



(51) МПК
C07D 309/22 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013112003/04, 18.03.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 20.12.2007 EP 07123882.8

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
 из которой данная заявка выделена: 2010130253
 19.12.2008

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2014 Бюл. № 23

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.
 3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и
 Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ФАРМА МАР, С.А. (ES)

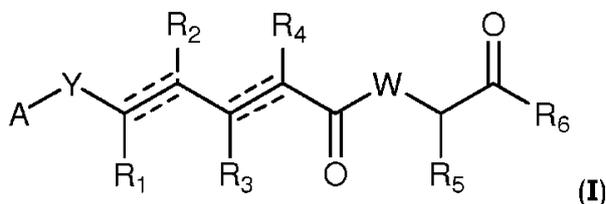
(72) Автор(ы):

**РОДРИГЕС ВИСЕНТЕ Альберто (ES),
 ГАРРАНСО ГАРСИА-ИБАРРОЛА Мария
 (ES),
 МУРСИЯ ПЕРЕС Кармен (ES),
 САНЧЕС САНЧО Франсиско (ES),
 КУЭВАС МАРЧАНТЕ Мария дель Кармен
 (ES),
 МАТЕО УРБАНО Кристина (ES),
 ДИГОН ХУАРЕС Исабель (ES)**

(54) **ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение общей формулы I:



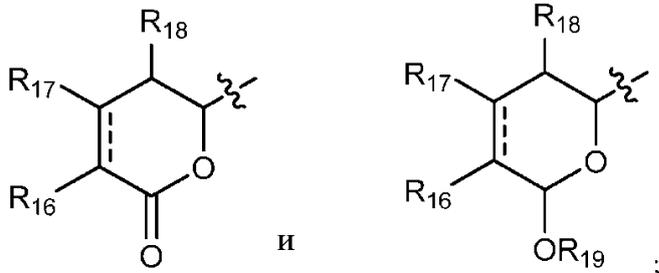
где Y выбирают из группы, состоящей из $-\text{CHR}_{\text{ay}}$ -, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}$ -, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}$ -, $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
 $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}$ -, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}$ - и $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}\equiv\text{C}-$;

каждый R_{ay} , R_{by} и R_{cy} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,
 замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного
 C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила;

каждый R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,
 замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного
 C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила;

R_6 выбирают из NR_8R_9 и OR_{10} ;

A представляет собой:



W выбирают из O и NR₇;

R₇ выбирают из группы, состоящей из водорода, COR_a, COOR_a, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила, или R₇ и R₅, вместе с соответствующим атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, могут образовывать замещенную или незамещенную гетероциклическую группу;

R₈ выбирают из группы, состоящей из водорода, COR_a, COOR_a, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила и замещенного или незамещенного C₄-C₁₂-алкенинила;

R₁₀ выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

каждая пунктирная линия означает необязательную дополнительную связь, но, когда существует тройная связь между атомами углерода, к которым присоединены R₁ и R₂, то R₁ и R₂ отсутствуют, и когда существует тройная связь между атомами углерода, к которым присоединены R₃ и R₄, то R₃ и R₄ отсутствуют; и

R₉ выбирают из группы, состоящей из водорода, COR_a, COOR_a, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила и замещенного или незамещенного C₄-C₁₂-алкенинила;

каждый R₁₆, R₁₇ и R₁₈ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, OR_a, OCOR_a, OCOOR_a, NR_aR_b, NR_aCOR_b, NR_aC(=NR_a)NR_aR_b, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R₁₉ выбирают из группы, состоящей из водорода, COR_a, COOR_a, CONR_aR_b, S(O)R_a, SO₂R_a, P(O)(R_a)OR_b, SiR_aR_bR_c, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

каждый R_a, R_b и R_c независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила, замещенного или незамещенного арила и замещенной или незамещенной гетероциклической группы; или

его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или стереоизомер.

2. Соединение по п.1, где R₁₉ выбирают из водорода, замещенного или незамещенного

C_1-C_6 -алкила и COR_a , и где R_a означает замещенный или незамещенный C_1-C_6 -алкил.

3. Соединение по п.2, где R_{19} означает водород.

4. Соединение по любому одному из пп. 1-3, где R_{16} выбирают из водорода, OR_a и $OCOR_a$, где R_a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкила.

5. Соединение по п.4, где R_{16} выбирают из водорода, OH и метокси.

6. Соединение по любому одному из пп.1, 2, 3 или 5, где одна дополнительная связь присутствует между атомами углерода, к которым присоединены R_{16} и R_{17} .

7. Соединение по любому одному из пп. 1, 2, 3 или 5, где R_{17} и R_{18} означают водород.

8. Соединение по любому одному из пп. 1, 2, 3 или 5, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкила.

9. Соединение по п.8, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 означают водород.

10. Соединение по любому одному из пп.1, 2, 3, 5 или 9, где Y выбирают из группы, состоящей из $-CHR_{ay}$ -, $-CR_{ay}=CR_{by}$ - и $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}$ -, где R_{ay} , R_{by} и R_{cy} независимо выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкила.

11. Соединение по п.10, где R_{ay} , R_{by} и R_{cy} независимо выбирают из водорода и метила.

12. Соединение по любому одному из пп.1, 2, 3, 5, 9 или 11, где R_5 выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкила.

13. Соединение по п.12, где R_5 выбирают из метила, изопропила и трет-бутила.

14. Соединение по любому одному из пп.1, 2, 3 или 5, где W означает NR_7 и где R_7 имеет значение, как описано в п.1.

15. Соединение по п.14, где R_7 означает водород.

