблизно, 1 до, приблизно, 35мг/кг/день однією або розділеними дозами. Для людини вагою 70кг доза становитиме від, приблизно, 0,05 до, приблизно, 7г/день, переважно від, приблизно, 0,2 до, приблизно, 2,5г/день. У деяких випадках доза менша, ніж вказані межі, може бути більше ніж достатньою, в той час як в інших випадках можуть застосовуватись більші дози не спричиняючи шкідливої побічної дії за умови, що такі дози будуть розділені на декілька менших доз, які вводяться протягом дня.

Активна сполука може призначатись як окремо, так і з одною або більшою кількістю протипухлинних речовин, наприклад вибраних з, наприклад, інгібіторів мітозу, таких як вінбластин; алкілюючих агентів, наприклад цис-платин, карбоплатин і циклофосфамід; антиметаболітів, наприклад 5-фторурацил, цитозинарабінозид і гідроксисечовина, або, наприклад, одного з переважних антиметаболітів, описаних у [Європейській патентній заявці №239362], таких як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамінова кислота; інгібіторів фактора росту; інгібіторів клітинного циклу; інтеркалюючих антибіотиків, наприклад адриаміцин і блеоміцин; ензимів, наприклад інтерферон; і антигормонів, наприклад антиестрогенів, таких як Nolvadex™ (тамоксифен) або, наприклад антиандрогенів, таких як Casodex™ (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоналід). Така комбінована терапія може здійснюватись шляхом одночасного, послідовного або окремого введення доз окремих терапевтичних компонентів.

Фармацевтичні композиції можуть, наприклад, бути у формі, придатній для перорального призначення, такої як таблетки, капсули, пігулки, порошки, рецептури тривалого вивільнення, розчини, суспензії, для парентеральних ін'єкцій у вигляді стерильних розчинів, суспензій або емульсій, для місцевого призначення у вигляді мазей або кремів, або для ректального призначення у вигляді супозиторіїв. Фармацевтичні композиції можуть бути в одиничній дозованій формі, придатній для одноразового введення певної дози. Фармацевтичні композиції включатимуть відомий фармацевтичний носій або екіпієнт і сполуку згідно з даним винаходом у якості активного компонента. Крім того, композиція може включати інші медичні або фармацевтичні агенти, носії, допоміжні речовини, і т.д.

Прикладами форм для парентерального введення є розчини або суспензії активних сполук у стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленгліколю або декстрази. Такі дозовані форми можуть при необхідності бути забуферованими.

Придатними фармацевтичними носіями є інертні розріджувачі або наповнювачі, вода і різні органічні розчинники. При необхідності фармацевтичні розчинники можуть містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язуючі агенти, екіпієнти і т.п. Таким чином для перорального призначення можуть використовуватись таблетки, які містять різні екіпієнти, такі як лимонна кислота, разом із різними дезінтегрантами, такими як крохмаль, альгінова кислота і деякі складні силікати, а також зв'язуючі агенти, такі як цукроза, желатин і гуміарабік. Крім того, для таблетування часто використовуються змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Подібні тверді композиції також можуть вживатись у твердих і м'яких желатинових капсулах. Переважними матеріалами у цих випадках є лактоза, молочний цукор, а також поліетиленгліколі із високою молекулярною масою. Якщо для перорального призначення активної сполуки є бажаними водні суспензії або емісії, вона може бути в них об'єднана з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, фарбниками і, якщо бажано, з емульсифікаторами або суспендуючими агентами разом із такими розчинниками як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Способи одержання різних фармацевтичних композицій з визначеною кількістю активної сполуки є відомими, або будуть очевидними фахівцям у цій галузі. Наприклад, [див. Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)].

Наведені нижче приклади і препаративні приклади додатково ілюструють і описують сполуки згідно з даним винаходом і способи одержання таких сполук. Має усвідомлюватись, що об'єм даного винаходу ніяким чином не обмежується об'ємом нижченаведених прикладів і препаративних прикладів. У наступних прикладах молекули з одним хіральним центром, якщо не зазначено інше, існують у рацематній суміші. Молекули із двома або більше хіральними центрами, якщо не вказано інше, існують як рацематна суміш діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть одержуватись способами, відомими фахівцям у цій галузі.

