



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115447** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

C07D 215/233 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

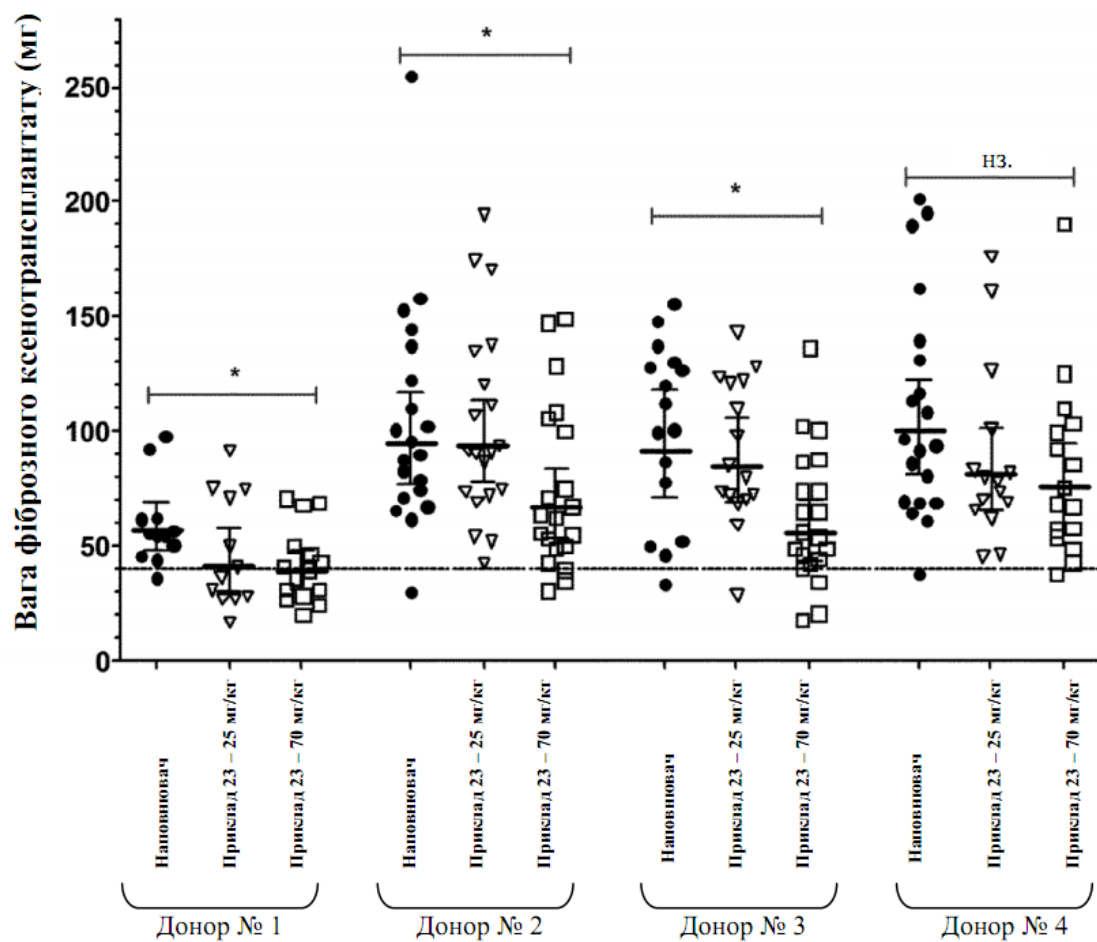
(21) Номер заявки: а 2015 00561	(72) Винахідник(и): Нгуєн Зуй (DE), Кюнцер Герман (померлий) (DE), Фаус Хіменес Ортенсія (DE), Бадер Беньямін (DE), Кьор Зільке (DE), Фріч Мартін (DE)
(22) Дата подання заявки: 24.06.2013	(73) Власник(и): БАЙЄР ФАРМА АКЦІЄНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2017	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12004764.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2008/312232 A1; 18.12.2008 US 7 696 246 B2; 13.04.2010 US 2009/111864 A1; 30.04.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.06.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.05.2015, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2013/063118, 24.06.2013	

(54) N-[4-(ХІНОЛІН-4-ІЛОКСИ)ЦИКЛОГЕКСИЛ(МЕТИЛ)](ГЕТЕРО)АРИЛКАРБОКСАМІДИ ЯК АНТАГОНІСТИ АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА, ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується N-[4-(хінолін-4-ілокси)циклогексил(метил)](гетеро)арилкарбоксамідів, проміжних продуктів і способів їх одержання, їх застосування для лікування і/або попередження захворювань і їх застосування для одержання лікарських засобів, і їх застосування для лікування і/або попередження захворювань, зокрема гіперпроліферативних захворювань.

UA 115447 C2



Р значення * < 0,05 (за Даннетом). На фігурі показані геометричні середні значення з 95 % Кл. нз. = незначний

ФІГ. 1

Винахід відноситься до N-[4-(хінолін-4-ілокси)циклогексил(метил)](гетеро)арилкарбоксамідів, проміжних продуктів і до способів їх одержання, до їх застосування для лікування і/або попередження захворювань і до їх застосування для приготування лікарських засобів і до застосування останніх для лікування і/або попередження захворювань, зокрема гіперпроліферативних захворювань.

У промислово розвинених країнах карцинома передміхурової залози є другою, після раку легенів, головною причиною смерті від раку у чоловіків. У чоловіків віком старше 55 років, 4 % всіх смертей можна віднести до пухлини передміхурової залози, і передбачається, що у чоловіків віком старше 80 років співвідношення виросте до приблизно 70 % смертей. Слід визнати, що коефіцієнт смертності залишається все ще відносно низьким, але він зростає кожного року приблизно на 14 %. Кількість чоловіків, у яких діагностували пухлину передміхурової залози, в останні роки збільшилась на 30 %, що можна віднести не так до збільшуваної кількості нових випадків захворювань, як до факту, що населення в цілому стає старшим, що були покращені методи діагностики покращилися і що були введені систематичні програми масового обстеження (E. J. Small, D. M. Reese, Curr. Opin. Oncol. 2000, 12, 265-272).

На ранніх стадіях ріст пухлини передміхурової залози є андроген-залежним. За умови, що пухлина обмежується локально передміхуровою залозою, її можна видалити шляхом хірургічного втручання або за допомогою променевої терапії, але ці способи пов'язані з відповідними ризиками. У випадках, коли пухлина більше не обмежена локально і вже утворила метастази, пухлину лікують шляхом зменшення надходження андрогену до пухлини. Цього досягають або хірургічним шляхом за допомогою кастрації, або консервативним шляхом за допомогою лікування антиандрогенами (бікалутамід, ципротерону ацетат, флутамід), агоністами ГВЛГ (леупролід, гозерелін, бузерелін, золадекс), антагоністами ГВЛГ (цетрорелікс) або інгібіторами 5 α -редуктази (фінастерид). Тому що при хірургічній кастрації відсутній вплив на синтез надниркового андрогену, то останнім часом часто застосовують комбіноване хірургічне й медикаментозне лікування (S. Leewansangtong, E. D. Crawford, Endocrine-Related Cancer 1998, 5, 325-339). Тим не менше, успіх такого лікування є тільки тимчасовим, тому що як правило, не пізніше, ніж через два роки пухлина поновлює ріст, і тоді у більшості випадків є стійкою до наявних методів лікування хімічною кастрацією (L. J. Denis, K. Griffith, Semin. in Surg. Onc. 2000, 18, 52-74).

Існують різні дані того, що андрогенний рецептор має важливе значення для розвитку й росту пухлини передміхурової залози не тільки на ранніх, гормон-залежних, але також і на більш пізніх, кастраційно-резистентних стадіях.

Андрогенний рецептор належить до родини рецепторів стероїдних гормонів, які діють як ліганд-залежних факторів транскрипції. Цитоплазматичний, не зв'язаний з лігандом андрогенний рецептор, утворює комплекс з шаперонами. Після зв'язування андрогенів з андрогенним рецептором відбувається зміна у їх конформації. Шаперони відокремлюються від комплексу, і зв'язаний з лігандом андрогенний рецептор переміщується в клітинне ядро. Там, після зв'язування так званими андроген-чутливими ДНК елементами і за участі деяких кофакторів, він активує або пригнічує деякі гени-мішені (D. J. Lamb et al. Vitam. Horm. 2001, 62, 199-230).

Дослідження пухлин передміхурової залози показують, що ампліфікація генного локусу андрогенного рецептора була винайдена у 30 % занедбаних пухлин. В інших випадках було винайдено декілька мутацій в гені андрогенного рецептора, які локалізуються в різних доменах молекули андрогенного рецептора, і приводить до змінених властивостей рецептора. Рецептори, що мутували можуть або мати більш високу спорідненість до андрогенів, ставати конститутивно активними, змінювати їх специфічність ліганду, так, що вони активуються іншими стероїдними гормонами, або навіть антиандрогенами, бути активованими через взаємодії з молекулами з інших прискорювальних ріст шляхів сигнальної трансдукції, які змінюють взаємодію з кофакторами, або активувати інші гени-мишені (J. P. Elo, T. Visakorpi, Ann. Med. 2001, 33, 130-41).

