



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 200 734**⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 401/12, 405/14, 409/14, 451/00, A 61 K 31/4545, 31/4427, 31/46, 31/4535, A 61 P 35/00, 35/02**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

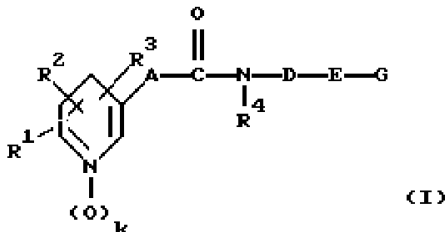
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99101069/04, 20.06.1997
(24) Дата начала действия патента: 20.06.1997
(30) Приоритет: 20.06.1996 DE 19624659.8
(43) Дата публикации заявки: 10.12.2000
(46) Дата публикации: 20.03.2003
(56) Ссылки: EP 0330026 A1, 30.08.1989. EP 0343307 A1, 29.11.1989. RU 2029471 C1, 27.02.1995.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 20.01.1999
(86) Заявка РСТ: EP 97/03245 (20.06.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 97/48696 (24.12.1997)
(98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", А.П.Агурееву, рег.№ 0590

(71) Заявитель: КЛИНГЕ ФАРМА ГМБХ (DE)
(72) Изобретатель: БИДЕРМАНН Элфи (DE), ХАСМАНН Макс (DE), ЛЕЗЕР Роланд (DE), РАТТЕЛЬ Бенно (DE), РАЙТЕР Фридемманн (DE), ШАЙН Барбара (DE), ЗАЙБЕЛЬ Клаус (DE), ФОГТ Клаус (DE)
(73) Патентообладатель: КЛИНГЕ ФАРМА ГМБХ (DE)
(74) Патентный поверенный: Агуреев Александр Павлович

(54) АМИДЫ ПИРИДИЛАЛКЕНОВЫХ И ПИРИДИЛАЛКИНОВЫХ КИСЛОТ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Изобретение относится к области органической химии, а именно к новым амидам пиридилалкеновых и пиридилалкиновых кислот. Описываются амиды пиридилалкеновых и пиридилалкиновых кислот общей формулы (I)



где радикалы R¹, R², R³, R⁴, A, D, E, G и k, такие как представлено в п. 1 формулы изобретения. Также описывается способ (варианты) получения амидов пиридилалкеновых и пиридилалкиновых кислот, фармацевтическая композиция на основе соединений формулы (I), обладающая антинеопластической и/или иммуносупрессивной активностью, и способ получения фармацевтической композиции. Технический результат - получены новые соединения, обладающие полезными биологическими свойствами. 12 с. и 23 з.п.ф-лы, 10 табл.

RU 2 200 734 C2

RU 2 200 734 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 200 734** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 401/12, 405/14,**
409/14, 451/00, A 61 K 31/4545,
31/4427, 31/46, 31/4535, A 61 P
35/00, 35/02

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

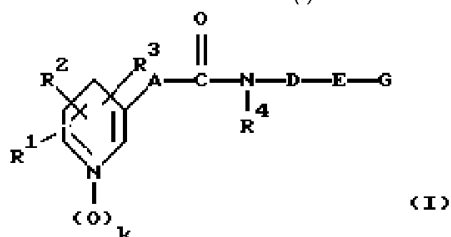
(21), (22) Application: 99101069/04 , 20.06.1997
(24) Effective date for property rights: 20.06.1997
(30) Priority: 20.06.1996 DE 19624659.8
(43) Application published: 10.12.2000
(46) Date of publication: 20.03.2003
(85) Commencement of national phase: 20.01.1999
(86) PCT application:
EP 97/03245 (20.06.1997)
(87) PCT publication:
WO 97/48696 (24.12.1997)
(98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", A.P.Agureevu, reg.№ 0590

(71) Applicant:
KLINGE FARMA GMBKh (DE)
(72) Inventor: BIDERMANN Ehlf (DE),
KhASMANN Maks (DE), LEZER Roland
(DE) , RATTEL' Benno (DE), RAJTER Fridemann
(DE), ShAJN Barbara (DE), ZAJBEL' Klaus
(DE) , FOGT Klaus (DE)
(73) Proprietor:
KLINGE FARMA GMBKh (DE)
(74) Representative:
Agureev Aleksandr Pavlovich

(54) PYRIDYLALKENE AND PYRIDYLALKYNE ACID AMIDES, METHODS OF THEIR SYNTHESIS,
PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF AND METHOD OF ITS PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel amides of pyridylalkene and pyridylalkyne acids. Invention describes amides of pyridylalkene and pyridylalkyne acids of the general formula (I):



where radicals R¹, R², R³, R⁴, A, D, E, G and k are given in claim 1 of the invention claim. Invention describes also method (VERSIONS) of synthesis of amides of pyridylalkene and pyridylalkyne acids, pharmaceutical composition based on compounds of the formula (I) eliciting antineoplastic and/or immunosuppression activity and method of pharmaceutical composition preparing. Invention provides synthesis of novel compounds eliciting valuable biological properties. EFFECT: improved methods of synthesis and preparing, valuable medicinal properties of compounds. 35 cl, 10 tbl

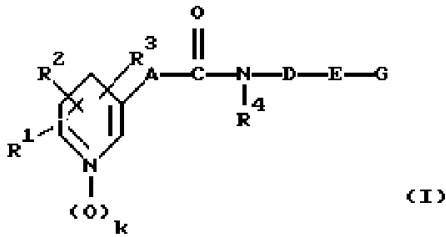
RU 2 200 734 C2

RU ? 2 200 734 C2

Текст описания в факсимильном виде (см. чертежи) Т Т Т

Формула изобретения:

1. Соединения общей формулы (I)



где R¹ выбирают из группы состоящей из водорода, галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-циклоалкила, C1-C4-гидроксиалкила, гидрокси, C1-C4-алкокси, бензилокси, C1-C4-алканоилокси, C1-C4-алкилтио, C2-C5-алкоксикарбонила, аминокарбонила, C3-C9-диалкиламинокарбонила, карбокси, фенила, фенокси, пиридилокси и NR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ выбраны, независимо друг от друга, из водорода, C1-C6-алкила;

R² является водородом, галогеном, C1-C6-алкилом, трифторметилом и гидрокси; R¹ и R², если они смежные, необязательно образуют мостик, который выбран из группы -(CH₂)₄- и -(CH=CH)₂- и -CH₂O-CR⁷R⁸O-, где R⁷ и R⁸ являются независимо друг от друга водородом или C1-C6-алкилом;

R³ выбран из водорода, галогена и C1-C6-алкила, и

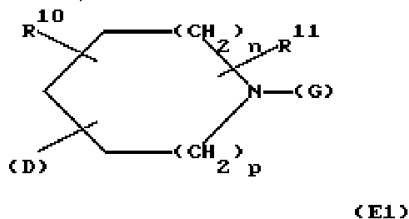
R⁴ выбран из водорода, C1-C6-алкила, C3-C6-алкенила, гидрокси, C1-C6-алкокси и бензилокси;

k = 0 или 1;

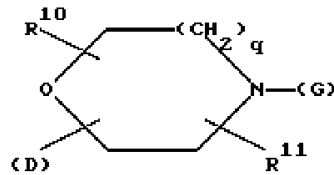
A является C2-C6-алкениленом, который необязательно замещен единожды- трижды C1-C3-алкилом, гидрокси, фтором, циано или фенилом, C4-C6-алкадиениленом, который необязательно единожды или дважды замещен C1-C3-алкилом, фтором, циано или фенилом, 1,3,5-гекса триениленом, который необязательно замещен C1-C3-алкилом, фтором или циано, и этиниленом;

D выбран из C1-C10-алкилена необязательно единожды или дважды замещенного C1-C3-алкилом или гидрокси, C2-C10-алкенилена, необязательно единожды или дважды замещенного C1-C3 алкилом или гидрокси, где двойная связь необязательно находится в кольце E, C3-C10-алкинилена, который возможно единожды или дважды замещен C1-C3-алкилом или гидрокси, и эта группа, состоящая из C1-C10-алкилена, C2-C10-алкенилена и C3-C10-алкинилена, в которых от одной до трех метиленовых единиц изостерически замещены O, S, NR⁹, CO, SO или SO₂, где R⁹ является водородом, C1-C3-алкилом, C1-C6-ацилом или метансульфонилем;

E выбирают из



и



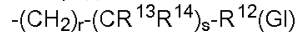
где гетероциклическое кольцо необязательно имеет двойную связь; n и p независимо друг от друга являются 0, 1, 2 или 3, при условии, что n+p < 4; q = 1 или 2;

R¹⁰ выбран из водорода, C1-C3-алкила, гидрокси, гидроксиметила, карбокси или C2-C7-алкоксикарбонила;

R¹¹ выбран из водорода или оксогруппы, смежной с атомом азота;

G выбран из водорода, G1, G2, G3, G4 и G5, где

G1 представляет собой остаток



где r = 0, 1 или 2;

s = 0 или 1;

R¹² выбран из водорода, C1-C6-алкила, C3-C6-алкенила, C3-C6-алкинила,

C3-C8-циклоалкила, бензила, фенила, группы, состоящей из моноциклических ароматических пяти- и шестичленных гетероциклов, которые содержат до трех гетероатомов, выбранных из N, S и O и связаны непосредственно, либо через метиленовую группу, группы, состоящей из аннелированных би- и трициклических ароматических или частично

гидрогенированных карбоциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором связь может осуществляться либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо, либо непосредственно, либо через метиленовую группу, и группы состоящей из аннелированных би- и трициклических ароматических или частично

гидрогенированных гетероциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором от одного до трех кольцевых атомов выбирают из N, S и O, и связь может возникать либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо, либо непосредственно, либо через метиленовую группу;

R¹³ имеет то же значение, что и R¹², но выбран независимо от него; R¹⁴ выбран из водорода, гидрокси, метила, бензила, фенила; группы, состоящей из моноциклических ароматических пяти- или шестичленных гетероциклов, которые содержат от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, S и O и которые являются либо напрямую связанными, либо через метиленовую группу; группы, состоящей из аннелированных би- и трициклических ароматических или частично

гидрогенированных карбоциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором связь осуществляется либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо и либо непосредственно, либо через метиленовую группу; группы, состоящей из аннелированных

гидрогенированных карбоциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором связь осуществляется либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо и либо непосредственно, либо через метиленовую группу; группы, состоящей из аннелированных

гидрогенированных карбоциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором связь осуществляется либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо и либо непосредственно, либо через метиленовую группу; группы, состоящей из аннелированных

гидрогенированных карбоциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором связь осуществляется либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо и либо непосредственно, либо через метиленовую группу; группы, состоящей из аннелированных

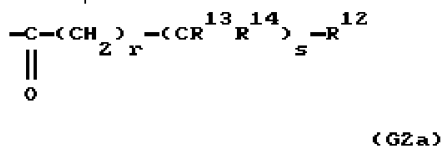
гидрогенированных карбоциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором связь осуществляется либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо и либо непосредственно, либо через метиленовую группу; группы, состоящей из аннелированных

RU 2200734 C2

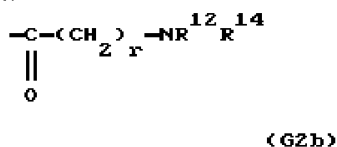
RU 2200734 C2

би- и трициклических ароматических или частично гидрогенированных или гетероциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором от одного до трех кольцевых атомов могут быть выбраны из N, S и O, и связь выполнена либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо, и либо непосредственно, либо через метиленовую группу;

G2 выбран из остатков

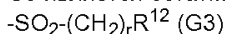


и

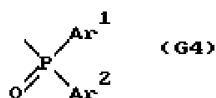


где заместители R¹² и R¹⁴ имеют упомянутые выше значения, или группа -NR¹²R¹⁴ представляет собой гетероцикл, содержащий N, причем этот гетероцикл, содержащий N, выбирают из группы, состоящей из насыщенных или ненасыщенных моноциклических, четырех-восьмичленных гетероциклов, которые, за исключением основного атома азота, необязательно содержат один или два других гетероатома, выбираемых из N, S и O, и группы, состоящей из насыщенных и ненасыщенных би- и трициклических анелированных или связанных мостиком гетероциклов с 8-16 кольцевыми атомами, которые, за исключением основного атома азота, необязательно содержат один или два других гетероатома, выбираемых из N, S и O,

G3 является остатком

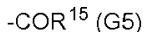


G4 является остатком



где Ar¹ и Ar² выбраны независимо из фенила, пиридила и нафтила,

G5 является

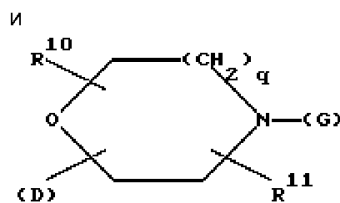
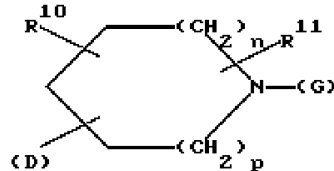


где R¹⁵ выбран из трифторметила, C1-C6-алкокси, C3-C6-алкенилокси и бензилокси,

где системы ароматических колец в заместителях R¹, R², R⁴, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, Ar¹ и Ar² и в системе колец -NR¹²R¹⁴ необязательно несут независимо один от другого от одного до трех заместителей из галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-циклоалкила, фенила, бензила, гидрокси, C1-C6-алкокси, который может необязательно полностью или частично замещен фтором, бензилокси, фенокси, меркапто, C1-C6-алкилтио, карбоксы, C1-C6-алкоксикарбонил, бензилоксикарбонил, нитро, amino, моно-C1-C6-алкиламино и ди-(C1-C6-алкил)-амино, где две соседние группы ароматического кольца или системы колец необязательно образуют

дополнительное кольцо через мостик метилendioкси, таутомеров в случае замещения гетероцикла или системы анелированных колец за счет свободных гидрокси, меркапто и/или аминогрупп, стереоизомеров и/или их смесей и фармацевтически приемлемых солей за исключением гидрохлорида (E)-3-(3-пиридил)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-пропенамида.

2. Соединения по п. 1, где R¹ является водородом, галогеном, циано, метилом, трифторметилом, гидрокси, C1-C4-алкокси, этилтио, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, карбокси и фенокси, R² является водородом, галогеном, трифторметилом и гидрокси, R³ выбирают из водорода или галогена, R⁴ выбран из водорода, C1-C3-алкила, гидрокси, C1-C3-алкокси, k = 0 или 1, A является C2-C6-алкениленом, который, необязательно, замещен единожды или дважды C1-C3-алкилом, гидрокси или фтором, C4-C6-алкадиениленом, который необязательно замещен C1-C3-алкилом или 1-2 атомами фтора, и 1,3,5-гексатриениленом, который необязательно замещен фтором, D выбран из C1-C8-алкилена, необязательно единожды или дважды замещенного метилом или гидрокси, C2-C8-алкенилена, необязательно единожды или дважды замещенного метилом или гидрокси, где двойная связь может быть в кольце E, C3-C8-алкинилена, который возможно единожды или дважды замещен метилом или гидрокси, и эта группа, состоящая из C1-C8-алкилена, C2-C8-алкенилена и C3-C8-алкинилена, где от одной до трех метиленовых единиц изостерически замещены O, S, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃), CO, SO или SO₂, E выбран из



где гетероциклическое кольцо при необходимости, имеет двойную связь;

p и r независимо друг от друга являются 0, 1, 2 или 3, при условии, что p+r ≤ 3;

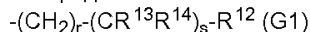
q имеет значение 1 или 2;

R¹⁰ выбран из водорода, C1-C3-алкила, гидрокси, гидроксиметила;

R¹¹ выбран из водорода или оксогруппы, смежной с атомом азота;

G выбран из водорода, G1, G2, G3, G4 и G5, где

G1 представляет собой остаток



где r = 0, 1 или 2;

s = 0 или 1;

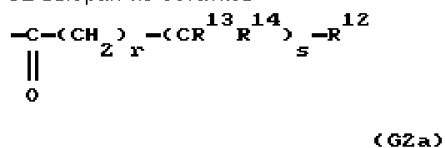
R¹² выбран из водорода, C1-C6-алкила, C3-C8-циклоалкила, бензила, фенила, группы, состоящей из бензоциклобутила, инданила, инденила, оксоинданила, нафтила, дигидронафтила, тетрагидронафтила, оксотетрагидронафтила, бифениленила, фторенила, оксофторенила, антрила, дигидроантрила, оксодигидроантрила, диоксодигидроантрила, фенантрила, дигидрофенантрила, оксодигидрофенантрила, дибензоциклогептенила, оксодибензоциклогептенила, дигидродибензоциклогептенила, оксодигидродибензоциклогептенила, дигидродибензоциклооктенила, тетрагидродибензоциклооктенила и оксотетрагидродибензоциклооктенила, связанного непосредственно или через метиленовую группу, и группы, состоящей из фурила, тиенила, пирролила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиразолила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, пиридила, пиразинила, пиридазинила, пиримидинила, триазинила, имидазотиазолила, бензофурила, дигидробензофурила, бензотиенила, дигидробензотиенила, индолила, индолинила, оксоиндолинила, диоксоиндолинила, бензоксазолила, оксобензоксазолинила, бензизоксазолила, оксобензизоксазолинила, бензотиазолила, оксабензотиазолинила, бензоизотиазолила, оксобензоизотиазолинила, бензимидазолила, оксобензимидазолинила, индазолила, оксаиндазолинила, бензофуразанила, бензотиадиазолила, бензотриазолила, оксазолопиридила, оксодигидрооксазолопиридила, тиазолопиридила, оксодигидротиазолопиридила, изотиазолопиридила, имидазопиридила, оксодигидроимидазопиридила, пиразолопиридила, оксодигидропиразолопиридила, тиенопиримидинила, хроманила, хроманонила, бензопиридила, хромолила, хинолила, изохинолила, дигидрохинолила, оксодигидрохинолинила, тетрагидрохинолила, оксотетрагидрохинолинила, бензодиоксанила, хиноксалинила, хиназолинила, нафтиридинила, карбазолила, тетрагидрокарбазолила, оксотетрагидрокарбазолила, пиридоиндолила, акридинила, оксодигидроакридинила, фенотиазинила, дигидродибензоксепинила, оксодигидродибензоксепинила, бензоциклогептатиенила, оксобензоциклогептатиенила, дигидротииенобензотиепинила, оксодигидротииенобензотиепинила, дигидродибензотиепинила, оксодигидродибензотиепинила, октадигидродибензотиепинила, дигидродибензазепинила, оксодигидродибензазепинила, октагидродибензазепинила, бензоциклогептапиридила, оксобензоциклогептапиридила, дигидропиридобензодиазепинила, дигидродибензоксазепинила, дигидропиридобензоксепинила, дигидропиридобензоксазепинила, оксодигидропиридобензоксазепинила, дигидродибензотиазепинила, оксодигидродибензотиазепинила,

дигидропиридобензотиазепинила, оксодигидропиридобензотиазепинила, связанных непосредственно или через метиленовую группу;

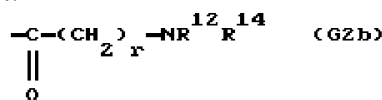
5 R¹³ имеет то же значение, что и R¹², но выбран независимо от него,

R¹⁴ выбран из водорода, гидрокси, метила, бензила, фенила, и группы, состоящей из инданила, инденила, нафтила, дигидронафтила, тетрагидронафтила, фурила, тиенила, пирролила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиразолила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, пиридила, пиразинила, пиридазинила, пиримидинила, триазинила, бензофурила, бензотиенила, индолила, индолинила, бензоксазолила, бензотиазолила, бензимидазолила, хроманила, хинолила и тетрагидрохинолила, связанных непосредственно или через метиленовую группу,

10 G2 выбран из остатков



25 и



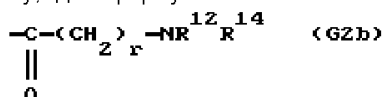
30

где заместители R¹² и R¹⁴ имеют упомянутые выше значения, или группа -NR¹²R¹⁴ представляет собой азотсодержащий гетероцикл, связанный через атом азота и этот азотсодержащий гетероцикл выбирают из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидина, (1H)тетрагидропиридина, гексагидроазепина, 1(H)тетрагидроазепина, октагидроазоцина, пиразолидина, пиперазина, гексагидродиазепина, морфолина, гексагидрооксазепина, тиоморфолина, тиоморфолин-1,1-диоксида, 5-аза-бицикло-[2.1.1] гексана, 2-аза-бицикло [2.2.1] гептана, 7-аза-бицикло[2.2.1] гептана, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1] -гептана, 45 2-азабицикло[2.2.2] октана, 8-азабицикло[3.2.1] октана, 2,5-диаза-бицикло[2.2.2] октана, 9-азабицикло[3.3.1] нонана, индолина, изоиндолина, (1H)-дигидрохинолина, (1H)-тетрагидрохинолина, (2H)-тетрагидроизохинолина, (1H)-тетрагидрохиноксалина, (4H)-дигидробензоксазина, (4H)-дигидробензотиазина, (1H)-тетрагидробензо[b] азепина, (1H)-тетрагидробензо[c] азепина, (1H)-тетрагидробензо[d] азепина, (5H)-тетрагидробензо[b] оксазепина, (5H)-тетрагидробензо[b] тиазепина, 1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b] -индола, (10H)-дигидроакридина, 1,2,3,4-тетрагидроакриданона, (10H)-феноксазина, (10H)-фенотиазина, (5H)-добензазепина, (5H)-дигидродибензазепина, (5H)-октагидродибензазепина, (5H)-дигидродибензодиазепина, (11H)-дигидродибензо[b, e] оксазепина,

фенотиазинила, дигидродибензоксепинила, бензоциклогептатиенила, оксобензоциклогептатиенила, дигидротиенобензотиепинила, оксодигидротиенобензотиепинила, дигидродибензотиепинила, оксодигидродибензотиепинила, дигидродибензазепинила, оксодигидродибензазепинила, октагидродибензазепинила, бензоциклогептапиридила, оксобензоциклогептапиридила, дигидропиридобензоксепинила, дигидродибензотиазепинила, оксодигидродибензотиазепинила, связанных непосредственно или через метиленовую группу;

R¹³ является водородом, метилом, бензилом или фенилом;

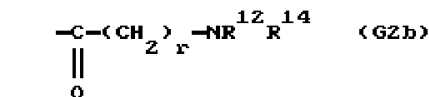
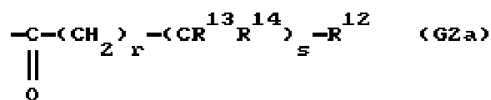
R¹⁴ выбран из водорода, гидрокси, метила, бензила или фенила, и группы, состоящей из нафтила, фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридила, бензофурила, бензотиенила, индолила, индолинила, бензоксазолила, бензотиазолила, бензимидазолила, хроманила, хинолила или тетрагидрохинолила, связанных непосредственно или через метиленовую группу, где в формуле



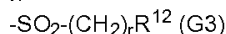
-NR¹²R¹⁴ необязательно выбран из пирролидина, пиперидина, (1H)тетрагидропиридина, гексагидроазепина, октагидроазоцина, пиперазина, гексагидродиазепина, морфолина, гексагидрооксазепина, 2-аза-бицикло-[2.2.1] гептана, 7-аза-бицикло[2.2.1] гептана, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1] гептана, 8-азабицикло[3.2.1] октана, 2,5-диаза-бицикло[2.2.2] октана, индолина, изоиндолина, (1H)-дигидрохинолина, (1H)-тетрагидрохинолина, (2H)-тетрагидроизохинолина, (1H)-тетрагидрохиноксалина, (4H)-дигидробензоксазина, (4H)-дигидробензотиазина, (1H)-тетрагидробензо[b] азепина, (1H)-тетрагидробензо-[d] азепина, (5H)-тетрагидробензо[b] оксазепина, (5H)-тетрагидробензо[b] тиазепина, 1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b] индола, (10H)-дигидроакридина, 1,2,3,4-тетрагидроакриданона, (5H)-дигидродибензазепина, (5H)-дигидродибензодиазепина, (11H)-дигидродибензо[b, e] оксазепина, (11H)-дигидродибензо[b, e] тиазепина, (10H)-дигидродибензо[b, f] оксазепина или (5H)-тетрагидробензазоцина.

4. Соединения по любому из пп. 1-3, где R¹ является водородом, фтором, хлором, метилом, трифторметилом или гидрокси, R² и R³ являются водородом, R⁴ является водородом или гидрокси, k = 0 или 1, A является C2-C4-алкиленом, необязательно замещенным фтором, D выбран из C2-C6-алкилена, C2-C6-алкинилена, где двойная связь необязательно есть в кольце E, и эта группа, состоящая из C2-C6-алкилена и

C2-C6-алкинилена, в которых метиленовая единица изостерически заменена на O, NH, N(CH₃) или CO или этиленовая группа изостерически заменена на NH-CO или CO-NH или пропиленовая группа изостерически заменена на NH-CO-O или O-CO-NH, E выбран из пирролидина, пиперидина, 1,2,5,6-тетрагидропиридина, гексагидроазепина, морфолина и гексагидро-1,4-оксазепина, где гетероциклическое кольцо, необязательно соседнее с атомом азота, может быть замещено оксигруппой, G выбран из водорода, трет-бутоксикарбонила, дифенилфосфиноила или одного из остатков -(CH₂)_r-(CR¹³R¹⁴)_s-R¹² (G1)



и



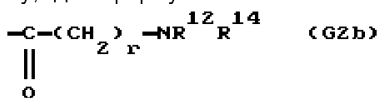
где r = 0 или 1;

s = 0 или 1,

R¹² выбран из водорода, метила, бензила или фенила, группы, состоящей из инденила, оксоинденила, нафтила, тетрагидронафтила, фторенила, оксофторенила, антрила, дигидроантрила, оксодигидроантрила, диоксодигидроантрила, дибензоциклогептенила, дигидродибензоциклогептенила, связанного непосредственно или через метиленовую группу, и группы, состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридила, пиразинила, пиримидинила, имидазотиазолила, бензофурила, бензотиенила, индолила, оксоиндолинила, диоксоиндолинила, бензоксазолила, оксобензоксазолинила, бензотиазолила, оксабензотиазолинила, бензимидазолила, оксобензимидазолинила, бензофуразанила, бензотриазолила, оксазолопиридила, оксодигидрооксазолопиридила, тиазолопиридила, оксодигидротиазолопиридила, хроманила, хроманонила, бензопиранила, хромонила, хинолила, изохинолила, оксодигидрохинолинила, тетрагидрохинолинила, оксотетрадрохинолинила, бензодиоксанила, хиназолинила, акридинила, оксодигидроакридинила, фенотиазинила, дигидродибензоксепинила, бензоциклогептатиенила, дигидротиенобензотиепинила, дигидродибензотиепинила, оксодигидродибензотиепинила, дигидродибензазепинила, оксодигидродибензазепинила, октагидродибензазепинила, бензоциклогептапиридила, оксобензоциклогептапиридила, дигидродибензотиазепинила, связанных непосредственно или через метиленовую группу;

R¹³ является водородом, метилом, бензилом или фенилом;

R¹⁴ является водородом, гидроксидом, метилом, бензилом или фенилом, и группы, составленной нафтилом, фурилом, тиенилом, пиридиллом, бензофурилом, бензотиенилом, индолиллом, бензоксазолиллом, бензотиазолиллом, бензимидазолиллом, хроманилом, хинолилом или тетрагидрохинолиллом, связанными непосредственно или через метиленовую группу, где в формуле



-NR¹²R¹⁴ может быть выбран из пирролидина, пиперидина, гексагидроазепина, морфолина, 2,5-дизабицикло[2.2.1] гептана, индолина, изоиндолина, (1H)-дигидрохинолина, (1H)-тетрагидрохинолина, (2H)-тетрагидроизохинолина, (1H)-тетрагидробензо[b] азепина, (1H)-тетрагидробензо[d] азепина, (5H)-тетрагидробензо-[b] оксазепина, (5H)-тетрагидробензо[b] тиазепина, 1,2,3,4-тетрагидроакриданона, (5H)-дигидродибензазепина, (11H)-дигидродибензо[b, e] тиазепина и (11H)-дигидродибензо[b, e] оксазепина, где ароматические системы колец необязательно замещены независимо друг от друга одним - тремя одинаковыми или различными заместителями, выбираемыми из галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-циклоалкила, фенила, бензила, гидрокси, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкокси, которые полностью или частично замещены фтором, могут нести бензилокси, фенокси, меркапто, C1-C6-алкилтио, карбоксы, C1-C6-алкоксикарбонил, бензилоксикарбонил, нитро, amino, моно-C3-C6-алкиламино или ди-(C1-C6-алкил)-амино, где две соседние группы на ароматическом кольце или системе колец необязательно образуют дополнительное кольцо посредством мостика метилendiокси.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R¹ является водородом, фтором, метилом, трифторметилом или гидроксидом, R² и R³ являются водородом, R⁴ является водородом или гидроксидом, k = 0, A является этениленом или 1,3-бутадиениленом, D выбран из C2-C6-алкилена или C2-C6-алкенилена, где двойная связь необязательно находится в кольце E, E выбран из пирролидина, пиперидина, гексагидроазепина или морфолина, G выбран из бензила, фенетила, фторенилметила, антриметила, дифенилметила, фторенила или дигидродибензоциклогептенила, фурилметила, тиенилметила, тиазолилметила, пиридилметила, бензотиенилметила, хинолилметила, фенилтиенилметила, фенилпиридилметила, дигидродибензоксепинила, дигидродибензотиепинила, ацетила, пивалоила, фенилацетила, дифенилацетила, дифенилпропионила, нафтилацетила, бензоила, нафтоила, антримкарбонила, оксофторенилкарбонила, оксодигидроантримкарбонила или диоксодигидроантримкарбонила, фуриола, пиридилкарбонила, хромонилкарбонила, хинолилкарбонила, нафтиламинокарбонила, дибензиламинокарбонила,

бензилфениламинокарбонила, дифениламинокарбонила, индолил-1-карбонила, дигидродибензазепин-N-карбонила, тетрагидрохинолинил-N-карбонила, тетрагидробензо[b] азепинил-N-карбонила, метансульфонила, фенилсульфонила, п-толуолсульфонила, нафтилсульфонила, хинолинсульфонила и дифенилфосфиноила, где ароматические системы колец необязательно замещены, независимо друг от друга, одним - тремя одинаковыми или различными заместителями, выбираемыми из галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-циклоалкила, фенила, бензила, гидрокси, C1-C6-алкокси, который полностью или частично замещен фтором, бензилокси, фенокси, меркапто, C1-C6-алкилтио, карбоксы, C1-C6-алкоксикарбониллом, бензилоксикарбониллом, нитро, amino, моно-C1-C6-алкиламино или ди-(C1-C6-алкил)-амино, где две соседние группы в кольце или в системе колец необязательно образуют дополнительное кольцо посредством мостика метилendiокси.

6. Соединение по одному из пп. 1-5, выбираемое из

N-[4-(1-метилсульфонилпиперидин-4-ил)-б утил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида, N-{ 4-[1-(2-нафтилсульфонил)-пиперидин-4-ил] -бутил} -3-(пиридин-3-ил)-акриламида, N-{ 4-[1-(2-нафтилсульфонил)-пиперидин-4-ил] -бутил} -5-(пиридин-3-ил)-2,4-амида пентадиеновой кислоты, N-{ 4-[1-(1-нафтиламинокарбонил)-пиперидин-4-и л] -бутил} -3-(пиридин-3-ил)-акриламида, N-[4-(1-дифениламинокарбонил)-пиперидин -4-ил]-бутил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида, N-[4-(1-дифениламинокарбонил)-пиперидин -4-ил]-бутил] -5-(пиридин-3-ил)-2,4-амида пентадиеновой кислоты, N-{ 4-[1-(10,11-дигидробензо[b, f] азепин-5-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил] -бутил} -3-(пиридин-3-ил)-акриламида и N-[4-(1-дифенилфосфиноил)-пиперидин-4-и л]-бутил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида или в виде их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, где выбираемое из

N-[4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-бутил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида, N-[4-(1-дифенилацетил)-пиперидин-4-ил]-б утил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида, N-{ 4-[1-(3,3-дифенилпропионил)-пиперидин-4-ил] -бутил} -3-(пиридин-3-ил)-акриламида, N-[4-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-бутил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида, N-[4-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-бутил] -5-(пиридин-3-ил)-2,4-амида пентадиеновой кислоты или N-{ 4-[1-(9-оксо-9H-фторо-4-ил-карбонил)-пиперид ин-4-ил] -бутил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида или их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, выбираемое из

N-{ 4-[1-(фенилпиридин-3-ил-метил)-пиперидин-4-

ил] -бутил} -3-(пиридин-3-ил)-акриламида,
 N-{
 4-[1-(фенилпиридин-4-ил-метил)-пиперидин-4-
 ил] -бутил} -3-(пиридин-3-ил)-акриламида,
 N-{
 4-[1-(6,11-дигидробензо[b, e]
 оксепин-11-ил)-пиперидин-4-ил] -бутил}
 -3-(пиридин-3-ил)-акриламида и
 N-{
 4-[1-(6,11-дигидробензо[b, e]
 тиепин-11-ил)-пиперидин-4-ил] -бутил}
 -3-(пиридин-3-ил)-акриламида
 или их фармацевтически приемлемых
 солей присоединения кислот.

9. Соединение по любому из пп. 1-3, выбираемое из

N-[7-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-геп-
 тил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида,
 N-[8-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-окт
 ил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида,
 N-[3-(1-дифенилметилпиперидин-4-илокси)
 -пропил] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида и
 N-[3-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-пропил
] -3-(пиридин-3-ил)-акриламида
 или их фармацевтически приемлемых
 солей присоединения кислот.

10. Соединение по любому из пп. 1-5, выбираемое из

N-[2-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-эти
 л] -5-(пиридин-3-ил)-2,4-амида пентадиеновой
 кислоты,

N-[4-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-бут
 ил] -5-(пиридин-3-ил)-2,4-амида
 пентадиеновой кислоты,

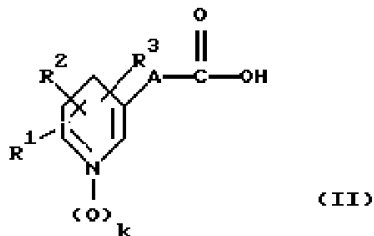
N-[5-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-пен
 тил] -5-(пиридин-3-ил)-2,4-амида
 пентадиеновой кислоты и

N-[6-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-гек
 сил] -5-(пиридин-3-ил)-2,4-амида
 пентадиеновой кислоты

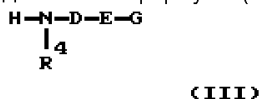
или их фармацевтически приемлемых
 солей присоединения кислот.