Одержання основних проміжних сполук:

8-Бензилокси-2-хлор-хінолін

2,8-Хіноліндіол (133,3г, 0,827моль) розчиняли у 800мл безводного ДМФ у атмосфері сухого N₂. До цього розчину додавали карбонат калію (183г, 1,32моль) з наступним додаванням бензилброміду (110мл, 0,909моль) і розчин потім нагрівали до 65°C, реакція проходила при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім заливали у 9л води і одержаний розчин перемішували при температурі оточуючого середовища 5,5 годин після чого його фільтрували. Тверду речовину промивали водою, збирали, суспендували в толуолі і на завершення розчин концентрували у вакуумі з одержанням 142г 8-бензилокси-хінолін-2-олу. Цей матеріал (142г, 0,565моль) розчиняли у

500мл DCE у атмосфері сухого N_2 . Оксалілхлорид (99мл, 1,13моль) додавали по краплях до цього розчину з наступним додаванням 1мл ДМФ. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища 30 хвилин після чого реакційну суміш нагрівали до $84^\circ C$. Реакційну суміш перемішували при цій температурі 10 годин і потім концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розділяли між ДХМ і водним насиченим $NaHCO_3$. Шар ДХМ знову промивали водним насиченим $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням коричневої твердої речовини. Тверду речовину перекристалізовували з толуолу з одержанням двох порцій (68,3г і 38,3г) 8-бензилокси-2-хлор-хіноліну.

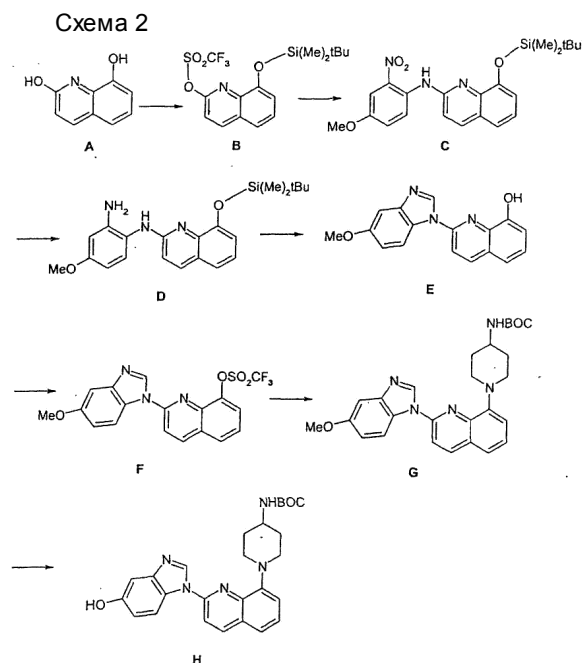
Трет-бутиловий естер піперидин-4-іл-карбамінової кислоти можна одержати способом, описаними у [Carling et. Al. J. Med. Chem. 42(14), (1999) стор.2706, або Mase et. Al. J. Org. Chem. 66(20), (2001) стор.6775].

Сполуки формули 1 можна одержати з проміжної сполуки Н (Приклад 1) способом, представленим на Схемі 1 і ілюстрованим одержанням 1-[2-(5-циклопропілметокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну у Прикладі 2.

Приклад 1

Одержання трет-бутилового естеру {1-[2-(5-гідрокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іл}-карбамінової кислоти (сполука Н)

Проміжну сполуку Н, 5-гідрокси-бензоімідазол, можна одержати способом, представленим на Схемі 2.



Одержання сполуки В

8-(Трет-бутил-диметил-силанілокси)-хінолін-2-іловий естер трифтор-метансульфонової кислоти 2,8-Хіноліндіол (А) (20,0г, 124ммоль) суспендували в 500мл дихлорметану (ДХМ) у