Були одержані деякі клінічні дані стосовно взаємозв'язку між рецидивом раку після введення антиандрогенного лікарського засобу й мутаціями андрогенного рецептора.

Мутації андрогенного рецептора спостерігали у 5 з 17 пацієнтів, які перенесли рецидив раку передміхурової залози після ендокринної терапії комбінацією флутаміду і кастрацією, всі з яких мали місенс-мутацію амінокислоти в положенні 877 андрогенного рецептора (Taplin et al., Cancer Res., 59: 2511-2515, 1999). Було встановлено, що відносно цих мутантів в положенні 877, деякі антиандрогенні лікарські засоби, включаючи флутамід, поводити себе як агоністи і стимулювали проліферацію клітин раку передміхурової залози (Veldscholte et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 173: 534-540, 1990).

Haapala et al. (Lab. Invest., 81: 1647-1651, 2001) описали різні мутації андрогенного рецептора, які були ідентифіковані в зразках біопсії від пацієнтів, які перенесли рецидив раку передміхурової залози після ендокринної терапії комбінацією бікалутаміду й хірургічної кастрації. Три з виявлених мутацій були місенс-мутаціями (G166S, W741C, M749I), а дві характеризувались прихованим поліморфізмом. Жодна з досліджуваних пухлин не проявляла ампліфікації андрогенного рецептора.

Haapala et al. роблять висновок, що виділяють різні типи змін андрогенного рецептора в пухлинах передміхурової залози під час різних типів гормональної терапії.

Nara et al. (Cancer Research, 63: 149-153, 2003) продемонстрували, що бікалутамід, який є найбільш часто застосовуваним антиандрогеном, діє як агоніст і для W741C, і для W741L мутантів андрогенного рецептора. W741C і W741L мутації зачіпають один і той самий кодон 741 у лігандзв'язувальному домені андрогенного рецептора. В одному випадку кодон 741, TGG (триптофан), мутує в TGT (цистеїн). В іншому випадку він мутує в TTG (лейцин). В межах всього тільки 6-13 тижнів після *in vitro* впливу бікалутаміду, клітини LNCaP-FGC, ріст яких був первинно пригнічений, починають застосовувати бікалутамід як агоніст андрогенного рецептора для виживання внаслідок мутації кодону 741.

Додаткове підтвердження, що W741C мутація змушує бікалутамід діяти як агоніст, було надано за допомогою даних з моделі ксенотрансплантату (Yoshida et al., Cancer Research, 65: 9611-9616, 2005).

Georget et al. (Molecular Endocrinology, 20(4): 724-734, 2006) доказують, що E709Y мутація викликає перетворення бікалутаміду на частковий агоніст.

Дослідження з нестероїдними антиандрогенами показали, що вони мають переваги у порівнянні зі стероїдними сполуками і внаслідок цього їм надається перевага. Таким чином, за допомогою нестероїдних сполук може бути досягнута більш селективна дія, з меншими побічними ефектами. На відміну від стероїдних антиандрогенів відомим нестероїдним лікарським засобам бікалутамід і флутамід не вистачає, наприклад, прогестагенної активності, і до того ж застосування приводить до підвищення рівня тестостерону в сироватці крові, який клінічно може привести до зберігання потенції (P. Reid, P. Kantoff, W. Oh, Investigational New Drugs 1999, 17, 271-284).

Незважаючи на інтенсивні дослідження протягом останніх 50 років дотепер не існує ефективного лікування саме цих пізніх стадій раку передміхурової залози. 5-річна виживаність цих пацієнтів складає нижче 15 %.

Внаслідок цього все ще існує велика потреба в нових антиандрогенах, придатних для лікування і/або попередження гіперпроліферативних захворювань, зокрема залежних від андрогенного рецептора гіперпроліферативних захворювань, і які мають переваги у порівнянні з традиційними антиандрогенами, такими як

- покращена активність,
- покращений профіль селективності для лікування гіперпроліферативних захворювань,
- покращений профіль побічних ефектів (наприклад, менше небажаних побічних ефектів, знижена токсичність),
- покращені фізико-хімічні властивості (наприклад, розчинність у воді),
- покращені фармакокінетичні властивості (які наприклад, приводять до зниження необхідної дози), або
- спрощений або більш економічний спосіб одержання.

Ідентифікація антиандрогенів, що переважно інгібують не тільки форму дикого типу андрогенного рецептора (Swiss-Prot Acc. No. P10275, Entry Version 159, Sequence Version 2), а також і деякі форми андрогенного рецептора, які мутували і/або клітинний ріст клітин, які надекспресують андрогенний рецептор, ймовірно були б дуже придатними для лікування пухлин передміхурової залози, навіть на пізніх стадіях.

Внаслідок цього існує потреба в додаткових сполуках, що діють як антагоністи андрогенного рецептора (антиандрогени) і які придатні для лікування раку передміхурової залози, зокрема (кастраційно-резистентного) раку передміхурової залози.

Дотепер N-[4-(хінолін-4-ілокси)циклогексил](гетеро)арилкарбоксаміди або N-[4-(хінолін-4-ілокси)циклогексилметил](гетеро)арилкарбоксаміди не були описані в рівні техніки.

Сполуки, найбільш близькоспоріднені структурно, суттєво відрізняються від структур згідно з винаходом, тим, що або замість циклогексильного кільця вони мають іншу кільцеву систему (таку як ароматична або гетероароматична), і/або тим, що замість ароматичної групи, розташованої на карбонільній групі аміду, вони мають неароматичне кільце, що несе оксо-групу на одному з його кільцевих атомів і/або тим, що хінолін є частково гідрогенізованим, а також несе оксо-групу. Ці сполуки, на відміну від сполук згідно з винаходом, є інгібіторами кіназ,

цитокіну MIF або рецепторів, спряжених з G-білком, таких як рецептор 5-HT_{2c}.

Таким чином, у WO 2006/116713 A1 описані заміщені амідні похідні як інгібітори протеїнкінази для попередження і лікування захворювань, опосередкованих ФРГ (фактор росту гепатоцитів), включаючи рак, і в WO 2009/140549 A1 описані комбінації інгібіторів VEGFR й інгібіторів фактора росту гепатоцитів (с-Met) для лікування раку, які мають, на карбонільній групі аміду, замість (гетеро)ароматичного кільця, додаткове 3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразольне кільце і крім того, заміщені метокси-групою на хіноліні в положенні 7.

В WO 2006/117552 A1 і WO 2005/117570 A1 описані хіноліни й хіноксазоліни як інгібіторів кінази, що мають ароматичне кільце замість циклогексильного кільця і, крім того, показують на хіноліновому кільці зразок заміщення, який повністю відрізняється від сполук згідно з винаходом, зокрема складним замісником в положенні 7, наприклад, 4-аміно-4-циклопентилоксихарбонілбут-1-ілокси групою.

Незважаючи на те, що загальна формула в пункті 11 заявки WO 2010/039248 A1 тільки забезпечує ненасичені кільця між хіноліном і амідним зв'язком, описані 3 сполуки з циклогексильним кільцем, тим не менше всі з яких мають інше заміщене 3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразольне кільце замість обов'язкового (гетеро)ароматичного на карбонільній групі аміду в сполуках згідно з винаходом. Застосування відноситься до способів лікування раку, зокрема щонайменше одним інгібітором HGF-Met і щонайменше одним інгібітором EGFR.

У WO 2007/146824 A2 пропонують хіноліни як інгібітори тирозинкіназ для лікування гіперпроліферативних захворювань. Із загального числа прибл. 100 прикладів, всі з яких мають (гетеро)ароматичне замість циклогексильного кільця, тільки деякі представляють собою амідну структуру з відкритим ланцюгом, в якому, тим не менше, кільце, присутнє на карбонільній групі не є моноциклічним ароматичним або ароматичним і в останньому випадку несе оксо-групу.

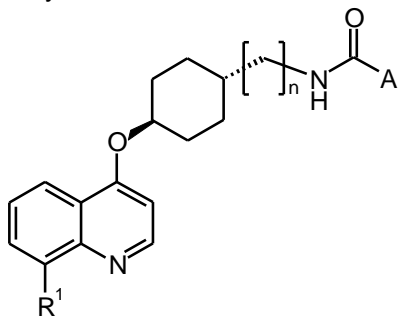
У WO 2012/009649 A1 описані інгібітори MIF для лікування MIF-асоційованих захворювань, які відрізняються структурно навіть ще більше від сполук згідно з винаходом, тому що хінолін є частково гідрогенізованим і несе 2-оксо-групу і 3-ціаногрупу, циклогексильне кільце є заміщеним гетероциклами, такими як азетидин, піперидин або піролідин і кисневий місток між хіноліном і наступним кільцем відсутній або виникає азотний місток.

Несподівано було винайдено, що N-[4-(хінолін-4-ілокси)циклогексил](гетеро)арилкарбоксаміди або N-[4-(хінолін-4-ілокси)циклогексилметил](гетеро)арилкарбоксаміди загальної формули (I) мають антагоністичну дію відносно андрогенного рецептора.

Задача, що вирішується відповідно до даного винаходу, полягає у створенні сполук з антагоністичною дією відносно андрогенного рецептора для лікування гіперпроліферативних захворювань.