11. Способ получения соединения по
 одному из пп. 1-10, в котором либо

(а) карбоновые кислоты формулы (II)



где R¹, R², R³, A и k имеют приведенные
 выше значения,
 или их реакционноспособные
 производные, взаимодействуют с
 соединениями формулы (III)



где D, E, G и R⁴ имеют значения,
 приведенные в пп. 1-5, либо

(b) соединения формулы (I), где G
 является водородом, взаимодействуют с
 соединением формулы (IV)

L-G, (IV)

где G имеет значения, приведенные в пп.
 1-5, за исключением водорода;

L представляет собой соответствующий
 нуклеофуг или реакционноспособную группу,
 причем тип специфического нуклеофуга или
 реакционноспособной группы L, также как и
 условия реакции, зависят от природы остатка
 G, либо

(с) соединения формулы (I), в которой G
 является водородом, взаимодействуют с
 соответствующим алкилирующим агентом
 и/или арилирующим агентом формулы (IV) в
 соответствии с приведенным выше вариантом
 (b), где G представляет собой G1 и является
 алкильным, алкенильным, алкинильным,
 циклоалкильным, арильным, аралкильным,
 гетероарильным или гетероаралкильным
 остатком в соответствии с определением, и
 нуклеофуг L является реакционноспособным
 производным спирта хлора, брома или йода,
 сложным эфиром сульфоновой кислоты,
 остатком метансульфонилокси,
 трифторметансульфонилокси,
 этансульфонилокси, бензолсульфонилокси,
 паратолуолсульфонилокси,
 пара-бромбензолсульфонилокси или
 моно-нитробензолсульфонилокси, или
 эпоксидной группой, или

(d) соединение формулы (I), в которой G
 является водородом, взаимодействует с
 карбоновой, карбаминовой, сульфоновой или
 фосфиновой кислотой формулы (V)

HO-G (V)

где G представляет собой ацильный,
 карбамоильный, сульфонильный или
 фосфиноильный остаток, или с их
 реакционноспособными производными,
 причем в качестве предпочтительных
 реакционноспособных производных
 карбоновых кислот или сульфоновых кислот
 (V) используются симметричные или
 асимметричные ангидриды карбоновых кислот
 или ангидриды сульфоновых кислот или
 галогениды ацила или сульфонила, в
 частности ацил- или сульфонилхлориды, и
 карбамоильные галогениды или фосфиновые
 кислоты, и взаимодействие кислот (V) или их
 реактивных производных с соединениями (I),
 где G является водородом, преимущественно
 возникает в присутствии вспомогательных
 оснований в растворителях и в условиях,
 описанных в варианте (a), или

(e) соединение формулы (I), в которой G
 является водородом, взаимодействуют с
 переносчиком карбонильной группы к
 промежуточному продукту, и последний без
 очистки или предварительного выделения
 вводят в реакцию с первичным или вторичным
 амином формулы (VI)

H-NR¹²R¹⁴ (VI)

где R¹² и R¹⁴ и группа -NR¹²R¹⁴ имеют
 значения, соответствующие таковым в пп. 1-4,
 где в качестве переносчиков особо
 реактивной карбонильной группы используют
 бис-(трихлорметил)карбонат (трифосген) и
 карбодиимидазол, и реакцию соединений
 формулы (I), где G является водородом, с
 трифосгеном или карбонилдиимидазолом
 предпочтительно проводят в абсолютном,
 инертном растворителе в присутствии
 третичного органического амина в качестве
 вспомогательного основания таким образом,
 что раствор соединения (I) и
 вспомогательного основания медленно
 вводят в раствор эквивалентного количества
 переносчика карбонильной группы, или

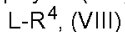
(f) соединение формулы (I), где G
 является водородом, вводят в реакцию с
 изоцианатом формулы (VII)

O=C=N-R¹² (VII)

в которой R¹² имеет значения, указанные
 в пп. 1-4, где реакция соединений формулы
 (I), где G является водородом, с

изоцианатами формулы (VII) предпочтительно происходит в пентане, гексане, гептане, бензоле, толуоле, ксилоле, дихлорметане, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, трихлорэтилене, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране, диоксане, этилацетате, будилацетате, формамиде, диметилформамиде или их смесях, и температура реакции находится в интервале от -20 до 150°C, предпочтительно от 20 до 100°C или

(g) соединение формулы (I), где R⁴ является водородом, взаимодействуют с подходящим алкилирующим агентом формулы (VIII)



в которой R⁴ является остатком алкила, алкенила, алкинила или циклоалкила и L представляет собой атом галогена, такого как хлор, бром, йод, или сложный эфир сульфоновой кислоты и спирта, где сложные эфиры сульфоновой кислоты формулы (VIII) предпочтительно содержат группу метансульфонилокси, трифторметансульфонилокси, пара-толуолсульфонилокси, пара-бромбензолсульфонилокси или моно-нитробензолсульфонилокси в качестве нуклеотида L, и амидное алкилирование проводится в присутствии третичных аминогрупп с использованием трет-бутилата калия, гидрида натрия, гидрида калия или бутил лития, в пентане, гексане, гептане, бензоле, толуоле, тетрагидрофуране, диоксане, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, N-метилпирролидон, и температура реакции находится в интервале от -40 до 140°C, предпочтительно от -20 до 80 °C.

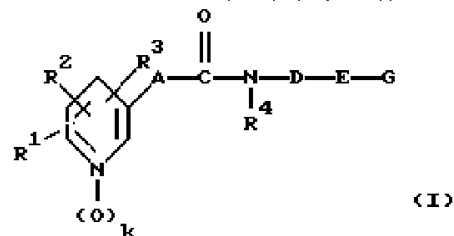
12. Способ по п. 11, в котором в качестве реакционноспособных производных соединения (II), их активированных сложных эфиров, ангидридов, кислотных хлоридов используют, сложные эфиры паранитрофенила, сложные эфиры 2,4,6-трихлорфенила, сложные эфиры пентахлорфенила, сложные эфиры цианометила, сложные эфиры N-гидроксисукцинимиды, N-гидроксифталимида, 1-гидроксibenзотриазола, N-гидроксипиперидина, 2-гидроксипиперидина или 2-меркаптопиперидина, в соответствии с вариантом (a), где сложный фениловый эфир хлормуравьиной кислоты, арилифатическими хлорформатами, такими как сложный бензиловый эфир хлормуравьиной, сложный метиловый эфир муравьиной кислоты, сложный метиловый эфир хлормуравьиной кислоты, сложный этиловый эфир или сложный изобутиловый эфир, использованы в качестве ангидридов, и реакцию соединений (II) с соединениями (III) необязательно проводят в присутствии агентов конденсации дициклогексилкарбодиимида, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида гидрохлорид, N, N'-карбонилдимидазол или

1-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин, где в случае карбодиимидов в качестве агента конденсации предпочтительно добавлен N-гидроксисукцинимид, N-гидроксифталиимид, 1-гидроксibenзотриазол или N-гидроксипиперидин и соединения

формулы (III) в виде свободных оснований или в виде их солей присоединения кислот, вводят в реакцию предпочтительно в виде солей кислот, причем эти соли выбирают из группы, содержащей гидрохлориды, гидробромиды и сульфаты, и реакцию соединений формулы (II), возможно в виде их реакционноспособных производных, проводят с соединениями формулы (III), предпочтительно в бензоле, толуоле, ксилоле, дихлорметане, хлороформе, 1,2-дихлорэтане, трихлорэтилене, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране, диоксане, простом эфире диметиленгликоля, этилацетате, ацетонитриле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде или N-метилпирролидоне в чистом виде или в виде их смеси из двух или более компонентов, где реакцию необязательно проводят в присутствии карбоната натрия, карбоната калия, такого как гидрокарбонаты щелочного металла, например гидрокарбонат калия, триэтиламина, этилдиизопропиламина, трибутиламина, N-метилморфолина или пиридина, где приемлемый избыток соединения формулы (III) необязательно используют в качестве основания, и, в случае использования соединений формулы (III) в виде их солей присоединения кислот, эквивалентное количество вспомогательного основания, и температура реакции находится в интервале от -40 до 180°C, особенно от -10 до 130°C, предпочтительнее всего она соответствует точке кипения используемого растворителя.

13. Способ по п. 11, в котором в соответствии с вариантом (b), реакцию соединений (I), в которых G является водородом, с соединениями формулы (IV) необязательно проводят в бензоле, толуоле, ксилоле, тетрагидрофуране, диоксане, простом эфире диметилгликоля, этилацетате, ацетонитриле, ацетоне, этилметилкетоне, этаноле, изопропаноле, бутаноле, простом эфире монометилгликоля, диметилсульфоксиде, диметилформамиде или N-метилпирролидон, причем используют как чистые растворители, так и их смеси из двух или более растворителей, и реакцию проводят необязательно в присутствии оснований, например, в присутствии тех же самых, которые могут быть использованы в методе согласно варианту (a) по п. 12, и, в случае хлоридов или бромидов как соединений (IV), добавляют йодид натрия или йодид калия, и температура реакции варьирует между 0 и 180°C.

14. Соединение общей формулы (I)



где G является водородом, а остальные заместители имеют значения, приводимые в пп. 1-4.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая антинеопластической и/или иммуносупрессивной активностью, содержащая одно или более соединений по

одному из пп. 1-10 или 14, возможно, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, токсикологически безвредными адъювантами, и необязательно в комбинации с другими активными ингредиентами.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15 для лечения рака и/или для цитостатического или иммуносупрессивного лечения человека или животного.

17. Фармацевтическая композиция по п. 15 или 16 в виде твердой, перорально назначаемой формы в виде таблетки, капсулы, покрытой оболочкой таблетки, возможно длительного действия, или в форме, резистентной к действию желудочного сока, или в виде жидкости, перорально назначаемого раствора, суспензии, шипучих таблеток, в виде пилюль или саше, необязательно длительного действия, если это возможно, или в форме, резистентной к действию желудочного сока.

18. Фармацевтическая композиция по п. 15 или 16 в форме, подходящей для инъекции или инфузии, вместе с соответствующими фармацевтически приемлемыми носителями и адъювантами возможно в виде препарата длительного действия, или в форме лекарственного препарата в виде парентерального депо или в виде имплантата, или в виде концентрата, порошка или лиофилизата.

19. Фармацевтическая композиция по п. 15 или 16 в виде ингаляционного терапевтического агента, необязательно, в виде спрея с соответствующими фармацевтически приемлемыми пропеллентами, носителями и адъювантами.

20. Фармацевтическая композиция по пп. 15 и 16 в виде трансдермальной терапевтической системы для системного лечения.

21. Фармацевтическая композиция по пп. 15 и 16 в виде желудочно-кишечной терапевтической системы для системного лечения.

22. Фармацевтическая композиция по пп. 15 и 16 в виде мази, суспензии, эмульсии, бальзама или пластыря или в форме наружно применяемого раствора.

23. Фармацевтическая композиция по п. 19 для введения в контролируемой дозированной аэрозольной форме или в форме дозированной композиции в виде сухого порошка.

24. Фармацевтическая композиция по пп. 15 и 16 в виде ректально, генитально или трансуретально назначаемой эмульсии,

раствора, липосомного раствора, имплантата, суппозитория или капсулы.

25. Фармацевтическая композиция по пп. 15 и 16 в виде назальной, отолгической или офтальмологической композиции.

26. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 15-17 в форме, предназначенной для буккальных аппликаций.

27. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 15-17, где доза для однократного приема содержит от 0,01 до 2,0 мг или 0,1-10 или 20 мг активного ингредиента по пп. 1-10 или 14.

28. Фармацевтическая композиция по п. 19, в которой фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем является пропеллентный аэрозоль.

29. Фармацевтическая композиция по п. 19 или 28, в которой пропеллентным аэрозодем является тетрафторэтан и/или гептафторпропан и/или пропан, бутан или диметиловый эфир или их смеси.

30. Фармацевтическая композиция по пп. 19, 28 или 29, в которой пропеллентный аэрозоль содержит поверхностно-активные адъюванты.

31. Фармацевтическая композиция по пп. 15, 16 или 19, которая содержит глюкозу и/или лактозу в виде дозированного сухого порошка.

32. Фармацевтическая композиция по одному или более пп. 15-17, которая существует в комбинации с дополнительным цитостатическим агентом или иммуносупрессорным агентом, возможно, в виде отдельных одноразовых доз в фармацевтической упаковке.

33. N-(4-дифенилметил-морфолин-2-илметил)-3-(пиридин-3-ил)акриламид.

34. Способ получения фармацевтической композиции по п. 15, в котором одно или более соединений по любому из пп. 1-10, 14 или 33 и/или E-3-(3-пиридил)-N-[2(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-пропенамида гидрохлорид перерабатывают вместе с подходящим фармацевтически приемлемыми носителями и адъювантами с получением окончательной медикаментозной формы.

35. Способ по п. 34 в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемые адъюванты и/или носители и необязательно один или более дополнительных активных ингредиентов.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Изобретение связано с новыми пиридиновыми соединениями, способами их получения, лекарственными препаратами, содержащими эти соединения, а также с их применением, в частности, для лечения опухолевых заболеваний и/или в качестве цитостатических или иммуносупрессорных агентов.

Назрела срочная необходимость в цитостатической терапии для обеспечения новыми фармацевтическими и/или лекарственными препаратами, которые обладают не только повышенной активностью, но также оказывают и сниженное побочное действие по сравнению со многими известными классическими опухолестатическими агентами, для того, чтобы сделать успешным лечение как можно более широкого спектра опухолей. Более того, эффективные цитостатические агенты для эффективной терапии должны быть доступными. Активные ингредиенты такого типа должны быть исключительно подходящими в указанном смысле для комбинированной терапии, быть связанными (и совместимыми) с другими цитостатическими агентами или с облучением (например, рентгеновским, радиоактивными элементами, такими как кобальт, или линейный ускоритель и т.д.).

В этой связи существует также острая необходимость обогащения опухолевой терапии новыми соединениями, например, для преодоления или предотвращения резистентности.

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Эту задачу удалось успешно решить совершенно неожиданным образом с привлечением производных амидов пиридилалкеновых и пиридилалкиновых кислот, определяемых ниже.

Известно, что различные пиридиновые соединения, замещенные специфическим образом, обладают фармакологически полезными свойствами, которые используются совершенно по другим показаниям.

Таким образом, ω -пиридилалкан и/или алкенамиды с противоаллергической активностью описаны в патенте EP 0 210 782, в котором сказано, что они обладают ингибирующим 5-липо ксигеназу и антигистаминными действиями, в то время как амидные компоненты этих соединений содержат пиперизиновое или γ -мопиперизиновое кольцо и пиридиновое кольцо, которое может быть связано одновременно во 2-, 3- или 4-положении. В документе JP 63,179,869 описаны дальнейшие пиридиламиды, амиды ω -пиридилалкана и алкена в качестве эффективных противоаллергических веществ, содержащих в аминном компоненте замещенное пиперидиновое кольцо. Такие соединения со сходными свойствами упомянуты в публикациях Chem. Pharm. Bull. 37, 100-105 (1989) и J. Med. Chem. 1989, 583-593.

Пиридиловые мочевины, пиридиловые тиомочевины и пиридиловые карбоамиды, в которых амидная часть связана через замещенную арилом алкильную цепь с пиперидиновым кольцом или пиперазиновым кольцом, описаны, например, в документе EP-A-0 428 434 или EP-A-0 512 902 в качестве антагонистов нейрокинового рецептора и вещества P. Более того, пиридил(алкил)карбоамиды, пиридил(алкил)сульфонамиды и аналогичные мочевины, в которых амидная часть через алкильную цепь

связана с пиперидиновым кольцом, описаны в документе EP-A-0 479 601 в качестве активных ингредиентов, обладающих противоритмическими свойствами.

В документе WO 91/15 485 описано получение сложных эфиров и амидов 3,5-карбоновой кислоты, а также их применение в опухолевой терапии. Эти соединения отличаются от соединений согласно изобретению, описанных ниже, очень существенными структурными особенностями, например, бикарбоновой группой на пиридиновом кольце или отсутствием гидрокарбоновой цепи между пиридиновым кольцом и амидной группой. Соединения, описанные в документе WO 89/07 443 в виде оптически прозрачного R(-)-Ni-гульдипина, и дальнейшие аналоги дигидропиридинов с цитотоксической активностью имеют более выраженные структурные различия. По сравнению с этими известными соединениями, соединения согласно изобретению, несмотря на существенные структурные различия, обладают необъяснимо большей активностью и более широким спектром действия.

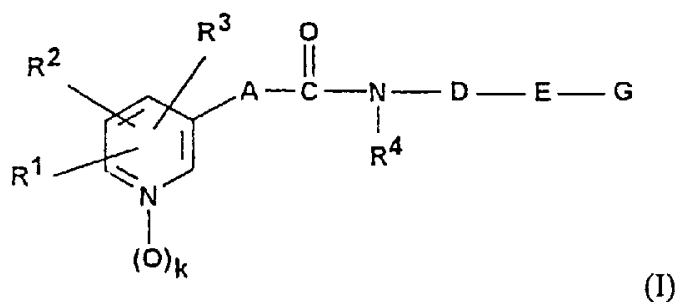
Структурно тесно связанные соединения представлены пиперидиновыми соединениями, описанными в документе EP-A-0 330 026. Однако там не описано конкретно ни одно 3-пиридиловое производное и не приведено ни одного конкретного примера, кроме единственного соединения, которое описано ниже. Эти известные соединения отличались антихолинэстеразной активностью, активностью против амнезии, а также активностями против гиперкинезии, старческого слабоумия, маний и болезни Альцгеймера.

С точки зрения данной области знаний обнаружение того, что соединения согласно общей формуле I, определяемой ниже, обладают активностями, которые делают их исключительно подхо-

дьящими для терапии опухолевых заболеваний, совершенно необъяснимо. Точно также неожиданным оказалось обнаружение у соединений согласно изобретению фармакологических свойств: цитостатическая активность и иммуносупрессорное действие.

Результаты фармакологического испытания, на основании которых сделано данное заключение, а также конкретные опухолевые показания и комбинационные возможности подробно рассмотрены и проиллюстрированы в последней части описания.

Таким образом, объектом изобретения являются соединения формулы (I)



где

R^1 выбирают из группы состоящей из водорода, галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-циклоалкила, C1-C4-гидроксиалкила, гидрокси, C1-C4-алкокси, бензилокси, C1-C4-алканойлокси, C1-C4-алкилтио, C2-C5-алкоксикарбонила, аминокрбонила, C3-C9-диалкиламинокарбонила, карбокиси, фенила, фенокси, пиридилокси и NR^5R^6 , где

R^5 и R^6 выбраны, независимо друг от друга, из водорода, C1-C6-алкила,

R^2 является водородом, галогеном, C1-C6-алкилом, трифторметилом и гидрокси, где

R^1 и R^2 , если они смежные, необязательно образуют мостик, который выбран из группы $-(CH_2)_4-$ и $-(CH=CH)_2-$ и $-CH_2O-CR^7R^8-O-$, где

R^7 и R^8 являются, независимо друг от друга, водородом или C1-C6-алкилом,

R^3 выбран из водорода, галогена и C1-C6-алкила, и

R^4 выбран из водорода, C1-C6-алкила, C3-C6-алкенила, гидрокси, C1-C6-алкокси и бензилокси,

k имеет значение 0 или 1,

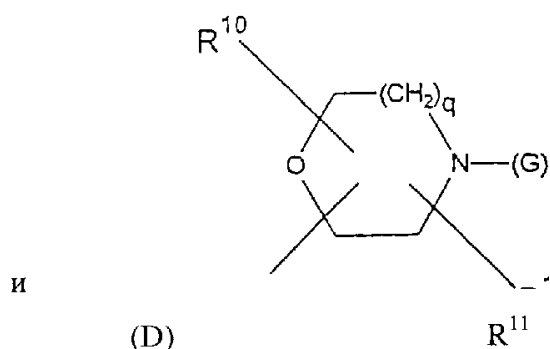
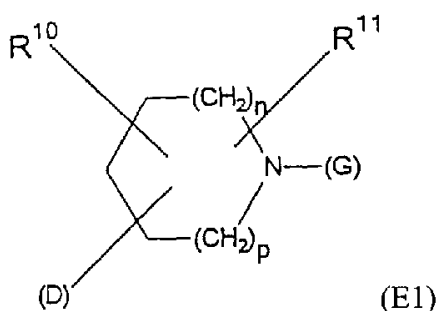
A является C2-C6-алкениленом, который, необязательно, замещен единожды-

трижды С1-С3-алкилом, гидроксигруппой, фтором, циано или фенилом, С4-С6-алкадиениленом, который, необязательно, единожды или дважды замещен С1-С3-алкилом, фтором, циано или фенилом, 1,3,5-гексатриениленом, который, необязательно, замещен С1-С3-алкилом, фтором или циано, и этиниленом

D выбран из С1-С10-алкилена, необязательно, единожды или дважды замещенного С1-С3-алкилом или гидроксигруппой, С2-С10-алкенилена, необязательно, единожды или дважды замещенного С1-С3-алкилом или гидроксигруппой, где двойная связь необязательно находится в кольце **E**, С3-С10-алкинилена, который, возможно, единожды или дважды замещен С1-С3-алкилом или гидроксигруппой, и эта группа, состоящая из С1-С10-алкилена, С2-С10-алкенилена и С3-С10-алкинилена, в которых от одной до трех метиленовых единиц изостерически замещены **O**, **S**, **NR⁹**, **CO**, **SO** или **SO₂**, где

R⁹ является водородом, С1-С3-алкилом, С1-С6-ацилом или метансульфонилом,

E выбирают из



где гетероциклическое кольцо, необязательно, имеет двойную связь,

n и **p**, независимо друг от друга, являются 0, 1, 2 или 3, при условии, что $n + p < 4$

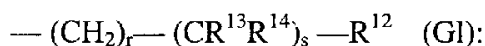
q имеет значение 1 или 2,

R¹⁰ выбран из водорода, C1-C3-алкила, гидроксид, гидроксиметил, карбокси или C2-C7-алкоксикарбонил,

R¹¹ выбран из водорода или оксо-группы, смежной с атомом азота,

G выбран из водорода, G1, G2, G3, G4 и G5, где

G1 представляет собой остаток



где

r имеет значения 0, 1 или 2 и **s** имеет значения 0 или 1,

R¹² выбран из водорода, C1-C6-алкила, C3-C6-алкенила, C3-C6-алкинила, C3-C8-циклоалкила,

бензила, фенила,

группы, состоящей из моноциклических ароматических пяти- и шестичленных гетероциклов, которые содержат от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, S и O и связаны непосредственно, либо через метиленовую группу, группы, состоящей из аннелированных би- и трициклических ароматических или частично гидрогенированных карбоциклических систем колец с 8 - 16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором связь может осуществляться либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо, либо непосредственно, либо через метиленовую группу, и

группы состоящей из аннелированных би- и трициклических ароматических или частично гидрогенированных гетероциклических систем колец с 8 - 16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором от одного до трех кольцевых атомов выбирают из N, S и O, и связь может возникать либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо, либо непосредственно, либо через метиленовую группу,

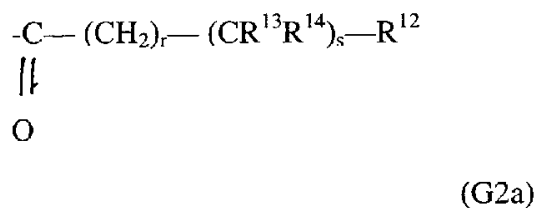
R¹³ имеет то же значение, что и **R¹²**, но выбран независимо от него,

R¹⁴ выбран из водорода, гидроксид, метила, бензила, фенила, группы, состоящей из моноциклических ароматических пяти- или шестичленных гетероциклов, которые содержат от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, S и O и которые являются либо напрямую связанными, либо через метиленовую группу,

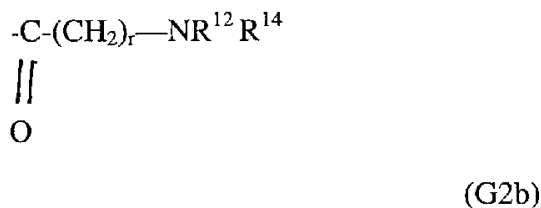
группы, состоящей из аннелированных би- и трициклических ароматических или частично гидрогенированных карбоциклических систем колец с 8-16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором связь осуществляется либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо и либо непосредственно, либо через метиленовую группу,

группы, состоящей из аннелированных би- и трициклических ароматических или частично гидрогенированных гетероциклических систем колец с 8 - 16 кольцевыми атомами и, по меньшей мере, одним ароматическим кольцом, в котором от одного до трех кольцевых атомов могут быть выбраны из N, S и O, и связь выполнена либо через ароматическое или гидрогенированное кольцо, и либо непосредственно, либо через метиленовую группу,

G2 выбран из остатков



и

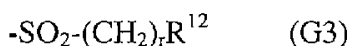


где заместители R^{12} и R^{14} имеют упомянутые выше значения, или группа $-NR^{12}R^{14}$ представляет собой гетероцикл, содержащий N, причем этот гетероцикл, содержащий N, выбирают из

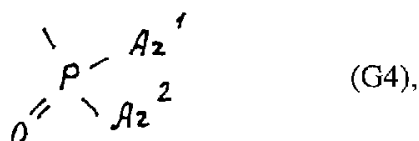
группы, состоящей из насыщенных или ненасыщенных моноциклических, четырех-восьмичленных гетероциклов, которые, за исключением основного атома азота, необязательно, содержат один или два других гетероатома, выбираемых из N, S и O, и

группы, состоящей из насыщенных и ненасыщенных би- и трициклических анелированных или связанных мостиком гетероциклов с 8 - 16 кольцевыми атомами, которые, за исключением основного атома азота, необязательно, содержат один или два других гетероатома, выбираемых из N, S и O,

G3 является остатком



G4 является остатком



где

Ar^1 и Ar^2 выбраны независимо из фенила, пиридила и нафтила,

G5 является $-COR^{15}$ (G5),

где R^{15} выбран из трифторметила, C1-C6-алкокси, C3-C6-алкенилокси и бензилокси,

где

системы ароматических колец, в заместителях $R^1, R^2, R^4, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, Ar^1$ и Ar^2 и в системе колец $-NR^{12}R^{14}$ необязательно несут, независимо один от другого, от одного до трех заместителей из галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-циклоалкила, фенила, бензила, гидрокси, C1-C6-алкокси, который может, необязательно, полностью или частично замещен фтором, бензилокси, фенокси,

меркапто, С1-С6-алкилтио, карбокси, С1-С6-алкоксикарбонилем, бензилоксикарбонилем, нитро, амино, моно-С1-С6-алкиламино и ди-(С1-С6-алкил)-амино, где две соседние группы ароматического кольца или системы колец необязательно образуют дополнительное кольцо через мостик метилendiокси, таутомеров в случае замещения гетероцикла или системы аннелированных колец за счет свободных гидроксид, меркапто и/или аминогрупп, стереоизомеров и/или их смесей и фармацевтически приемлемых солей за исключением гидрохлорида (Е)-3-(3-пиридил)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-пропенамида.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения касается соединения по пункту 1, где

R^1 является водородом, галогеном, циано, метилом, трифторметилом, гидроксид, С1-С4-алкоксид, этилтио, метоксикарбонилем, трет-бутоксикарбонилем, аминокарбонилем, карбоксид и феноксид,

R^2 является водородом, галогеном, трифторметилом и гидроксид,

R^3 выбирают из водорода или галогена,

R^4 выбран из водорода, С1-С3-алкила, гидроксид, С1-С3-алкоксид,

k является 0 или 1,

A является С2-С6-алкениленом, который, необязательно, замещен единожды или дважды С1-С3-алкилом, гидроксид или фтором,

С4-С6-алкадиениленом, который, необязательно, замещен С1-С3-алкилом или 1-2 атомами фтора, и

1,3,5-гексатриениленом, который, необязательно, замещен фтором,

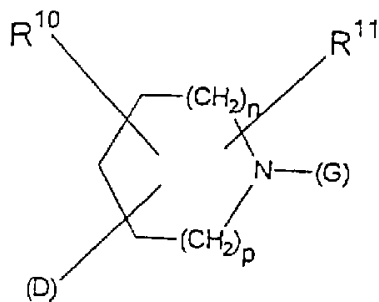
D выбран из С1-С8-алкилена, необязательно, единожды или дважды замещенного метилом или гидроксид,

С2-С8-алкенилена, необязательно, единожды или дважды замещенного метилом или гидроксид, где двойная связь может быть в кольце E ,

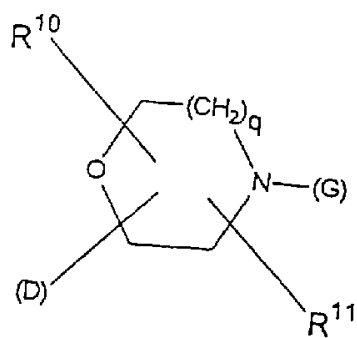
С3-С8-алкинилена, который, возможно, единожды или дважды замещен метилом или гидроксид, и

эта группа, состоящая из С1-С8-алкилена, С2-С8-алкенилена и С3-С8-алкинилена, где от одной до трех метиленовых единиц изостерически замещены O, S, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃), CO, SO или SO₂,

E выбран из



(E1)



и

(E2)

где гетероциклическое кольцо при необходимости, имеет двойную связь, p и p независимо друг от друга, являются 0, 1, 2 или 3, при условии, что $n + p \leq 3$,

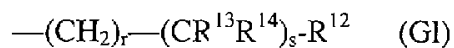
q имеет значение 1 или 2,

R^{10} выбран из водорода, C1-C3-алкила, гидроксиды, гидроксиметила,

R^{11} выбран из водорода или оксо-группы, смежной с атомом азота,

G выбран из водорода, G1, G2, G3, G4 и G5, где

G1 представляет собой остаток



где r имеет значение 0, 1 или 2, s имеет значение 0 или 1,

R^{12} выбран из водорода, C1-C6-алкила, C3-C8-циклоалкила, бензила, фенила, группы, состоящей из бензоциклобутила, инданила, инденила, оксоинданила, нафтила, дигидронафтила, тетрагидронафтила, оксотетрагидронафтила, бифениленила, фторенила, оксофторенила, антрила, дигидроантрила,

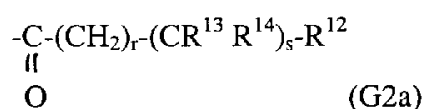
оксодигидроантрила, диоксодигидроантрила, фенантрила, дигидрофенантрила, оксодигидрофенантрила, дибензоциклогептенила оксодибензоциклогептенила, дигидродибензоциклогептенила, оксодигидродибензоциклогептенила, дигидродибензоциклооктенила, тетрагидродибензоциклооктенила и оксотетрагидродибензоциклооктенила, связанного непосредственно или через метиленовую группу, и

группы, состоящей из фурила, тиенила, пирролила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиразолила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, пиридила, пиразинила, пиридазинила, пиримидинила, триазинила, имидазотиазолила, бензофурила, дигидробензофурила, бензотиенила, дигидробензотиенила, индолила, индолинила, оксоиндолинила, диоксоиндолинила, бензоксазолила, оксобензоксазолинила, бензизоксазолила, оксобензизоксазолинила, бензотиазолила, оксабензотиазолинила, бензоизотиазолила, оксобензоизотиазолинила, бензимидазолила, оксобензимидазолинила, индазолила, оксаиндазолинила, бензофуразанила, бензотиадиазолила, бензотриазолила, оксазолопиридила, оксодигидрооксазолопиридила, тиазолопиридила, оксодигидротиазолопиридила, изотиазолопиридила, имидазопиридила, оксодигидроимидазолопиридила, пиразолопиридила, оксодигидропиразолопиридила, тиенопиримидинила, хроманила, хроманонила, бензопиранила, хрсмонила, хинолила, изохинолила, дигидрохинолила, оксодигидрохинолинила, тетрагидрохинолила, оксотетрагидрохинолинила, бензодиоксанила, хиноксалинила, хиназолинила, нафтиридинила, карбазолила, тетрагидрокарбазолила, оксотетрагидрокарбазолила, пиридоиндолила, акридинила, оксодигидроакридинила, фенотиазинила, дигидродибензоксепинила, оксодигидродибензоксепинила, бензоциклогептатиенила, оксобензоциклогептатиенила, дигидротienoбензотиепинила, оксодигидротienoбензотиепинила, дигидродибензотиепинила, оксодигидродибензотиепинила, октадигидродибензотиепинила, дигидродибензазепинила, оксодигидродибензазепинила, октагидродибензазепинила, бензоциклогептапиридила, оксобензоциклогептапиридила, дигидропиридобензодиазепинила, дигидродибензоксазепинила, дигидропиридобензоксепинила, дигидропиридобензоксазепинила, оксодигидропиридобензоксазепинила, дигидродибензотиазепинила, оксодигидродибензотиазепинила, дигидропиридобензотиазепинила, оксодигидропиридобензотиазепинила, связанных непосредственно или через метиленовую группу,

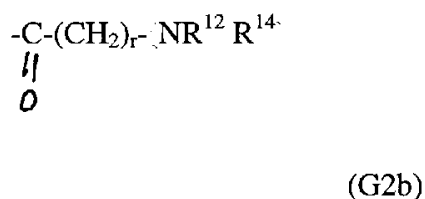
R^{13} имеет то же значение, что и R^{12} , но выбран независимо от него,

R^{14} выбран из водорода, гидроксильной, метильной, бензильной, фенильной, и групп, состоящей из инданильной, инденильной, нафтильной, дигидронафтильной, тетрагидронафтильной, фурильной, тиенильной, пиррольной, оксазольной, изоксазольной, тиазольной, изотиазольной, пиразольной, имидазольной, оксадиазольной, тиадиазольной, триазольной, пиридинной, пиразинной, пиридазинной, пиримидинной, триазинной, бензофурильной, бензотиенильной, индольной, индолиновой, бензоксазольной, бензотиазольной, бензимидазольной, хроманной, хинольной и тетрагидрохинольной, связанных непосредственно или через метиленовую группу,