атмосфері сухого азоту (N_2). До цього розчину додавали імідазол (20,3г, 298ммоль) з наступним додаванням трет-бутилдиметилсилілхлориду (20,6г, 137ммоль) і 4-диметиламінопіридину (1,50г, 12,4ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі оточуючого середовища після чого її розділяли між ДХМ і 1% водним розчином бісульфату натрію ($NaHSO_4$). Шар ДХМ залишали і двічі промивали 1% водним $NaHSO_4$, потім водним насиченим бікарбонатом натрію ($NaHCO_3$) і на завершення насиченим розчином солі. Шар ДХМ сушили над сульфатом натрію (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту (40г) у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли у 500мл безводного тетрагідрофурану (ТГФ) у атмосфері сухого N_2 . До цього розчину додавали N-феніл-біс(трифторметансульфонімід) (48,7г, 136ммоль) і розчин охолоджували до $0^\circ C$. До цього розчину повільно додавали (3,2г, 136ммоль) гідриду натрію (60% у маслі). Після закінчення додавання реакційну суміш нагрівали до температури оточуючого середовища. Через 1 годину додавали додаткову кількість 1,00г гідриду натрію (60% у маслі), суміш перемішували ще додаткові 30 хвилин. Суміш концентрували у вакуумі і переносили у ДХМ. Повільно по краплях додавали воду (1,0мл) для гасіння гідриду натрію, що не прореагував, і потім реакційну суміш екстрагували двічі з 0,1N водного розчину гідроксиду натрію ($NaOH$), потім промивали насиченим розчином солі. Шар ДХМ сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 57г неочищеного трифлату сполуки В у вигляді жовтого масла.

Одержання сполуки С,

([8-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-хінолін-2-іл]-4-метокси-2-нітро-феніл)-аміну 8-(Трет-бутил-диметил-силанілокси)-хінолін-2-іловий естер трифтор-метансульфонової кислоти В (9,81г, 24,1ммоль) і 4-метокси-2-нітроанілін (4,86г, 28,9ммоль) розчиняли у 100мл діоксану у атмосфері сухого N_2 . До цього розчину додавали карбонат цезію (Cs_2CO_3) (11,0г, 33,7ммоль), рацемічний-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP) (900мг, 1,45ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (883мг, 0,964ммоль), реакційну суміш нагрівали до $100^\circ C$, реакція проходила при цій температурі 4 години. Суміш потім охолоджували до температури оточуючого середовища, концентрували у вакуумі, оброблювали ДХМ, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням червоної твердої речовини. Тверду речовину хроматографували на флеш-силикагелі елюючи сумішшю гексани/ДХМ (3:1) з одержанням 7,25г сполуки С у вигляді червоної твердої речовини.

Одержання сполуки Д,

N¹-[8-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-хінолін-2-іл]-4-метокси-бензол-1,2-діаміну

Сполуку С, ([8-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-хінолін-2-іл]-4-метокси-2-нітро-феніл)-аміну, (21,9г, 51,3ммоль) розчиняли у 200мл етанолу (EtOH) і 70мл ТГФ у атмосфері сухого N_2 . До цього розчину додавали 10% паладій на вугіллі (2,18г) з наступним додаванням по краплях 10мл

безводного розчину гідразину. Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища 2 години після чого її фільтрували через Celite™ і Celite™ промивали ДХМ. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі і одержаний залишок розділяли між ДХМ і водним насиченим NaHCO_3 . Шар ДХМ потім промивали знову насиченим розчином NaHCO_3 і потім насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 18,3г золотаво-коричневої твердої речовини у вигляді вказаної в заголовку сполуки D.

Одержання сполуки E,

2-(5-метокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-олу
N¹-[8-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-

хінолін-2-іл]-4-метокси-бензол-1,2-діамін, сполуку D, (18,3г, 46,1ммоль) розчиняли у 40мл 2-метоксиетанолу у атмосфері сухого N_2 . До цього розчину додавали формамідинацетат (5,28г, 50,7ммоль), реакційну суміш нагрівали до 125°C і реакція проходила при цій температурі 1,5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і одержану тверду речовину розтирали з етиловим етером (Et_2O), сушили у вакуумі з одержанням 13,3г сполуки E у вигляді рожевої твердої речовини.