Згідно з винаходом задача вирішується за допомогою N-[4-(хінолін-4-ілокси)циклогексил(метил)](гетеро)арилкарбоксамідів загальної формули (I).

Тому даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I)



(I), в якій

R¹ означає H, ціано, фтор, хлор або бром;

A означає феніл або 5-членний гетероарил, при цьому цей феніл або цей 5-членний гетероарил за вибором заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними незалежно один від іншого з:

галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл-, галогеналкіл-, циклоалкіл-, гетероцикліл-, гідрокси, алкокси-, фторалкокси-, циклоалкілокси-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклоалкіламіно-, алкілциклоалкіламіно-, дициклоалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, циклоалкілкарбоніламіно-, алкілсульфаніл-, циклоалкілсульфаніл-, алкілсульфоніл-, циклоалкілсульфоніл-, аміносульфоніл-, алкіламіносульфоніл-, циклоалкіламіносульфоніл-; алкоксикарбоніл-;

n=0, 1 або 2;

або одну з їх солей, з їх сольватів або з сольватів їх солей.

Сполуки згідно з винаходом представляють собою сполуки формули (I) і їх солі, сольвати і сольвати солей, сполуки зазначених нижче формул, що охоплюються формулою (I) і їх солі, сольвати і сольвати солей і сполуки, зазначені нижче як практичні приклади, що охоплюються формулою (I), і їх солі, сольвати і сольвати солей, що забезпечують зазначені нижче сполуки, що охоплюються формулою (I), вже не є солями, сольватами і сольватами солей.

В контексті даного винаходу, фізіологічно прийнятні солі сполук згідно з винаходом є переважними у вигляді "солей". Тим не менше, також охоплені солі, які самі не є придатними для фармацевтичного застосування, але можуть бути застосовані, наприклад, для виділення або очищення сполук згідно з винаходом.

Фізіологічно прийнятні солі сполук згідно з винаходом охоплюють кислотно-адитивні солі мінеральних кислот, карбонових кислот і сульфонових кислот, наприклад, солі соляної кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфоновної кислоти, етансульфоновної кислоти, толуолсульфоновної кислоти, бензолсульфоновної кислоти, нафталендисульфоновної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, пропіонової кислоти, молочної кислоти, винної кислоти, яблучної кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти і бензойної кислоти.

Фізіологічно прийнятні солі сполук згідно з винаходом також містять солі звичайних основ, такі як, наприклад і переважно, солі лужних металів (наприклад, солі натрію й калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію й магнію) і солі амонію, одержані з аміаку або органічних амінів з 1-16 атомами вуглецю, наприклад і переважно етиламін, диетиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін, моноетаноламін, диетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін і N-метилпіперидин.

В контексті винаходу поняття "сольвати" означає ті форми сполук згідно з винаходом, які в твердому або рідкому стані утворюють комплекс шляхом координації з молекулами розчинника. Гідрати представляють собою особливу форму сольватів, в якій координація відбувається з водою.

Сполуки згідно з винаходом можуть існувати в різних стереоізомерних формах залежно від їх структури, тобто у формі конфігураційних ізомерів або за вибором також у вигляді конформаційних ізомерів (енантіомери і/або діастереомери, включаючи такі у випадку атропоізомерів). Внаслідок цього даний винахід містить енантіомери і діастереомери і їх відповідні суміші. Стереоізомерно однорідні складові можуть бути виділені відомим чином з зазначених сумішей енантіомерів і/або діастереомерів; для цього переважно застосовують хроматографічні способи, зокрема ВЕРХ на ахіральній або хіральной фазі.

Якщо сполуки згідно з винаходом можуть зустрічатися в таутомерних формах, то даний винахід містить всі таутомерні форми.

Даний винахід також містить всі придатні ізотопні варіанти сполук згідно з винаходом. Ізотопний варіант сполуки згідно з винаходом у даному випадку слід розуміти як сполуку, в якій щонайменше один атом у сполуці згідно з винаходом замінюється на інший атом того ж самого атомного числа, але з атомною масою, яка відрізняється від атомної маси, що звичайно або в основному зустрічаються в природі. Прикладами ізотопів, які можуть бути вбудовані у сполуку згідно з винаходом, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, сірки, фтору, хлору, бромі і йоду, такі як ^2H (дейтерій), ^3H (тритій), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I і ^{131}I . Конкретні ізотопні варіанти сполуки згідно з винаходом, такі як зокрема ті, в які вбудовані один або декілька радіоактивних ізотопів, можуть бути придатними, наприклад, для дослідження механізму дії або розподілу діючої речовини в організмі; оскільки вони можуть бути порівняно легко одержані й виявлені, то для цього зокрема є придатними сполуки, мічені за допомогою ^3H - або ^{14}C -ізотопів. Крім того, вбудовування ізотопів, наприклад, дейтерію, може привести до деяких терапевтичних переваг в результаті більш високої метаболічної стабільності сполуки, як наприклад збільшення періоду напіврозпаду в організмі або зниження потреби ефективної дози; тому зазначені модифікації сполук згідно з винаходом за вибором також можуть представляти собою переважний варіант здійснення даного винаходу. Ізотопні варіанти сполук згідно з винаходом можуть бути одержані за допомогою звичайних способів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, таким чином, наприклад, описаними нижче способами і технічними умовами, наведеними в практичних прикладах, застосовуючи відповідні ізотопні модифікації відповідних реагентів і/або вихідних сполук.

До того ж даний винахід також містить проліки сполук згідно з винаходом. Поняття "проліки" містить сполуки, які самі по собі можуть бути біологічно активними або неактивними, але під час їх знаходження в організмі перетворюються на сполуки згідно з винаходом (наприклад, метаболічно або гідролітично).

Даний винахід до того ж відноситься до всіх можливих кристалічних або поліморфних форм сполук згідно з винаходом, при цьому поліморфи можуть бути присутніми або у вигляді окремих поліморфів, або у вигляді сумішей декількох окремих поліморфів у всіх інтервалах концентрації.

В контексті даного винаходу, замісники, якщо не зазначене інше, мають наступне значення:

5 "Галоген" означає фтор, хлор, бром і йод, переважно фтор, хлор і бром, зокрема переважно фтор і хлор.

Поняття "5-членний гетероарил" означає ароматичний, моноциклічний залишок з 5 кільцевими атомами і до 3, переважно до 2 гетероатомами з рядів S, O і N, наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, тієніл, фурил, піроліл, тiazоліл, імідазоліл, переважно ізоксазоліл і піразоліл, зокрема переважно ізоксазоліл.

10 "Алк" і "алкіл" в алкокси-, алкіламіно-, алкілциклоалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, алкілсульфаніл-, алкілсульфоніл-, алкіламіноссульфоніл-, алкоксикарбоніл- означає лінійний або розгалужений алкільний залишок як правило, з 1, 2, 3, 4, 5 або 6, переважно 1, 2 або 3, зокрема переважно 1 або 2 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, пентил і гексил.

Поняття "алкіл" означає лінійний або розгалужений алкільний залишок з конкретно зазначеною кількістю атомів вуглецю. Наприклад, поняття C₁-C₃ містить один, два або три атоми вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл. Якщо кількість атомів вуглецю конкретно не зазначена, то поняття "алкіл" означає лінійний або розгалужений алкільний залишок з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 (= C₁-C₆-алкіл-) атомами вуглецю. Переважними є алкільні групи з 1, 2 або 3 атомами вуглецю (= C₁-C₃-алкіл), і зокрема переважним є метил.

20 "Галогеналкіл-" означає частково або повністю галогенований алкіл-. В випадку багаторазово галогенованого галогеналкілу-, атоми галогену можуть бути однаковими або різними. Переважними атомами галогену є фтор або хлор, зокрема фтор. Переважним галогеналкілом є трифторметил-.

25 "Циклоалкіл" означає циклоалкільну групу з, як правило, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 (= C₃-C₈-циклоалкіл), зокрема 3, 4, 5 або 6 (= C₃-C₆-циклоалкіл) атомами вуглецю, наприклад циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. "Циклоалкіл" переважно означає C₃-C₆-циклоалкіл. Поняття "C₃-C₆-циклоалкіл" означає циклоалкільну групу з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю.

Поняття "гетероцикліл" означає моно- або полициклічний, переважно моно- або бициклічний, неароматичний гетероциклічний залишок з як правило, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10, переважно 4, 5, 6, 7 або 8 кільцевими атомами і до 3, переважно до 2 гетероатомами і/або гетерогрупами з рядів N, O, S, SO, SO₂, переважно гетерогрупами з рядів N, O, S. Гетероциклільні залишки можуть бути насиченими або частково ненасиченими, переважно вони є насиченими. Наприклад, можна відмітити: азетидиніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, пергідроазепініл.

35 "Алкокси-" означає, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси. Перевага надається "C₁-C₃-алкокси-", зокрема переважним є метокси-.

Поняття "C₁-C₃-алкокси" означає метокси-, етокси- або пропокси-.