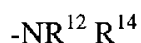
G2 выбран из остатков



и



где заместители R^{12} и R^{14} имеют упомянутые выше значения, или группа

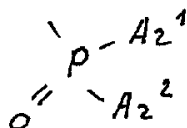


представляет собой азотсодержащий гетероцикл, связанный через атом азота и этот азотсодержащий гетероцикл выбирают из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидина, (1H)тетрагидропиридина, гексагидроазепина, 1(H)тетрагидроазепина, октагидроазоцина, пиразолидина, пиперазина, гексагидродиазепина, морфолина, гексагидрооксазепина, тиоморфлина, тиоморфолин-1,1-диоксида, 5-аза-бицикло[2.1.1]гексана, 2-аза-бицикло[2.2.1]гептана, 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1]-гептана, 2-аза-бицикло[2.2.2]октана, 8-аза-бицикло[3.2.1]октана, 2,5-диаза-бицикло [2.2.2]октана, 9-аза-бицикло[3.3.1]нонана, индолина, изоиндолина, (1H)-дигидрохинолина, (1H)-тетрагидрохинолина, (2H)-тетрагидроизохинолина, (1H)-тетрагидрохиноксалина, (4H)-дигидробензоксазина, (4H)-дигидробензотиазина, (1H) -

тетрагидробензо[b]азепина, (1H)-тетрагидробензо[c]азепина, (1H)-
тетрагидробензо[d]азепина, (5H)-тетрагидробензо [b]оксазепина, (5H)-
тетрагидробензо[b]тиазепина, 1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо [3,4-b]-индола, (10H)-
дигидроакридина, 1,2,3,4-тетрагидроакриданона, (10H)-феноксазина, (10H)-
фенотиазина, (5H)-добензазепина, (5H)-дигидродобензазепина, (5H)-
октагидродобензазепина, (5H)-дигидродобензодиазепина, (11H)-
дигидродобензо[b,e]оксазепина, (11H)-дигидродобензо[b,e]тиа-зепина, (10H)-
дигидродобензо[b,f]оксазепина (10H) -дигидродобензо[b,f]тиазепина и (5H)-
тетрагидродобензазоцина,

G3 является остатком $-SO_2-(CH_2)_rR^{12}$ (G3)

G4 является остатком



где A_1^1 и A_1^2 выбраны, независимо друг от друга из фенила, пиридила
и нафтила,

G5 является остатком $-COR^{15}$ (G5)

где

R^{15} выбран из трифторметила, C1-C6-алкокси, C3-C6-алкенилокси, и
бензилокси,

где

системы ароматических колец, необязательно замещены, независимо один от
другого, от одним- тремя одинаковыми или различными заместителями, выбранными
из группы, состоящей из галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-
циклоалкила, фенила, бензила, гидроксид, C1-C6-алкокси, полностью или частично
замещенным фтором; бензилокси, феноксид, меркапто, C1-C6-алкилтио, карбокси, C1-
C6-алкоксикарбонил, бензилокси-карбонил, нитро, амина, моно-C1-C6-алкиламино и
ди-(C1-C6-алкил)-амина,

где две соседние группы могут образовывать дополнительное кольцо через мостик

метилендиокси.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения касается соединения формулы (I), где

R^1 выбирают из группы, составленной водородом, галогеном, циано, метилом, трифторметилом, гидроксидом, метокси, или метоксикарбонилем,

R^2 является водородом или галогеном,

R^3 является водородом,

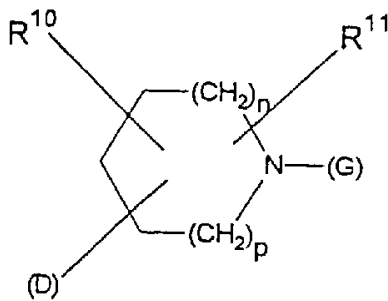
R^4 - выбран из водорода, C1-C3-алкила и гидроксидом,

k- имеет значение 0 или 1,

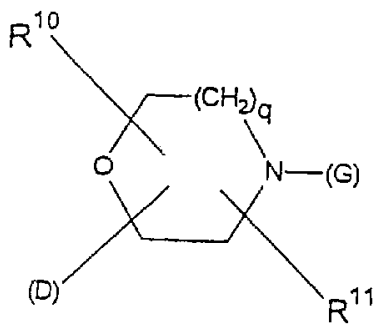
A выбран из C2-C6-алкенилена, который, необязательно, замещен единожды или дважды гидроксидом или фтором, или C4-C6-алкадиенилена, который, необязательно, замещен одним или двумя атомами фтора, и 1,3,5-гексатриенилена,

D выбирают из C2-C8-алкилена, необязательно, замещенного метилом или гидроксидом, C2-C8-алкенилена, возможно, замещенного метилом или гидроксидом, где двойная связь может быть также в кольце E, и эта группа, состоящая из C2-C8-алкилена, и C2-C8-алкенилена, где от одной до трех метиленовых единиц изостерически заменены на O, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃) или CO,

E выбран из остатков



и



(E2)

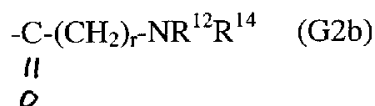
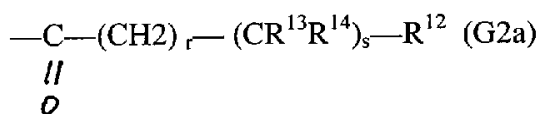
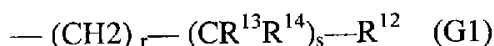
где гетероциклическое кольцо при необходимости, имеет двойную связь, и n и p независимо друг от друга имеют значение 0, 1, 2 или 3, при условии, что $n + p \leq 3$,

q имеет значение 1 или 2,

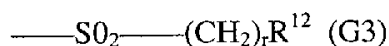
R^{10} выбран из водорода, метила или гидроксила,

R^{11} выбран из водорода или оксо-группы, смежной с атомом азота,

G выбран из водорода, C3-C8-циклоалкила, метоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, трифторацетила, дифенилфосфиноила и остатков



и



где r имеет значение 0, 1 или 2, s имеет значение 0 или 1,

R^{12} выбран из водорода, метила, бензила или фенила,

группы, составленной из инданила, инденила, оксоинданила, нафтила, игидронафтила, тетрагидронафтила, оксотетрагидронафтила, фторенила, оксофторенила, антрила, дигидроантрила, оксодигидроантрила, диоксодигидроантрила, дибензоциклогептенила, оксодибензоциклогептенила,

дигидродибензоциклогептенила, и оксодигидродибензоциклогептенила, связанного непосредственно или через метиленовую группу,


и группы, состоящей из фурила, тиснила, пирролила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиразолила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазазолила, пиридила, пиразинила, пиридазинила, пиримидинила, имидазотиазолила, бензофурила, дигидробензофурила, бензотиенила, дигидробензотиенила, индолила, индолинила, оксоиндолинила, диоксииндолинила, бензоксазолила, оксобензоксазолинила, бензизоксазолила, оксобензизоксазолинила, бензотиазолила, оксабензотиазолинила, бензоизотиазолила, оксобензоизотиазолинила, бензимидазолила, оксобензимидазолинила, бензофуразанила, бензотиадиазолила, бензотриазазолила, оксазолотиридила, оксодигидрооксазолотиридила, тиазолотиридила, оксодигидротиазолотиридила, изотиазолотиридила, имидазолотиридила, оксодигидроимидазолотиридила, пиразолотиридила, тиенопиримидинила, хроманила, хроманинила, бензопиранила, хроманила, хинолила, изохинолила дигидрохинолила, оксодигидрохинолинила, тетрагидрохинолила, оксотетрагидрохинолинила, бензодиоксанила, хиноксалинила, хиназолинила, нафтиридинила, карбазолила, тетрагидрокарбазолила, оксотетрагидрокарбазолила, пиридоиндолила, акридинила, оксодигидроакридинила, фенотиазинила, дигидродибензоксепинила, бензоциклогептатиенила, оксобензоциклогептатиенила, дигидротииенобензотииепинила, оксодигидротииенобензотииепинила, дигидродибензотииепинила, оксодигидродибензотииепинила, дигидродибензазепинила, оксодигидродибензазепинила, октагидродибензазепинила, бензоциклогептапиридила, оксобензоциклогептапиридила, дигидропиридобензоксепинила, дигидродибензотиазепинила, оксодигидродибензотиазепинила, связанных непосредственно или через метиленовую группу,

R^{13} является водородом, метилом, бензилом или фенилом,

R^{14} выбран из водорода, гидрокси, метила, бензила или фенила,

и группы, состоящей из нафтила, фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридила, бензофурила, бензотиенила, индолила, индолинила, бензоксазолила, бензотиазолила,

бензимидазолила, хроманила, хинолила или тетрагидрохинолила, связанных непосредственно или через метиленовую группу,

где в формуле $C-(CH_2)_r-NR^{12}R^{14}$ (G2b) $-NR^{12}R^{14}$ необязательно выбран из пирролидина,  пиперидина, (1H)тетрагидропиридина, гексагидроазепина, октагидроазоцина, пиперазина, гексагидродиазепина, морфолина, гексагидрооксазепина, 2-аза-бицикло-[2.2.1]гептана, 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гептана, 8-аза-бицикло[3.2.1]октана, 2,5-диаза-бицикло[2.2.2]октана, индолина, изоиндолина, (1H)-дигидрохинолина, (1H)-тетрагидрохинолина, (2H)-тетрагидроизохинолина, (1H)-тетрагидрохиноксалина, (4H)-дигидробензоксазина, (4H)-дигидробензотиазина, (1H)-тетрагидробензо[b]азепина, (1H)-тетрагидробензо[d]азепина, (5H)-тетрагидро-бензо[b]оксазепина, (5H)-тетрагидробензо[b]тиазепина, 1,2,3, 4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индола, (10H)-дигидроакридина, 1,2,3,4-тетрагидроакриданона, (5H)-дигидродибензазепина, (5H)-дигидродибензодиазепина, (11H)-дигидродибензо[b,e]оксазепина, (11H)-дигидродибензо[b,e]тиазепина, (10H)-дигидродибензо[b,f]оксазепина или (5H)-тетрагидробензазоцина.

Еще один предпочтительный вариант осуществления изобретения касается соединения общей формулы (I) 1-3, где

R^1 является водородом, фтором, хлором, метилом, трифторметилом или гидроксидом,

R^2 и R^3 являются водородом,

R^4 является водородом или гидроксидом,

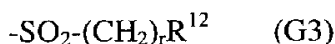
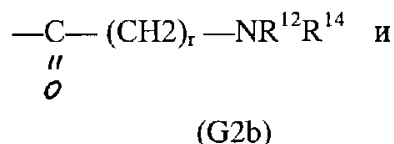
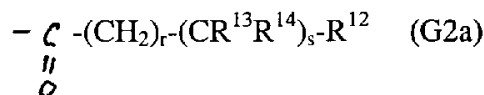
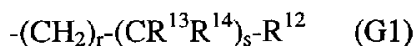
k имеет значение 0 или 1,

A является C2-C4-алкиленом, необязательно замещенным фтором

D выбран из C2-C6-алкилена, C2-C6-алкинилена где двойная связь необязательно есть в кольце E , и эта группа, состоящая из C2-C6-алкилена и C2-C6-алкинилена, в которых метиленовая единица изостерически заменена на O, NH, M(CH₃) или CO или этиленовая группа изостерически заменена на NH-CO или CO-NH или пропиленовая группа изостерически заменена на NH-CO-O или O-CO-NH,

E выбран из пирролидина, пиперидина, 1,2,5,6-тетрагидропиридина, гексагидроазепина, морфолина и гексагидро-1,4-оксазепина, где гетероциклическое кольцо, необязательно соседнее с атомом азота, может быть замещено окси-группой,

G выбран из водорода, трет-бутоксикарбонила, дифенилфосфиноила или одного из остатков остатков



где

r представляет собой 0 или 1, **s** является 0 или 1,

R¹² выбран из водорода, метила, бензила или фенила,

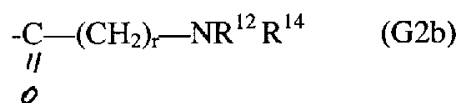
группы, состоящей из инденила, оксоинденила, нафтила, тетрагидронафтила, фторенила, оксофторенила, антрила, дигидроантрила, оксодигидроантрила, диоксодигидроантрила, дибензоциклогептенила, дигидродибензоциклогептенила, связанного непосредственно или через метиленовую группу, и

группы, состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридила, пиразинила, пиримидинила, имидазотиазолила, бензофурила, бензотиенила, индолила, оксоиндолинила, диоксоиндолинила, бензоксазолила, оксобензоксазолинила, бензотиазолила, оксабензотиазолинила, бензимидазолила, оксобензимидазолинила, бензофуразанила, бензотриазолила, оксазолопиридила, оксодигидрооксазолопиридила, тиазолопиридила, оксодигидротиазолопиридила, хроманила, хроманинила, бензопиранила, хромонила, хинолила, изохинолила, оксодигидрохинолинила, тетрагидрохинолинила, оксотетрагидрохинолинила, бензодиоксанила, хиназолинила, акридинила, оксодигидроакридинила, фенотиазинила, дигидродибензоксепинила, бензоциклогептатиенила, дигидротииенобензотииепинила, дигидродибензотииепинила,

оксодигидродибензотиепинила, дигидродибензазепинила, ксодигидродибензазепинила, октагидродибензазепинила, бензоциклогептапиридила, оксобензоцмклогептапиридила, дигидродибензотиазепинила, связанных непосредственно или через метиленовую группу,

R^{13} является водородом, метилом, бензилом или фенилом,

R^{14} является водородом, гидроксигруппой, метилом, бензилом или фенилом, и группы, составленной нафтилом, фурилом, тиенилом, пиридилом, бензофурилом, бензотиенилом, индолилом, бензоксазолилом, бензотиазолилом, бензимидазолилом, хроманилом, хинолилом или тетра-гидрохинолилом, связанными непосредственно или через метиленовую группу, где в формуле



$\text{-NR}^{12}\text{R}^{14}$ может быть выбран из пирролидина, пиперидина, гексагидроазепина, морфолина, 2,5-диазабицикло[2.2.1] гептана, индолина, изоиндолина, (1H)-дигидрохинолина, (1H)-тетрагидрохинолина, (2H)-тетрагидроизохинолина, (1H)-тетрагидробензо[b]азепина, (1H)-тетрагидробензо[d]азепина, (5H)-тетрагидробензо[b]оксазепина, (5H)-тетрагидробензо [b]тиазепина, 1,2,3,4-тетрагидроакриданона, (5H)-дигидродибензазепина, (11H)-дигидродибензо[b,e] тиазепина и (11H)-дигидродибензо[b,e]оксазепина

где ароматические системы колец необязательно замещены, независимо друг от друга, одним - тремя одинаковыми или различными заместителями, выбираемыми из галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-циклоалкила, фенила, бензила, гидроксигруппы, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкокси, которые полностью или частично замещены фтором, могут нести бензилокси, фенокси, меркапто, C1-C6-алкилтио, карбокси, C1-C6-алкоксикарбонил, бензилокси-карбонил, нитро, amino, моно-C3.-C6-алкиламино или ди-(C1-C6-алкил)-амино, где две соседние группы на ароматическом кольце или системе колец необязательно образуют дополнительное кольцо посредством мостика метилendiокси.

Особенно предпочтительный вариант осуществления изобретения касается соединения формулы (I), где

R^1 является водородом, фтором, метилом, трифторметилом или гидроксигруппой,

R^2 и R^3 являются водородом,

R⁴ является водородом или гидроксигруппой,

K является 0,

A является этиленом или 1,3-бутадиеном,

D выбран из C2-C6-алкилена или C2-C6-алкенилена, где двойная связь необязательно находится в кольце E,

E выбран из пирролидина, пиперидина, гексагидроазепина или морфолина,

G выбран из бензила, фенэтила, фторенилметила, антриметила, дифенилметила, фторенила или дигидродибензоциклогептенила, фурилметила, тиенилметила, тиазолилметила, пиридилметила, бензотиенилметила, хинолилметила, фенил-тиенилметила, фенилпиридилметила, дигидродибензоксепинила, дигидродибензотиепинила,

ацетила, пивалоила, фенилацетила, дифенилацетила, дифенилпропионила, нафтилацетила, бензоила, нафтоила, антриметилкарбонила, оксофторенилкарбонила, оксодигидроантриметилкарбонила или диоксодигидроантриметилкарбонила,

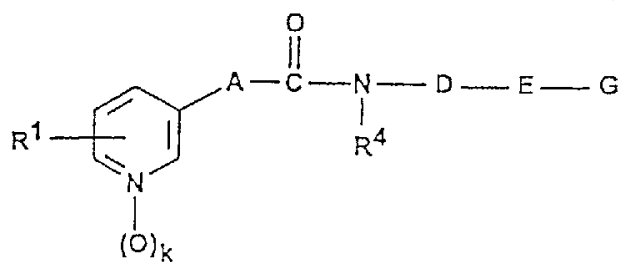
фууроила, пиридилкарбонила, хромонилкарбонила, хинолилкарбонила, нафтаминокарбонила, дибензиламинокарбонила, бензилфениламинокарбонила, дифениламинокарбонила, индолил-1-карбонила, дигидродибензазепин-N-карбонила, тетрагидрохинолинил-N-карбонила, тетрагидробензо[b]азепинил-N-карбонила,

метансульфонила, фенилсульфонила, п-толуолсульфонила, нафтилсульфонила, хинолинсульфонила и дифенилфосфиноила,

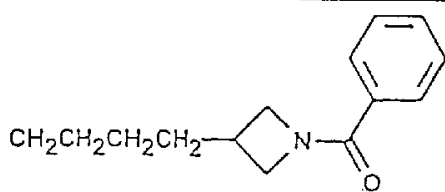
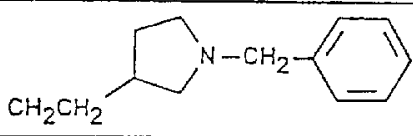
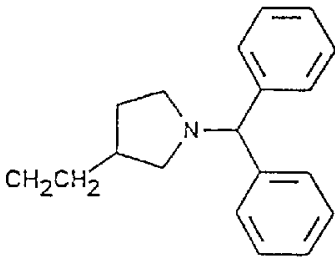
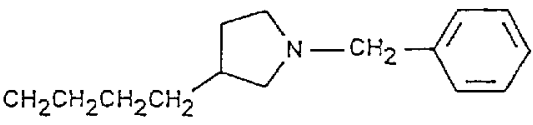
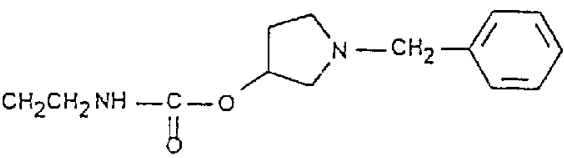
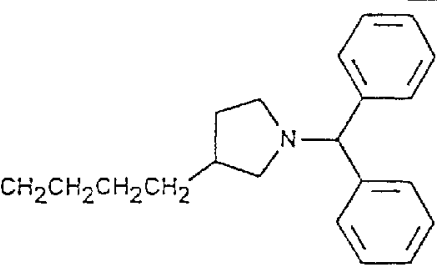
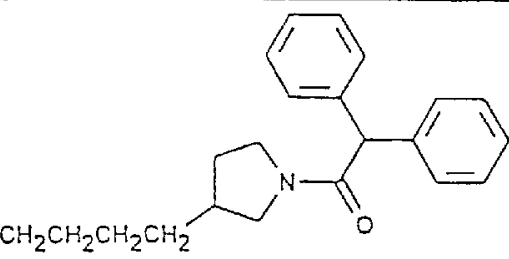
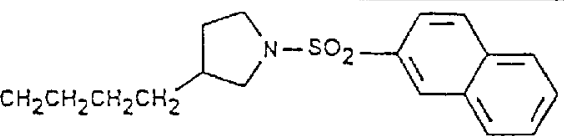
где ароматические системы колец необязательно замещены, независимо друг от друга, одним - тремя одинаковыми или различными заместителями, выбираемыми из галогена, циано, C1-C6-алкила, трифторметила, C3-C8-циклоалкила, фенила, бензила, гидроксигруппы, C1-C6-алкокси, который полностью или частично замещен фтором, бензилокси, феноксигруппы, меркапто, C1-C8-алкилтио, карбокси, C1-C6-алкоксикарбонил, бензилоксикарбонил, нитро, амино, моно-C1-C6-алкиламино или ди-(C1-C6-алкил)-амино, где две соседние группы в кольце или в системе колец необязательно образуют дополнительное кольцо посредством мостика метилendiокси.

Для иллюстрации изобретения в Таблице 1 приведен ряд неограничивающих примеров соединений согласно изобретению.

Примеры соединений
формулы (I) согласно
изобретению



Nr	R^1	k	A	R^4	D-E-G
1	H	0	CH=CH	H	
2	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
3	H	0	CH=CH	H	
4	H	0	CH=CH	H	

Nr	R ¹	k	A	R ²	D-E-G
5	H	0	CH=CH	H	
6	H	0	CH=CH	H	
7	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
8	H	0	CH=CH(CH2)2	H	
9	H	0	CH=CH	H	
10	H	0	CH=CH	H	
11	H	0	CH=CH	H	
12	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Nr	R ¹	k	A	R ⁵	D-E-G
13	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2C1CCNCC1</chem>
14	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2CH2C1CCNCC1</chem>
15	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2CH2C1CCNCC1</chem>
16	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2OC1CCNCC1</chem>
17	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2CH2CH2CH2C1CCNCC1</chem>
18	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CH2CH2C1CCN(C)CC1</chem>
19	H	0	CH=CH-CH=CH ..	H	<chem>CH2CH2CH2CH2C1CCN(C(C)C)CC1</chem>
20	H	0	CH≡CH(CH ₂) ₂	H	<chem>CH2CH2CH2CH2C1CCN(C2CC2)CC1</chem>
21	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2NC(=O)OC1CCN(C2CCCC2)CC1</chem>
22	H	0	CH=C CN	H	<chem>CH2CH2C1CCN(C2CC2)CC1</chem>
23	H	0	CH=CH	H	<chem>(CH2)8C1CCN(C2CC2)CC1</chem>
24	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2OC1CCN(C2CCCC2)CC1</chem>

RU 2200734 C2

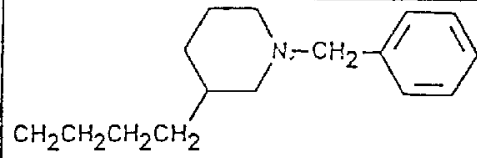
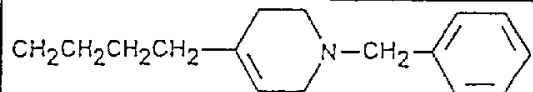
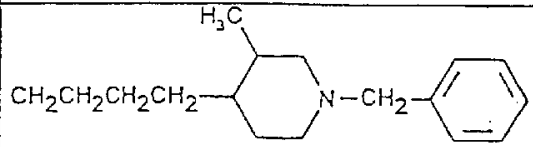
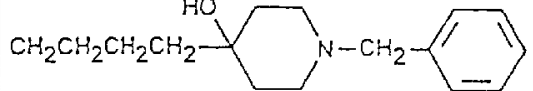
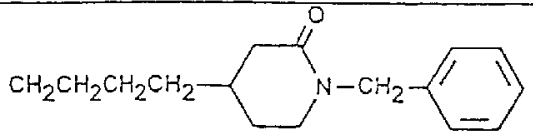
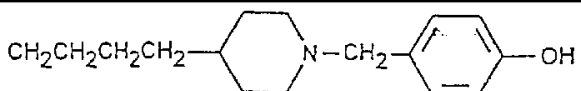
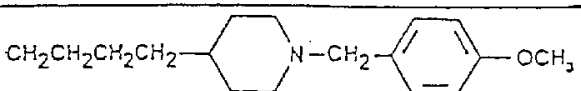
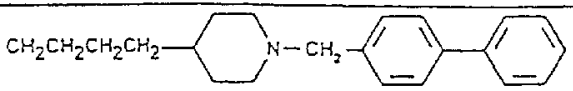
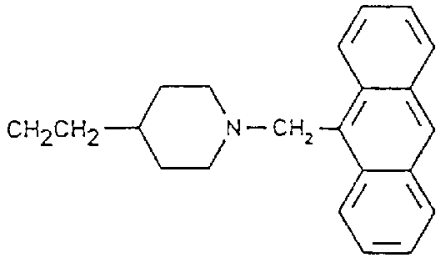
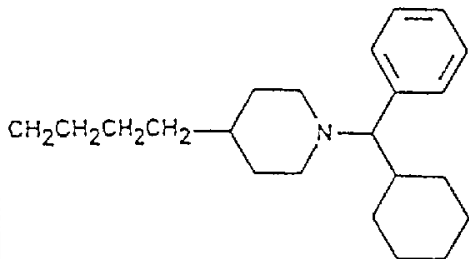
RU 2200734 C2

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
25	H	0	CH=CH	h	
26	H	0	CH=CH	H	
27	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
28	H	1	CH=CH	H	
29	H	0	CH=CH	OH	
30	H	0	$\begin{matrix} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{CN} \end{matrix}$	H	
31	H	0	C≡C	H	
32	H	0	CH=CH(CH2)2	H	
33	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
34	2-F	0	CH=CH-CH=CH	H	
35	H	0	(CH=CH)3	H	
36	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

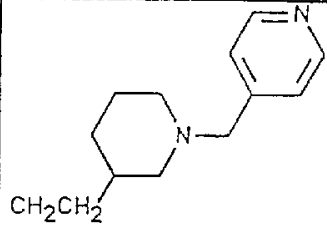
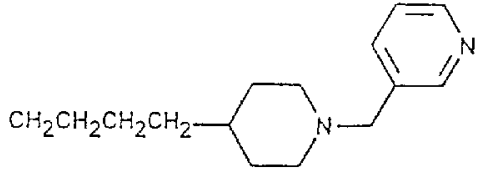
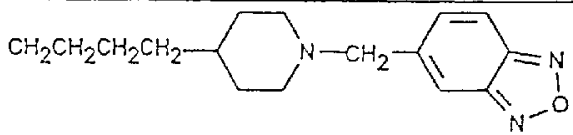
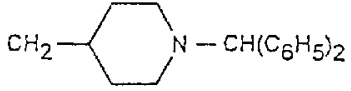
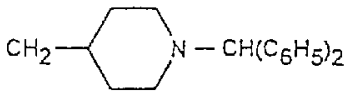
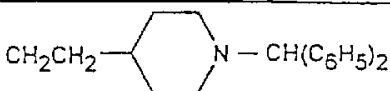
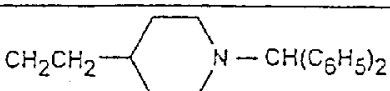
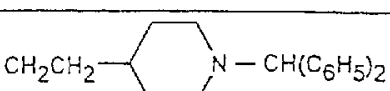
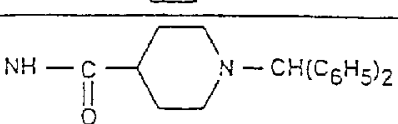
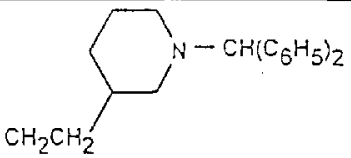
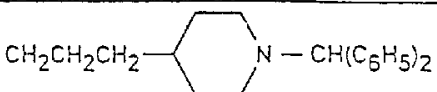
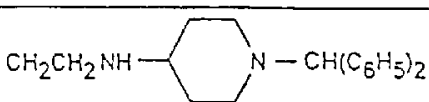
RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ²	D-E-G.
37	H	0	CH=CH	H	
38	H	0	CH=CH	H	
39	H	0	CH=CH	H	
40	H	0	CH=CH	H	
41	H	0	CH=CH	H	
42	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
43	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
44	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
45	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
46	H	0	C≡C	H	

RU 2200734 C2
















RU 2200734 C2

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
47	H	0	CH=CH	H	
48	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
49	H	0	CH=CH	H	
50	H	0	CH=CH	H	
51	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
52	H	1	CH=CH	H	
53	H	0	CH≡CH(CH2)2	H	
54	H	0	CH≡CHCH2CHF	H	
55	H	0	CH=CH	H	
56	H	0	CH=CH	H	
57	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
58	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2




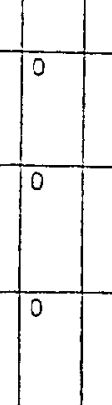
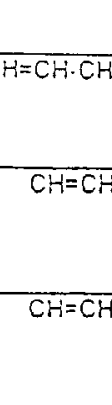

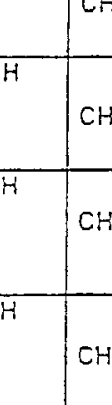
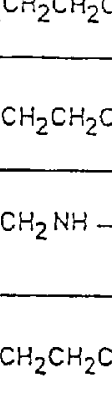
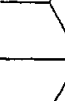

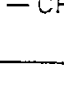
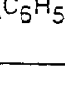
Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
59	H	1	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
60	H	0	CH=CH	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
61	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
62	H	0	C≡C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
63	H	0	CH=CH(CH ₂) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
64	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CHCHCF}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
65	H	0	(CH ₂) ₂ CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
66	H	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
67	H	0	CH=CH-CH=CH	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
68	2-F	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
69	2-F	0	CH=CH-CH=CH	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
70	4-F	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
71	5-F	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
72	6-F	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂
73	2-Cl	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂

RU 2200734 C2

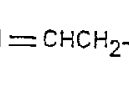
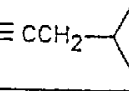
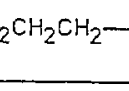
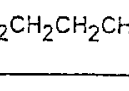
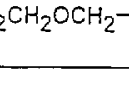
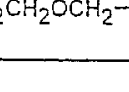
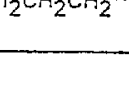
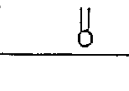
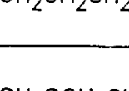
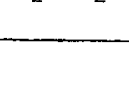
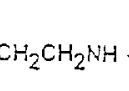

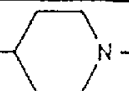
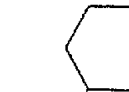
RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
74	6-CH ₃	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
75	2-OH	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
76	H	0	(CH=CH) ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
77	H	0	CH=CH	H	 N-CH(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
78	2-F	0	CH=CH	H	 N-CH(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
79	5-F	0	CH=CH	H	 N-CH(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
80	6-CH ₃ O	0	CH=CH	H	 N-CH(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
81	H	0	CH=CH-CH=CH	H	 N-CH(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
82	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
83	H	0	CH=CH-CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
84	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ NH-C(=O)-  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
85	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=  N-CH(C ₆ H ₅) ₂

RU 2200734 C2

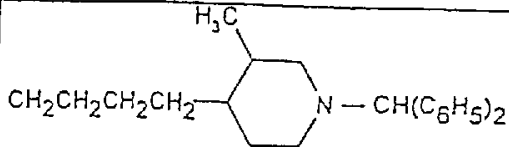

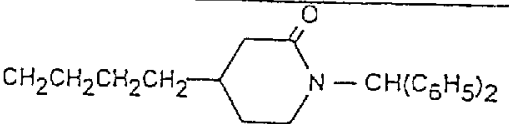
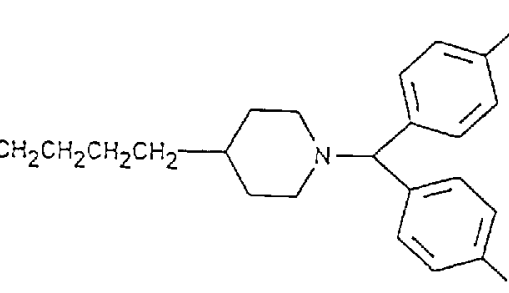
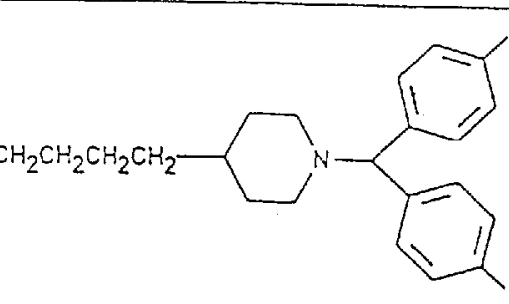
RU 2200734 C2

№г	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G.
86	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
87	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
88	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
89	H	0	CH=CH-CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
90	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
91	H	0	CH=CH-CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
92	H	0	CH=CH	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
93	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
94	H	0	CH=CH-CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
95	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
96	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
97	H	0	CH=CH	H	(CH ₂) ₇ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
98	H	0	CH=CH	H	(CH ₂) ₈ -  N-CH(C ₆ H ₅) ₂
99	H	0	CH=CH	H	(CH ₂) ₆ NH-C(=O)-  N-CH(C ₆ H ₅) ₂

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
100	H	0	CH=CH	H	
101	H	0	CH=CH	H	
102	H	0	CH=CH	H	
103	H	0	CH=CH-CH=CH.	H	
104	H	0	C≡C	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

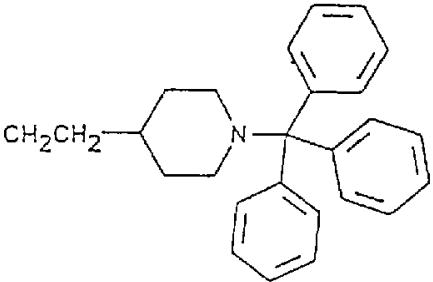
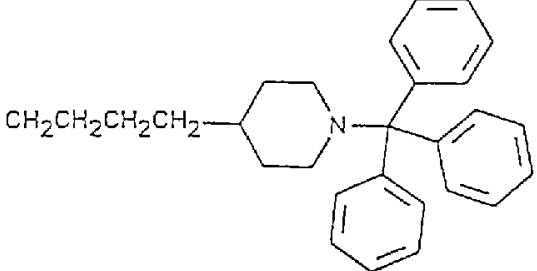
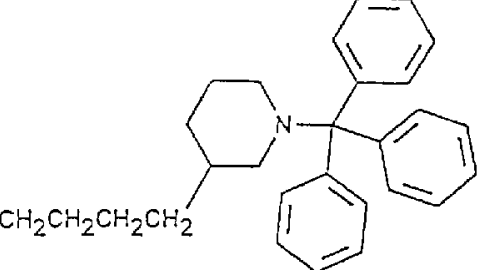
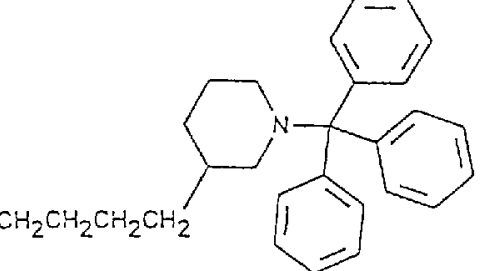
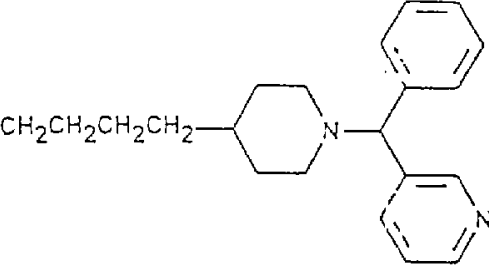
Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
105	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
106	H	0	C≡C	H	
107	H	0	(CH ₂) ₂ CH≡CH	H	
108	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
109	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
110	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
111	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
112	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
113	H	0	CH=CH	H	
114	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
115	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
116	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
117	H	0	CH=CH	H	
118	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
119	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	H	
120	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
121	H	0	CH=CHCH ₂ C-F	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