Одержання сполуки F,

2-(5-метокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-ілового естеру трифтор-метансульфонової кислоти

2-(5-Метокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-ол, сполуку E, (13,9г, 47,8ммоль) розчиняли у 100мл безводного ТГФ у атмосфері сухого N_2 . До цього розчину додавали N-феніл-біс(трифторметансульфонімід) (20,3г, 47,8ммоль) і потім розчин охолоджували до 0°C. До цього розчину повільно додавали гідрид натрію (1,31г, 54,9ммоль) (60% у маслі). Після закінчення додавання реакційну суміш нагрівали до температури оточуючого середовища. Через 30 хвилин додавали ще 500 мг гідриду натрію (60% у маслі) з наступним додаванням 3,50г N-феніл-біс(трифторметансульфонімід), реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища 1 годину. Розчинник потім видаляли у вакуумі і одержаний залишок переносили у ДХМ. До цього розчину повільно додавали 1,0мл води для розчинення гідриду натрію, який не прореагував. Суміш потім розділяли між ДХМ і 0,1N водним NaOH . Шар ДХМ потім промивали знову 0,1N водним NaOH , потім насиченим розчином солі і потім сушили над сульфатом натрію (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 20,7г неочищеної сполуки F у вигляді рожевої твердої речовини, яку одразу використовували у наступній реакції.

Одержання сполуки G

трет-бутилового естеру {1-[2-(5-метокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іл}-карбамінової кислоти

Сполуку F, 2-(5-метокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іловий естер трифтор-метансульфонової кислоти, (15,0г, 35,4ммоль) і трет-бутиловий естер піперидин-4-іл-карбамінової кислоти (14,2г, 70,9ммоль) розчиняли у 200мл діоксану у атмосфері сухого N_2 . До цього розчину додавали Cs_2CO_3 (16,2г, 49,6ммоль), рацематний-BINAP

(1,28г, 2,12ммоль) і трис(трибензиледнацетон)дипаладій (0) (1,29г, 1,41ммоль), реакційну суміш нагрівали до 100°C і реакція проходила при цій температурі протягом ночі. Суміш потім охолоджували до температури оточуючого середовища, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням оранжевої піни.

Піну хроматографували на флеш-силікагелі елюючи градієнтом з суміші етилацетат (EtOAc)/ДХМ (1:5) до EtOAc /ДХМ (7:3) з одержанням 12,3г сполуки G у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Одержання сполуки H.

трет-бутилового естеру {1-[2-(5-гідрокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іл}-карбамінової кислоти

Трет-бутиловий естер {1-[2-(5-метокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іл}-карбамінової кислоти, сполуку G, (8,40г, 17,7ммоль) розчиняли у 50мл трифтороцтової кислоти (ТФО) у атмосфері сухого N_2 . Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища 15 хвилин після чого її концентрували у вакуумі з одержанням жовтого масла. Масло розділяли між ДХМ і 0,1N водним NaOH . Шар ДХМ знову промивали 0,1N водним NaOH . Шар ДХМ сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням 5,85г 1-[2-(5-метокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну у вигляді жовтої твердої речовини. С.І. m/z 374 [M+1]; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,66 (с, 1 H), 8,37 (д, J=8,9Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,9Гц, 1H), 7,47 (м, 2 H), 7,35 (д, J=2,3Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,06 (дд, J=2,5, 8,9Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,88 (м, 2H), 2,90 (м, 3H), 2,05 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,50 (широкий с, 2H).

1-[2-(5-Метокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламін (500мг, 1,10ммоль) розчиняли у 10мл ДХМ у атмосфері сухого N_2 . До цього розчину додавали трибромід бору (300мл, 3,30ммоль) і суміш перемішували протягом ночі при температурі оточуючого середовища. Потім додавали додаткові 200мл трибромиду бору і суміш перемішували дві години. Реакційну суміш потім заливали на подрібнений лід і рівень рН одержаного розчину доводили до 9 повільним додаванням карбонату натрію (Na_2CO_3). Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали водою з наступним промиванням Et_2O , потім сушили у вакуумі з одержанням 1-[8-(4-аміно-піперидин-1-іл)-хінолін-2-іл]-1H-бензоімідазол-5-олу у вигляді жовтої твердої речовини. С.І. m/z 360 [M+1]; ^1H ЯМР (DMSO) δ 9,07 (с, 1H), 8,76 (д, J=8,9Гц, 1H), 8,48 (д, J=8,9Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,9Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,4Гц, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,26 (д, J=7,4Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,2Гц, 1H), 6,95 (дд, J=2,2, 8,9Гц, 1H), 3,72 (м, 2H), 2,76 (м, 3H), 1,88 (м, 2H), 1,65 (м, 2H).