Поняття "фторалкокси-" відноситься до алкокси залишку як визначено вище, в якому один або декілька атомів водню були замінені на один або декілька атомів фтору, і перевага надається "C₁-C₃-фторалкокси-". Поняття "C₁-C₃-фторалкокси-" означає розгалужений або лінійний фторалкокси залишок з 1, 2 або 3 атомами вуглецю. Наприклад, поняття "C₁-C₃-фторалкокси" означає трифторметокси-, дифторметокси-, тетрафторетокси-, пентафторетокси-, переважно трифторметокси-.

Поняття "циклоалкілокси-" відноситься до циклоалкільного залишка як визначено вище, в якому атом водню був замінений на атом кисню. Наприклад, поняття означає циклопропілокси-, циклобутилокси-, циклопентилокси-, циклогексилокси- і циклогептилокси-, і перевага надається C₃-C₆-циклоалкілокси-. Поняття "C₃-C₆-циклоалкілокси-" означає циклоалкілокси залишок з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, і перевага надається циклопропілокси-.

50 "Алкіламіно-" означає алкіламіно залишок з лінійним або розгалуженим алкільним замісником, переважно означає C₁-C₃-алкіламіно-. Поняття "C₁-C₃-алкіламіно-" означає наприклад, моноалкіламіно залишок з 1, 2 або 3 атомами вуглецю. Наприклад, слід зазначити: метиламіно-, етиламіно-, пропіламіно-, ізопропіламіно-.

Поняття "діалкіламіно-" означає алкіламіно залишок з двома (вибраними незалежно один від іншого) лінійними або розгалуженими алкільними замісниками, переважно означає (C₁-C₃)-діалкіламіно-. Поняття "(C₁-C₃)-діалкіламіно-" означає, наприклад, діалкіламіно залишок з у кожному випадку 1, 2 або 3 атомами вуглецю на алкільний замісник. Наприклад, слід зазначити:

диметиламіно-, диетиламіно-, етилметиламіно-, метилпропіламіно-, ізопропілпропіламіно-.

"Циклоалкіламіно-" означає циклоалкіламіно залишок з циклоалкільним замісником, як визначено вище, переважно означає C_3 - C_6 -циклоалкіламіно-. Поняття " C_3 - C_6 -циклоалкіламіно-" означає наприклад, моноциклоалкіламіно залишок з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю. Наприклад, слід зазначити: циклопропіламіно-, циклобутиламіно-, циклопентиламіно- і циклогексиламіно-, і перевага надається циклопропіламіно-.

Поняття "алкілциклоалкіламіно-" означає аміно залишок з двома замісниками, вибраними незалежно один від іншого, алкіл- і циклоалкільний замісник, переважно означає C_1 - C_3 -алкіл- C_3 - C_6 -циклоалкіламіно-. Поняття: " C_1 - C_3 -алкіл- C_3 - C_6 -циклоалкіламіно-" означає наприклад, аміно залишок з алкільним замісником з 1, 2 або 3 атомами вуглецю і циклоалкільний залишок з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю. Наприклад поняття "алкілциклоалкіламіно-" означає: бутилциклогексиламіно-, пропілциклогексиламіно-, етилциклогексиламіно-, пропілциклопропіламіно-, етилциклопропіламіно-, метилциклопропіламіно-.

Поняття "дициклоалкіламіно-" означає циклоалкіламіно залишок з двома (вибраними незалежно один від іншого) циклоалкільними замісниками, переважно (C_3 - C_6)-дициклоалкіламіно-. Поняття "(C_3 - C_6)-дициклоалкіламіно-" означає, наприклад, дициклоалкіламіно залишок з у кожному випадку 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю на циклоалкільний замісник. Наприклад, слід зазначити: дициклопропіламіно-, дициклогексиламіно-, циклопропілциклогексиламіно-.

Поняття "алкілкарбоніламіно-" означає лінійний або розгалужений алкілкарбоніламіно залишок з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 (" C_1 - C_6 -алкілкарбоніламіно-"), переважно 1, 2 або 3 атомами вуглецю (" C_1 - C_3 -алкілкарбоніламіно-"). Необмежувальні приклади містять метилкарбоніламіно, етилкарбоніламіно, н-пропілкарбоніламіно, ізопропілкарбоніламіно, н-бутилкарбоніламіно, трет-бутилкарбоніламіно, н-пентилкарбоніламіно і н-гексилкарбоніламіно.

Поняття "циклоалкілкарбоніламіно-" означає циклоалкілкарбоніламіно залишок, який має, наприклад 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю в циклоалкільній групі (= C_3 - C_6 -циклоалкілкарбоніламіно-). Необмежувальні приклади містять циклопропілкарбоніламіно-, циклобутилкарбоніламіно-, циклопентилкарбоніламіно- і циклогексилкарбоніламіно-.

"Алкілсульфаніл-" означає алкілсульфанільний залишок з лінійним або розгалуженим алкільним замісником, переважно означає C_1 - C_3 -алкілсульфаніл-. Поняття " C_1 - C_3 -алкілсульфаніл-" означає, наприклад, алкілсульфанільний залишок з 1, 2 або 3 атомами вуглецю. Наприклад, слід зазначити: метилсульфаніл-, етилсульфаніл-, н-пропілсульфаніл-, ізопропілсульфаніл-.

Поняття "циклоалкілсульфаніл-" означає циклоалкілсульфанільний залишок з циклоалкільним замісником, переважно означає C_3 - C_6 -циклоалкілсульфаніл-. Поняття " C_3 - C_6 -циклоалкілсульфаніл-" означає наприклад, циклоалкілсульфанільний залишок з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю. Наприклад, слід зазначити: циклопропілсульфаніл-, циклобутилсульфаніл-, циклопентилсульфаніл-, циклогексилсульфаніл-.

"Алкілсульфоніл-" означає алкілсульфонільний залишок з лінійним або розгалуженим алкільним замісником, переважно означає C_1 - C_3 -алкілсульфоніл-. Поняття " C_1 - C_3 -алкілсульфоніл-" означає, наприклад, алкілсульфонільний залишок з 1, 2 або 3 атомами вуглецю. Наприклад, слід зазначити: метилсульфоніл-, етилсульфоніл-, н-пропілсульфоніл-, ізопропілсульфоніл-.

Поняття "циклоалкілсульфоніл-" означає циклоалкілсульфонільний залишок з циклоалкільним замісником, переважно означає C_3 - C_6 -циклоалкілсульфоніл-. Поняття " C_3 - C_6 -циклоалкілсульфоніл-" означає, наприклад, циклоалкілсульфонільний залишок з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю. Наприклад, слід зазначити: циклопропілсульфоніл-, циклобутилсульфоніл-, циклопентилсульфоніл-, циклогексилсульфоніл-.

"Алкіламіносульфоніл-" означає алкіламіносульфонільний залишок з одним або двома (вибраними незалежно один від іншого) лінійними або розгалуженими алкільними замісниками, наприклад, означає " C_1 - C_6 -алкіламіносульфоніл-". Поняття " C_1 - C_6 -алкіламіносульфоніл-" означає моноалкіламіносульфонільний залишок з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю або означає діалкіламіносульфонільний залишок з у кожному випадку 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю на алкільний замісник, наприклад, означає метиламіносульфоніл-, етиламіносульфоніл-, н-пропіламіносульфоніл-, ізопропіламіносульфоніл-, трет-бутиламіносульфоніл-, н-пентиламіносульфоніл-, н-гексиламіносульфоніл-, диметиламіносульфоніл-, диетиламіносульфоніл-, етилметиламіносульфоніл-, метил-н-пропіламіносульфоніл-, ізопропіл-н-пропіламіносульфоніл-, трет-бутилметиламіносульфоніл-, етил-н-пентиламіносульфоніл- і н-гексилметиламіносульфоніл-. "Алкіламіносульфоніл-" переважно означає " C_1 - C_3 -алкіламіносульфоніл-". Поняття " C_1 - C_3 -алкіламіносульфоніл-"

означає наприклад, моноалкіламіносульфонільний залишок з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або означає діалкіламіносульфонільний залишок з у кожному випадку 1, 2 або 3 атомами вуглецю на алкільний замісник.

Поняття "циклоалкіламіносульфоніл-" означає циклоалкіламіносульфонільний залишок з одним або двома (вибраними незалежно один від іншого) циклоалкільними замісниками, наприклад, означає C_3 - C_6 -циклоалкіламіносульфоніл- або C_5 - C_6 -циклоалкіламіносульфоніл-.
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60

Следует зазначити циклопропіламіносульфоніл-, циклобутиламіносульфоніл-, циклопентиламіносульфоніл-, циклогексиламіносульфоніл-. C_3 - C_6 -циклоалкіламіносульфоніл- означає, наприклад, моноциклоалкіламіносульфонільний залишок з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю або означає дициклоалкіламіносульфонільний залишок з у кожному випадку 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю на циклоалкільний замісник.