№г	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
122	H	0	CH=CH·CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1c2c3ccccc3cc2</chem>
123	H	0	C≡C	H	<chem>CCCCCCN1CCCCC1c2c3ccccc3cc2</chem>
124	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1c2nc3c(scc3n)nc2</chem>
125	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1c2nc3c(scc3n)nc2</chem>
126	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1c2c3ccccc3oc2n4ccccn4</chem>
127	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1c2c3ccccc3sc2c4ccsc4</chem>

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
128	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C2c3ccccc3OC2c4ccccc4</chem>
129	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C2c3ccccc3OC2c4ccccc4</chem>
130	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C2c3ccccc3SC2c4ccccc4</chem>
131	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C2c3ccccc3SC2c4ccccc4</chem>
132	H	0	CH=CH	H	<chem>CCN1CCCCC1C(=O)C</chem>
133	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCN1CCCCC1C(=O)C</chem>
134	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C(=O)C</chem>
135	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C(=O)C</chem>

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ²	D-E-G
136	H	0	CH=CH	H	
137	H	0	CH=CH	H	
138	H	0	CH=CH	H	
139	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
140	H	0	CH=CH	H	
141	H	0	CH=CH	H	
142	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
143	H	0	CH=CH(CH ₂) ₂	H	
144	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
145	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
146	H	0	CH=CH	H	
147	H	0	CH=CH	H	
148	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
149	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
150	H	0	CH=CH·CH=CH	H	
151	H	0	CH=CH	H	
152	H	0	CH=CH	H	
153	H	0	CH=C CH ₃	H	
154	H	0	CH=CHCH(OH)CH ₃	H	
155	H	0	CH=CH·CH=CH	H	
156	H	0	CH=CH	H	
157	H	0	CH=CH	CH ₃	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
158	H	0	CH=CH	H	
159	H	0	CH=CH	H	
160	H	0	CH=CH	H	
161	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
162	H	0	CH=CH	H	
163	H	0	(CH2)2CH=CH	H	
164	H	0	CH=CH	H	
165	2-F	0	CH=CH	H	
166	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ²	D-E-G
167	H	0	CH=CH	H	
168	H	0	CH=CH	H	
169	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
170	H	0	CH=CH	H	
171	H	0	CH=CH	H	
172	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
173	H	0	CH=CH	H	
174	H	0	CH=CH	H	
175	4-F	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

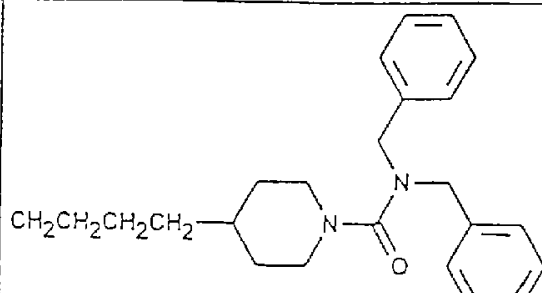
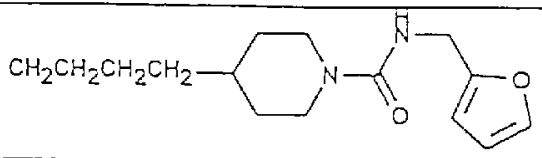
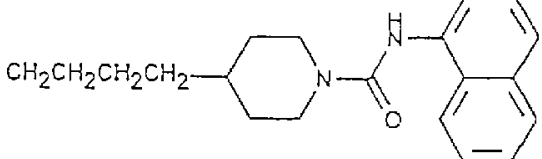
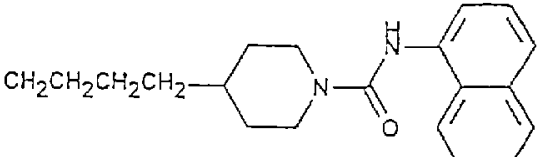
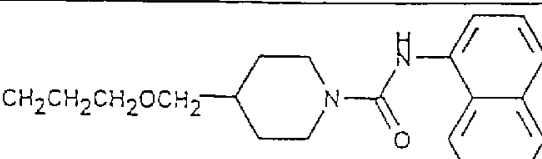
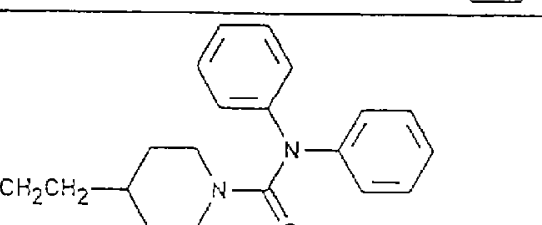
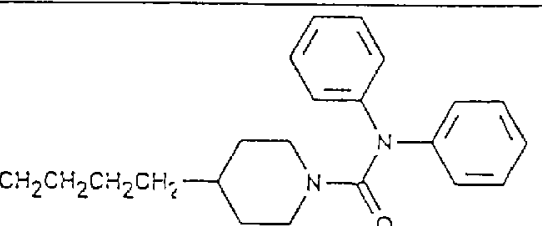
Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
176	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
177	H	0	CH=CH	H	
178	H	0	CH=CH	H	
179	H	0	(CH=CH) ₃	H	
180	H	0	CH=CH	H	
181	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
182	H	0	CH=CH	H	
183	H	0	C≡C	H	
184	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

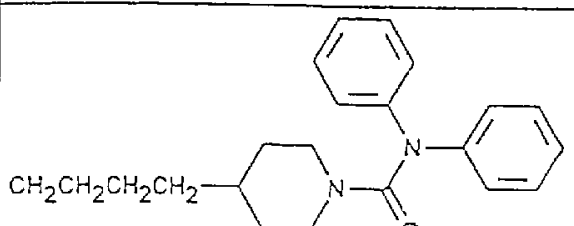
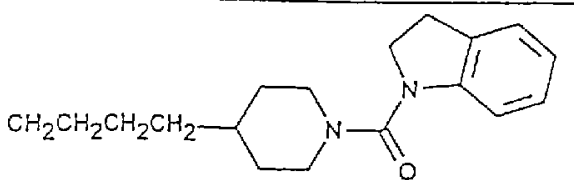
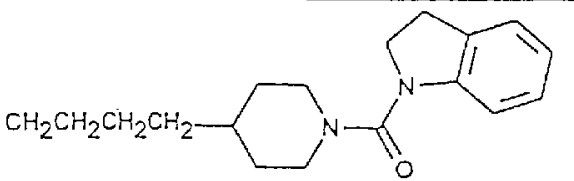
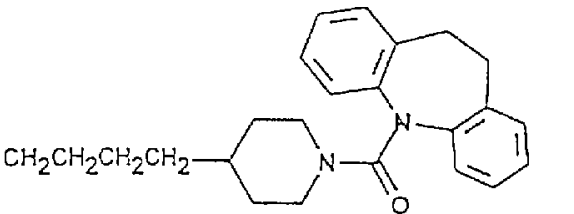
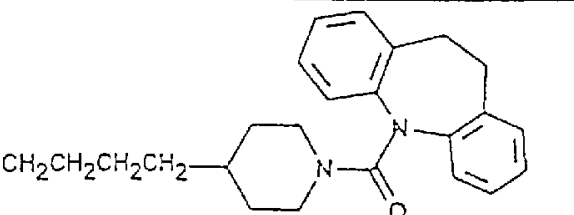
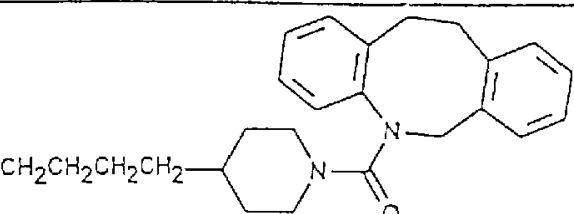
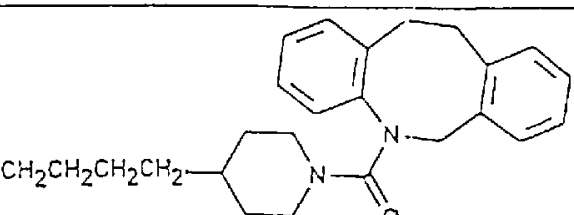
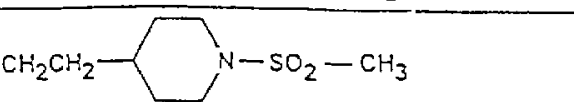
Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ²	D-E-G
185	H	0	CH=CH	H	
186	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
187	H	0	CH=CH	H	
188	2-Cl	0	CH=CH	H	
189	H	0	CH=CH	H	
190	H	0	CH=CH	H	
191	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы I

Nr	R ¹	k	A	R ²	D-E-G
192	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
193	H	0	CH=CH	H	
194	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
195	H	0	CH=CH	H	
196	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
197	H	0	CH=CH	H	
198	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
199	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2


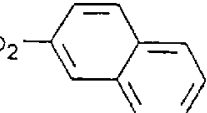

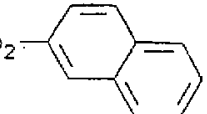

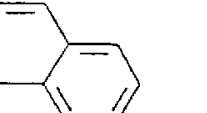



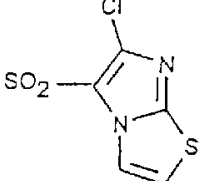

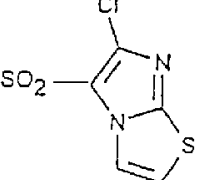

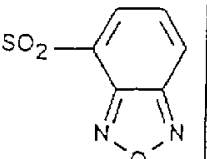

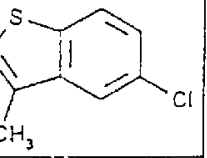

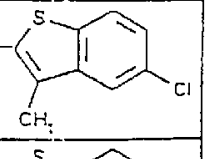

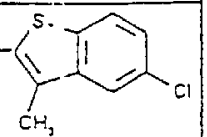
Продолжение таблицы 1

№	R'	k	A	R''	D-E-G
200	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1S(=O)(=O)C</chem>
201	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1S(=O)(=O)C</chem>
202	H	0	CH=CH	H	<chem>(C)6N1CCCCC1S(=O)(=O)C</chem>
203	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCN1CCCCC1S(=O)(=O)C</chem>
204	H	0	CH=CH	H	<chem>CCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc(C)cc2</chem>
205	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc(C)cc2</chem>
206	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc(C)cc2</chem>
207	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc3ccccc3c2</chem>
208	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc3ccccc3c2</chem>
209	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc3ccccc3c2</chem>
210	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc3ccccc3c2</chem>
211	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc3ccccc3c2</chem>
212	H	0	C≡C	H	<chem>CCCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc3ccccc3c2</chem>

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
213	H	0	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  -SO ₂ - 
214	H	0	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  -SO ₂ - 
215	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	$(\text{CH}_2)_5$ -  -SO ₂ - 
216	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	$(\text{CH}_2)_8$ -  -SO ₂ - 
217	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  -SO ₂ - 
218	H	0	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  -SO ₂ - 
219	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  -SO ₂ - 
220	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	CH_2CH_2 -  -SO ₂ - 
221	H	0	$\text{CH}=\text{CH}$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  -SO ₂ - 
222	H	0	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  -SO ₂ - 

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

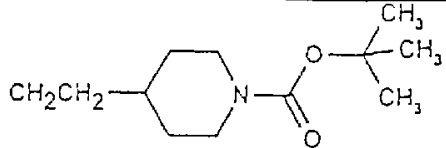
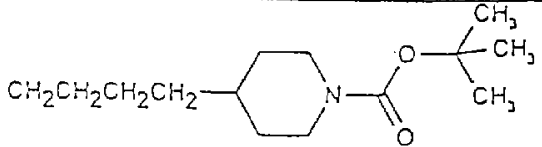
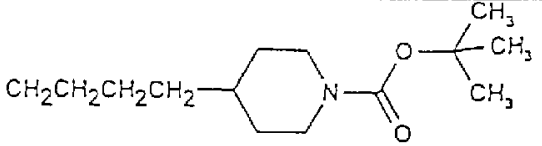
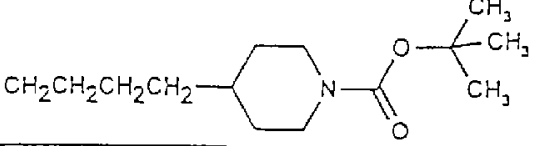
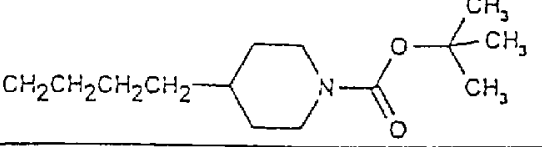
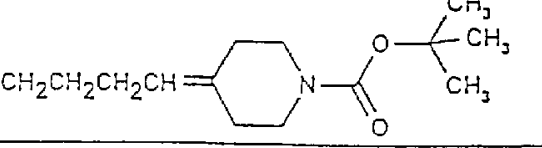
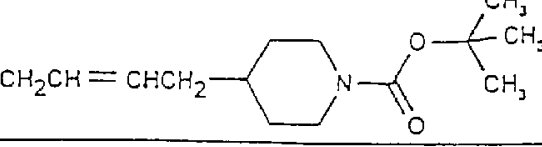
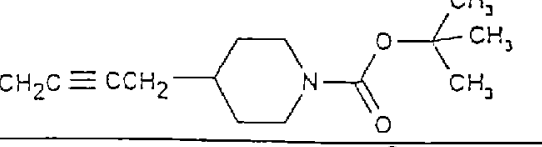
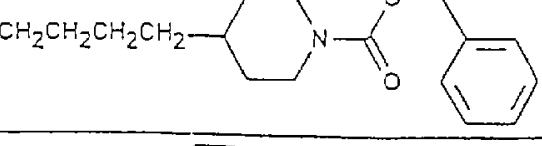
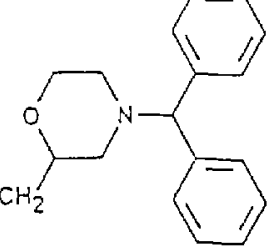
Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
223	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccc3c(c2)ncn3</chem>
224	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1P(=O)(c2ccccc2)c3ccccc3</chem>
225	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1P(=O)(c2ccccc2)c3ccccc3</chem>
226	H	0	CH=CH	H	<chem>(CCCCCN1CCCCC1)P(=O)(c2ccccc2)c3ccccc3</chem>
227	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C(=O)C(F)(F)F</chem>
228	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C(=O)C(F)(F)F</chem>
229	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C(=O)OC</chem>
230	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C(=O)OC</chem>
231	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCCCC1C(=O)OCC=C</chem>
232	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCN1CCCCC1C(=O)OC(C)(C)C</chem>

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

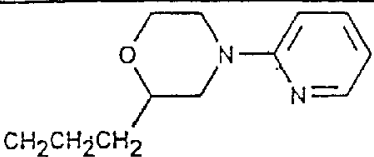
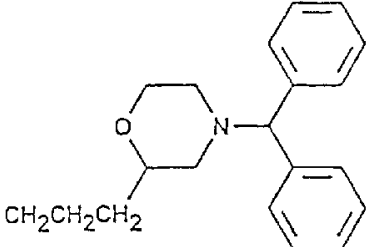
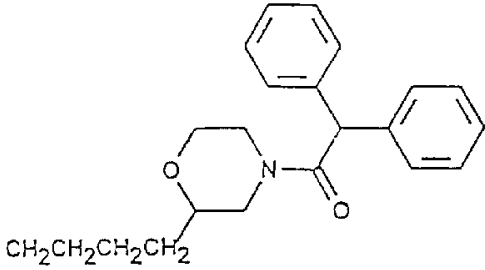
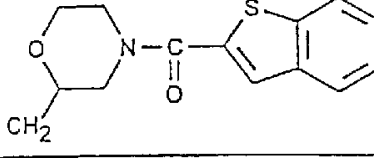
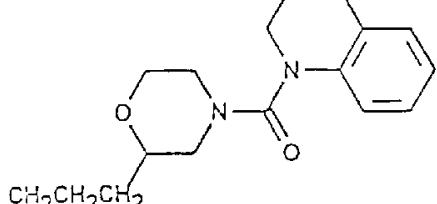
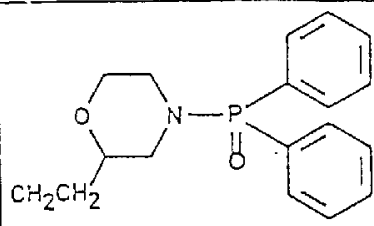
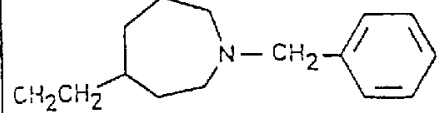
Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ²	D-E-G
233	H	0	CH=CH·CH=CH	H	
234	H	0	CH=CH	H	
235	H	0	CH=CH·CH=CH	H	
236	H	0	C≡C	H	
237	H	0	(CH=CH) ₃	H	
238	H	0	CH=CH	H	
239	H	0	CH=CH	H	
240	H	0	CH=CH	H	
241	H	0	CH=CH	H	
242	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

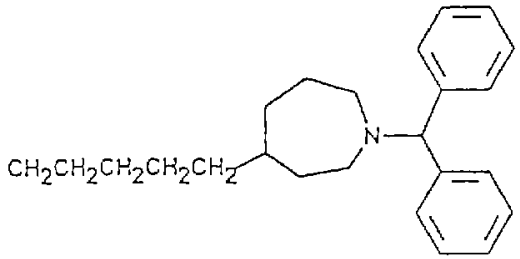
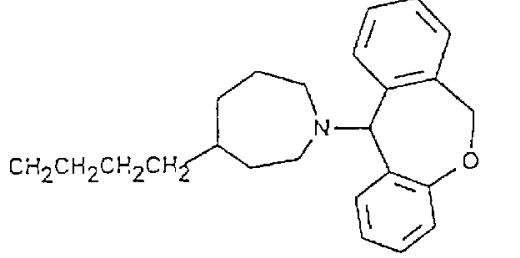
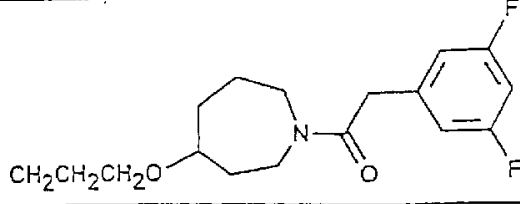
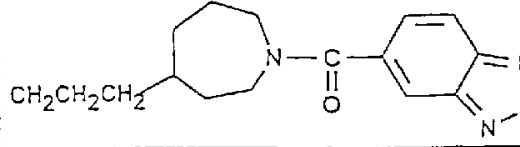
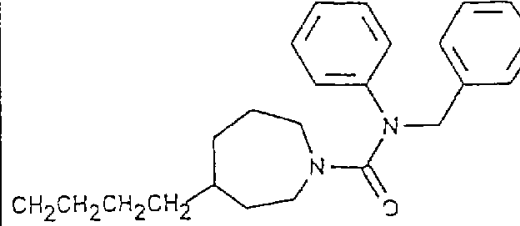
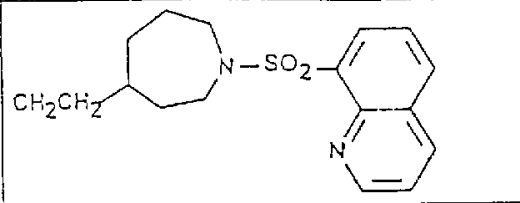
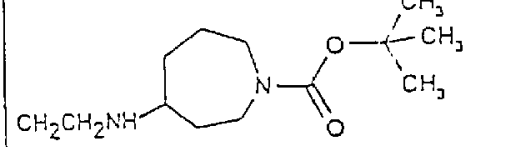
Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ²	D-E-G
243	H	0	CH=CH·CH=CH	H	 <p>CH₂CH₂CH₂</p>
244	H	0	CH=CH	H	 <p>CH₂CH₂CH₂</p>
245	H	0	CH=CH	H	 <p>CH₂CH₂CH₂CH₂</p>
246	H	0	CH=CH	H	 <p>CH₂</p>
247	H	0	CH=CH·CH=CH	H	 <p>CH₂CH₂CH₂</p>
248	H	0	CH=CH	H	 <p>CH₂CH₂</p>
249	H	0	CH=CH·CH=CH	H	 <p>CH₂CH₂</p>

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

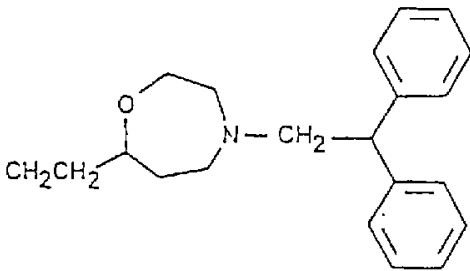
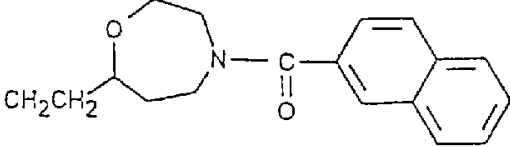
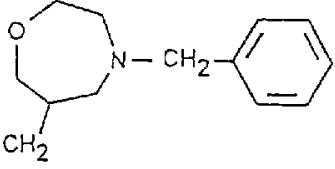
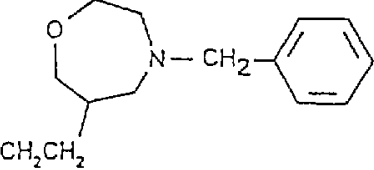
Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ¹	D-E-G
250	H	0	CH=CH	H	
251	H	0	CH=CH	H	
252	H	0	CH=CH	H	
253	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
254	H	0	C≡C	H	
255	H	0	CH=CH	H	
256	H	0	CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Продолжение таблицы 1

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
257	H	0	CH=CH	H	
258	H	0	CH=CH	H	
259	H	0	CH=CH	H	
260	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

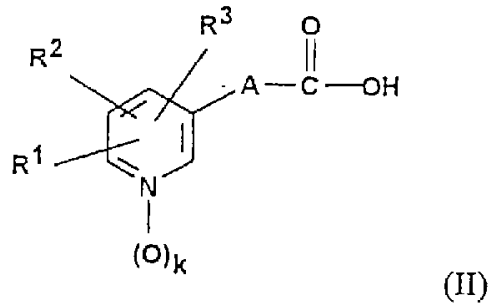
МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Следующим предметом обсуждения в настоящем изобретении являются аналоговые способы получения соединений формулы (I) согласно изобретению.

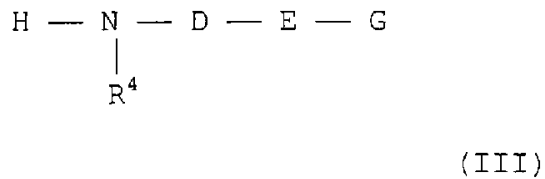
Способ (A):

Соединения формулы (I) являются

(a) полученными в результате взаимодействия карбоновых кислот формулы (II)



в которой R^1 , R^2 , R^3 , A и k принимают значения, описанные выше, или их производные с соединением формулы (III)



в которой D, E, G и R^4 также имеют описанные выше значения.

Реактивными производными соединения (II) могут, например, быть активированные сложные эфиры, ангидриды, галогенангидриды (в частности, хлорангидриды кислот) или сложные эфиры

простых низших алкилов. Подходящими активированными сложными эфирами являются, например, сложный эфир п-нитрофенила, сложный эфир 2,4,6-трихлорфенила, сложный эфир пентахлорфенила, сложный эфир цианометила, сложные эфиры N-гидроксисукцинимидов, N-гидроксифталиминов, 1-гидроксibenзотриазола, N-гидроксипиперидина, 2-гидроксипиридина или 2-меркаптопиридина и т.д. Ангидриды могут быть симметричными ангидридами или смешанными, если, например, они получены с использованием пивалоилхлорида или хлорформиатов. Для этого могут быть использованы ароматические (например, сложный фениловый эфир хлормуравьиной кислоты), арилатические (например, сложный бензиловый эфир хлормуравьиной кислоты) или алифатические хлорформиаты (например, сложный метиловый эфир муравьиной кислоты, сложный этиловый эфир хлормуравьиной кислоты или сложный изобутиловый эфир хлормуравьиной кислоты).

Реакция соединений (II) с соединениями (III) может проводиться также в присутствии агентов конденсации, таких как дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид, N,N'-карбонилдиимидазол, 1-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин и т.д. Если в качестве агентов конденсации используются карбодиимиды, с успехом можно использовать такие реагенты как N-гидроксисукцинимид, N-гидроксифталиимид, 1-гидроксibenзотриазол, N-гидроксипиперидин и т.д.

Соединения формулы (III) можно использовать для реакции как в виде свободных оснований, так и в виде их солей присоединения кислот. Для этого предпочтительными являются соли неорганических кислот, например, гидрохлориды, гидробромиды или

сульфаты.

Реакция соединений (II) или их реактивных производных с соединениями (III) обычно проводится в подходящем, предпочтительно инертном, растворителе. Можно назвать, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилен, галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен), простой эфир (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметиловый эфир гликоля), этилацетат, ацетонитрил или полярные апротонные растворители, такие, например, как диметилсульфоксид, диметилформамид или N-метилпирролидон. Используются как чистые растворители, так и смеси двух и более растворителей.

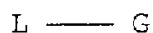
Реакцию можно проводить и в присутствии вспомогательного основания. Подходящими примерами являются карбонаты щелочных металлов (гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия) гидрокарбонаты щелочных металлов (гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия) или органические основания, такие как, например, триэтиламин, этилдиизопропиламин, трибутиламин, N-метилморфолин или пиридин. Приемлемый избыток соединения (III) может быть использован также в виде основания. Если соединения (III) используются в виде их солей присоединения кислот, в этих случаях нужно определить соответствующее количество вспомогательного основания, используемого в качестве эквивалента. Температура реакции - в зависимости от реактивности выделяемых веществ - может варьировать в широких пределах. Обычно реакцию проводят при температурах между -40°C и 180°C , предпочтительно между -10°C и 130°C , в частности, при температуре кипения используемого растворителя.

Исходные соединения (II) и (III) известны или могут быть получены аналогичным образом согласно известным методам. Кро-

ме того, процесс получения типичных примеров описан ниже.

Соединения формулы (I) могут быть

(b) получены в результате реакции соединений формулы (I), где G является водородом, и которые сами по себе также обладают активностями согласно изобретению, с соединением формулы (IV),



(IV)

в которой G имеет указанное выше значение, за исключением водорода, и L представляет собой нуклеофуг реакционноспособной группы. Тип нуклеофуга или реакционноспособной группы L и условия реакции зависят от природы группы G. Соединения формулы (I), в которой G, за исключением водорода имеет значения G1 согласно приведенному выше определению, могут быть, помимо способа (a), также

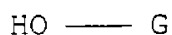
(с) получены путем взаимодействия соединений формулы (I), в которой G является водородом, с соответствующим алкилирующим агентом и/или арилирующим агентом формулы (IV), где G представляет собой алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, арильный, аралкильный, гетероарильный или гетероаралкильный остатки, и уходящая группа L может представлять собой реакционноспособную производную спирта, например, атома галогена, такого как хлор, бром или йод, или сложный эфир сульфоновой кислоты, т.е., например, остаток метансульфонил-окси, трифторметансульфонил-окси, этансульфонил-окси, бензол-сульфонил-окси, пара-толуолсульфонил-окси, пара-бромбензол-

сульфонилокси или моно-нитробензолсульфонилокси и т.д., или реакционноспособная группа L может быть также эпоксидной группой, если реакция протекает в условиях присоединения.

Реакцию соединений формулы (I), в которой G является водородом, и соединений формулы (IV) обычно проводят в подходящем инертном растворителе. Растворителями такого типа могут считаться ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол), простые эфиры (например, тетрагидрофуран, диоксан, простой эфир диметилгликоль), этилацетат, ацетонитрил, кетоны (ацетон, этилметилкетон), полярные протонные растворители, такие как спирты (этанол, изопропанол, бутанол, простой эфир монометилгликоль) или полярные апротонные растворители, такие, например, диметилсульфоксид, диметилформамид или N-метилпирролидон. Могут быть использованы как чистые растворители, так и их смеси из двух или более растворителей. Предпочтительно реакцию проводят в присутствии оснований, причем таковыми могут служить те же самые основания, что и используемые в приведенном выше методе (а). Если в качестве хлоридов или бромидов используются соединения формулы (IV), реакцию можно ускорить добавлением йодидов щелочных металлов (йодид натрия, йодид калия). Температура реакции может варьировать между 0°C и 180°C, в зависимости от реакционноспособности выделяемых веществ, однако предпочтительнее - между 20°C и 130°C.

Соединения формулы (I), где G представляет собой ацильный, карбамоильный, сульфонильный или фосфиноильный остаток, согласно приведенному выше определению, могут быть получены, кроме приведенного выше способа (а), еще и

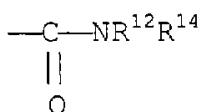
(d) путем взаимодействия соединений формулы (I), где **G** является водородом, с карбоновой, карбаминовой кислотой, сульфоновой кислотой и/или фосфиновой кислотой формулы (V)



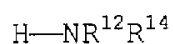
(V)

в которой **G** представляет собой ацильный остаток, карбамоильный остаток, сульфонильный остаток или фосфиноильный остаток, согласно определению, или с их реакционноспособными производными. Предпочтительными производными карбоновых кислот и/или сульфоновых кислот (V), являются симметричные или несимметричные ангидриды карбоновых кислот и/или ангидриды сульфоновых кислот или галогениды ацила и/или сульфонила, в частности, ацил- и/или сульфонилхлориды. Предпочтительно, чтобы реакционноспособными производными карбаматов и/или фосфиновых кислот являлись карбамоильные галогениды и/или сульфонильные галогениды, в частности, карбамилхлориды и фосфинилхлориды. Реакция кислот формулы (V) и/или их реактивных производных с соединениями (I), где **G** является водородом, преимущественно возникает в присутствии вспомогательных оснований в растворителях и в условиях, описанных в варианте (a).

Соединения формулы (I), где **G** представляет собой карбамоильный остаток согласно определению (G2b), при условии, что $r=0$, с группой



можно, кроме способов (а) и (d), получить также и путем (е) взаимодействия соединений формулы (I), где G представляет собой водород, с переносчиком карбонильной группы к промежуточному продукту, с последующей непосредственной реакцией с первичным или вторичным амином формулы (VI)



(VI)

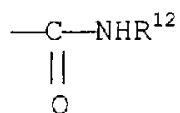
в которой R¹² и R¹⁴ и/или группа NR¹²R¹⁴ имеют значения, соответствующие указанным выше, без очистки или предварительного выделения промежуточного продукта.

В качестве переносчиков особо реактивной карбонильной группы используют бис-(трихлорметил)карбонат (трифосген) и карбодиимидазол. Реакцию соединений формулы (I), где G является водородом, с трифосгеном и/или карбонилдиимидазолом обычно проводят в абсолютном, инертном растворителе или в присутствии третичного органического амина в качестве вспомогательного основания, таким образом, что раствор соединений формулы (I) и вспомогательного основания медленно вводят в раствор эквивалентного количества переносчика карбонильной группы. Иными словами, реакция взаимодействия соединения (I) с карбонилдиимидазолом требовала молярного отношения 1:1 и, в противоположность этому, для взаимодействия с трифосгеном потребовалось молярное отношение 1:0,35. После завершения реакции компонентов с промежуточным продуктом добавляли соединение формулы (VI) в стехиометрических количествах, или в избыточном количестве в виде раствора, либо в виде твердого веще-

ства, и реакция заканчивалась, как обычно, повышением температуры. Подходящими инертными растворителями являются, например, углеводороды, такие как гексан, гептан, бензол, толуол или ксилол, хлорированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан), сложные эфиры, такие как этилацетат, бутилацетат, ацетонитрил, или полярные апротические растворители, такие как формамид или диметилформамид. Могут быть использованы как чистые растворители, так и их смеси. Иногда выгодно проводить первую стадию реакции при низкой температуре в летучем растворителе, имеющем низкую вязкость, с удалением растворителя после образования промежуточного продукта и помещением его в более высококипящий растворитель.

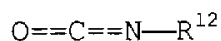
В качестве вспомогательных оснований подходящими являются амины, такие, например, как триэтиламин, этилдиизопропиламин, трибутиламин, N-метилморфолин или пиридин. В случае использования соединений формулы (I) или (VI) в виде солей, количество вспомогательного основания, соответственно, увеличивается. Температура реакции на первой стадии колеблется между -40°C и 50°C , предпочтительно между 0°C и 30°C , а на второй стадии она заключена между 0°C и 150°C , предпочтительнее от 20°C и 120°C .

Соединения формулы (I), где **G** представляет собой карбамильный остаток, согласно определению (G2b), при условии, что $r=0$ и $R^{14}=\text{водород}$ с группой



могут быть получены, кроме способов (а), (d) и (е), также и путем

(f) взаимодействия соединений формулы (I), где G представляет собой водород, с изоцианатами формулы (VII) в которой R¹² имеет значения, соответствующие приведенному выше определению,



(VII)

Реакцию соединений формулы (I), где G является водородом, с изоцианатами формулы (VII) проводили в абсолютном, инертном растворителе, который может быть углеводородом, таким как пентан, гексан, гептан, бензол, толуол или ксилол, хлорированным углеводородом (таким как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен), простыми эфирами (например, диэтиловым эфиром, тетрагидрофураном, диоксаном), сложными эфирами, такими как этилацетат, бутилацетат, или полярными апротическими растворителями, такими как формамид или диметилформамид, можно использовать также смеси из различных растворителей. Температура реакции может варьировать между -20°C и 150°C, но предпочтительно колеблется от 20°C до 100°C.