1-[8-(4-Аміно-піперидин-1-іл)-хінолін-2-іл]-1H-бензоімідазол-5-ол (460мг, 1,30ммоль) розчиняли у 5мл безводного ДМФ у атмосфері сухого N_2 . До цього розчину додавали ди-трет-бутилдикарбонат (279мг, 1,30ммоль) і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і розділяли між ДХМ і водним насиченим NaHCO_3 . Шар ДХМ сушили над

Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину хроматографували на флеш-силікагелі елюючи EtOAc з одержанням 273мг сполуки Н у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 2

Одержання 1-[2-(5-циклопропілметокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну

Трет-бутиловий естер {1-[2-(5-гідрокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іл}-карбамінової кислоти, сполуку Н, (200мг, 0,435ммоль) розчиняли у 1,5мл безводного ДМФ у атмосфері сухого N₂. До цього розчину додавали Cs₂CO₃ (170мг, 0,520ммоль) з наступним додаванням циклопропілметанброміду (46мл, 0,48ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали до 65°C і перемішували при цій температурі 4 години. Реакційну суміш потім охолоджували до температури оточуючого середовища і розділяли між EtOAc і водою. Шар EtOAc промивали 4 рази водою і потім насиченим розчином солі. EtOAc потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержане зелене масло хроматографували на флеш-силікагелі елюючи сумішшю MeOH/дихлорметан (ДХМ) (2:98) з одержанням зеленого масла. Масло розчиняли у 1,5мл ТФО у атмосфері сухого N₂. Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища 10 хвилин після чого її концентрували у вакуумі і одержаний залишок розділяли між ДХМ і водним 0,1N NaOH. Шар ДХМ потім промивали основним насиченим розчином солі (рН=10), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 118мг 1-[2-(5-циклопропілметокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну у вигляді жовтої твердої речовини. С.I. m/z 414 [M+1]; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,63 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,9Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,30 (д, J=2,5Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,09 (дд, J=2,5, 8,9Гц, 1H), 3,87 (м, 4H), 2,87 (м, 3H), 2,03 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,56 (широкий с, 2H), 1,32 (м, 1H), 0,66 (м, 2H), 0,39 (м, 2H).

Приклад 3

Одержання безплатної солі 1-[2-(5-циклопропілметокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну

Безплатну сіль 1-[2-(5-циклопропілметокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну одержували шляхом реакції одного еквівалента бензолсульфонової кислоти з одним еквівалентом 1-[2-(5-циклопропілметокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну. Продукт виділяли за допомогою будь-якої із відомих методик, які застосовуються при одержанні солей органічних сполук.

Приклад 4

Одержання 1-(2-[5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл)-піперидин-4-іламіну

1-[2-[5-(3-Морфолін-4-іл-пропокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламін одержували відповідно до способу, описаному у Прикладі 2 і визначали показник НЗМС (МН+), що відповідав 487,2.

Приклад 5

Одержання 1 (+)-1-(2-[5-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл)-піперидин-4-іламіну

(±)-1-[2-[5-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламін одержували у спосіб, описаний у Прикладі 2 і визначали значення НЗМС (МН+), що дорівнювало 430,4. Рацемат 1-[2-[5-(тетрагідро-фуран-3-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну можна розділити на його енантиомери за допомогою методик, відомих фахівцям у цій галузі.

Приклад 6

Одержання 1-(2-[5-(3-метил-оксетан-3-ілметокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл)-піперидин-4-іламіну

1-[2-[5-(3-Метил-оксетан-3-ілметокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламін одержували у спосіб, описаний у Прикладі 2 і визначали значення НЗМС (МН+), що дорівнювало 444,4.

Приклад 7

Одержання 1-[2-(5-ізобутокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламіну

1-[2-(5-ізобутокси-бензоімідазол-1-іл)-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламін одержували у спосіб, описаний у Прикладі 2 і визначали значення НЗМС (МН+), що дорівнювало 410,0.

Приклад 8

Одержання 1-(2-[5-(тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл)-піперидин-4-іламіну

1-[2-[5-(Тетрагідро-піран-4-ілокси)-бензоімідазол-1-іл]-хінолін-8-іл]-піперидин-4-іламін одержували у спосіб, описаний у Прикладі 2 і визначали значення НЗМС (МН+), що дорівнювало 444,4.