"Алкоксикарбоніл" означає лінійний або розгалужений алкоксикарбонільний залишок з від 1 до 6 (C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл-), переважно від 1 до 4 (C_1 - C_4 - алкоксикарбоніл-) і зокрема переважно від 1 до 3 атомами вуглецю (C_1 - C_3 -алкоксикарбоніл-). Переважні приклади містять метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, n-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій

R^1 означає Н, ціано, фтор або бром;

А означає феніл або 5-членний гетероарил, причому цей феніл або цей 5-членний гетероарил за вибором заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з однієї іншої форми:

галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, галогеналкіл-;

$n=0$ або 1;

або одну з їх солей, з їх сольватів або з сольватів їх солей.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій

R^1 означає Н, ціано, фтор або бром;

А означає феніл, ізоксазоліл або піразоліл, причому цей феніл, ізоксазоліл або піразоліл за вибором заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з однієї іншої форми:

фтор, хлор, ціано, метил, трифторметил;

$n=0$ або 1;

або одну з їх солей, з їх сольватів або з сольватів їх солей.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 означає Н, ціано, фтор, хлор або бром.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 означає Н, ціано, фтор або бром.

В переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 означає Н або ціано.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 означає фтор або ціано.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 означає фтор.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 означає Н.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 означає ціано.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій А означає феніл або 5-членний гетероарил, причому цей феніл або цей 5-членний гетероарил за вибором заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з однієї іншої форми:

фтор, хлор, ціано, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трифторметил.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій А означає феніл, причому цей феніл за вибором заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з однієї іншої форми фтор, хлор, ціано, метил, трифторметил.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій А означає ізоксазоліл, причому даний ізоксазоліл за вибором заміщений метильною групою.

В особливо переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій А означає метилізоксазоліл, переважно 5-метилізоксазоліл.

В переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій А означає феніл, причому цей феніл за вибором заміщений замісником фтор-.

В особливо переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули

(I), в якій А означає фторфеніл, переважно означає 3-фторфеніл.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій $n=0$, 1 або 2, переважно $n=0$ або 1.

Визначення залишків, зазначених докладно у відповідних комбінаціях або переважні комбінації залишків також заміщені будь-якими іншими визначеннями залишків інших комбінацій незалежно від відповідних комбінацій зазначених залишків.

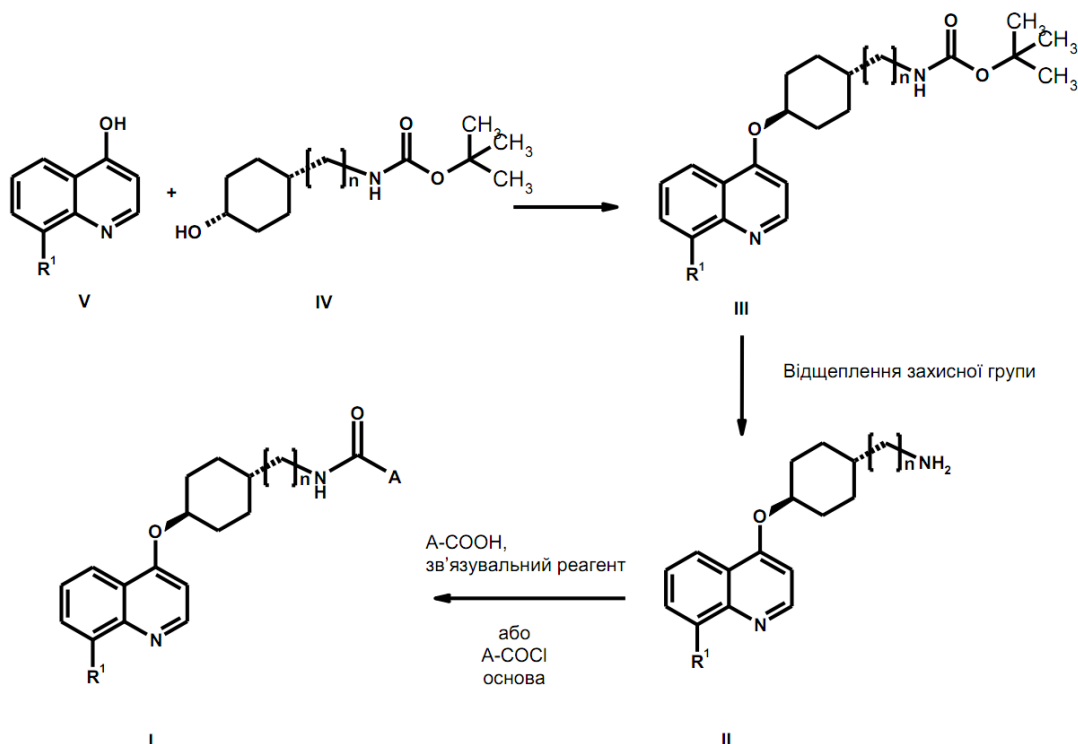
Найбільш переважними комбінаціями двох або декількох зазначених вище діапазонів.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), вибраних з:

- 10 N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-4-фторбензамід,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-5-метилізоксазол-3-карбоксамід,
N-[транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил]-3,4-дифторбензамід,
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід,
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-ізоксазол-5-карбоксамід,
15 N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)ізоксазол-3-карбоксамід,
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід,
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-1Н-піразол-3-карбоксамід,
N-{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}метил}-3,4-дифторбензамід,
N-{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}метил}-3-фторбензамід,
20 N-{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}метил}-5-метилізоксазол-3-карбоксамід,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензамід,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,4-дифторбензамід,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-метилбензамід,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-ціанобензамід,
25 N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-(трифторметил)бензамід,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензамід,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-хлор-4-фторбензамід,
N-{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}-3-фторбензамід,
N-({транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід,
30 N-({транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)ізоксазол-3-карбоксамід,
N-{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}метил}-4-ціанобензамід,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензамід,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,4-дифторбензамід,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензамід,
35 N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-5-метилізоксазол-3-карбоксамід,
3-хлор-N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензамід,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-метилбензамід,
4-хлор-N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензамід,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,5-дифторбензамід,
40 N-({транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)ізоксазол-3-карбоксамід,
N-({транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід.

Синтез сполук згідно з винаходом:

Одержання сполук згідно з винаходом може бути представлено наступною схемою синтезу:



Винахід відноситься до способу одержання сполук згідно з винаходом загальної формули (I), причому сполуки згідно з винаходом загальної формули (I) утворюються за допомогою реакції аміних елементарних ланок загальної формули (II) з хлорангідридом кислоти A-COCl в присутності основи або з карбоною кислотою A-COOH в присутності придатного зв'язувального реагенту і основи. Одержані сполуки згідно з винаходом формули (I) за вибором перетворюють з відповідними (i) розчинниками і/або (ii) основами або кислотами до одержання їх сольватів, солей і/або сольватів солей, причому R¹, A і n мають значення, описане у зв'язку зі сполуками згідно з винаходом загальної формули (I).

Придатними органічними основами для реакції аміну загальної формули (II) з хлорангідридом кислоти A-COCl є, наприклад, триетиламін (US2003/232854), піридин (WO2008/40934) або N-етил-N,N-диізопропіламін (WO2009/23655). У зв'язку зі способом згідно з винаходом, переважно триетиламін застосовують як органічну основу для реакції аміну загальної формули (II) з хлорангідридом карбонової кислоти A-COCl.

Реакція аміну загальної формули (II) з хлорангідридом карбонової кислоти A-COCl в присутності органічної основи відбувається в апротонних полярних розчинниках, таких як, наприклад, ацетонітрил (WO2008/64432), N,N-диметилформамід (WO2006/117570) або апротонних неполярних розчинниках, таких як, наприклад, дихлорметан (US2003/232854). У зв'язку зі способом згідно з винаходом, N,N-диметилформамід (ДМФ) і піридин переважно застосовують як розчинники для реакції аміну загальної формули (II) з хлорангідридом карбонової кислоти загальної формули A-COCl.

Придатні зв'язувальні реагенти для реакції аміну загальної формули (II) з карбоною кислотою A-COOH представляють собою, наприклад, O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат, також називають як HATU (WO 2005/115972, WO 2006/52722), дициклогексилкарбодіімід (J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 9327 і на інш. сс.) або комбінація з 1H-бензотриазол-1-олу й 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодіімід гідрохлориду (US2007/185148). У зв'язку зі способом згідно з винаходом, HATU переважно застосовують як зв'язувальний реагент.

Придатними органічними основами для реакції аміну загальної формули (II) з карбоною кислотою A-COOH є, наприклад, 4-(диметиламіно)піридин (J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 9327 і на інш. сс.), диізопропілетиламін (WO 2005/115972, WO 2006/527522) або триетиламін (US 2007/185148). У зв'язку зі способом згідно з винаходом, диізопропілетиламін переважно застосовують як органічну основу для реакції аміну загальної формули (II) з карбоною кислотою A-COOH.

Придатними розчинниками для даної реакції є, наприклад, апротонні полярні (наприклад, N,N-диметилформамід, див., наприклад, WO 2005/115972, WO 2006/527522) або апротонні неполярні розчинники (наприклад, дихлорметан [US 2007/185148] або тетрагідрофуран [J. Am.

Chem. Soc. 1992, 114, 9327 і на інш. cc.]. У зв'язку зі способом згідно з винаходом, тетрагідрофуран (ТГФ) і N,N-диметилформамід (ДМФ) переважно застосовують для реакції аміну загальної формули (II) з карбоною кислотою A-COOH.