Как уже отмечалось, соединения формулы (I), где G явля-

ется водородом, сами по себе являются соединениями, обладающими ингибирующей рост активностью, и/или эффективными в качестве цитостатиков и иммуносупрессивных агентов. Однако независимо от их терапевтической применимости, они представляют собой также промежуточные соединения, полезные для получения множества других соединений согласно изобретению, соответствующих (с) и (f).

Они сами по себе могут в принципе быть получены согласно методу А в результате взаимодействия карбоновой кислоты формулы (II) с аминами формулы (III), где G является водородом, как описано выше. Однако поскольку соединения формулы (III), где G является водородом, представляют собой альфа, омега-диамины, обычно всегда в результате их реакции с карбоновыми кислотами (II) или их реакционноспособными производными образуется смесь продуктов, что приводит к необходимости их дальнейшего разделения.

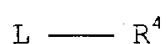
И наоборот, соединения формулы (I), где G является водородом, обычно выгоднее получать из других соединений формулы (I), в которых G является селективно расщепляемой в мягких условиях группой, т.е. соответствует защитной группе азота.

Среди соединений, соответствующих формуле (I), обладающих ингибирующей рост опухоли активностью, и/или эффективных в качестве цитостатиков или иммуномодуляторных и/или иммуносупрессивных свойств, имеются соединения, в которых G представляет собой 4-метокси-бензильную группу, трифенилметильную группу, метокси- и/или этоксикарбонильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, аллилоксикарбонильную группу или трифторацетильную группу. Таким образом, соединения формулы (I), где G представляет собой 4-метоксибензильную группу, трансформированы в соединения фор-

мулы (I), в которой G является водородом в результате селективного окисления, например, аммоний-церий (IV) нитратом. Расщепление простых алкоксикарбонильных групп, таких как метокси- или этоксикарбонильная группа, а также трифторацетильная группа в качестве G в соединениях формулы (I), происходит в результате щелочного гидролиза в мягких условиях без отщепления функциональных групп A и D, связанных с амидной группой. Это имеет место при отщеплении трифенилметилной группы и трет-бутоксикарбонильной группы в качестве G в соединениях формулы (I), которое происходит в кислой среде в мягких условиях. Наконец, соединения формулы (I), в которой G представляет собой аллилоксикарбонильную группу, могут в нейтральной среде в присутствии палладиевого катализатора превращаться в таковые, в которых G является водородом. Все эти способы хорошо известны специалистам и, более того, освещены в монографиях (см., например, Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, New York, 1991).

Соединения формулы (I), в которой R⁴ является остатком алкила, алкенила, алкинила или циклоалкила согласно приведенному выше определению, могут быть получены также, помимо способов (a) и (b), еще и

(g) таким образом, что соединения формулы (I), в которой R⁴ является водородом, взаимодействуют с подходящим алкилирующим агентом формулы (VIII)



(VIII)

в которой R⁴ является остатком алкила, алкенила, алкинила или циклоалкила согласно приведенному выше определению, и L представляет собой подходящий нуклеофуг, т.е., например, атом галогена, такого как хлор, бром или йод, или сложный эфир сульфоновой кислоты и спирта. Предпочтительные сложные эфиры сульфоновой кислоты формулы (VIII) содержат остаток метилсульфонилокси, трифторметансульфонилокси, пара-толуолсульфонилокси, пара-бромбензолсульфонилокси или моно-нитробензолсульфонилокси в качестве L.

Для амидного алкилирования в присутствии третичных аминогрупп эта реакция требует сильных вспомогательных оснований, таких как трет-бутилат калия, гидрид натрия, гидрид калия или бутил лития, в апротических, инертных растворителях. Такими растворителями могут быть, например, алифатические или ароматические углеводороды (пентан, гексан, гептан, бензол, толуол) или простые эфиры (например, тетрагидрофуран, диоксан), или полярные растворители, такие как диметилсульфоксид, диметилформамид или N-метилпирролидон. В зависимости от реакционной способности выделяемых веществ, температура реакции может колебаться между -40°C и 140°C, предпочтительно между -20°C и 80°C.

Соединения формулы (I), получаемые согласно способам (a) и (b), можно выделить и очистить известными способами, например, подвергая осадок после дистиллирования растворителя экстракции, переосаждению или перекристаллизации, или же другими известными методами очистки. Для этого предпочтительнее использовать хроматографическую колонку с соответствующим носителем или же препаративную жидкостную хроматографию среднего

или высокого давления.

Соединения формулы (I) вначале получали в виде их свободных оснований или их гидратов или сольватов, в зависимости от способа выделения и очистки. Их аддитивные соли при соединении фармакологически приемлемых кислот получали стандартным образом путем превращения основания требуемой кислоты в подходящем растворителе. В зависимости от числа основных центров соединения формулы (I), на моль основания могут быть связаны один или более эквивалентных кислотных остатков.

Подходящими растворителями являются, например, хлорированные углеводороды, такие как дихлорметан или хлороформ; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан или тетрагидрофуран; ацетонитрил; кетоны, такие как ацетон или этилметилкетон; сложные эфиры, такие как метилацетат или этилацетат, или низкомолекулярные спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; и вода. Можно использовать как чистые растворители, так и их смеси из двух и более растворителей. Соли могут быть выделены путем кристаллизации, преципитации или выпаривания растворителя. Кроме того, они, возможно, могут быть получены в виде гидратов или сольватов.

Основания могут быть получены из солей путем подщелачивания, например, нашатырным спиртом, щелочным карбонатом или разбавленным раствором гидроокиси натрия.

Перечисляемые ниже соединения и/или их фармацевтически приемлемые соли являются особенно предпочтительными во всех случаях, кроме особо оговариваемых.

N-[4-(1-метилсульфонилпиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

- N-{4-[1-(2-нафтилсульфонил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-{4-[1-(2-нафтилсульфонил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-5-(пиридин-3-ил)-2,4-амид пентадиеновой кислоты,
- N-{4-[1-(1-нафтиламинокарбонил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-[4-(1-дифениламинокарбонил-пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-[4-(1-дифениламинокарбонил-пиперидин-4-ил)-бутил]-5-(пиридин-3-ил)-2,4-амид пентадиеновой кислоты,
- N-{4-[1-(10,11-дигидробензо[b,f]азепин-5-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-[4-(1-дифенилфосфиноил-пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-[4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-[4-(1-дифенилацетил-пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-{4-[1-(3,3-дифенилпропионил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-[4-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-[4-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-бутил]-5-(пиридин-3-ил)-2,4-амид пентадиеновой кислоты,
- N-{4-[1-(9-оксо-9H-фторан-4-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,
- N-{4-[1-(фенилпиридин-3-ил-метил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

N-{4-[1-(фенилпиридин-4-ил-метил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

N-{4-[1-(6,11-дигидробензо[b,e]оксепин-11-ил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

N-{4-[1-(6,11-дигидробензо[b,e]тиепин-11-ил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

N-{7-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-гептил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

N-[8-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-октил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

N-[3-(1-дифенилметилпиперидин-4-илокси)-пропил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

N-[3-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-пропил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид,

N-[2-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-этил]-5-(пиридин-3-ил)-2,4-амид пентадиеновой кислоты,

N-[4-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-бутил]-5-(пиридин-3-ил)-2,4-амид пентадиеновой кислоты,

N-[5-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-пентил]-5-(пиридин-3-ил)-2,4-амид пентадиеновой кислоты,

N-[6-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-гексил]-5-(пиридин-3-ил)-2,4-амид пентадиеновой кислоты.

N-(4-дифенилметил-морфолин-2-илметил-3-(пиридин-3-ил)-акриламид

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА

конечных продуктов формулы (I) согласно изобретению

В последующих примерах получения конечных продуктов используются следующие аббревиатуры:

MP = точка плавления,

RT = комнатная температура,

THF = тетрагидрофуран,

DMF = диметилформамид,

CDI = карбонилдиимидазол,

abs. = абсолют,

EDC = N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил-карбодиимида
гидрохлорид,

HOBT = 1-гидроксibenзотриазол,

TEA = триэтиламин.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ = спектр ядерного магнитного резонанса, взятый при 100 МГц. Химические смещения приведены в ppm (частях на миллион) против TMS (тетраметилсилан) в качестве стандарта ($\delta = 0.0$), где

s = синглет,

d = дублет,

t = триплет,

dt = дублет-триплет,

m = мультиплет,

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

ar = ароматический,

py = пиридин.

Пример 1

N-[4-[1-(дифениламинокарбонил)-пиперидин-4-ил]-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 191)

6,5 г (18,0 ммоль) N-[4-(1-дифениламинокарбонил-пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид дигидрохлорида (соединение 14) и 5,77 мл (41,4 ммоль) ТЕА помещали в 70 мл abs. дихлорметана и охлаждали примерно до 0°C в условиях, исключающих влажность. 4,58 г (19,8 ммоль) хлорида N,N-дифенилкарбаминовой кислоты растворяли в 20 мл abs. дихлорметана и добавляли капельным способом. Смесь в течение ночи перемешивали при комнатной температуре без дальнейшего охлаждения. Затем добавляли 4 мл (28,7 ммоль) ТЕА, и окрашенную в красный цвет суспензию перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре. Смесь промывали 80 мл воды. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, а растворитель удаляли под вакуумом. Осадок хроматографически очищали на силикагеле (CHCl₃/CH₃OH = 98/2) и дважды кристаллизовали, каждый раз из 60 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты, после удаления растворителя. Получали кристаллы бежевого цвета с точкой плавления 132-134°C; выход: 5,3 г (60%).

C₃₀H₃₄N₄O₂ (482,6)

ИК-спектр (KBr):

$\nu(\text{NH})$ 3300 cm^{-1}

$\nu(\text{C=O})$ 1660 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -спектр (CDCl_3): 0.60 - 1.75 (11H, m, пиперидин, пиперидин-(CH_2)₃)
2.40 - 2.85 (2H, m, пиперидин)
3.33 (2H, dt, CONHCH_2 , $J=6.5$ Hz, $J=12.7$ Hz)
3.85 - 4.20 (2H, m, пиперидин)
5.95 - 6.20 (1H, m, NH)
6.42 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.7$ Hz)
6.90 - 7.45 (11H, m, ar, py)
7.59 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.7$ Hz)
7.65 - 7.90 (1H, m, py)
8.45 - 8.60 (1H, m, py)
8.65 - 8.85 (1H, m, py)

Пример 2

N-[4-(1-дифенилацетил-пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 144)

Получение этого соединения аналогично таковому в примере 1, за исключением добавления ТЕА.

Количество в смеси: 5,0 г (13,9 ммоль) N-[4-(пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламида дигидрохлорида (вещество 14 в виде дигидрохлорида), 5,8 мл (41,6 ммоль) ТЕА и 3,9 г (15,2 ммоль) хлорида дифенилуксусной кислоты.

При очистке: промывали дважды водой, каждый раз по 50 мл.

Хроматографическую очистку проводили с помощью $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (от 97/3 до 95/5). Осадок сначала кристаллизовали дважды, каждый раз из 15 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты, а затем из 18 мл смеси этанол/диэтиловый эфир (5/1). Образовывались бесцветные кристаллы с МР 161°C ; выход: 3,6 г (53%).

$\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ (481,6)

ИК-спектр (KBr):

$\nu(\text{NH})$ 3280 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1665, 1530 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1615 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -спектр (CDCl_3):

0.50 - 1.85 (11H, m, пиперидин,
пиперидин- $(\text{CH}_2)_3$)

2.40 - 3.10 (2H, m, пиперидин)

3.32 (2H, dt, CONHCH_2 , $J=6.5$ Hz,
 $J=12.6$ Hz)

3.80 - 4.05 (1H, m, пиперидин)

4.55 - 4.80 (1H, m, пиперидин)

5.23 (1H, Ar_2CH)

6.10 - 6.35 (1H, m, NH)

6.44 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)

7.10 - 7.45 (11H, m, ar, py)

7.59 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)

7.60 - 7.85 (1H, m, py)

8.50 - 8.65 (1H, m, py)

8.65 - 8.80 (1H, m, py)

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Пример 3

N-[4-[1-(2-нафтилсульфонил)-пиперидин-4-ил]-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 211)

Получение соединения аналогично таковому в примере 2.

Количество в смеси: 6,0 г (16,6 ммоль) N-[4-(пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламида дигидрохлорида (вещество 14 в виде дигидрохлорида), 5,6 мл (40,0 ммоль) TEA и 2,5 г (11,0 ммоль) хлорида нафталин-2-сульфоновой кислоты в 70 мл *abs. Дихлорметана*.

При очистке: промывали дважды водой, каждый раз по 70 мл. Хроматографическую очистку проводили с помощью CHCl₃/CH₃OH (от 95/5 до 94/6). Осадок кристаллизовали из 30 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты. Проводили повторную хроматографическую очистку при помощи CHCl₃/CH₃OH (95/5). Выход: 2,7 г (57%); аморфное твердое вещество с точкой плавления 85-87°C.

C₂₇H₃₁N₃O₃S (477,5)

ИК-спектр (KBr):
ν (NH) 3320 cm⁻¹
ν (C=O) 1690, 1560 cm⁻¹
ν (C=C) 1640 cm⁻¹

¹H-NMR-спектр (CDCl₃):
0.90 - 1.95 (11H, m, пиперидин, пиперидин-(CH₂)₃)
2.10 - 2.50 (2H, m, пиперидин)

3.34 (2H, dt, CONHCH₂, J=6.5 Hz,
 J=12.5 Hz)
 3.65 - 4.00 (2H, m, пиперидин)
 5.85 - 6.15 (1H, m, NH)
 6.46 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 7.15 - 8.10 (9H, m, ar, py.
 CH=CHCO)
 8.33 (1H, s, Ar)
 8.50 - 8.65 (1H, m, py)
 8.65 - 8.80 (1H, m, py)

Пример 4

N-[4-[1-(1-нафтиламинокарбонил)-пиперидин-4-ил]-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 187)

2,35 г (13,9 ммоль) 1-нафтилизоцианата растворяли в 10 мл abs. тетрагидрофурана, к нему по каплям добавляли раствор из 4,0 г (13,9 ммоль) N-[4-(пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламида (вещество 14) в 30 мл abs. тетрагидрофурана при комнатной температуре и в условиях, исключающих влажность. Примерно через один час образовывался белый осадок, и суспензию в течение ночи перемешивали при комнатной температуре. Твердый осадок извлекали, хроматографически очищали на силикагеле (CHCl₃/CH₃OH, от 95/5 до 93/7) и кристаллизовали из изопропанола после удаления растворителя. Получали бесцветные кристаллы с точкой плавления 198-200°C; выход: 2,2 г (34%).

C₂₈H₃₂N₄O₂ (456,6)

ИК-спектр (KBr): ν(NH) 3240 cm⁻¹

$\nu(\text{C=O})$ 1660, 1560 cm^{-1}

$\nu(\text{C=C})$ 1615 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ - спектр (CDCl_3): 1.00 - 1.95 (11H, m, пиперидин, пиперидин- $(\text{CH}_2)_3$)
2.75 - 3.15 (2H, m, пиперидин)
3.37 (2H, dt, CONHCH_2 , $J=6.5$ Hz, $J=12.7$ Hz)
3.95 - 4.25 (2H, m, пиперидин)
5.75 - 6.05 (1H, m, NH)
6.42 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.6$ Hz)
6.70 (1H, s, NH)
7.20 - 8.00 (10H, m, ar, py, CH=CHCO)
8.50 - 8.65 (1H, m, py)
8.65 - 8.80 (1H, m, py)

Пример 5

N-[4-[1-(6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-пиперидин-4-ил]-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 130)

7,02 г (21,5 ммоль) N-[4-(пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламида дигидрохлорида (вещество 14 в виде дигидрохлорида) суспендировали в 100 мл abs. дихлорметана и добавляли к 7,08 г (70,0 ммоль) TEA. Смесь охлаждали примерно до 0°C в условиях, исключающих влажность, и раствор из 5,30 г (21,5 ммоль) 6,11-дигидродибензо[b,e]тиепина в 10 мл abs. дихлорме-

тана при комнатной температуре и в условиях, исключающих влажность, по каплям добавляли к смеси. Полученное перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре без дальнейшего охлаждения. Смесь промывали 50 мл 10% раствора гидроксида натрия и 30 мл воды. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, а растворитель удаляли под вакуумом. Образовывался красно-коричневый осадок, который хроматографически трижды очищали на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, от 100/0, 97/3 и 96/3 до 94/6). Дальнейшую очистку проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, 98/2). Выход: 0,5 г (5%) хрупкого, стеклообразного твердого вещества с точкой плавления 89–91°C.

$\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{OS}$ (497,7)

ИК-спектр (KBr):

$\nu(\text{NH})$	3280 cm^{-1}
$\nu(\text{C=O})$	1660, 1550 cm^{-1}
$\nu(\text{C=C})$	1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -спектры (CDCl_3):

0.90 - 2.00 (13H, m, пиперидин, пиперидин-(CH_2) ₃)
2.55 - 2.95 (2H, m, пиперидин)
3.20 - 3.60 (3H, m, CONHCH_2 , SCH_2)
4.03 (1H, Ar_2CH)
6.10 - 6.35 (1H, m, NH)
5.95 - 6.30 (1H, m, SCH_2)
6.44 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
6.85 - 7.40 (9H, m, ar, py)
7.61 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
7.65 - 7.85 (1H, m, py)
8.50 - 8.65 (1H, m, py)
8.65 - 8.80 (1H, m, py)

Пример 6

**N-[4-(1-дифенилметилпиперидин-4-ил)-бутил]-5-(пиридин-3-ил)-
2,4-амид пентадиеновой кислоты (вещество 68)**

3,85 г (22,0 ммоль) 5-(3-пиридил)-2,4-пентадиеновой кислоты суспендировали в 90 мл abs. дихлорметана и после добавления трех капель пиридина охлаждали примерно до 0°C на ледяной бане в условиях, исключающих влажность. Затем по каплям добавляли 3,8 г (30,0 ммоль) оксалилхлорида, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Последовательно растворитель и избыток оксалилхлорида отгоняли на роторном испарителе. Для полного удаления оксалилхлорида осадок в течение двух часов сушили в условиях высокого вакуума. Полученный таким образом хлорангидрид суспендировали в 50 abs. дихлорметана и охлаждали примерно до 0°C на ледяной бане в условиях, исключающих влажность. 6,44 г (20,0 ммоль) 4-(1-дифенилметил-пиперидин-4-ил)-бутиламин растворяли в 40 мл abs. дихлорметана и по каплям добавляли к этой суспензии. После окончания добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь еще два часа перемешивали при комнатной температуре. Затем смесь промывали 10% раствором гидроокиси натрия. Органическую фазу промывали дважды, каждый раз 40 мл воды, сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под ва-

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

куумом. Осадок хроматографически очищали на силикагеле с использованием $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (от 98/2 до 95/5) и дважды кристаллизовали, из 250 мл и 200 мл ацетонитрила после удаления растворителя. Получали кристаллы бежевого цвета с точкой плавления 164–166°C; выход: 4,7 г (49%).

$\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$ (479,6)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3280 cm^{-1}
ν (C=O)	1650, 1550 cm^{-1}
ν (C=C)	1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -спектр (CDCl_3):

1.00 - 2.00 (13H, m, пиперидин, пиперидин (CH_2)₃)

2.70 - 3.00 (2H, m, пиперидин)

3.34 (2H, dt, CONHCH_2 . $J=6.6$ Hz. $J=12.8$ Hz)

4.21 (1H, s, Ar_2CH)

5.50 - 5.75 (1H, m, NH)

6.44 (1H, d, $\text{CH}=\text{CH}$, $J=14.7$ Hz)

6.75 - 6.95 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$)

7.05 - 7.50 (12H, m, ar, py.

$\text{CH}=\text{CH}$)

7.65 - 7.85 (1H, m, py)

8.45 - 8.55 (1H, m, py)

8.60 - 8.75 (1H, m, py)

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Пример 7

N-[4-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 152)

5,1 г (36,2 ммоль) бензоилхлорида растворяли в 150 мл abs. дихлорметана и охлаждали примерно до 0°C в условиях, исключающих влажность. 10,4 г (36,2 ммоль) N-[4-(пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламида (вещество 14) растворяли в 50 мл abs. дихлорметана и добавляли по каплям на ледяной бане. Смесь в течение ночи перемешивали при комнатной температуре без дальнейшего охлаждения. Затем суспензию добавляли к 60 мл 2М гидроокиси натрия и дважды экстрагировали, каждый раз 80 мл дихлорметана. Комбинированную органическую фазу дважды промывали, каждый раз по 60 мл воды, сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок хроматографически очищали на силикагеле с использованием CHCl₃/CH₃OH (от 97/3 до 95/5) и перекристаллизовали, из 75 мл ацетонитрила. Получали бесцветные кристаллы с точкой плавления 100-102°C; выход: 9,8 г (69%).

C₂₄H₂₉N₃O₂ (391,5)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3280 cm ⁻¹
ν (C=O)	1670, 1545 cm ⁻¹

ν (C=C) 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -спектр (CDCl_3): 0.80 - 2.00 (11H, m, пиперидин пиперидин-(CH_2)₃)
2.55 - 4.00 (5H, m, пиперидин, CONHCH_2)
4.40 - 4.90 (1H, пиперидин)
6.00 - 6.25 (1H, m, NH)
6.48 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
7.15 - 7.95 (8H, m, ar, py.
 $\text{CH}=\text{CHCO}$)
8.50 - 8.65 (1H, m, py)
8.65 - 8.80 (1H, m, py)

Пример 8

N-(1-дифенилметил-азепин-3-илметил)-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 1)

Получение соединения аналогично примеру 6

Количество в смеси: 4,3 г (28,7 ммоль) 3-(3-пиридил)-акриловой кислоты, 6,7 мл (78,4 ммоль) оксалилхлорида и 6,6 г (26,1 ммоль) (1-дифенилметил-азетидин-3-илметил)-амина.

В процессе получения реакционную смесь дважды промывали 10% раствором гидроокиси натрия. Водную фазу экстрагировали дважды, каждый раз по 50 мл дихлорметана. Комбинированную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок хроматографически пре-очищали на силикагеле с помощью $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (от 98/2 до 95/5) и затем очищали с использованием двуслойной флэш-хроматографии при помощи $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (от 99/1 до 95/5). После удаления растворителя получали аморфное твердое вещество с точкой плавления

72-74°C; выход: 0,75 г (7%).

C₂₅H₂₅N₃O (383,5)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3320 cm ⁻¹
ν (C=O)	1680, 1570 cm ⁻¹
ν (C=C)	1640 cm ⁻¹

¹H-NMR-спектр (CDCl₃):

2.40 - 2.80 (1H, m, азетидин)
2.80 - 3.10 (2H, m, азетидин)
3.10 - 3.40 (2H, m, азетидин)
3.60 (2H, dd, CONHCH ₂ , J=5.7 Hz)
4.36 (1H, Ar ₂ CH)
6.45 - 6.75 (1H, m, NH)
6.50 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.00 - 7.50 (11H, m, ar, py)
7.62 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.65 - 7.90 (1H, m, py)
8.50 - 8.70 (1H, m, py)
8.70 - 8.85 (1H, m, py)

Пример 9

N-(4-дифенилметил-морфолин-2-илметил)-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 242)

Получение этого соединения аналогично таковому в примере 6.

Количество в смеси: 2,3 г (15,6 ммоль) 3-(3-пиридил)-акриловой кислоты, 5,4 г (42,5 ммоль) оксалилхлорида и 3,6 г (14,7 ммоль) 2-аминометил-4-дифенилметилморфолина.

В процессе очистки к реакционному раствору добавляли 40 мл 10% раствора гидроокиси натрия. Водную фазу экстрагировали 15 мл дихлорметана. Комбинированную органическую фазу дважды промывали водой, каждый раз по 15 мл, сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок трижды хроматографически очищали на силикагеле с помощью $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5, 90/10 и 90/10). После удаления растворителя получали аморфное твердое вещество с точкой плавления 71–74°C; выход: 0,8 г (13%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (413,5)

ИК-спектр (KBr):

$\nu(\text{NH})$	3270 cm^{-1}
$\nu(\text{C=O})$	1655, 1540 cm^{-1}
$\nu(\text{C=C})$	1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -спектр (CDCl_3):

1.70 - 2.30 (2H, m, морфолин)
2.55 - 2.90 (2H, m, морфолин)
3.00 - 3.35 (1H, m, морфолин)
3.50 - 4.00 (4H, m, CONHCH_2 , морфолин)
4.20 (1H, Ar_2CH)
6.00 - 6.25 (1H, m, NH)
6.47 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.7$ Hz)
7.00 - 7.55 (1H, m, ar, py)
7.60 (1H, d, CH=CHCO , $J=15.7$ Hz)
7.65 - 7.90 (1H, m, py)
8.50 - 8.70 (1H, m, py)
8.70 - 8.80 (1H, m, py)

Пример 10

N-{4-[1-(9-оксо-9H-флуорен-4-ил-карбонил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 171,

5,0 г (20,0 ммоль) 95% хлорида 9-флуоренон-4-карбоновой кислоты растворяли в 70 мл abs. дихлорметана и добавляли 6,5 г (18,2 ммоль) N-[4-(пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламида дигидрохлорида (вещество 14 в виде дигидрохлорида). Смесь и охлаждали примерно до 0°C в условиях, исключающих влажность, и 4,0 г (40,0 ммоль) TEA растворяли в 10 мл abs. дихлорметана и добавляли по каплям. Смесь в течение ночи перемешивали при комнатной температуре без дальнейшего охлаждения. В процессе очистки к реакционному раствору добавляли 150 мл 10% раствора гидроокиси натрия, и на шейкере проводили экстракцию. Органическую фазу промывали 100 мл воды, сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок очищали на силикагеле с использованием CHCl₃/CH₃OH (от 96/4 до 95/5) и затем очищали методом флэш-хроматографии с использованием CHCl₃/CH₃OH (95/5). После удаления растворителя получали продукт в виде желтого стеклообразного твердого вещества с точкой плавления 80-82°C; выход: 2,3 г (25%).

C₃₁H₃₁N₃O₃ (493,6)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3320 cm ⁻¹
ν (C=O)	1730, 1640 cm ⁻¹
ν (C=C)	1620 cm ⁻¹

¹H-NMR-spectrum (CDCl₃): 0.70 - 2.05 (11H, m, пиперидин,
 пиперидин-(CH₂)₃)
 2.60 - 3.80 (5H, m, пиперидин,
 CONHCH₂)
 4.70 - 5.05 (1H, пиперидин)
 5.85 - 6.20 (1H, m, NH)
 6.47 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 7.15 - 7.90 (10H, m, ar, py.
 CH=CHCO)
 8.50 - 8.65 (1H, m, py)
 8.65 - 8.85 (1H, m, py)

Пример 11

**N-[3-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-пропил]-3-(пиридин-3-ил)-
 акриламид (вещество 36)**

2,4 г (16,2 ммоль) 3-(3-пиридил)-акриловой кислоты и 2,3 мл (16,2 ммоль) TEA суспендировали в 50 мл abs. толуола, и раствор из 1,5 мл (15,5 ммоль) сложный этиловый эфир хлороформной кислоты в 20 мл abs. толуола и добавляли по каплям в условиях, исключающих влажность, и при легком охлаждении. Эту суспензию желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, и затем по каплям добавляли раствор из 3,5г (14.1 ммоль) 3-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-пропиламина в 20 мл abs. толуола. Смесь перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре и трижды экстрагировали на шейкере с подогревом, каждый раз по 10 мл, сначала водой, затем 2M гидроокисью натрия, затем снова водой. Органическую фазу концентрировали под вакуумом, и оранжевый маслянистый осадок хрома-

тографически очищали дважды на силикагеле с использованием $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/9/1 и 95/5/0 до 90/10/0) и кристаллизовывали из 10 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты. Получали бесцветные кристаллы с точкой плавления 100–102°C; выход: 1,9 г (35%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (379,5)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3290 cm^{-1}
ν (C=O)	1650, 1530 cm^{-1}
ν (C=C)	1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -спектр (CDCl_3):

1.50 - 2.45 (8H, m, пиперидин, C-CH ₂ -C)
2.70 - 3.00 (2H, m, пиперидин)
3.25 - 3.80 (7H, m, пиперидин, CONHCH ₂ , Ar-CH ₂ , O-CH ₂)
6.54 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.70 - 6.95 (1H, m, NH)
7.25 - 7.50 (6H, m, ar, py)
7.69 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.80 - 8.00 (1H, m, py)
8.60 - 8.75 (1H, m, py)
8.75 - 8.90 (1H, m, py)

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Пример 12

N-[6-(1-дифенилметил-пиперидин-3-ил-карбонил-амино)-гексил]-
3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 99)

1,79 г (12,0 ммоль) 3-(3-пиридил)-акриловой кислоты и 4,0 г (39,5 ммоль) TEA суспендировали в 80 мл abs. дихлорметана и охлаждали примерно до 0°C в условиях, исключающих влажность. Затем добавляли 2,2 г (14,3 ммоль) 88% НОВТ и 2,76 г (14,4 ммоль) EDC, и смесь перемешивали в течение 30 минут в ледяной бане. Затем добавляли 5,6 г (12,0 ммоль) дигидрохлорид (6-амино-гексил)-амида 1-дифенилметил-пиперидин-3-карбоновой кислоты, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре без дальнейшего охлаждения. Затем промывали дважды, сначала 50 мл раствора 2М гидроксида натрия, потом 70 мл воды. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок хроматографически очищали на силикагеле с использованием $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (96/4 и 95/5) и кристаллизовывали из 70 мл ацетонитрила. Получали бесцветные кристаллы с точкой плавления 129-131°C; выход: 3,9 г (62%).

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$ (524,7)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3300 cm^{-1}
ν (C=O)	1640, 1540 cm^{-1}
ν (C=C)	1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR-spectrum (CDCl}_3\text{):$	1.20 - 2.95 (17H, m, пиперидин, C-(CH ₂) ₄ -C)
	3.15 - 3.55 (4H, m, CONHCH ₂)
	4.24 (1H, Ar ₂ CH)
	6.30 - 6.55 (1H, m, NH)
	6.57 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
	7.05 - 7.45 (11H, m, ar, py)
	7.62 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
	7.65 - 8.00 (2H, m, py. NH)
	8.50 - 8.60 (1H, m, py)
	8.65 - 8.80 (1H, m, py)

Пример 13

N-[4-(1-дифенилфосфинил-пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 224)

1,06 г (5,55 ммоль) хлорида дифенилфосфиновой кислоты растворяли в 20 мл abs. тетрагидрофурана и охлаждали примерно до 0°C в условиях, исключающих влажность. 2,0 г (5,55 ммоль) N-[4-(пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламида дигидрохлорид (вещество 14 в виде дигидрохлорида) и 2,3 мл (16,6 ммоль) TEA суспендировали в 90 мл abs. тетрагидрофурана и на лоду добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение четырех дней при комнатной температуре без дальнейшего охлаждения. Затем растворитель удаляли под вакуумом, а осадок растворяли с 70 мл 10% раствора гидроокиси натрия и дважды экстрагировали, каждый раз в 100 мл CHCl₃. Комбинированную орга-

ническую фазу промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок хроматографически пре-очищали на силикагеле с использованием $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10), затем проводили очистку путем флэш-хроматографии с использованием $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) и кристаллизовывали из 30 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты. ацетонитрила. Получали бесцветные кристаллы с точкой плавления 154-155°C; выход: 1,04 г (30%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$ (487,6)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3260 cm^{-1}
ν (C=O)	1650, 1550 cm^{-1}
ν (C=C)	1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ - спектр(CDCl_3):

0.90 - 1.80 (11H, m, пиперидин, пиперидин-(CH_2) ₃)
2.55 - 2.95 (2H, m, пиперидин)
3.10 - 3.55 (4H, m, пиперидин, CONHCH_2)
6.59 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
6.55 - 6.80 (1H, m, NH)
7.15 - 8.00 (13H, m, ar, py, $\text{CH}=\text{CHCO}$)
8.50 - 8.60 (1H, m, py)
8.60 - 8.80 (1H, m, py)

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Пример 14

N-[4-(1-бензил-пиперидин-3-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламид (вещество 37)

Получение этого соединения аналогично таковому в примере 6.

Количество в смеси: 2,6 г (17,4 ммоль) 3-(3-пиридил)-акриловой кислоты, 1,6 мл (19,0 ммоль) оксалилхлорида и 3,9 г (15,8 ммоль) 4-(1-бензил-пиперидин-3-ил)-бутиламина в 100 мл abs. дихлорметана.

Время реакции пролонгировали до 6 часов при комнатной температуре. В процессе очистки смесь промывали в 50 мл раствора 1М гидроокиси натрия, и водную фазу экстрагировали в 50 мл дихлорметана. Комбинированную органическую фазу концентрировали под вакуумом, и осадок хроматографически пре-очищали на силикагеле с использованием $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (93/7 и 95/5), затем проводили очистку путем флэш-хроматографии с использованием $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5 и 97/3) и кристаллизовывали из 5 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты. Получали бесцветные кристаллы с точкой плавления 80-82°C; выход: 0,9 г (15%).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ (377,5)

ИК-спектр (KBr):

$\nu(\text{NH})$	3300 cm^{-1}
$\nu(\text{C=O})$	1650, 1530 cm^{-1}
$\nu(\text{C=C})$	1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ - спектр (CDCl_3): 1.00 - 2.10 (13H, m, пиперидин,
пиперидин-- $(\text{CH}_2)_3$)
2.65 - 2.95 (2H, m, пиперидин)
3.37 (2H, dt, CONHCH_2 , $J=6.5$ Hz,
 $J=12.7$ Hz)
3.50 (2H, s, Ar- CH_2)
5.65 - 5.95 (1H, m, NH)
6.46 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.6$ Hz)
7.10 - 7.40 (6H, m, ar, py)
7.62 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.6$ Hz)
7.65 - 7.90 (1H, m, py)
8.50 - 8.65 (1H, m, py)
8.70 - 8.80 (1H, m, py)

Пример 15

**N- [4- (1-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил) -бутил] -3-
(пиридин-3-ил) -акриламид (вещество 234)**

Получение этого соединения аналогично таковому в примере 6.
TEA добавляли по каплям, вместе с добавлением амина.