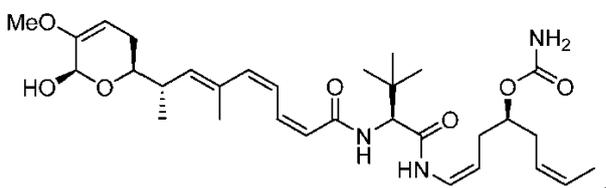
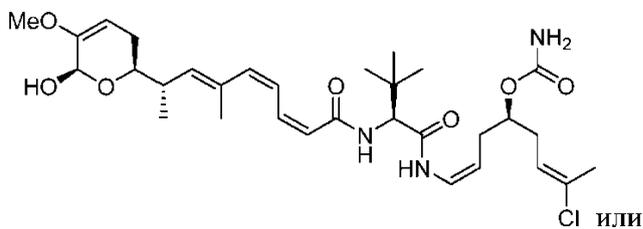
16. Соединение по любому одному из пп.1, 2, 3, 5, 9 или 11, где W означает NR_7 и где R_7 и R_5 , вместе с соответствующим атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную пирролидиновую группу.

17. Соединение по любому одному из пп. 1, 2, 3, 5, 9, 11, 13 или 15, где R_6 означает NR_8R_9 и где R_8 означает водород и R_9 выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила и замещенного или незамещенного C_4-C_{12} -алкенинила.

18. Соединение по п.17, где R_9 выбирают из группы, состоящей из замещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного C_4-C_{12} -алкенинила, которые замещены в одном или более положениях с помощью галогена, OR' , $=O$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ и защищенного OH , где каждую из R' -групп независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила и замещенного или незамещенного арила.

19. Соединение по любому одному из пп. 1, 2, 3, 5, 9, 11, 13, 15 или 18, где одна дополнительная связь присутствует между атомами углерода, к которым присоединены R_1 и R_2 , и одна или две дополнительные связи присутствуют между атомами углерода, к которым присоединены R_3 и R_4 .

20. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или стереоизомер.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый растворитель или носитель.

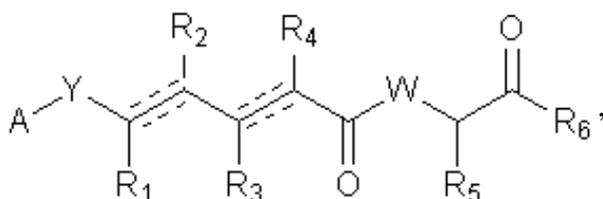
22. Соединение по любому одному из пп. 1, 2, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 18 или 20, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, пролекарство или стереоизомер, для применения в качестве лекарственного средства.

23. Соединение по любому одному из пп. 1, 2, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 18 или 20, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или стереоизомер, для применения в качестве лекарственного средства для лечения ракового заболевания.

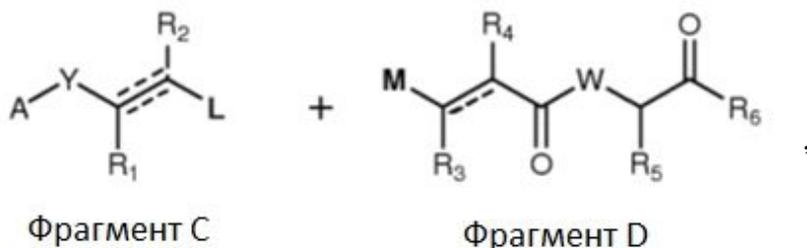
24. Применение соединения по любому из пп.1-20, или его фармацевтически приемлемых солей, таутомеров или стереоизомеров, в целях получения лекарственного средства для лечения ракового заболевания.

25. Способ лечения любого млекопитающего, особенно, человека, пораженного раковым заболеванием, который включает введение пораженному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-20, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или стереоизомера.

26. Способ получения соединений, имеющих формулу I



по любому из пп.1-20, где A, Y, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ являются такими, как они определены в любом из пп.1-20, содержащий присоединение Фрагментов С и D



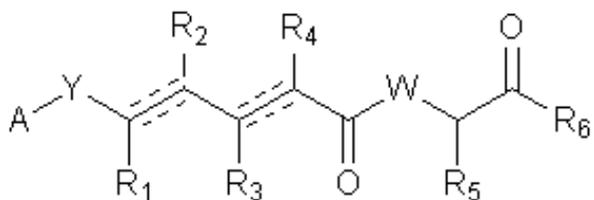
где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, Y и W означают желательные группы, определенные в соединении формулы I, или подходящую защитную группу, как необходимо, и L и M означают подходящие реакционноспособные или удаляемые группы.

27. Способ по п.26, где соединение формулы I является любым соединением по п.20.

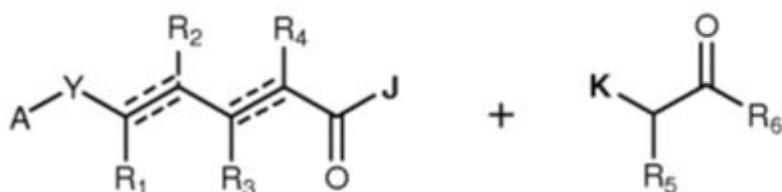
28. Способ по любому одному из пп.26 или 27, где удаляемая группа “L” является йодом.

29. Способ по любому одному из пп.26 или 27, где реакционноспособная группа “M” означает трибутил олова.

30. Способ получения соединений формулы I



по любому из пп.1-20, где A, Y, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ являются такими, как они определены в любом из пп.1-20, содержащий присоединение Фрагментов А и В



Фрагмент А

Фрагмент В

где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, А и Y означают желательные группы или подходящую защитную группу, как необходимо, и J и К означают подходящие реакционноспособные или удаляемые группы.

31. Способ по п.30, где соединение формулы I является любым соединением по п.20.