Реакція аміних елементарних ланок загальної формули (II) з карбоною кислотою A-COOH або хлорангідридом кислоти A-COCl відбувається при температурах між 15°C і 30°C, переважно при кімнатній температурі (20°C). Охолодження реакційної суміші є за вибором необхідним при додаванні реагентів в реакцію сполук загальної формули (II) з хлорангідридом кислоти A-COCl.

Реакція аміних елементарних ланок загальної формули (II) з хлорангідридом кислоти A-COCl або карбоною кислотою A-COOH відбувається протягом періоду часу між 9 і 72 годинами, переважно між 12 і 30 годинами.

Тим не менше, для зв'язування амідного зв'язку також придатними є інші способи, такі як конденсація між аміном і кислотою із застосуванням ангідриду пропанфосфонові кислоти (ТЗР) як зв'язувального реагенту відповідно до даних у Org. Lett. 2011, 5048-5051.

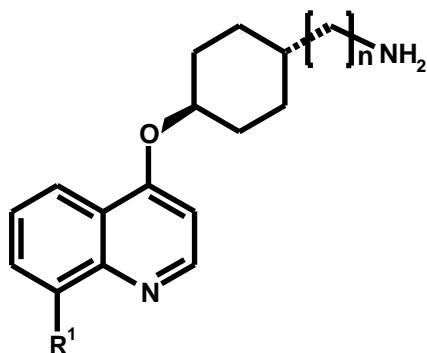
За допомогою такої методики продукт часто одержують у твердому вигляді після водного осадження, так що для подальшого очищення необхідна рекристалізація.

Аміні елементарні ланки загальної формули (II) одержують з відщеплення трет-бутилкарбаматної захисної групи, також відомої як Вос захисна група, елементарних ланок загальної формули (III). Для відщеплення Вос захисної групи спеціаліст в даній галузі техніки знайомий з наступними способами, наприклад:

- застосовуючи трифтороцтову кислоту з дихлорметаном як розчинник (US 2006/293341)
- застосовуючи суміш з хлористого водню і оцтової кислоти (WO2005/30732)
- застосовуючи розчин хлористого водню в 1,4-диоксані з дихлорметаном (WO2008/40934) або ацетоном (WO2007/91694) як розчинник і в суміші розчинників з етанолу і хлороформу (WO2004/67516).

Переважно для відщеплення трет-бутилкарбаматної групи застосовують трифтороцтову кислоту.

Даний винахід також відноситься до аміних елементарних ланок загальної формули (II)



II

в якій R¹ і n мають значення, описане у зв'язку зі сполуками згідно з винаходом загальної формули (I).

N-Вос захищені аміно(метил)циклогексанол елементарні ланки загальної формули (IV) є комерційно доступними як у вигляді цис/транс суміші, так і у вигляді чистого транс-ізомера (ABCR, Betapharm).

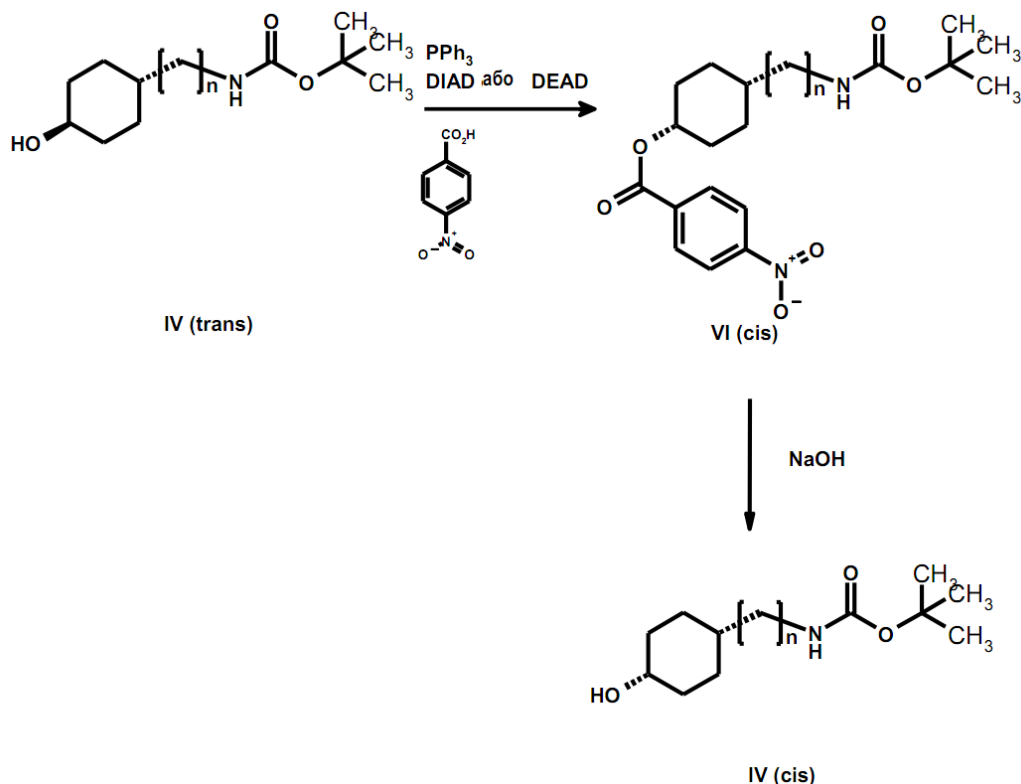
Для одержання елементарних ланок загальної формули (III), застосовували наступний спосіб, виходячи з цис-ізомерів спиртових елементарних ланок загальної формули (IV) і комерційно доступних похідних 4-гідроксихіноліну (Aldrich, Activate) загальної формули (V):

застосовуючи діізопропілазодикарбоксилат, також називають як DIAD, з трифенілфосфіном в тетрагідрофурані (EP1712235) або в толуолі як альтернативного розчинника (EP1550657) при кімнатній температурі. Замість діізопропілазодикарбоксилату також можна застосовувати диетилазодикарбоксилат (DEAD).

Застосовуючи даний спосіб, стереохімія на карбінольному центрі елементарних ланок загальної формули (IV) інвертується в реакції (Mitsunobu, O. Synthesis, 1981, 1-28)

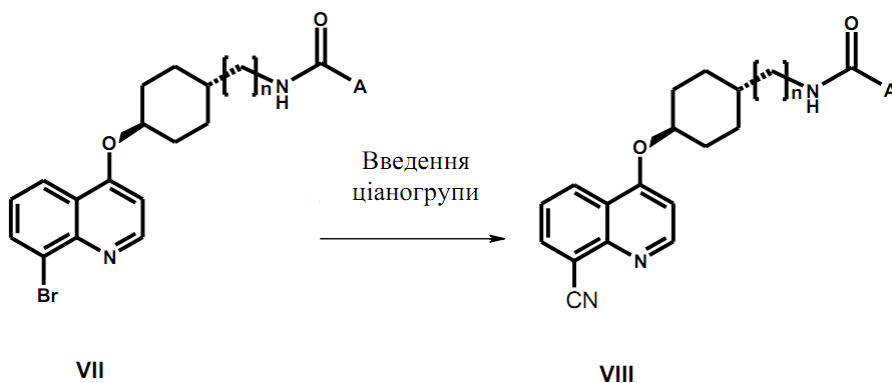
Цис елементарні ланки загальної формули (IV) можуть бути одержані інверсією карбінольного центру за допомогою так званої реакції Мітсунобу (Mitsunobu, O. Synthesis, 1981,

1-28).



Альтернативно, цис-елементарна ланка аміноциклогексанол ($n=0$) може бути також одержана наступним способом, описаним в літературному джерелі: Tet. Lett. 1998, 39. 2059-2062.

Наведений нижче альтернативний спосіб синтезу може бути застосований для одержання сполук згідно з винаходом загальної формули (I), які мають ціано замісник на хіноліні C8 (сполуки загальної формули (VIII)). Виходячи з похідних бром-заміснених на хіноліні C8 загальної формули (VII), ціаногрупа може бути вставлена за допомогою бром/ціано реакції обміну (J. Org. Chem. 2005, 70, 1508-1510).



Сполуки згідно з винаходом проявляють непередбачуваний, цінний фармакологічний і фармакокінетичний спектр дії. Внаслідок цього вони є придатними для застосування як лікарських засобів для лікування і/або попередження захворювань у людей і тварин.

Поняття "лікування" в контексті даного винаходу містить профілактику.

Фармацевтичну ефективність сполук згідно з винаходом можна пояснити їх дією як антагоністів андрогенного рецептора.

До того ж даний винахід відноситься до застосування сполук згідно з винаходом для лікування і/або попередження захворювань, переважно гіперпроліферативних захворювань, зокрема переважно залежних від андрогенного рецептора гіперпроліферативних захворювань.