Количество в смеси: 16,4 г (110 ммоль) 3-(3-пиридил)-
акриловой кислоты, 18,9 г (150 ммоль) оксалилхлорида и 25,6 г
(100 ммоль) TEA в 100 мл abs. дихлорметана.

В процессе очистки к реакционному раствору добавляли 100 мл
10% раствора гидроокиси натрия. Водную фазу экстрагировали 30
мл дихлорметана. Комбинированную органическую фазу дважды
промывали водой, каждый раз по 25 мл, и растворитель удаляли
под вакуумом. Осадок растворяли в $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) и

фильтровали через тонкий слой силикагеля. После удаления растворителя получали неочищенный продукт в виде красного масла (44,0 г). С целью очистки его хроматографировали с помощью $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) на силикагеле. Выход: 26,5 г (68%) в виде вязкого масла желтого цвета.

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ (387,50)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3250 cm^{-1}
ν (C=O)	1670, 1540 cm^{-1}
ν (C=C)	1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -спектр (CDCl_3):

0.80 - 1.90 (20H, m, пиперидин, пиперидин- $-(\text{CH}_2)_3$, tert, butyl)
2.30 - 2.90 (2H, m, пиперидин)
3.10 - 3.60 (2H, m, пиперидин)
3.80 - 4.30 (2H, m, CONHCH_2)
6.15 - 6.55 (1H, m, NH)
6.43 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.6$ Hz)
7.05 - 7.85 (2H, m, py)
7.51 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.6$ Hz)
8.35 - 8.55 (1H, m, py)
8.55 - 8.70 (1H, m, py)

Пример 16

N-[4-(пиперидин-4-ил)-бутил]-3-(пиридин-3-ил)-акриламида дигидрохлорид (вещество 14 в виде дигидрохлорида)

44,0 г (<113,5 ммоль) неочищенного N-{4-[N-(трет-бутилокси-карбонил)-пиперидин-4-ил]-бутил}-3-(пиридин-3-ил)-акриламида (вещество 242) растворяли в 400 мл этанола и добавляли к 26,0 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь доводили до кипения и кипятили в течение 3 часов, и после охлаждения растворитель удаляли под вакуумом. Желтый осадок выкристаллизовывали из 500 мл изопропанола. Получали окрашенные в бежевый цвет кристаллы с точкой плавления 178-188°C; выход: 32,6 г (90%).

$C_{17}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$ (360,3)

ИК-спектр (KBr):

ν (NH)	3260 cm^{-1}
ν (C=O)	1670, 1545 cm^{-1}
ν (C=C)	1630 cm^{-1}

1H -NMR-спектр (D_2O):

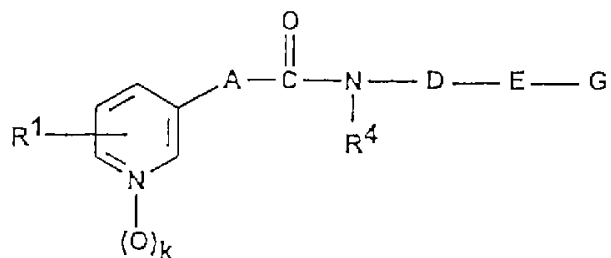
0.95 - 1.95 (11H, m, пиперидин, пиперидин-(CH_2) ₃)
2.60 - 3.00 (2H, m, пиперидин)
3.00 - 3.40 (4H, m, пиперидин, $CONHCH_2$)
6.73 (1H, d, $CH=CHCO$, $J=15.9$ Hz)
7.41 (1H, d, $CH=CHCO$, $J=15.9$ Hz)
7.80 - 8.00 (1H, m, py)
8.50 - 8.65 (2H, m, py)
8.65 - 8.90 (1H, m, py)

Изобретение еще эффективнее иллюстрируют последующие примеры синтеза в приведенной ниже Таблице 2, однако объем притязаний ими не ограничивается.

Таблица 2:

Полученные соединения

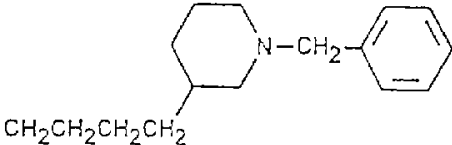
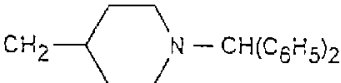
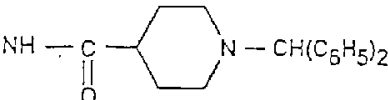
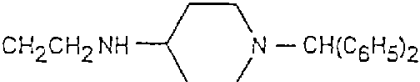
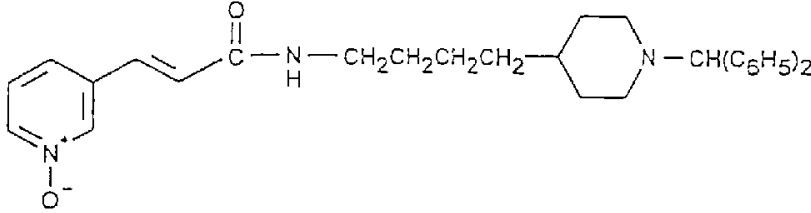

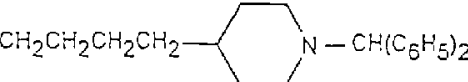
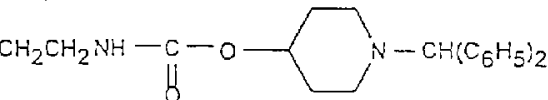
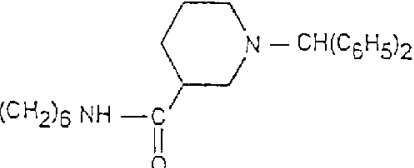
формулы (I)



Nr	R^1	A	D-E-G	MP [°C] (solvent) ¹
1	H	CH=CH		72-74 (amorph; CHCl ₃ /MeOH)
4	H	CH=CH		164-165 (EE)
14	H	CH=CH		140-142 (amorph; CH ₂ Cl ₂)
14	H	CH=CH		178-178 ^c (iPrOH)
15	H	CH=CH·CH=CH		197-202 ^c (iPrOH)
36	H	CH=CH		100-102 (EE)

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Nr	R ¹	A	D-E-G	MP [°C] (solvent) ¹
37	H	CH=CH		80-82 (EE)
50	H	CH=CH		135-136 (EE)
55	H	CH=CH		221-223 (MeOH)
58	H	CH=CH		139-140 (EE)
59				ca. 205 (Zers.) (CHCl ₃)
61	H	$\begin{matrix} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{CN} \end{matrix}$		142-144 (MeCN)
66	H	CH=CH-CH=CH		164-166 (MeCN)
93	H	CH=CH		178-180 (EE)
99	H	CH=CH		129-131 (MeCN)

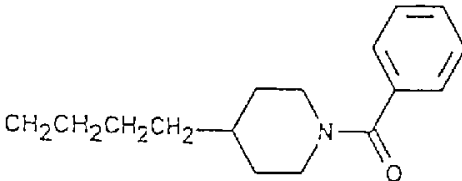
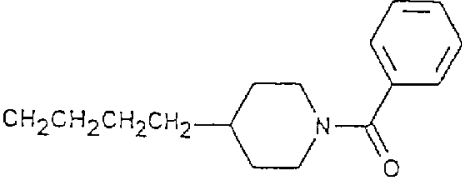
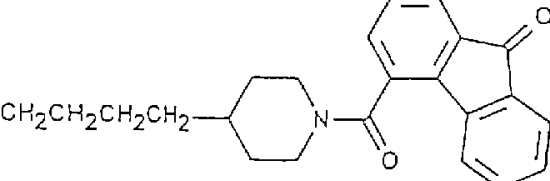
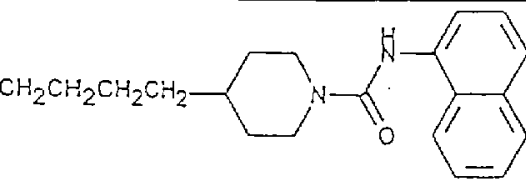
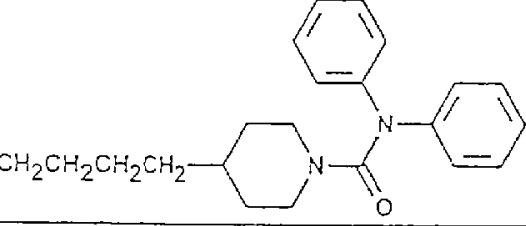
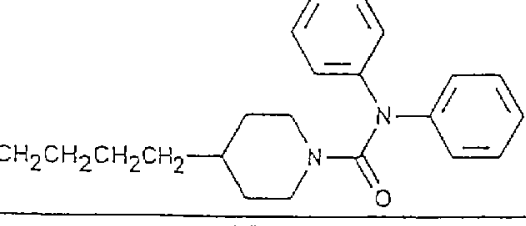
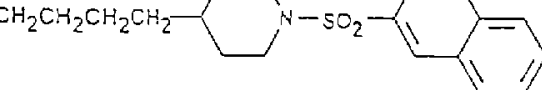
RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Nr	R ¹	A	D-E-G	MP [°C] (solvent) ¹
128	H	CH=CH		139-141 (EE)
130	H	CH=CH		89-91 (amorph; CHCl ₃ /MeOH)
134	H	CH=CH		Harz ²
144	H	CH=CH		161 (EtOH/Et ₂ O)
145	H	CH=CH-CH=CH		77-79 (EE/BuCl)
147	H	CH=CH		105-106 (MeCN/MTBE)

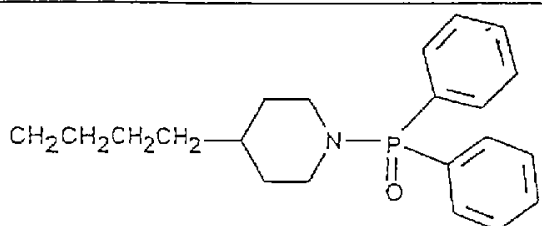
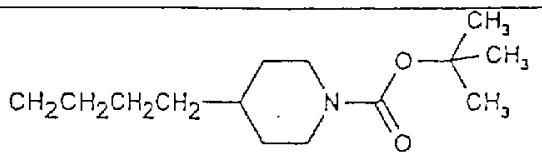
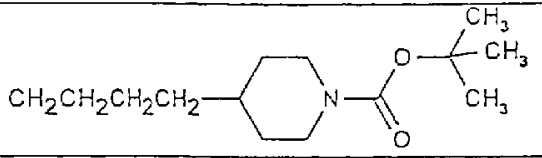
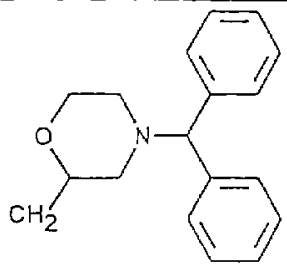
RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Nr	R ¹	A	D-E-G	MP [°C] (solvent) ¹
152	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	100-102 (MeCN)
155	H	CH=CH-CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	133-135 (EE/BuCl)
171	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	80-82 (amorph; CHCl ₃ /MeOH)
187	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	198-200 (iPrOH)
191	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	132-134 (EE)
192	H	CH=CH-CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	146-148 (iPrOH)
211	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	85-87 (amorph; CHCl ₃ /MeOH)

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Nr	R ¹	A	D-E-G	MP [°C] (solvent) ¹
224	H	CH=CH		154-155 (EE)
234	H	CH=CH		Oil ¹
235	H	CH=CH-CH=CH		135-136 (EE)
242	H	CH=CH		71-74 (amorph; CHCl ₃ /MeOH)

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Используемые сокращения

-
- ¹ MeOH = метанол
EtEt = этилацетат
iPrOH = изопропанол
MeCN = ацетонитрил
EtOH = этанол
Et₂O = диэтиловый эфир
- ² в виде дигидрохлорида
- ³ очищены на хроматографической колонке

Далее для лучшей иллюстрации получения конечных продуктов описано несколько примеров получения исходных соединений.

СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пример 1А

4-(1-трет-бутоксикарбонил-пиперидин-4-ил)-бутан-1-ол

100 г (458 ммоль) 4-пиперидин-4-ил-бутан-1-ол гидрохлорида растворяли в 120 мл воды, добавляли к 216 мл (1550 ммоль) TEA и охлаждали примерно до 5-10°C. 122 г (559 ммоль) ди-трет-бутил-дикарбоната растворяли в 400 мл тетрагидрофурана и добавляли по каплям, в течение 4 часов, поддерживая низкую температуру. Смесь в течение ночи оставляли при комнатной температуре. Затем тетрагидрофуран удаляли под высоким вакуумом, а осадок дважды экстрагировали, 300 мл и 200 мл, соответствен-

но, и комбинированный органический слой дважды промывали, каждый раз в 20 мл воды. Растворитель удаляли под вакуумом. Осадок высушивали в условиях высокого вакуума и в дальнейшем использовали без дополнительной очистки. Выход: 136 г (102%).

Пример 2А

2-[4-(1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил)-бутил]-изоиндол-1,3-дион

136 г (<528 ммоль) 4-(1-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)-бутан-1-ол (неочищенный продукт), 135,3 г (516 ммоль) трифенилфосфина и 75,9 г (516 ммоль) фталимида суспендировали в 1800 мл тетрагидрофурана и по каплям, в течение трех часов добавляли 89,9 г (516 ммоль) сложного диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты при защитной атмосфере и слабом охлаждении (примерно до 15°C). Смесь на ночь оставляли при комнатной температуре без дальнейшего охлаждения. Затем под вакуумом удаляли растворитель, а маслянистый осадок растворяли в 500 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты и оставляли на ночь при 0°C. Осадок после центрифугирования отфильтровывали и отбрасывали. Раствор концентрировали под вакуумом, маслянистый осадок хроматографически очищали на силикагеле с помощью CHCl_3 и кристаллизовали из 200 мл изопропанола после удаления растворителя. Получали бесцветные кристаллы с точкой плавления 100-102°C; выход: 108,5 г (57%).

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Пример 3А

4-(1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил)-бутиламин

113,0 г (292 ммоль) 2-[4-(1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил)-бутил]-изоиндол-1,3-диона растворяли в 600 мл этанола, добавляли к 29,3 г (585 ммоль) гидразингидрата, доводили до кипения и кипятили в течение трех часов. После охлаждения раствора смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок диспергировали при нагревании (приблизительно 50°C) между 500 мл толуола и 500 мл 10% раствора гидроокиси натрия. Органическую фазу промывали один раз 50 мл 10% раствора гидроокиси натрия, затем дважды водой, каждый раз по 50 мл. Растворитель удаляли под вакуумом, а осадок сушили при 70°C в условиях глубокого вакуума и использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход бесцветного масла: 64,0 г (85%).

Пример 4А

(1-дифенилметил-азетидин-3-илметил)-амин

Раствор из 10,0 г (40 ммоль) 1-дифенилметил-азетидин-3-карбонитрила в 20 мл abs. тетрагидрофурана по каплям добавляли к суспензии из 3,1 г (80 ммоль) литийалюминийгидрида в 80 мл abs. тетрагидрофурана при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Смесь осторожно добавляли к 2 мл этанола и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и распределяли между CHCl_3 и водой. Водную фазу дважды экстрагировали, каждый раз в 50 мл CHCl_3 , а комбинированную органи-

ческую фазу сушили над сульфатом натрия, удаляя растворитель под вакуумом. Осадок хроматографически очищали на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90/10/0 до 90/10/1). Выход: 5,6 г (55%) медленно затвердевающей смолы.

Пример 5А

3-(1-бензилпиперидин-4-илокси) -пропиламин

10,0 г (40,9 ммоль) 3-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-пропионитрила растворяли в 100 мл этанола, и на кончике шпателя добавляли Raney/Nickel. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода, до тех пор, пока поглотится теоретически возможное количество водорода (примерно около двух дней). Смесь отфильтровывали от катализатора, и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок дистиллировали в установке с барботажной трубкой. Выход бесцветного масла составлял 7,5 г (73%).

Пример 6А

гидрохлорид 1-дифенилметил-пиперидин-3-карбоновой кислоты

15,7 г (100 ммоль) сложного этилового эфира пиперидин-3-карбоновой кислоты и 30,4 г (220 ммоль) карбоната калия помещали в 100 мл DMF, и по каплям добавляли 24,1 г дифенилметилбромид. Смесь в течение ночи перемешивали при комнатной температуре, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а осадок растворяли в 150 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты и дважды (по 50 мл) экстрагировали 10%

соляной кислотой. Органическую фазу отбрасывали, а комбинированную водную фракцию подщелачивали с помощью 10% раствора гидроокиси натрия и дважды экстрагировали (по 50 мл) сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Комбинированную органическую фазу охлаждали примерно до 0°C, и выпавший осадок отделяли и сушили. Выход: 20,5 г (63%) соединения сложного этилового эфира 1-дифенилметил-пиперидин-3-карбоновой кислоты с точкой плавления 166-168°C. Это соединение кипятили в течение 8 часов в присутствии 24 мл 20% соляной кислоты в 100 мл воды. После охлаждения осадок фильтровали и кристаллизовали из 70 мл метанола. Выход: 15,6 г (74%).

Пример 7А

(6-аминогексил) -амид 1-дифенилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты

10,0 г (33,8 ммоль) гидрохлорида 1-дифенилметилпиперидин-3-карбоновой кислоты вступало во взаимодействие, аналогично Примеру 6, с 8,6 г (68 ммоль) хлорангидрида. Полученное суспендировали в abs. дихлорметане и добавляли к 6,64 г (30,7 ммоль) N-(трет-бутоксикарбонил)-гександиамина и 3,1 г (30,7 ммоль) ТЕА и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали, растворяли в CHCl_3 и промывали один раз в 50 мл 10% раствора гидроокиси натрия, затем дважды водой, по 30 мл. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок хроматографически очищали на силикагеле с использованием $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (от 100/0 до 98/2) и затем растворяли в 80 мл

этанола. После добавления 6 мл конц. соляной кислоты смесь нагревали до точки кипения и кипятили в течение 5 минут. После охлаждения растворитель удаляли под вакуумом, а осадок азеотропно дважды дегидрировали, каждый раз 30 мл толуола, а затем сушили в условиях высокого вакуума. Полученную смолу использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход: 6,8 г (71%).

Пример 8А

4-(1-бензилпиперидин-3-илиден)-бутиронитрил

77,3 г (188,3 ммоль) 3-цианопропил-трифенилфосфониумбромида суспендировали в 300 мл толуола и добавляли к 22,0 г (191,9 ммоль) трет-бутилата калия. Смесь охлаждали примерно до 0°C в условиях, исключающих влажность, затем на холоде по каплям добавляли раствор из 34,6 г (182,8 ммоль) 1-бензил-3-пиперидона в 50 мл толуола. Смесь выдерживали в течение ночи примерно при 0°C, затем последовательно разбавляли 200 мл толуола и дважды промывали, каждый раз 100 мл воды. Органическую фазу экстрагировали 150 мл полуконцентрированной соляной кислотой. Затем водную фазу подщелачивали с помощью 200 мл 10% раствора гидроксида натрия и дважды экстрагировали, каждый раз 250 мл толуола. Растворитель удаляли под вакуумом, а осадок хроматографически очищали на силикагеле с помощью $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (от 97/3). После удаления растворителя оставалось светло-коричневое масло, которое использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход: 47,4 г (90%).

Пример 9А

4-(1-бензилпиперидин-3-ил)-бутиламин

8,0 г (33,3 ммоль) 4-(1-бензилпиперидин-3-илиден)-бутиронитрила растворяли в 90 мл этанола, и на кончике шпателя добавляли никель Ренея. Смесь перемешивали примерно при 50°C в атмосфере водорода, до тех пор, пока поглотится теоретически возможное количество водорода (примерно около пяти дней). Смесь отфильтровывали от катализатора и растворитель удаляли под вакуумом. Осадок дважды хроматографически очищали на силикагеле с помощью $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/10/1). После удаления растворителя получали бесцветное масло, которое использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход: 3,9 г (47%).

Активные ингредиенты согласно изобретению могут быть введены в желаемые лекарственные препараты в виде их солей присоединения кислот, гидратов или сольватов, индивидуально или в комбинации друг с другом, возможно, при добавлении других активных ингредиентов, в случае показаний при лечении опухолей или иммуносупрессии. В случае комбинации активных ингредиентов согласно изобретению с другими лекарственными формами они могут также, но необязательно, отдельно присутствовать, один наряду с другим, в упаковке лекарственного препарата, например, в виде таблеток и ампул, в зависимости от потребностей.

Следовательно, следующим объектом изобретения является способ лечения человека или животного, в котором соединение

или смесь соединений формулы (I), в которой заместители имеют указанные выше значения, назначаются для лечения опухолей и/или в качестве цитостатического агента, канцеростатического агента, иммуносупрессорного агента, возможно, в комбинации с другими цитостатическими или иммуносупрессорными активными ингредиентами или другими активными ингредиентами, соответствующими указанным выше показаниям.

Более того, изобретение связано с соединением или смесью соединений формулы (I) для применения в способе лечения, в котором терапия проводится в связи с одним или более медицинскими показаниями наряду с опухолями и иммуносупрессией, оптимально в комбинации с дополнительными лекарственными средствами, соответствующими упомянутым показаниям.

Применение одного или более соединений формулы (I), включая и/или (E)-3-(3-пиридил)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-этил]-2-пропенамида гидрохлорид, для получения лекарственных препаратов для лечения человека или животного, особенно в связи с одним или более медицинскими показаниями при лечении опухолей или иммуносупрессии, оптимально в комбинации с дополнительными лекарственными препаратами, соответствующими этим показаниям, или применение соединений формулы (I) в соответствующем методе диагностики представляют собой воплощение настоящего изобретения.

Соответствующие подходящие для опухолей показания проиллюстрированы в последнем разделе описания при обсуждении результатов фармакологических тестов.

Способ получения лекарственных препаратов, содержащих одно или более соединений формулы (I), пригодный для получе-

ния этих активных ингредиентов вместе с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями и адъювантами, для получения готовых форм медицинских препаратов, равным образом относится к области защиты согласно изобретению.

В зависимости от медицинских показаний выбирается подходящая лекарственная форма, выбираемая для соответствующей терапии.

Изобретение также связано с применением соединений формулы (I), включая (E)-3-(3-пиридил)-N-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2-пропенамида гидрохлорид, для лечения при указанных выше показаниях.

Для лучшего понимания изобретения ниже приведены способ получения соответствующих лекарственных средств, а также серия примеров подходящих лекарственных форм.

Применяемые в терапии лекарственные формы

Получение лекарственных средств, содержащих одно или более соединений согласно изобретению, и/или их применение согласно изобретению связано с обычными, традиционными методами фармацевтической технологии. С этой целью активные ингредиенты как таковые или же в виде их солей подвергают соответствующей обработке вместе с подходящими, фармацевтически приемлемыми адъювантами или носителями с получением лекарственных форм, соответствующих различным показаниям и типам применения. В результате лекарственные средства могут быть изготовлены таким образом, чтобы обеспечить необходимую скорость высвобождения, например, быстрый выброс и/или поддержи-

ваемый устойчивый или же отсроченный эффект.

Препараты для парентерального применения, к которым относятся инъекции и инфузии, являются наиболее важными из систематически используемых лекарственных средств как лечения опухолей, так и для других назначений.

Для лечения опухолей предпочтительно назначают инъекции. Они изготавливаются либо в виде ампул, либо в виде так называемых готовых к употреблению инъекционных препаратов, например, такие как готовые к употреблению шприцы или одноразовые шприцы, а также перфорационные флаконы для многократного применения. Назначаться инъекционные препараты могут в виде подкожных (п/к), внутримышечных (в/м), внутривенных (в/в) или внутрикожных (в/к) введений. Соответствующие инъекционные формы могут, в частности, производиться в виде растворов, кристаллических суспензий, в виде систем наночастиц или коллоидно-дисперсных систем, таких, например, как гидрозоли.

Инъецируемые композиции могут быть изготовлены также в виде концентратов, при соединении которых с водными изотоническими растворяющими агентами можно отрегулировать необходимую дозу активного ингредиента. Более того, они могут быть изготовлены также в виде порошков, таких, например, как лиофилизаты, которые предпочтительно растворять или диспергировать в соответствующих разбавителях непосредственно перед применением. Инфузионные препараты также могут выпускаться в виде изотонических растворов, жировых эмульсий, липосомных композиций, микроэмульсий и жидкостей, основанных на смеси мицелл, например, на основе фосфолипидов. Подобно инъекционным препаратам, инфузионные композиции могут быть также при-

готовлены в виде концентратов для дальнейшего разведения. Инъецируемые композиции могут также применяться в виде продолжительных инфузий, как в стационаре, так и вне его, например, в виде инфузионных мини-насосов.

Альбумин, плазмозаменители, поверхностно активные соединения, органические растворители, соединения, влияющие на pH, комплекс образующие соединения или полимерные соединения могут добавляться к парентеральным лекарственным формам, в частности, в виде веществ, влияющих на адсорбцию активных ингредиентов на белках или полимерах, или также с целью снижения адсорбции активного ингредиента на таких материалах как инъекционные инструменты или упаковочные материалы, например, пластик или стекло.

Активные ингредиенты могут быть связаны с наночастицами в препаратах для парентерального использования, например, с мелкодисперсными частицами на основе поли(мет)акрилатов, полиацетатов, полигликолятов, полиаминокислот или полиэфируретанов. Парентеральные композиции также могут быть конструктивно модифицированы в депонирующие препараты, например, на принципе многоразового использования, когда активные ингредиенты включены в наиболее тонко распределяемую и/или диспергированную, суспендированную форму кристаллических суспензий, или на одnorазовом принципе, при котором активный ингредиент заключен в лекарственную форму, например, в имплантируемую таблетку или капсулу. Зачастую такие имплантируемые или депонируемые лекарственные средства в одnorазовой или многократно применяемой форме состоят из так называемых биодegradуемых полимеров, таких, например, как полиэфируретаны молочной и

гликолевой кислоты, полиэфируретаны, полиаминокислоты, поли(мет)акрилаты или полисахариды.

При производстве препаратов для парентерального применения подходящими адъювантами и носителями являются стерилизованная вода, вещества, влияющие на значение pH, такие, например, как органические и неорганические кислоты или основания, а также их соли, забуферивающие вещества, служащие для установления значения pH, изотонические агенты, такие, например, как хлорид натрия, монокарбонат натрия, глюкоза и фруктоза, вещества, влияющие на поверхностное натяжение, и/или поверхностно активные вещества и эмульгаторы, такие, например, как частичные сложные эфиры жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбита (Tween®) или, например, сложные эфиры жирной кислоты и полиоксиэтилена (Cremophor®), жирные масла, такие, например, как масло земляного ореха, соевое и касторовое масло, синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие, например, как этилолеат, изопропилмиристат и нейтральное масло (Miglyol®), а также полимерные адъюванты, такие, например, как желатин, декстран, поливинилпирролидон, добавки органических растворителей, повышающих растворимость, таких, например, как пропиленгликоль, этанол, N,N-диметилацетамид, пропиленгликоль или комплекс образующие соединения, такие, например, как цитраты и мочевины, консерванты, такие, например, как гидроксипропилбензоат и гидроксиметилбензоат, бензиловый спирт, антиоксиданты, такие, например, как сульфит натрия, и стабилизаторы, такие, например, как ЭДТА.

В суспензии добавляют загустители для предотвращения осаждения активных ингредиентов из пептизаторов и веществ,

регулирующих поверхностное натяжение, для сохранения возможности взбалтывания осадка, или комплекс образующие соединения, такие как ЭДТА. Этого можно достичь также с помощью различных полимерных комплексов, например, полиэтиленгликоля, полистирола, карбоксиметилцеллюлозы, Pluronic[®] или сложных эфиров жирной кислоты и полиэтиленгликольсорбитана. Активный ингредиент также может быть включен в жидкие композиции в виде включений, например, с помощью циклодекстринов. В качестве дополнительных адъювантов подходят также и диспергирующие агенты. Для получения лиофилизатов используют также закрепители, такие, например, как маннит, декстран, сахароза, человеческий альбумин, лактоза, PVP или разновидности желатина.

Поскольку активные ингредиенты не включались в жидкие лекарственные композиции в виде основания, они использовались в виде их солей присоединения кислот, гидратов или сольватов в препаратах для парентерального применения.

Следующей по важности системно применяемой формой является пероральное назначение в виде таблеток, твердых и мягких желатиновых капсул, покрытых оболочкой таблеток, порошков, пилюль, микрокапсул, продолговатых таблеток, гранул, жевательных таблеток, лепешек, жвачек или саше. Эти твердые перорально назначаемые формы могут быть также изготовлены в виде препаратов непрерывного действия и/или депонирующих систем. Среди них - лекарственные средства, содержащие один или более микронизированных активных ингредиентов в диффундирующей или эрозивной формах, основанных на матрице, например, в виде жиров, воскообразных или полимерных соединений, или так назы-

ваемые резервуарные системы. В качестве агента отсрочивающего действия и/или агента, контролирующего высвобождение [лекарственного препарата] подходят вещества, образующие пленку или матрикс, такие, например, как этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, производные поли(мет)акрилата (например, Eudragit®), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, в органических растворах, а также в виде водных дисперсий. В этой связи нужно упомянуть также так называемые био-адгезивные препараты, в которых отсроченное действие в организме усиливается в результате интенсивного контакта с мембраной слизистой оболочки. Примером био-адгезивного полимера является группа Carbotomers®).

Для подъязычного применения особенно подходят таблетки, такие, например, как неразваливающиеся таблетки овальной формы подходящего размера с медленным выделением активного ингредиента. С целью таргетирования выделяемых активных ингредиентов в различные участки желудочно-кишечного тракта используют смесь из шариков, содержимое которых высвобождается в различных участках желудочно-кишечного тракта, например, смесь из шариков, растворимых в желудочном соке и растворимых в тонком кишечнике, и/или резистентных к желудочному соку и растворимых в толстом кишечнике. Цель контролируемого выделения в различных отделах желудочно-кишечного тракта может быть достигнута также путем изготовления ламинированных таблеток, содержащих коровью сердцевину, в которых активный агент из покрывающего таблетку наружного слоя быстро выделяется в желудке под действием желудочного сока, а сердцевина, содержащая активный агент, медленно растворяется в среде тонкого

кишечника. Контролируемого выделения в разных отдела желудочнокишечного тракта можно достичь также с помощью многослойных таблеток. Смеси шариков, по-разному высвобождающих активный а, можно поместить в желатиновые капсулы.

Препятствующие склеиванию и смазывающие и разделяющие агенты, диспергаторы, такие как диспергированный в пламени горелки диоксид кремния, дезинтеграторы, такие как различные виды крахмала, PVC, сложные эфиры целлюлозы в качестве гранулирующих и отсрочивающих агентов, таких, например, как воскоподобные и/или полимерные соединения на основе Eudragit[®], целлюлозы или Cremophor[®] также используются в качестве дополнительных адъювантов в продукции спрессованных лекарственных форм, таких, например, как таблетки или твердые и мягкие желатиновые капсулы, а также покрытые оболочкой таблетки и драже.

Применяются антиоксиданты, подслащивающие агенты, такие, например, как сахароза, ксилит или маннит, маскирующие вкусовые добавки, ароматизаторы, консерванты, красители, забуферивающие вещества, прямые таблетирующие агенты, такие, например, как микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и гидролизаты крахмала (например, Celutab[®]), лактоза, полиэтиленгликоли, поливинилпирролидон и дифосфат кальция, смазывающие агенты, наполнители, такие как лактоза или крахмал, связующие агенты в виде лактозы или разновидностей крахмала, таких, например, как пшеничный или кукурузный и/или рисовый крахмал, производные целлюлозы, например, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или кремнезем, порошок талька, стеараты, такие, например, как стеарат магния, стеарат алюминия, стеарат кальция, тальк, силицированный тальк, стеариновая кислота, ацетиловый

спирт и гидратированные жиры.

В этой связи следует упомянуть пероральные терапевтические системы, конструируемые специально на основе осмотических принципов, такие как, например, GIT (желудочно-кишечная терапевтическая система) или OROS (пероральная осмотическая система).

Шипучие таблетки, отлитые или прессованные, представляющие собой лекарственную форму для немедленного приема, которые быстро растворяются или суспендируются в воде, относятся к перорально назначаемым спрессованным препаратам. Среди перорально назначаемых форм известны также растворы, например, капли, соки и суспензии, которые получают приведенным выше способом и которые для повышения стабильности могут содержать консерванты и, возможно, ароматизаторы, облегчающие их прием, и красители для лучшей дифференциации, а также антиоксиданты и/или витамины и подсластители, такие как сахар или искусственные подслащивающие агенты. То же самое относится и к загущенным сокам, которые перед приемом разбавляются водой. Ионообменные смолы в комбинации с одним или более активными ингредиентами также используются для получения жидких принимаемых внутрь форм.

Существует специально выпускаемая форма в получении так называемых "плавающих" форм лекарственных препаратов, основанных, например, на таблетках или пилюлях, выделяющих газ при контакте с физиологическими жидкостями и, следовательно, всплывающими в желудочном соке на поверхность. Более того, можно получить так называемые электронно контролируемые системы высвобождения, в которых высвобождение активного ингре-

диента можно выборочно приспособить к индивидуальным требованиям.

Следующая группа системного назначения, а также, возможно, локально эффективные лекарственные формы представлены ректально применяемыми лекарственными средствами. К ним относятся суппозитории и клизмы. Композиции для клизм можно приготовить на основе таблеток при помощи водных растворителей для получения вводимой формы. Ректальные капсулы также могут быть получены на основе желатина или других носителей.

В качестве основы для суппозиториев можно использовать отвержденный жир, такой как, например, Witepsol[®], Massa Estarinum[®], Novata[®], масло кокосового ореха, глицерино-желатиновую массу, мыльно-глицериновые гели и полиэтиленгликоли.

Для долгосрочного применения с систематическим высвобождением активного ингредиента в течение нескольких недель применимы препараты спрессованных имплантатов, которые предпочтительно выполнены на основе так называемых биodeградируемых полимеров.