Гіперпроліферативні захворювання, які можна лікувати за допомогою застосування сполук згідно з винаходом, зокрема містять групу ракових і пухлинних захворювань. В контексті даного винаходу зокрема вони містять наступні захворювання, але не обмежуються ними: карциноми

молочної залози і пухлини молочної залози (злоякісні новоутворення молочної залози, включаючи протокові й долькові форми, також *in situ*), пухлини дихальних шляхів (дрібноклітинна і недрібноклітинна карцинома, бронхіальні карциноми), пухлини головного мозку (наприклад, стовбура мозку і гіпоталамусу, астроцитому, епендимому, гліобластома, гліоми, медулобластома, менінгіоми і нейро-ектодермальні й шишкоподібні пухлини), пухлини органів травлення (карциноми стравоходу, шлунку, жовчного міхура, тонкої кишки, товстої кишки, прямої кишки, анального отвору), пухлини печінки (включаючи гепатоцелюлярну карциному, холангіокарциному і змішану гепатоцелюлярну і холангіокарциному), пухлини голови і шиї (карциноми гортані, глотки, носоглотки, ротоглотки, губи і порожнини рота, внутрішньоротові меланоми), пухлини шкіри (базаліоми, карциноми шиповидних клітин, сквамозні епітеліальні карциноми, саркома Капоші, злоякісні меланоми, немеланомний рак шкіри, рак шкіри з клітин Меркеля і пухлини тучних клітин), пухлини опорної й сполучної тканини (включаючи саркоми м'яких тканин, остеосаркоми, злоякісні фіброзні гістіоцитомі, хондросаркоми, фібросаркоми, гемангіосаркоми, лейоміосаркоми, ліпосаркоми, лімфосаркоми й рабдіоміосаркоми), пухлини очей (включаючи внутрішньоочну меланому і ретинобластома), пухлини ендокринних і екзокринних заліз (наприклад, щитоподібної залози і парашитоподібної залози, підшлункової залози і слинної залози, аденокарциноми), пухлини сечовивідних шляхів (пухлини сечового міхура, статевого члену, нирок, ниркової миски і сечоводу) і пухлини репродуктивних органів (карциноми ендометрію, яєчників, піхви, вульви і матки у жінок, і карциноми передміхурової залози і яєчок у мужчин). Вони також містять проліферативні захворювання крові, лімфатичної системи і спинного мозку, в солідній формі й у вигляді клітин крові, що циркулює, такі як лейкемії, лімфоми і мієлопроліферативні захворювання, наприклад, гостра лімфобластна, хронічна лімфоцитарна, хронічна мієлогенна і волосатоклітинна лейкемія, і лімфоми, пов'язані за СНІДом, лімфоми Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, шкірні Т-клітинні лімфоми, лімфоми Беркіта і лімфоми в центральній нервовій системі.

Ці добре досліджені у людей захворювання можуть також зустрічатися зі схожою етіологією й у інших ссавців, при цьому їх також можна лікувати за допомогою сполук відповідно до даного винаходу.

Лікування наведених вище ракових захворювань із застосуванням сполук згідно з винаходом містить як лікування солідних пухлин, так і лікування їх форм, що метастазують або циркулюють.

В контексті даного винаходу поняття "лікування" або "лікувати" застосовують стандартно і означає догляд і тактику ведення пацієнта з метою боротьби із захворюванням, зниження, послаблення або полегшення захворювання або порушення і покращення якості життя, яке погіршується внаслідок зазначеного захворювання, такого як, наприклад, ракове захворювання.

Переважно, сполуки згідно з винаходом є придатними для лікування і/або попередження залежних від андрогенного рецептора гіперпроліферативних захворювань.

Поняття "гіперпроліферативне захворювання, залежне від андрогенного рецептора", в контексті даного винаходу, зокрема означає андроген-залежний рак передміхурової залози, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози, доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) і доброякісні гіперпроліферативні захворювання ендометрію (наприклад, ендометріоз) і міометрію (наприклад, міоми матки, лейоміоми матки).

Переважно, сполуки згідно з винаходом можуть бути застосовані для лікування і/або попередження гіперпроліферативних захворювань міометрію, зокрема для лікування і/або попередження міом матки і/або лейоміом матки. В WO2011029782 показано, що антагоністи андрогенного рецептора в принципі є придатними для лікування і/або попередження гіперпроліферативних захворювань міометрію.

Переважно сполуки згідно з винаходом можуть бути застосовані для лікування і/або попередження раку передміхурової залози, зокрема переважно андроген-залежного раку передміхурової залози, кастраційно-резистентного раку передміхурової залози і доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЖ).

Зокрема переважно сполуки згідно з винаходом можуть бути застосовані для лікування і/або попередження кастраційно-резистентного раку передміхурової залози.

Даний винахід до того ж відноситься до застосування сполук згідно з винаходом для лікування і/або попередження захворювань у жінок, які супроводжуються підвищеним рівнем андрогенів, зокрема СПКЯ (синдром полікістозних яєчників) і гірсутизму, переважно для лікування і/або попередження СПКЯ.

Описані різні синдроми у жінок, які викликані підвищеною швидкістю синтезу і підвищеною наявністю андрогенів. Етіологія підвищеного синтезу андрогенів і дії, як правило, є невідомими; пухлина виявляється фактором, що ініціює тільки в деяких випадках [D Raschoń, Диференційна

діагностика гіперандрогенізму у жінок з синдромом полікістозних яєчників, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(4): 205-209]. Викликані симптоми можуть зустрічатися незалежно один від іншого, або сумісно, але в сукупності всі вони мають підвищений рівень андрогенів в крові жінок, що також є важливим діагностичним маркером [Амстердам Консенсус 3-го Симпозіуму при підтримці робочої групи ESHRE/ASRM (Європейського Товариства репродукції і ембріології людини і Американського Товариства репродуктивної медицини), з аспектів жіночого здоров'я синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), *Hum Reprod.*, 2012, 27(1): 14-24]. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) характеризується множиною незрілих фолікулів із затримкою розвитку в яєчнику жінки, які за рахунок підвищеної стимуляції ЛГ збільшили вивільнення андрогенів [S. Yarak et al., Гіперандрогенізм і шкіра: синдром полікістозних яєчників і периферійна інсулінорезистентність. *An. Bras. Dermatol.* [онлайн] 2005, 80(4): 395-410]. Підвищений рівень андрогенів в крові жінок, зумовлений СПКЯ, але також може мати й інші причини, є причиною для розвитку гірсутизму, тобто росту волосся за чоловічим типом, наприклад, видимий ріст рослинності на обличчі, а також ріст волосся на грудях або на спині. Крім того, з причини підвищеного рівня андрогенів, у багатьох жінок проявляється резистентність до інсуліну, а потім і розвиток діабету [Амстердам, Консенсус 3-го Симпозіуму при підтримці робочої групи ESHRE/ASRM (Європейського Товариства репродукції і ембріології людини і Американського Товариства репродуктивної медицини), з аспектів жіночого здоров'я синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), *Hum Reprod*, 2012, 27(1): 14-24].

Чистий антиандроген флутамід з успіхом застосовують для лікування різних симптомів надлишку андрогенів у жінок. Лікування флутамідом приводить до зниження росту волосся за чоловічим типом у жінок з гірсутизмом [Il Mūderris et al., порівняння двох доз флутаміду (250 мг/д і 500 мг/д) при лікуванні гірсутизму, *Fertil Steril.*, 1997, 68(4): 644-7]. Існуюча практика лікування СПКЯ являє собою комбінацію антиандрогенів з лікарським засобом проти діабету [Амстердам, Консенсус 3-го Симпозіуму при підтримці робочої групи ESHRE/ASRM (Європейського Товариства репродукції і ембріології людини і Американського Товариства репродуктивної медицини), з аспектів жіночого здоров'я синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), *Hum Reprod*, 2012, 27(1): 14-24]. Антиандроген флутамід, тим не менше, можна також застосовувати тільки один для лікування СПКЯ і діабету, який часто його супроводжує [A Gambineri et al., Дія флутаміду й метформіну, які вводять окремо або в комбінації при дієті жінок з ожирінням з синдромом полікістозного яєчника, *Clin Endocrinol*, 2004, 60: 241-249]; очевидно тільки один антиандроген також призводить до покращеного поглинання глюкози в клітинах при стимуляції інсуліном [A Corbould Хронічне лікування тестостероном викликає селективну резистентність до інсуліну в підшкірних жирових клітинах жінок, *J Endocrinol*, 2007, 192: 585-594]. На даний момент не існує дійсно придатного селективного антиандрогену для тривалого лікування жінок. Флутамід може привести до гострої печінкової недостатності, особливо у жінок [J Brahm et al., Гострий і блискавичний гепатит, індукований флутамідом: звіт про дослідження серії випадків і огляд літературних джерел, *Ann Hepatol*, 2011, 10 (1): 93-8]. Бікалутамід практично не застосовують у жінок репродуктивного віку. З причини свого тривалого і змінюваного фармакокінетичного періоду напіврозпаду до 10 днів, анти андрогенна дія не може бути скасована достатньо швидко для надійного запобігання ураження плоду чоловічої статі, якщо жінка несподівано завагітніла [ID Cockshott et al., Фармакокінетики казодексу у пацієнтів з раком передміхурової залози після єдиної і під час багаторазового прийому дози, *Eur Urol*, 1990, 18 Suppl 3: 10-17; HM Scott et al., Стероїдогенез в ембріональних сім'яниках і його сприйнятливості до порушення екзогенними сполуками, *Endocr Rev*, 2009, 30(7): 883-925]. З метою виключення пороків розвитку плоду, антиандрогени часто комбінують з пероральним контрацептивом. Для комбінації з гестагеном в пероральному контрацептиві антиандроген не повинний впливати на розпад гестагенів. Альтернативно, антиандрогенні гестагени застосовують для лікування СПКЯ і гірсутизму; тому що в цьому випадку обидва ефекти одержують від однієї молекули, то анти андрогенна дія не може бути дозована оптимально.