В качестве следующей важной группы системно активных лекарственных средств следует указать трансдермальные системы, которые отличаются как сами по себе, так и от указанных выше ректальных форм, тем, что могут обойти систему циркуляции печени и/или печеночный метаболизм. Эти пластыри могут, в частности, быть выполнены в виде трансдермальных систем, способных к контролируемому высвобождению активного ингредиента в течение длительного или короткого времени, в зависимости от различных входящих в них слоев и/или смеси соответствующих

адъювантов и носителей. Кроме соответствующих адъювантов и носителей, таких как растворители и полимерные компоненты, например, на основе Eudragit[®], для получения трансдермальных систем такого типа подходят вещества, повышающие мембранную инфильтрацию и/или промоторы проницаемости, такие, например, как олеиновая кислота, Azone[®], производные адипиновой кислоты, этанол, мочевины, пропилгликоль, служащие для повышения и/или усиления проницаемости.

В качестве лекарственных средств местного, локального или регионального назначения подходят следующие специальные формы: вагинально или генитально применяемые эмульсии, кремы, пенящиеся таблетки, депонирующие имплантаты, растворы для овулярного или трансуретрального назначения. Для офтальмологического применения подходят высокостерильные глазные мази, растворы и/или капли или кремы и эмульсии.

Сходным образом для отоларингологического применения можно производить ушные капли, мази или кремы. Оба последних назначения допускают применение полутвердых композиций, таких, например, как гели, на основе Carbopols[®] или других полимерных соединений, таких, например, как поливинилпирролидон или производные целлюлозы.

Для обычного применения на кожу или на мембрану слизистой можно назвать эмульсии, гели, мази, кремы или смешанную фазу и/или амфифильные эмульсионные системы (смешанная фаза масло/вода-вода/масло), а также липосомы и трансферсомы. В качестве адъювантов или переносчиков подходят альгинат натрия как основа для производства геля для продукции соответствующей основы или производных целлюлозы, таких, например, как

гуаровая или ксантеновая смола, основы для неорганических гелей, такие, например, как гидроксиды алюминия или бентониты (так называемая тиксотропная основа для геля), производные полиакриловой кислоты, такие, например, как Carbopol[®], поливинилпирролидон, микрокристаллическая целлюлоза или карбоксиметилцеллюлоза. Помимо этого подяты также амфифильные низко- и высокомолекулярные соединения, такие, например, как фосфолипиды. Гели могут быть представлены либо в виде гидрогелей на основе воды, либо в виде органогелей, основанных, например, на смесях низко- и высокомолекулярных парафиновых углеводородов и вазелине.

В качестве эмульгаторов могут быть использованы анионные, катионные или нейтральные тензиды, например, защелаченные мыла, метильные мыла, аминные мыла, сульфанированные соединения, катионные мыла, высшие жирные спирты, частичные сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и полиоксиэтиленсорбитана, например, типа ланетта, восковой ваты, ланолина или других синтетических продуктов для производства эмульсий типа масло в воде или вода в масле.

Гидрофильные органогели могут быть получены, например, на основе высокомолекулярных полиэтиленгликолей. Эти гелеподобные формы являются моющимися. Вазелин, природный или интетический воски, жирные кислоты, жирные спирты, сложные эфиры жирных кислот, например, как моно-, ди- или триглицериды, парафиновое масло или овощные масла, отвержденное касторовое масло или масло земляного ореха, свиной жир, синтетические жиры, например, основанные на акриловой, каприновой, лауриновой и стеариновой кислотах, таких, например, как Softisan[®], или триглицериновые смеси, такие как Miglycol[®], используются в качестве липидов в форме

жира и/или масла и/или воскоподобных компонентов для продукции кремов или эмульсий.

Для установления pH используются осмотически эффективные кислоты и основания, такие, например, как соляная кислота, лимонная кислота, раствор гидроксиды натрия, раствор гидроксиды калия, монокарбонат натрия, а также буферные системы, такие, например, как цитрат, фосфат, Трис-буфер или триэтаноламин.

Для увеличения стабильности могут быть добавлены консерванты, такие, например, как метил- или пропилбензоат (парабены) или сорбиновая кислота.

В ряду топически применяемых форм можно также привести пасты, порошки или растворы. Пасты часто содержат липофильные и гидрофильные вспомогательные агенты с очень большим содержанием жира в качестве основы, обеспечивающей консистенцию.

Порошки или топически применяемые порошки могут содержать, например, различные крахмалы, такие как пшеничный или рисовый крахмал, диспергированный в пламени диоксид кремния или кремнезем, которые также служат в качестве разбавителей для увеличения текучести и смазываемости, также как и для предотвращения образования агломератов.

Капли для носа или спреи для носа являются назально применяемыми формами. В этой связи можно использовать распылители или кремы или мази для носа.

Более того, для системного применения активных ингредиентов также подходят спрей для носа или композиции в виде сухого порошка, также как и контролируемые аэрозоли с дозатором.

Эти контролируемые аэрозоли с дозатором и/или аэрозоли под давлением и композиции в виде сухого порошка могут быть ингалированы и/или инсуффлированы. Назначение форм такого типа также имеет большое значение для прямого, местного применения в легких или бронхах и горле. Таким образом, композиции в виде сухого порошка могут быть составлены, например, в виде мягких гранул, содержащих активный ингредиент, в виде мягких гранул, содержащих активный ингредиент и соответствующие носители, такие, например, как лактоза и/или глюкоза. Для ингаляции или инсуффляции годятся общие формы, подходящие для обработки носа, рта и/или горла. Активные ингредиенты могут быть также применимы посредством ультразвукового распылительного устройства. В качестве газа для аэрозольных композиций в виде спрея и/или контролируемых аэрозолей с дозатором подходят тетрафторэтан или HFC 134a и/или тетрафторпропан HFC 227, при этом можно отдать предпочтение нефторированным углеводородам или же другим газам, имеющим газообразную форму при нормальном давлении и комнатной температуре, таким, например, как пропан, бутан или диметиловый эфир. Также вместо контролируемых дозаторных аэрозолей можно использовать безгазовые системы с ручным насосом.

Газовые аэрозоли могут также содержать соответствующие поверхностно активные адъюванты, такие, например, как изопропилмиририлат, сложный эфир жирной кислоты полиоксиэтиленсорбитана, сорбитантриолеат, лецитины или соевый лецитин.

Для местного применения *in situ* подходят растворы для введения, например, для трансуретрального введения при опухолях мочевого пузыря или генитальных опухолях, или же для профузного введения при опухолях печени или раке других органов.

Подходящие лекарственные формы можно получить на основе предписаний и процедур, изложенных, например, в следующих руководствах и включенных в настоящее описание изобретения в соответствии с производством подходящих медикаментов:

R. Voigt, M. Bornschein, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, Weinheim, (1984), 5th edition;
P.H. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1985), 4th edition;

H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, (1991), 2nd edition;

A.T. Florence, D. Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, The Maximilian Press Ltd., Hong Kong, (1981);

L.A. Trissel, Handbook on Injectable Drugs, American Society of Hospital Pharmacists, (1994), 8th edition;

Y.W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1987);

K.E. Avis, L. Lachmann, H.A. Liebermann, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volume 2, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1986);

B.W. Müller, Controlled Drug Delivery, Paperback APV, volume 17, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1987);

H. Asch, D. Essig, P.C. Schmidt, Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1984);

RU 2 2 0 0 7 3 4 C 2

RU 2 2 0 0 7 3 4 C 2

H.A. Liebermann, L. Lachman, J.B. Schwartz, Pharmaceutical Dosage forms: Tablets, Volume 1, Marcel Dekker Inc., New York, 2nd Edition (1989);

D. Chulin, M. Deleuil, Y. Pourcelot, Powder Technology and Pharmaceutical Processes, in J.C. Williams, T. Allen, Handbook of Powder Technology, Elsevier Amsterdam - London - New York - Tokyo, (1994);

J.T. Carstensen, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster - Basel, (1993).

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ПРИМЕРЫ

1. Инъекционные терапевтические средства

а) Парентеральный раствор

активный ингредиент согласно изобретению	5.000 г
кислый фосфат натрия	5.000 г
тарترات натрия	12.000 г
бензиловый спирт	7.500 г
вода для инъекций	до 1000.000 мл

Раствор приготавливается общепринятым способом, стерилизуется и разливается в 10 миллилитровые ампулы. Одна ампула содержит 50 мг соединения согласно изобретению.

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

б) Парентеральный раствор

активный ингредиент согласно изобретению	1.000 г
соляная кислота, разведенная	5.000 г
хлористый натрий	6.000 г
вода для инъекций	до 1000.000 мл

Раствор приготавливается общепринятым способом путем перемешивания; соответствующее значение рН в лекарственной форме устанавливается путем добавления кислоты, после чего препарат разливается в 100 миллилитровые ампулы и стерилизуется. Одна ампула содержит 100 мг соединения согласно изобретению.

в) Парентеральная дисперсия

активный ингредиент согласно изобретению	10.000 г
соевый лецитин	20.000 г
насыщенные триглицериды	100.000 г
гидроокись натрия	7.650 г
вода для инъекций	до 1000.000 мл

Активный ингредиент(ы), используемый согласно изобретению, диспергирован в насыщенных триглицеридах. Затем при перемешивании добавлялся соевый лецитин, после чего добавляли водный раствор гидроокиси натрия с последующей гомогенизацией. Дисперсию стерилизовали и разливали в 10 миллилитровые ампулы. Одна ампула содержала 50 мг соединения согласно изобретению.

г) Биodeградируемая парентеральная депонируемая лекарственная форма

активный ингредиент согласно изобретению	10.000
полимер молочной кислоты/	
полимер полигликолевой кислоты	70.000
поливинилпирролидон	0.200
желатин	2.000
соевый лецитин	2.000
физиологический раствор	до 1000.000 мл

Прежде всего активный ингредиент соответствующим способом (распылительным высушиванием, упариванием растворителя или разделением фаз) включали в состав биodeградируемого полимера, содержащего полимер молочной кислоты и полимер гликолевой кислоты, затем подвергали стерилизации. Частицы вводили в двухкамерный шприц массового производства, заполненный стерильным раствором адъюванта. Биodeградируемые микрочастицы незадолго перед употреблением смешивали с диспергирующим агентом и диспергировали. Производимый в промышленном масштабе готовый шприц содержит 200 мг активного соединения согласно изобретению.

д) Парентеральная дисперсия для подкожного введения

активный ингредиент согласно изобретению	25.000 г
соевый лецитин	25.000 г
арахисовое масло	400.000 г
бензиловый спирт	50.000 г
Miglyole®	до 1000.000 мл

Активный ингредиент диспергировали вместе с соевым лецитином и арахисовым маслом. Бензиловый спирт растворяли в Miglyole® и добавляли к дисперсии. Всю дисперсию в полном

составе стерилизовали, затем разливали в 2 миллилитровые ампулы. Каждая ампула содержит 50 мг активного ингредиента.

е) Парентеральный перфузионный раствор

Раствор, приведенный в пункте б), может быть использован также и для перфузии, например, печени.

В зависимости от потребностей, вместо ампул с инъекционным раствором приемлемы также так называемые перфорационные флаконы (vials), которые также могут, в случае необходимости, быть законсервированы, и инфузионные растворы с одним или более ингредиентов согласно изобретению могут приготавливаться обычным способом путем добавления забуферивающих веществ для достижения физиологического значения рН и/или изотоничности и/или наиболее подходящего значения рН для данной лекарственной формы (эутидрия), и возможных дополнительно требуемых питательных веществ, витаминов, аминокислот, стабилизаторов и других необходимых адъювантов, возможно, в комбинации с дополнительными лекарственными агентами, соответствующими показаниям.

2. Твердые, перорально назначаемые лекарственные средства

а) Таблетки

активный ингредиент согласно изобретению	10,000 г
лактоза	5,200 г
крахмал, растворимый	1,800 г
гидроксипропилметилцеллюлоза	900 г
стеарат магния	100 г

Указанные выше компоненты смешивали друг с другом и ком-

пактизовывали обычным способом, получая таблетки весом 180 мг. Каждая таблетка содержит 100 мг активного ингредиента. В случае необходимости таблетки, полученные таким образом, покрываются пленочной и/или энтеросолюбильной оболочкой.

б) Покрытые оболочкой таблетки с сердцевинной

активный ингредиент согласно изобретению	10,000 г
диспергированный в пламени горелки	
диоксид кремния	500 г
кукурузный крахмал	2,250 г
стеариновая кислота	350 г
этанол	3.01
желатин	900 г
очищенная вода	10.01
тальк	300 г
стеарат магния	180 г

Из этих компонентов получают гранулят, который прессуется до требуемого размера сердцевинной покрываемой оболочкой таблетки. Сердцевина каждой такой таблетки содержит 50 мг активного ингредиента. Затем из полученной сердцевинной можно обычным, общепринятым способом получить покрытые оболочкой таблетки. В случае необходимости можно известными способами получить также таблетки, резистентные к действию желудочного сока, или покрытые пленкой таблетки отсроченного действия.

в) Суспензия для приема внутрь во флаконах

активный ингредиент согласно изобретению	0,050 г
глицерин	0.500 г

сорбит, 70% раствор	0,500 г
сахаринат натрия	0.010 г
метил-п-гидроксibenзоат	0.040 г
ароматизатор	необходимое количество
стерильная вода	количество, необходимое до 5 мл

Указанные выше компоненты смешивали обычным способом до получения суспензии, которую разливали во флаконы для приема внутрь объемом 5 мл.

г) Слаборастворимые подъязычные таблетки

активный ингредиент согласно изобретению	0,030 г
лактоза	0.100 г
стеариновая кислота	0,004 г
тальк	0,0150 г
подсластитель	необходимое количество
ароматизатор	необходимое количество
рисовый крахмал	количество, необходимое до 0,500 г

Активный ингредиент компактизуется совместно с адьювантами при высоком давлении с образованием подъязычных таблеток, предпочтительно продолговатой формы.

д) Мягкие желатиновые капсулы

активный ингредиент согласно изобретению	0,050 г
смесь глициридов жирных кислот (Miglyole [®])	количество, необходимое до 0,500 г

Активный ингредиент в смеси с жидким носителем, образующие пастообразную массу, тщательно перемешивали, добавляя затем дополнительные адьюванты, необходимые для инкапсулирования; образовавшуюся смесь распределяли по эластичным мягким

желатиновым капсулам, которые затем запечатывали.

е) Твердые желатиновые капсулы

активный ингредиент согласно изобретению	0,150 г
микrokристаллическая целлюлоза	0,100 г
гидроксипропилметилцеллюлоза	0,030 г
маннит	0,100 г
этилцеллюлоза	0,050 г
триэтилцитрат	0,010 г

Активный ингредиент перемешивали вместе с адъювантами, микrokристаллической целлюлозой, гидроксипропилметилцеллюлозой и маннитом, смачивали грануляционной жидкостью, и отформовывали в пилюли. Затем на установке с псевдооживленным (кипящим) слоем их последовательно покрывали раствором этилцеллюлозы и триэтилцитрата в органических растворителях. Твердая желатиновая капсула содержит 150 мг активного ингредиента.

3. Локально назначаемые лекарственные формы

а) Гидрофильная мазь

активный ингредиент согласно изобретению	0,500 г
Eucerinum [®] безводный	60,000 г
микrokристаллический воск	15,000 г
вазелиновое масло	количество, необходимое до 100,000 г

Указанные выше адъюванты расплавляли, и затем вместе с активным ингредиентом общепринятым способом превращали в мазь.

б) Липофильная мазь

активный ингредиент согласно изобретению	10,000 г
пропиленгликоль	50,000 г
парафин, жидкий	100,000 г
парафиновый воск	100,000 г
вазелин	до 1000,000 мл

Активный ингредиент(ы), применяемый согласно изобретению, растворяли в пропиленгликоле примерно при 60°C. В то же время липофильные компоненты расплавляли при 60-70°C и затем комбинировали с раствором активного ингредиента. Мазь эмульгировали сначала при 60-70°C, а затем при 35-40°C в условиях непрерывной эмульсификации, после этого распределяли в тубики по 10 г. Тубик содержит 100 мг соединения согласно изобретению.

4. Ингаляционная терапия

Следующим объектом изобретения является фармацевтическая композиция, характеризуемая тем, что содержит активный ингредиент(ы), применяемый согласно изобретению в виде основания или его физиологически допустимой соли вместе с носителями и/или соответствующими разбавителями, подходящими для назначения в виде ингаляций.

В связи с продукцией лекарственных препаратов особенно подходящими физиологически приемлемыми солями активных ингредиентов являются, как уже было показано в разделе синтеза, соли присоединения кислот, полученные из неорганических или органических кислот, таких, например, как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, малеат, тартрат, цитрат, бензоат, 4-

метоксибензоат, 2- или 4-гидроксибензоат, 4-хлорбензоат, п-тозилат, метансульфонат, аскорбат, салицилат, ацетат, формат, сукцинат, лактат, глутарат, глюконат или трикарбаллиллат.

Назначение активного ингредиента(ов) согласно изобретению в виде ингаляции делают, как обычно для ингаляций, в тех же лекарственных формах, например, в виде

контролируемого аэрозоля с дозатором, или в комбинации со спесером. Контролируемые дозаторные аэрозоли снабжены дозирующим клапаном, с помощью которого высвобождается строго отмеренное количество композиции. Композиции для пульверизации могут быть составлены, например, в виде водных растворов или суспензий и могут поступать к больному через пульверизатор. С тем же успехом могут быть использованы аэрозольные распыляемые композиции, в которых активный ингредиент либо суспендирован с одним или двумя стабилизаторами в газеносителе и/или разбавителе, например, тетрафторэтаноле или HFC 134a и/или пентафторэтаноле HFC 227, однако можно предпочесть нефторированные углеводороды или другие газы, пребывающие в газообразном состоянии при нормальном давлении и комнатной температуре, такие как пропан, бутан или диметиловый эфир. Помимо этого могут быть использованы негазовые ручные насосные системы или системы сухого порошка.

Соответственно, газовые аэрозоли могут содержать также поверхностно активные адъюванты, такие, например, как изопропилмиририлат, сложный эфир жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана, триолеат сорбитана, лецитины, олеиновую кислоту.

Для назначения в виде ингаляции и/или инсуффляции лекарственные средства, содержащие соединения согласно изобрете-

нию, могут быть составлены также в виде сухих порошковых композиций, например, в виде активного ингредиента внутри мягких капсул или в виде порошковой смеси активного ингредиента с соответствующим носителем, таким, например, как лактоза и/или глюкоза. Порошковые композиции могут изготавливаться и назначаться как в виде единичных дозировок, так и виде многократных дозировок.

Соединения согласно изобретению предпочтительно назначаются в виде аэрозоля с контролируемым дозатором или в виде композиции в форме дозированного сухого порошка, где указанная композиция содержит глюкозу и/или лактозу в качестве вещества-переносчика.

В качестве показаний для применения в виде ингаляций фармацевтических композиций, содержащих одно или более активных ингредиентов согласно изобретению, пригодны все те применения, которые обычно рекомендованы для контролируемых аэрозолей с дозатором и/или для дозированной формы сухого порошка, такие, например, как обычно применяемые для носа, рта или горла, а также такие как спрей в аэрозольной упаковке, высвобождаемый под действием вытеснительного газа (как контролируемый аэрозоль с дозатором или композиция в виде дозированного сухого порошка), которые применяются обычно для ингаляций в нос, рот и/или горло.

Следующее осуществление может также состоять из водного раствора активных ингредиентов согласно изобретению, которое, возможно, также содержит дополнительные активные ингредиенты согласно изобретению и/или добавки и которое применяют в виде ультразвукового распылителя.

а) Аэрозоль с дозатором

	Вытесняемая при надавливании доза	% веса аэрозоля
активный ингредиент	0.500 мг	0.66
согласно изобретению		
стабилизатор	0.075 мг	0.10
HFC 134a	75.500 мг	99.24

б) Аэрозоль с дозатором

	Вытесняемая при надавливании доза	% веса аэрозоля
активный ингредиент	0.250 мг	0.32
согласно изобретению		
стабилизатор	0.038 мг	0.05
HFC 227	75.180 мг	99.63

В примерах а) и б) микронизированный активный ингредиент, после предварительной дисперсии в малом количестве стабилизатора, помещен в суспензионный сосуд с вытеснительным газом. Соответствующая суспензия образуется с помощью соответствующей перемешивающей системы (например, миксера высокого разрешения или ультразвукового миксера) до получения сверхтонкой дисперсии. Затем суспензия постоянно удерживается в потоке в установке-наполнителе, подходящей для наполнения холодного газа-вытеснителя или для наполнения под давлением. Альтернативно суспензия может также быть получена в соответствующем остуженном растворе стабилизатора в HFC 134a/227.

В примерах в) и г) представлены состав и дозировки ком-

позиций в виде сухого порошка.

в) Дозированная композиция в виде сухого порошка

	мг/дозу
активный ингредиент согласно изобретению	0.500 мг

г) Дозированная композиция в виде сухого порошка

	мг/дозу
активный ингредиент согласно изобретению	0.500 мг
лактоза Ph.Eur.	до 2.5 мг или
	до 5.0 мг

д) Дозированная композиция в виде сухого порошка

	мг/дозу
активный ингредиент согласно изобретению	0.250 мг
лактоза Ph.Eur.	до 2.5 мг или
	до 5.0 мг

В примере в) активный ингредиент вводили в композицию после микронизации в потоке частиц-гранул с MMAD между 0,1 и 0,3 мм в диаметре, и окончательно получали в виде аппликатора с многократной дозой порошка.

В примерах г) и д) активный ингредиент микронизировали, основную часть материала смешивали с лактозой в данных количествах, а затем полученное переносили во многоразовые порошковые ингаляторы.

Во всех приведенных выше примерах активный ингредиент или лекарственный агент может быть представлен в виде соот-

ветствующей подходящей фармацевтически приемлемой соли или солей присоединения кислот, но во всяком случае не оснований.

Далее приведены результаты фармацевтического теста, полученные в связи с ново обнаруженными показаниями, основанными главным образом на специфичности структуры новых соединений.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Ингибирование роста опухолевых клеток человека

Ингибирующая опухолевый рост активность соединений определяли на опухолевых клетках человека в стандартизованных *in vitro* тест-системах. В скрининговых тестах вещества давали значения IC_{50} в области концентраций от 0.1 нМ до 10 мкМ.

Пример:

Клетки HepG2 высевали с плотностью 20,000 клеток/мл в 12-луночные пластиковые чашки. Культивирование проводили в питательной среде Рихтера MEM-20 в присутствии 5% эмбриональной сыворотки телят в инкубаторе для культуры тканей со смесью газов, состоящей из 5% CO_2 и 95% воздуха, при температуре 37°C. Через день после начала культивации культуральную среду удаляли, а клетки помещали в свежую среду, содержащую испытуемые вещества в соответствующих концентрациях. Для каждой концентрации и на контроль ставили по три параллельные пробы. Через три дня после начала обработки среду снова обновляли с добавлением тестируемых соединений. Через шесть дней после инкубации в присутствии тестируемых соединений тест считался завершенным, и в каждой ячейке методом, использующим сульфородамин В, определяли белок (по P.Skehan et al.:

New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. J.Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990). Значения IC_{50} (определяемые как концентрация, при которой рост клеток ингибируется на 50%) были взяты из кривых дозовой зависимости и даны как сравнительное измерение активности тестируемых соединений.

Были получены следующие результаты:

Тестируемое вещество No	Значения IC_{50} [мкМ]
130	0.002
147	0.002
152	0.0005
171	0.0007
191	0.001

2. Показания

Соединения формулы (I) и их соли допускают терапевтическое применение при злокачественных заболеваниях человека и животных в результате их исключительной способности ингибировать рост опухолевых клеток. Анти-неопластическая активность описанных веществ может быть использована для профилактической, дополнительной, паллиативной и лечебной обработки солидных опухолей, при лейкемических заболеваниях и лимфомах, а также для снижения или предотвращения образования метастазов у человека и животных. Терапевтическое применение возможно, например, при следующих заболеваниях: гинекологические опухоли, такие как опухоль матки или влагалища, карцинома яичника, опухоли яичка, рак предстательной железы, рак кожи, рак почки, опухоли мочевого пузыря, рак пищевода, рак желудка, рак

прямой кишки, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, опухоли надпочечников, лейкемия и лимфомы, болезнь Ходжкина, опухолевые заболевания ЦНС, саркомы мягких тканей, саркомы костной ткани, доброкачественная и злокачественная мезотелиомы, но в особенности рак кишечника, рак печени, рак молочной железы, рак бронхов и легких, меланомы, острые и хронические лейкемии. Доброкачественные папилломатозные опухоли также подвержены терапии под действием указанных соединений.

Структурно новый класс соединений обладает независимым профилем активности, эффективной против различных типов опухолей. Таким образом, опухоли, резистентные, например, к обычным цитостатическим агентам, могут активно реагировать на эти вещества. Кроме того, на основании независимых отзывов, комбинации новых соединений с известными фармацевтическими препаратами, используемыми в химиотерапии, или с другими методами лечения можно считать успешными. Объединение используемых в настоящее время соединений с их специфическими структурами в лечебной схеме является успешным (в сочетании) с одним или более веществ из следующих классов, например: антиметаболиты (например, цитарабин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, метотрексат), алкилирующие агенты (например, бусульфан, кармустин, цисплатина, карбоплатина, циклофосфамид, дакарбазин, мелфалан, тиотепа), ДНК-интеркаляторы и ингибиторы топоизомеразы (например, актиномицин D, даунорубицин, доксорубицин, митомицин C, митоксантрон, этопозид, тенипозид, топотекан, иринотекан), яды, действующие на веретено деления (например, винкристин, навелбин, таксол, таксотер),

гормонально активные агенты (например, тамоксифен, флутамид, форместан, гозерелин) или другие цитостатические агенты со сложным механизмом действия (например, L-аспарагиназа, блеомицин, гидроксимочевина). Резистентные опухолевые клетки можно вновь сделать чувствительными путем их взаимодействия с новыми соединениями, с механизмом резистентности, общим для обычных цитостатических агентов (например, Р-гликопротеин, MRP, глутатион-S-трансфераза, металлотioneин). Также применима, например, комбинация с радиационной терапией, гипертермией или иммунотерапией.

3. Иммуносупрессорная Активность

Многие противоопухолевые агенты имеют цитотоксическое влияние не только на опухолевые клетки, но и на клетки системы крови. Это приводит к ослаблению иммунной защиты, которое, в свою очередь, может быть специфически использовано для подавления реакции отторжения, например, после трансплантации органа. Следовательно, применение основных соединений, в случае необходимости, в комбинации с другими соединениями, эффективными для таких показаний, является подходящим при таких заболеваниях как псориаз или аутоиммунные заболевания. В порядке проверки возможности терапевтического применения при заболеваниях такого типа активность соединений проверяли на свежесыведенных лимфоцитах следующим образом:

Источником лимфоцитов служила селезенка мышей Swiss. Популяцию лимфоцитов выделяли из селезеночной клеточной суспензии в градиенте фикола и помещали в культуральную среду IMEM-ZO, содержащую 0,1% декстрана 70,000 и 2% эмбриональную

сыворотку теленка. Клетки плотностью около 500,000 клеток/лунку/мл высевали в 12-луночные планшеты, в каждую лунку добавляли по 1 мл испытуемого вещества в двойной концентрации, после чего инкубировали в инкубаторе для культуры тканей при 37°C и в атмосфере 5% CO₂. Через 2 дня в каждую лунку добавляли аликвоту в 1 мл, содержащую 5 мкл раствора флуоресцентного красителя пропидиум иодида (8 мг/мл) и 3,3'-дигексиллоксакарбоцианина иодид (40 мкг/мл), и инкубировали в течение 3 минут при комнатной температуре. Затем по 10,000 клеток каждого образца измеряли методом проточной цитометрии, определяя процент живых клеток. Из кривых дозовой зависимости рассчитывали значения IC₅₀, которые также приведены в следующей таблице для характеристики индивидуальных веществ:

Тестируемое вещество No	Значения IC ₅₀ [мкМ]
144	0.0002
147	0.00008
152	0.003
187	0.002
191	0.00004

Независимый класс соединений согласно изобретению допускает также эффективную комбинацию с известными иммуносупрессорными агентами, такими, например, как циклоспорин А, такролимус, рапамицин, азатиоприн и глюкокортикоиды.

Изобретение ни в коей мере не ограничивается конкретно указываемыми концентрациями активных ингредиентов, их дозами, комбинациями с одним или более другими цитостатическими агентами, опухолевыми ингибиторами, канцеростатическими агентами,

иммуносупрессорными агентами или другими лекарственными агентами, соответствующими специфическими показаниями или типу подвергаемой лечению опухоли или иммунологического заболевания, и т.д.

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Дополнительные экспериментальные данные

1. Новые соединения

Дополнительно к соединениям, уже описанным в Таблице 2 данной заявки, заявитель получил более 100 новых соединений, которые все включены общей формулой (I) представленного на рассмотрение пункта 1. Из них 27 были уже описаны в качестве Примеров 3, 52, 53, 66, 71, 83, 86, 98, 102, 119, 122, 126, 145, 158, 160, 174, 184, 201, 204, 208, 217, 222, 227, 230, 234, 235 и 244 в Таблице 1 поданной заявки. Другие 90 новых соединений, последовательно пронумерованные под номерами от 270 до 363 (номера 276, 279, 281 и 288 отброшены) и представлены в прилагаемом «Дополнении к Таблице 2» (Приложение 1).

2. Фармакологические данные

Фармакологические исследования были осуществлены для 86 из 90 дополнительных соединений, а более 50 соединений уже описаны в Таблице 2 данной заявки, которая подана. Результаты всех фармакологических исследований, осуществленных до сих пор, приведены в созданном Приложении 2.

Фармакологические данные были получены на моделях, которые уже были описаны в данной заявке (клетки Нер G2), или на дополнительных моделях (клетки Нер G2, клетки А549, клетки HT29, клетки ТНР-1), описанных более подробно ниже, в Приложении 2. В общих чертах эффективность новых соединений также была испытана на очень различных опухолевых клетках

человека, а также исследована их супрессирующая активность на свежесыведенных лимфоцитах.

Результаты, полученные из этого большого числа данных (фармакологические тесты) доказывают, что даже в пределах данного структурного разнообразия заявленных соединений показана их фармакологическая активность.

В частности, показано, что активность соединений формулы (I) сохраняется даже при чрезвычайно большом разнообразии соединений с различной используемой функциональностью в G. Даже крайне предельные различия в полярности связи с E (например, G1: алкил или ариламин, G2-G5: амид, карбамат, сульфонамид и фосфоамид) не приводят к исчезновению активности. Кроме того, введение (до 3) полярных гетероатомов со способностью образовывать водородные связи лишь незначительно влияет на эту активность. То же самое верно, когда кольцо системы G замещается одним или двумя высокополярными/ионизируемыми остатками или высоколипофильными свойствами.

Нижеследующие структурные особенности подтверждаются теперь данными примерами:

K: 0 (пиридин), 1 (пиридин-N-оксид)

R¹, R²: донорный электрон и притягивающиеся заместители, с различными стерическими требованиями, в различных положениях пиридинового кольца

A: винилен, бутадиилен, и этинилен, незамещенные или замещенные на алкил, галоген, циано, или фенил

R⁴: водород, алкил, алкенил, и бензилокси,

D: C₁₋₅- и C₈-алкильные цепи, и C₂₋₈-алкильные цепи, в которых 1-3 метиленовые единицы изостерически замещаются на NH, O и/или CO,

G: созданы примеры для водородных и всех подгрупп G1-G5,

G1: водородная, алкильная, аракильная, гетероарилалкильная, диарилалкильная, и олигоциклическая кольцевые системы.

G2: ацильные группы, напр.: формильные, алифатические, алициклические, арилифатические, ароматические и гетероароматические ацильные остатки с моно-, би- и трициклическими кольцевыми системами с различным размером кольца и с 0-3 гетероатомами, и аминокарбонильными группами (уреидогруппами), в которых амины первичны, или вторичны, ароматическими или гетероциклическими аминами, причем, кольцевые системы являются моно- или трициклическими, с циклическими вторичными аминами, необязательно содержащими другой гетероатом в данном кольце,

G3: сульфонамиды, с алифатическими, ароматическими и гетероароматическими моно- или олигоциклическими сульфокислотами, с 0-3 гетероатомами в данном кольце,

G4: фосфиноильные группы, и

G5: защитные группы, напр. трифторацетильная, этоксикарбонильная, t-BOC, и т.д.

Заместители в G: 0, 1 или 2 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными, такие как хлор, метил, гидроксид, гидроксиметил, ацетокси, метокси. Метилтио, нитро, амино,

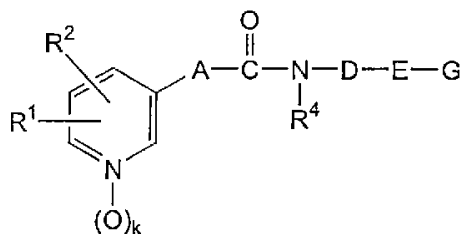
трибутоксикарбониламино, аминокарбонил и т.д. Несколько карбоциклических и гетероциклических колец несут дополнительные оксогруппы.

Приложение 1

Дополнение в

Таблицу 2:

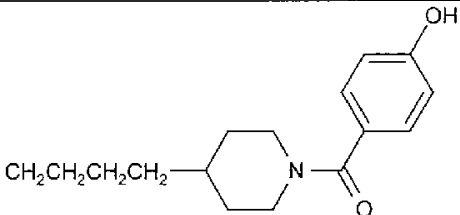
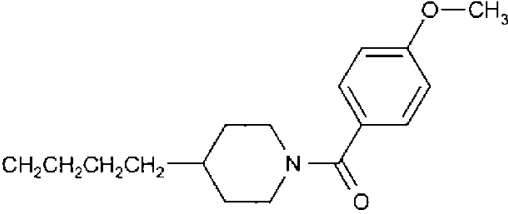
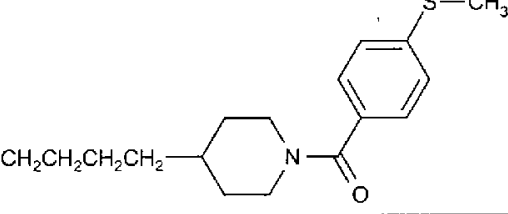
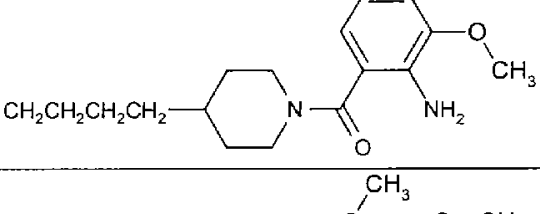
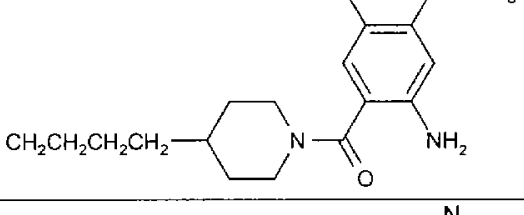
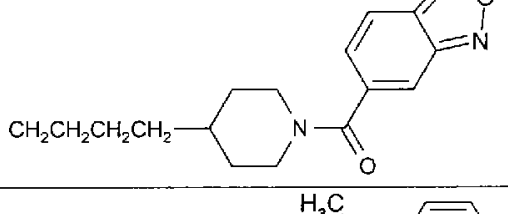
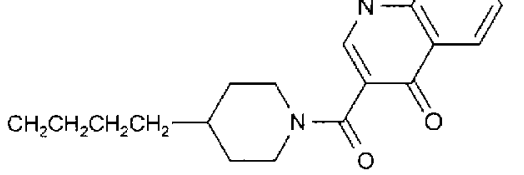
Дополнительно полученные
Соединения общей формулы
(I)



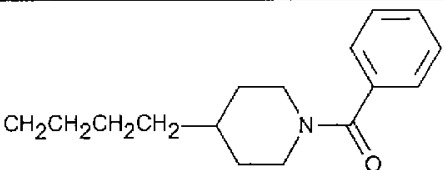
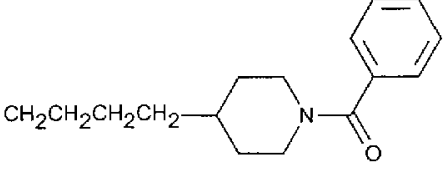
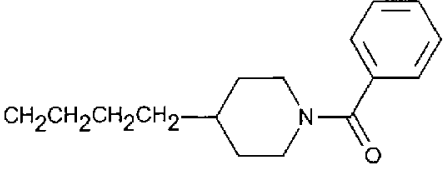
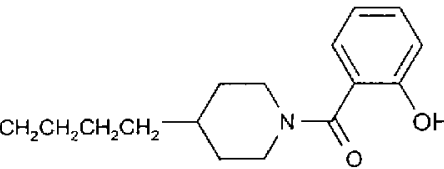
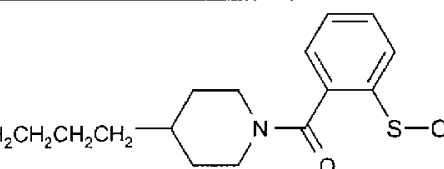
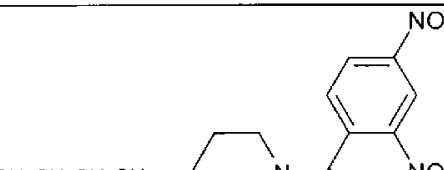
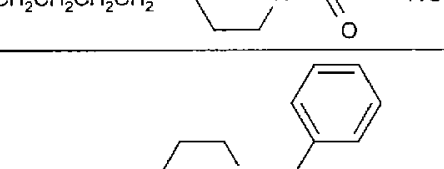
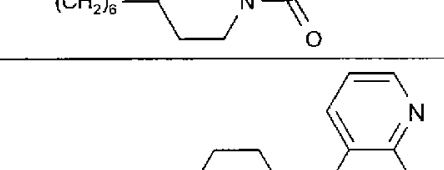
No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ⁱ (Растворитель)
270	H	0	CH=CH	H		104 (BuCl)
271	H	0	CH=CH	H		195-196 (MeOH)
272	H	1	CH=CH	H		193 (iPrOH)
273	H	0	CH=CH	H		120-123 (MeCN)
274	H	0	CH=CH-CH=CH	H		91-94 (аморфный, EtOH)
275	H	0	CH=CH	H		200 (MeCN)

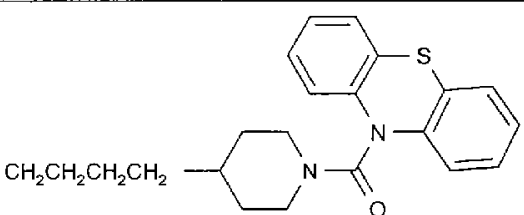
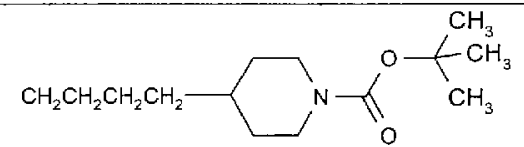
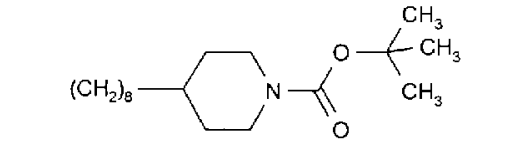
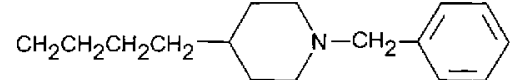
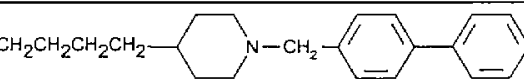
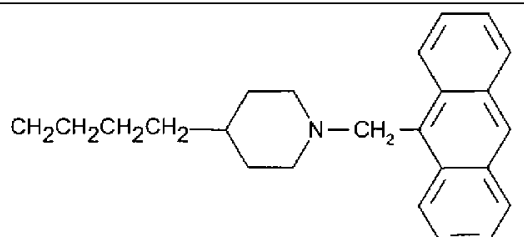
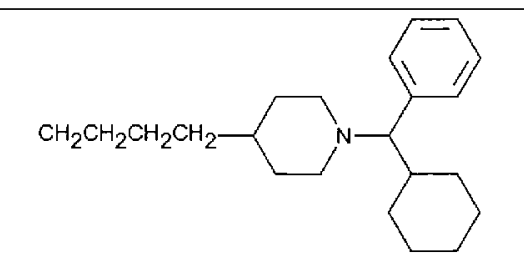
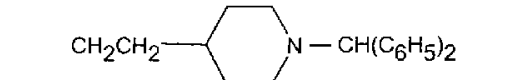
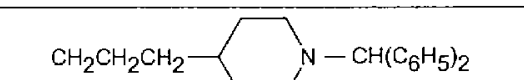

RU 2200734 C2




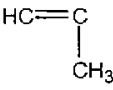

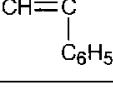





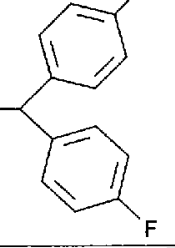

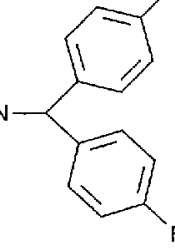
RU 2200734 C2

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ¹ (Solvent)
277	H	0	CH=CH	H		200-205 (EtOH)
278	H	0	CH=CH	H		111-112 (EE)
280	H	0	CH=CH	H		98-101 (MeCN/ CHCl ₃)
282	H	0	CH=CH	H		65-67 (MeCN)
283	H	0	CH=CH	H		83-85 (MeCN)
284	H	0	CH=CH	H		169-170 (iPrOH)
285	H	0	CH=CH	H		173-175 (EE)

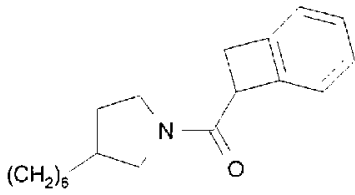
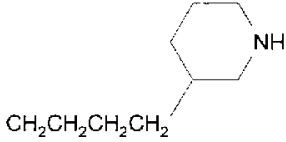
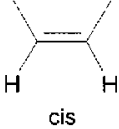
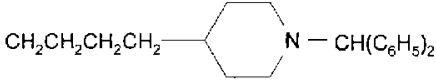

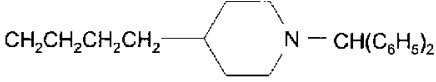
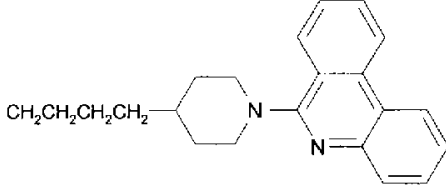
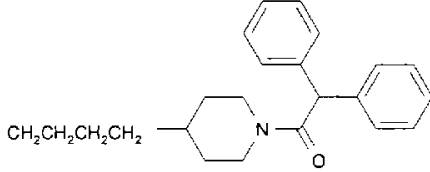
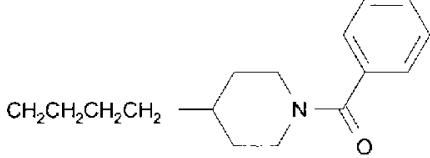
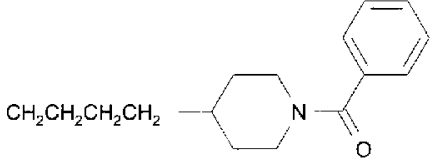
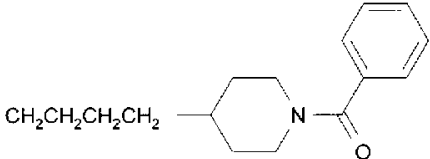
No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ¹ (Solvent)
286	H	0	CH=CH	H		> 65 (amorphous; CHCl ₃ / MeOH/H ₂ O)
287	H	0	CH=CH	H		98-99 (MeCN)
289	H	0	 cis	H		Oil (CHCl ₃ / MeOH)
290	2-Cl	0	CH=CH	H		130-131 (MeCN)
291	6-CH ₃	0	CH=CH	H		108-109 (MeCN)
292	6-C ₆ H ₅ O	0	CH=CH	H		57-59 (MeCN)
293	H	0	 	H		Oil (CHCl ₃ / MeOH)
294	H	0	CH=CH	CH ₃		Oil (EE)

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] (Solvent)
295	H	0	CH=CH	CH ₂ CH=CH ₂		Oil (CHCl ₃ / MeOH)
296	H	0	CH=CH	OCH ₃		Oil (CHCl ₃ / MeOH)
297	H	0	CH=CH-CH=CH	CH ₃		Oil (MeCN)
298	H	0	CH=CH	H		154-155 (2-butanone)
299	H	0	CH=CH	H		Resin " (CHCl ₃ / MeOH)
300	H	0	CH=CH	H		166 (THF)
301	H	0	CH=CH	H		109 (CH ₂ Cl ₂ /iPr ₂ O)
302	H	0	CH=CH	H		137 (MeCN)

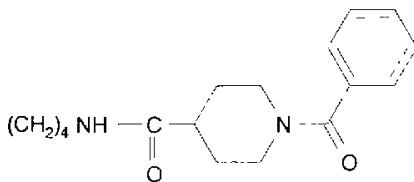
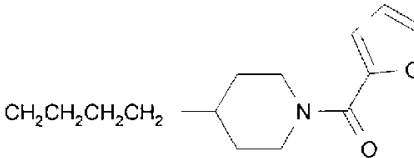
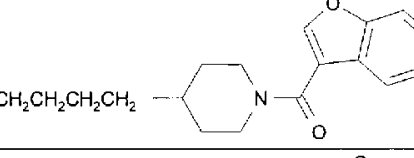
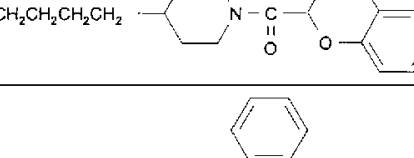
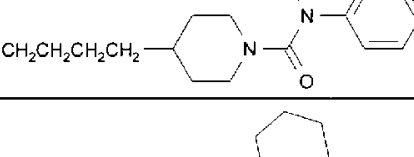
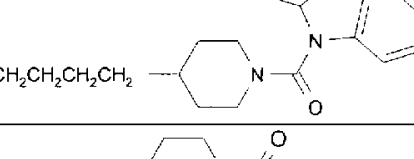
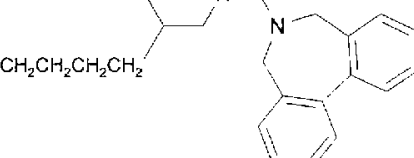
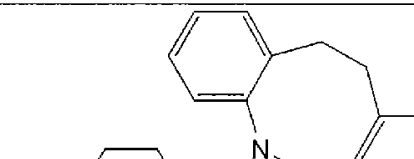
No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ¹ (Solvent)
303	H	0	CH=CH	H		142-143 (MeCN)
304	H	0	CH=CH	CH ₃		Oil (CHCl ₃ / MeOH)
305	H	0	CH=CH	H		87-89 (MeCN)
306	H	0	CH=CH	H		88-90 (MeCN)
307	H	0	CH=CH	H		147-149 (MeCN)
308	H	0	CH=CH	H		162-164 (EtOH)
309	H	0	CH=CH	H		143-145 (MeCN)
310	H	0	CH=CH	H		141-143 (BE/PE)
311	H	0	CH=CH	H		110-113 (EE)
312	H	0	CH=CH	H		156 (EE)

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ¹ (Solvent)
313	2-Cl	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂	136-137 (BuCl)
314	6-C ₂ H ₅ S	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂	158-160 (EE)
315	6-C ₆ H ₅ O	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂	134-135 (BuCl)
316	H	0		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂	132 (MeOH)
317	H	0		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂	139-140 (MeCN)
318	H	0	CH=CH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂	115-117 (iPrOH/iPr ₂ O)
319	H	0	CH=CH	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂	94-96 (EE)
320	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N-CH(C ₆ H ₅) ₂	150-152 (iPrOH)
321	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N- 	108 (EE)
322	H	0	CH=CH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -  -N- 	79-81 (PE)

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ¹ (Solvent)
323	H	0	CH=CH	H		129-131 (EE)
324	H	0	CH=CH	H		150-152 (MeCN)
325	H	0	CH=CH	H		125-127 (MeCN)
326	H	0	CH=CH	H		119-121 (BuCl)
327	H	0	CH=CH	H		108-120 (amorphous; CHCl ₃ /MeOH/ H ₂ O)
328	H	0	CH=CH	H		52-58 (amorphous; CHCl ₃ /MeOH)

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ⁱ (Solvent)
329	H	0	CH=CH	H		142 (MeCN)
330	5-F	0	CH=CH	H		192-196 ⁱⁱ (EtOH)
331	H	0	 cis	H		95-97 (Tol)
332	H	0		H		140-142 (BE)
333	H	0	CH=CH	H		136 (MeCN)
334	4-CF ₃	0	CH=CH	H		amorphous (CHCl ₃ / MeOH)
335	5-CO ₂ CH ₃	0	CH=CH	H		174-176 (MeCN)
336	5-CN	0	CH=CH	H		112-114 (MeCN)
337	5-F	0	CH=CH	H		112-115 (MeCN)

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] (Solvent)
338	6-OH	0	CH=CH	H		97-100 (MeCN/ EtOH)
339	4-CF ₃	0	CH=CH	H		amorphous (EtOH)
340	5-Br	0	CH=CH	H		112 (EE)
341	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{F} \end{array}$	H		112-114 (EE)
342	H	0	CH=CH	$\begin{array}{c} \text{OCH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		Resin" (EtOH)
343	H	0	C≡C	H		110-111 (MeCN)
344	H	0	CH=CH	H		85-87 (CHCl ₃ / MeOH)
345	H	0	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H		108-110 (MeCN)

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ⁱ (Solvent)
346	H	0	C≡C	H		154 (MeCN)
347	5-Br	0	CH=CH	H		128 (EE)
348	H	0	CH=CH	H		123 (iPr ₂ O/CH ₂ Cl ₂)
349	H	0	CH=CH	H		54 (EE)
350	5-Br	0	CH=CH	H		152 (MeCN)
351	H	0	CH=CH	H		110-112 (iPrOH)
352	5-F	0	CH=CH	H		136-137 (MeCN)
353	H	0	CH=CH	H		Resin ⁱⁱ (CHCl ₃ / MeOH)

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ⁱ (Solvent)
354	H	0	CH=CH	H		87-90 (CHCl ₃ / MeOH)
355	H	0	CH=CH	H		100-105 (CHCl ₃ / MeOH)
356	H	0	CH=CH	H		Oil ⁱⁱ (CHCl ₃ / MeOH)
357	5-F	0	CH=CH	H		96-98 (iPr ₂ O)
358	H	0	CH=CH	H		116-117 (CHCl ₃ / MeOH)
359	H	0	CH=CH	H		109 (MeCN)
360	H	0	CH=CH	H		109 (MeCN)
361	H	0	CH=CH	H		144 (MeCN)

No.	R ¹ , R ^{2*}	k	A	R ⁴	D-E-G	Mp [°C] ⁱ (Solvent)
362	H	0	CH=CH	H		resin ⁱⁱ (EE)
363	H	0	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H		74-76 (CHCl ₃ / MeOH)

* R² = H, when only one substituent mentioned

i

- BuCl = 1-chlorobutane
- EtOH = ethanol
- EE = ethylacetate
- iPrOH = isopropanol
- iPr₂O = diisopropylether
- MeCN = acetonitrile
- MeOH = methanol
- PE = petroleum ether
- THF = tetrahydrofurane
- Tol = toluene

ii purified by column chromatography

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

1. Ингибирование роста опухолевых клеток человека

Активность веществ, ингибирующих опухолевый рост, определяли на опухолевых клетках человека в стандартизованных *in vitro* тест-системах. В предварительных опытах эти вещества давали IC_{50} -значения (определяемые в виде концентрации при которой клеточный рост ингибировался на 50%) в диапазоне концентраций от 0,1 нМ до 10 мкМ.

Пример 1В

Клетки Нер G2, полученные из карциномы человека, заседали в 12-луночные пластиковые планшеты с плотностью 20000 клеток/мл. Культивирование осуществляли в питательной среде Рихтера IMEM-ZO с 5% околоплодной сыворотки теленка (FCS) в инкубаторе для тканевой культуры с газовой смесью из 5% CO₂ и 95% воздуха при температуре 37°C. Спустя один день после засева данную культуральную среду отделяли от клеток отсасыванием и заменяли свежей средой, которая содержала соответствующие концентрации испытываемых веществ. Для отдельных концентраций и контролей без испытываемых веществ отбирали трехкратные пробы. Через три дня после начала обработки, данную среду с испытываемыми соединениями снова обновляли. Через шесть дней инкубации веществ эти испытания завершали и сульфородамин-В-методом определяли количество белка в отдельных лунках (по *P.Skenan et al.: New Colorimetric*

Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening, J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990). Значения IC_{50} были получены из дозозависимых кривых и даны в виде сравнительного измерения активности испытываемых соединений.

Были получены следующие результаты:

№.	Значение IC_{50} [мкМ]
1	0.6
3	0.07
4	2
14	0.2
39	2

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

No.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
40	0.02
52	3
53	0.07
54	0.6
59	10
62	5
63	10
66	5
70	0.2
71	2
83	0.2
86	0.2
97	1
98	1
102	0.05
103	0.07
119	5
122	0.05
126	0.05
134	0.007
136	0.002
140	0.002
145	2

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

No.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
150	0.002
151	0.8
153	0.002
158	8
159	0.0005
160	0.07
162	2
174	0.08
178	0.0007
184	0.0006
195	0.004
199	0.001
200	0.05
201	0.002
204	0.6
208	0.006
210	0.02
217	0.3
219	0.006
222	2
227	0.002
230	9
232	0.01

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

№.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
234	0.007
235	0.03
243	5
244	0.8
250	2
270	0.008
271	0.4
273	0.0003
274	0.2
275	0.01
277	0.02
278	0.02
280	0.01
282	0.007
283	0.01
284	0.6
285	0.5
286	0.005
287	0.01
289	0.008
290	1
291	0.8
292	9

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

No.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
293	0.06
294	0.02
295	0.3
296	0.4
297	6
298	0.004
299	0.002
300	0.01
301	0.01
302	0.004
303	0.002
304	0.3
305	0.2
306	0.04
307	0.2
308	0.07
309	0.02
310	0.03
311	0.08
312	0.01
313	7
314	1
315	3

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

No	Значение IC ₅₀ [мкМ]
316	0.5
317	2
318	0.8
319	2
320	0.02
321	0.05
322	0.05
323	0.02
324	0.08
325	0.02
326	0.02
327	0.05
328	0.05
329	0.005
331	0.08
332	0.002
333	0.002
334	2
337	0.08
338	3
339	7
341	0.003
342	0.05

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

No.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
343	0.01
345	2
346	7
347	9
348	0.03
349	0.01
350	0.3
351	0.003
352	0.2
353	0.02
354	0.5
355	0.03
356	0.001
357	0.04
358	0.01
359	0.008
360	0.005
361	0.05
362	2
363	1

RU 2200734 C2

Пример 2В

Клетки А549, полученные из карциномы печени человека, засеивали в 12-луночные пластиковые планшеты с плотностью 20000 клеток/мл. Культивирование осуществляли в питательной среде Рихтера IMEM-ZO с 5% околоплодной сыворотки теленка (FCS) в инкубаторе для тканевой культуры с газовой смесью из 5% CO₂ и 95% воздуха при температуре 37°C. Через день после засева данную культуральную среду отделяли от клеток отсасыванием и заменяли свежей средой, которая содержала соответствующие концентрации испытываемых веществ. Для отдельных концентраций и контролей без испытываемых веществ отбирали трехкратные пробы. Через три дня после начала обработки, данную среду с испытываемыми соединениями снова обновляли. Через шесть дней инкубации веществ, эти испытания завершали и сульфородамин-В-методом определяли количество белка в отдельных лунках (по *P.Skenan et al.: New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening, J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990*). Значения IC₅₀ были получены из дозозависимых кривых и даны в виде сравнительного измерения активности испытываемых соединений.

Были получены следующие результаты:

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

№.	Значение IC_{50} [мкМ]
1	0.4
3	0.1
4	5
14	2
40	0.5
53	0.09
54	3
62	5
66	6
70	0.5
71	4

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

No.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
83	0.4
86	0.5
97	6
98	2
102	0.05
103	0.7
119	4
122	0.3
126	0.2
134	0.06
136	0.01
140	0.01
145	2
150	0.005
151	3
153	0.005
158	3
159	0.002
160	0.06
162	8
174	0.07
178	0.002
184	0.004

RU 2200734 C2

No.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
195	0.01
199	0.002
200	0.3
201	0.004
204	0.8
208	0.01
210	0.02
219	0.1
227	0.002
230	2
232	0.05
234	0.005
235	0.02
244	2
250	4
270	0.03
271	2
272	10
273	0.0005
274	2
275	0.08
277	0.07
278	0.02

RU 2200734 C2

№.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
280	0.02
282	0.008
283	0.02
284	0.2
285	0.2
286	0.02
287	0.01
289	0.007
290	0.7
291	0.7
292	10
293	0.07
294	0.02
295	2
296	0.4
297	7
298	0.004
299	0.001
300	0.01
301	0.01
302	0.003
304	0.2
305	0.2

RU 2200734 C2

№.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
306	0.1
307	0.5
308	0.4
309	0.3
310	0.2
311	0.3
312	0.04
316	5
317	6
318	2
319	5
320	0.1
321	0.2
322	0.1
323	0.03
324	5
325	0.02
326	0.04
327	0.3
328	0.04
329	0.009
331	0.5
332	0.003

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

№.	Значение IC ₅₀ [МКМ]
333	0.006
334	3
337	0.07
341	0.005
342	0.2
343	0.03
348	0.02
349	0.03
350	0.2
351	0.005
352	0.2
353	0.03
354	0.5
355	0.03
356	0.003
357	0.03
358	0.03
359	0.02
360	0.008
361	0.05
362	4
363	2

RU 2200734 C2

Пример 3В

Клетки HT-29, полученные из карциномы печени человека, засеивали в 12-луночные пластиковые планшеты с плотностью 20000 клеток/мл. Культивирование осуществляли в питательной среде Рихтера IMEM-20 с 5% околоплодной сыворотки теленка (FCS) в инкубаторе для тканевой культуры с газовой смесью из 5% CO₂ и 95% воздуха при температуре 37°C. Через день после засева данную культуральную среду отделяли от клеток отсасыванием и заменяли свежей средой, которая содержала соответствующие концентрации испытываемых веществ. Для отдельных концентраций и контролей без испытываемых веществ отбирали трехкратные пробы. Через три дня после начала обработки, данную среду с испытываемыми соединениями снова обновляли. Через шесть дней инкубации веществ, эти испытания завершали и сульфородамин-В-методом определяли количество белка в отдельных лунках (по *P.Skenan et al.: New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening, J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990*). Значения IC₅₀ были получены из дозозависимых кривых и даны в виде сравнительного измерения активности испытываемых соединений.

Были получены следующие результаты:

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

№.	Значение IC_{50} [мкМ]
54	2
97	2
159	0.0005
306	0.08
312	0.03
321	0.05
325	0.03

RU 2200734 C2

сыворотку теленка. Клетки плотностью около 500,000 клеток/лунку/мл высевали в 12-луночные планшеты, в каждую лунку добавляли по 1 мл испытуемого вещества в двойной концентрации, после чего инкубировали в инкубаторе для культуры тканей при 37°C и в атмосфере 5% CO₂. Через 2 дня в каждую лунку добавляли аликвоту в 1 мл, содержащую 5 мкл раствора флуоресцентного красителя пропидиум иодида (8 мг/мл) и 3,3'-дигексилотетракарбоцианина иодид (40 мкг/мл), и инкубировали в течение 3 минут при комнатной температуре. Затем по 10,000 клеток каждого образца измеряли методом проточной цитометрии, определяя процент живых клеток. Из кривых дозовой зависимости рассчитывали значения IC₅₀, которые также приведены в следующей таблице для характеристики индивидуальных веществ:

Тестируемое вещество No	Значения IC ₅₀ [мкМ]
150	0.0002
153	0.00008
159	0.003
195	0.002
199	0.00004

Независимый класс соединений согласно изобретению допускает также эффективную комбинацию с известными иммуносупрессорными агентами, такими, например, как циклоспорин А, такролимус, рапамицин, азатиоприн и глюкокортикоиды.

Изобретение ни в коей мере не ограничивается конкретно указываемыми концентрациями активных ингредиентов, их дозами, комбинациями с одним или более другими цитостатическими агентами, опухолевыми ингибиторами, канцеростатическими агентами,

Пример 4В

Клетки ТНР-1, полученные от человека с моноцитарным лейкозом, засеивали в 96-луночные с круглым дном планшеты для микротитрования с плотностью 200000 клеток/мл. Культивирование осуществляли в питательной среде RPMI 1640 с 10% околплодной сыворотки теленка (FCS) в инкубаторе для тканевой культуры с газовой смесью из 5% CO₂ и 95% воздуха при температуре 37°C. Для отдельных концентраций и контролей без испытываемых веществ, а также для фона с питательной средой, но без клеток отбирали трехкратные пробы. Через четыре дня инкубации веществ, в каждую отдельную лунку пипеткой вносили 20 мкл реагента WST-1 (Boehringer Mannheim). Через 30-60 минут инкубации в инкубаторе для тканевой культуры при 37°C и 5% CO₂ измеряли поглощение света в спектрофотометре ELISA при длине волны 450 нм. Полученные фоновые значения вычитали из измеренных значений. Значения IC₅₀ были получены из дозозависимых кривых и даны в виде сравнительного измерения активности испытываемых соединений.

Были получены следующие результаты:

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

No.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
1	0.3
14	0.04
136	0.005
153	0.0009
159	0.00005
184	0.0005
195	0.008
199	0.0009
219	0.002
270	0.003
271	0.1
273	0.0002
275	0.002
312	0.008
318	0.3
325	0.01

RU 2200734 C2

2. Показания

Соединения формулы (I) и их соли разрешается использовать для лечения злокачественных заболеваний из-за их отличного ингибирования роста опухолевых клеток. Антинеопластическая активность описываемых веществ может использоваться для профилактического, адъювантного, паллиативного лечения, и для излечения солидных опухолей, лейкозов и лимфом, а также для уменьшения или предупреждения появления метастазов у человека и животных. Терапевтическое использование возможно, к примеру, для следующих заболеваний: гинекологических новообразований, карцином яичника, новообразований яичек, карцином предстательной железы, рака кожи, рака почек, карцином пищевода, рака желудка, ректальных карцином, карцином поджелудочной железы, рака щитовидной железы, злокачественных опухолей надпочечников, лейкозов и лимфом, болезни Ходжкина, опухолевых заболеваний ЦНС, сарком мягких тканей, костных сарком, доброкачественных и злокачественных мезотелиом, но особенно рака кишечника, рака печени, рака молочной железы, бронхиальных и легочных карцином, меланом, острых и хронических лейкозов. Рост доброкачественных папилломатозных опухолей также может ограничиваться вышеуказанными веществами. Широкая эффективность новых соединений была испытана, например, на самых разнообразных опухолевых клетках человека *in vitro* по методам, описанным выше в параграфе 1. В этой связи были получены типичные значения IC_{50} для со-

единений, соответственно, № 159 и № 312 (n.d.: не определено):

Клеточная линия	Происхождение	Значение IC ₅₀ [мкМ]	
		No. 159	No. 312
A-204	рабдомиосаркома	n.d.	0.02
A549	карцинома легких	0.002	0.04
Caki-1	паренхиматозная карцинома почек	0.002	0.08
Calu-3	карцинома легких	n.d.	0.05
D257	карцинома желудка	0.0006	0.07
Hep G2	карцинома печени	0.0005	0.01
HT-29	карцинома толстой кишки	0.0005	0.02
LNCaP	карцинома предстательной железы	0.002	0.03

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Клеточная линия	Происхождение	Значение IC ₅₀ [мкМ]	
		No. 159	No. 312
LoVo	карцинома толстой кишки	n.d.	0.05
↑ ER-позитивная карцинома молочной железы		0.0003	0.03
U-87 MG	глиобластома, астроцитомы	0.006	n.d.
U-373 MG	глиобластома, астроцитомы	0.002	n.d.
ZI ^{ER} -позитивная карцинома молочной железы		0.002	n.d.
NCI H69	мелкоклеточная карцинома легких	n.d.	0.02
Saos-2	остеосаркома	n.d.	0.03
SK-MEL-2	злокачественная меланома	n.d.	0.09
WERI-Rb-1	ретинобластома	n.d.	0.008
CCRF-CEM	лейкозные Т-клетки	n.d.	0.02
HL-60	промиелоцитарный лейкоз	0.0005	0.05
RPMI 8226	миелома	n.d.	1
KG-1a	острый миелобластический лейкоз	0.0001	n.d.
THP-1	моноцитарный лейкоз	0.0002	0.008

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

Предполагается, что новые соединения обладают независимым профилем активности, что касается эффективности против различных видов опухолей. Таким образом, опухоли, которые резистентны к обычным цитостатическим агентам, могут, например, вполне отвечать на эти вещества. Кроме того, на основании независимых характеристик, сочетания новых соединений с хорошо известными фармацевтическими препаратами, используемых в химиотерапии, являются многообещающими, поскольку их свойства вызывают соответствующую похвалу. Объединение новых структур в единое целое в терапевтической схеме могло бы быть успешным с одним или несколькими веществами, к примеру, из следующих классов: антиметаболиты (например, цитарабин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, метотрексат), алкилирующие агенты (например, бусульфан, кармустин, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, дакарбазин, мелфалан, тиотепа), ДНК-интеркалирующих веществ и ингибиторов топоизомеразы (например, актиномицин D, даунорубицин, доксорубицин, митомин С, митоксантрон, этопозид, тенипозид, топотекан, иринотекан), токсины веретенообразной структуры (например, винкристин, навельбин, таксол, таксотер), гормональные активные агенты (например, тамоксифен, флутамид, форместан, гoserelin) или иные цитостатические агенты с комплексным способом действия (например, L-аспарагиназа, блеомицин, гидроксимочевина). Резистентные опухолевые клетки могут вновь становиться чувствительными, например, благодаря взаимодействию с новыми соединениями по механизму рези-

стентности для обычных цитостатических агентов (например, Р-гликопротеин, MRP, глутатион-S-трансфераза, металлотioneин).

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

3. Иммуносупрессирующая активность

Многие противоопухолевые агенты обладают не только цитотоксическим действием на опухолевые клетки, но также и на систему клеток крови. Это приводит к ослаблению иммунной защиты, которая может, в свою очередь, специфически использоваться для супрессии реакции отторжения, например, после трансплантации органа. Также, по-видимому, возможно использование основных соединений, необязательно в сочетании с другими иммунологическими заболеваниями (например, псориаз или аутоиммунные заболевания). С целью проверить возможность терапевтического использования при заболеваниях этого типа, на свежесыведенных лимфоцитах испытывали активность данного вещества следующим образом:

В качестве источника лимфоцитов служила селезенка Швейцарской мыши. Популяцию лимфоцитов выделяли из суспензии клеток селезенки верхнего градиента фикола и помещали в культуральную среду IMEM-ZO с 0,1% декстрана 70000 и 2% околоплодной сыворотки теленка. Выделенные клетки высевали при плотности, приблизительно, 500000 клеток/лунку/мл в 12-луночный планшет, в каждую лунку пипетировали 1 мл раствора испытуемого вещества удвоенной концентрации и затем инкубировали в инкубаторе для тканевой культуры при 37°C и 5% CO₂. Через 2 дня, 1 мл-овые аликвоты с 5 мкл раствора флуоресцентного красителя пропидиумйодида (8 мг/мл) и 3,3'-дигексилосакарбоцианинйодида (40 мкг/мл), каждого, приливали в лунку и инкубировали в течение 3-х минут при комнат-

ной температуре. Затем, в проточном цитометре измеряли 10000 клеток в каждом образце и определяли процентное количество живых клеток в данной популяции. При помощи дозозависимой кривой вычисляли значения IC_{50} , которые использовали в нижеследующей Таблице для характеристики отдельных веществ:

№.	Значение IC_{50} [мкМ]
1	0.6
14	0.3
39	4
140	0.02
150	0.0002
153	0.00008
159	0.003

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2

№.	Значение IC ₅₀ [мкМ]
178	0.00006
195	0.003
199	0.00004
219	0.02
270	0.05
273	0.0003
275	0.002
306	0.03
312	0.001
325	0.0008
327	0.003

К тому же, независимый класс новых соединений также позволяет сочетаться с известными иммуносупрессивными агентами, такими, как например, циклоспорин А, такролимус, рапамицин, азатиоприн и глюкокортикоиды.

RU 2200734 C2

RU 2200734 C2