Тому для достовірного і ефективного лікування захворювань у жінок, які можуть бути викликані надлишком андрогенів, наприклад, за допомогою СПКЯ, наприклад, гірсутизму й діабетів, не існує сумісного, селективного антиандрогену з фармакокінетичним періодом напіврозпаду менше ніж три, переважно менше ніж два дні, який протидіє дії гестагенів тільки в незначному ступені, і переважно не протидіє взагалі.

Окрім цього даний винахід відноситься до застосування сполук згідно з винаходом для лікування і/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

До того ж даний винахід відноситься до сполук згідно з винаходом для застосування як лікарських засобів.

Даний винахід до того ж відноситься до застосування сполук згідно з винаходом для

виготовлення лікарського засобу для лікування і/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Даний винахід до того ж відноситься до сполук згідно з винаходом, які застосовують для лікування і/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

5 Даний винахід до того ж відноситься до застосування сполук згідно з винаходом в способі лікування і/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування і/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань, застосовуючи ефективну кількість щонайменше однієї зі сполук згідно з винаходом.

10 Сполуки згідно з винаходом можна застосовувати окремо або при необхідності в комбінації з одним або декількома іншими фармакологічно ефективними речовинами, за умови, що ця комбінація не приводить до небажаних і несприятливих побічних ефектів.

До того ж даний винахід внаслідок цього відноситься до лікарських засобів, що містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом і одну або декілька інших діючих речовин, зокрема для лікування і/або попередження зазначених вище захворювань.

15 Наприклад, сполуки даного винаходу можна комбінувати з відомими антигіперпроліферативними, цитостатичними або цитотоксичними речовинами для лікування ракових захворювань. Крім того, сполуки згідно з винаходом можна також застосовувати в комбінації з променевою терапією і/або хірургічним втручанням.

20 Як приклади можна зазначити наведені нижче, придатні для комбінації діючі речовини:

131I-chTNT, арабелікс, абіратерон, акларубіцин, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретіноїн, альтретамін, аміноглутетимід, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, арглабин, триоксид миш'яку, аспарагіназа, азациитидин, базиліксимаб, BAY 80-6946, BAY 1000394, рефаметиніб (BAY 86-9766, RDEA 119), белотекан, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бісантрен, блеоміцин, бортезоміб, бусерелін, бусульфат, кабазитаксел, кальцію фолінат, кальцію левофолінат, капецитабін, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкін, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клодренова кислота, клофарабін, кризантаспаз, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, дарбепоедин альфа, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін дифтитокс, денозумаб, деслорелін, диброспідій хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, екулізумаб, едреколомаб, еліптиній ацетат, елтромбопаг, ендостатин, еноцитабін, епірубіцин, епітіостанол, епоетин альфа, епоетин бета, ептаплатин, ерибулін, ерлотиніб, естрадіол, естрамустин, етопозид, еверолимус, ексеместан, фадрозол, філгратим, флударабін, флуороурацил, флутамід, форетиніб, форместан, фотемустин, фульвестрант, нітрат галію, ганірелікс, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб, глутоксим, гозерелін, гістаміну дигідрохлорид, гістрелін, гідроксикарбамід, насіння I-125, ібандронова кислота, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміквімод, імпротульфат, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гама, іпілімумаб, іринотекан, іксабепілон, ланреотид, лапатиніб, леналідомід, леногратим, лентинан, летрозол, лейпрорелін, левамизол, лізурид, лобоплатин, ломустин, лонідамін, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, метиламінолевулінат, метилтестостерон, міфамуртид, мілтефозин, міриплатин, мітобронітол, мітогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, недаплатин, неларабін, нілотиніб, нілутамід, німотузумаб, німустин, нітракрин, офатумумаб, омепразол, опрелвекін, оксаліплатин, p53 генна терапія, паклітаксел, паліфермін, паладій-103 насіння, памідренова кислота, панітумумаб, пазопаніб, пегаспаргаза, ПЕГ-епоетин бета (метокси ПЕГ-епоетин бета), пегфілгратим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфосфамід, піцибанил, пірарубіцин, плериксафор, плікаміцин, поліглузам, поліестрадіол фосфат, полісахарид-К, порфімер натрію, пралатрексед, преднімустин, прокарбазин, квінаголід, радій-223 хлорид, ралоксифен, ралтитрексед, ранібізумаб, ранімустин, разоксан, регорафеніб, ризедронова кислота, ритуксимаб, ромідепсин, роміпlostим, саракатиніб, сипулейцел-Т, сизофіран, собузоксан, натрію гліцидидазол, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, талапорфин, тамібаротен, тамоксифен, тазонермін, тецелейкин, тегафур, тегафур + гімерацил + отерацил, темопорфин, темозоломід, темсиролімус, теніпозид, тестостерон, тетрфосмін, талідомід, тіотепа, тимальфазин, тіогуанін, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трабектедин, трастузумаб, треосульфат, третиноїн, трилостан, трипторелін, трофосфамід, триптофан, убенімекс, вальрубіцин, вандетаніб, вапреодит, вемурафеніб, вінбластин, вінкрестин, віндезин, вінфлуїн, винорелбін, вориностат, ворозол, ітрії-90 скляні мікрокулькі, циностатин, циностатин стимуламер, золедренова кислота, зорубіцин.

60 Даний винахід переважно відноситься до лікарських засобів, що містять щонайменше одну

сполуку згідно з винаходом і одну або декілька наступних діючих речовин, зокрема для лікування і/або попередження проліферативних захворювань, залежних від андрогенного рецептора:

- агоністи ГВЛГ (гормон, що вивільняє лютеїнізуючий гормон),
- 5 антагоністи ГВЛГ (гормон, що вивільняє лютеїнізуючий гормон),
- інгібітори C(17,20)-ліази,
- інгібітори 5-альфа-редуктази типу I,
- інгібітори 5-альфа-редуктази типу II,
- інгібітори змішаної 5-альфа-редуктази типу I/II,
- 10 радіофармацевтичні препарати, що випромінюють альфа-випромінювання для лікування метастазів в кістки, наприклад, радій-223 хлорид,
- цитостатики,
- інгібітори VEGF (фактор росту ендотелію судин)-кінази,
- антигестагени,
- 15 антиестрогени,
- антитіла ФРЕ,
- естрогени, або
- інші антагоністи андрогенного рецептора.

20 До того ж даний винахід відноситься до лікарських засобів згідно з винаходом, які застосовують для лікування і/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Сполуки згідно з винаходом можуть мати системну і/або місцеву дію. Для цієї мети вони можуть бути введені прийнятним способом, таким як, наприклад, перорально, парентерально, 25 пульмонально, назально, сублінгвально, лінгвально, трансбуккально, ректально, дермально, крізьшкірно, кон'юнктивально, або у вухо або у вигляді імпланту або стенту.

Для цих способів введення сполуки згідно з винаходом можуть бути введені у вигляді прийнятних форм застосування.

Для перорального введення придатними є форми застосування, які діють відповідно до відомого рівня техніки і доставляють сполуки згідно з винаходом швидко і/або модифіковано, і 30 які містять сполуки відповідно до винаходу в кристалічній і/або аморфізованій і/або розчиненій формі, наприклад, таблетки (непокриті або покриті оболонкою таблетки, наприклад, зі стійкими до шлункового соку або що забезпечують уповільнене розчинення, або нерозчинними покриттями, які контролюють вивільнення сполук відповідно до винаходу), таблетки, які швидко розпадаються в ротовій порожнині, або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, 35 тверді або м'які желатинові капсули), драже, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне введення може здійснюватися з виключенням стадії абсорбції (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньосерцево, інтраспінально або інтралюмбально) або з включенням стадії абсорбції (наприклад, внутрішньом'язово, підшкірно, 40 внутрішньошкірно, підшкірно або внутрішньочеревно). Формами застосування, придатними для парентерального введення, зокрема, є склади для ін'єкцій та інфузій у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Форми, придатні для інших путей введення представляють собою, наприклад, фармацевтичні форми для інгаляції (наприклад, порошкові інгалятори, небулайзери), назальні 45 краплі, назальні розчини і спреї; таблетки плівки/пластинки або капсули для лінгвального, під'язикового або трансбуккального введення, супозиторії, препарати для очей або вуха, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, суміші для збовтування), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластири), молочко, пасти, пілки, присипки, імпланти або стенти.

50 Сполуки згідно з винаходом можуть бути переведені в зазначені вище форми застосування. Це може відбуватися відомим по собі способом за допомогою змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними допоміжними наповнювачами. Ці наповнювачі містять носії (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори і диспергатори або змочувальні агенти (наприклад, 55 додецилсульфат натрію, поліоксисорбітанолеат), зв'язувальні речовини (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні й природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза) і речовини, що покращують смак і/або запах.

60 Даний винахід до того ж відноситься до лікарських засобів, які містять щонайменше одну

сполуку згідно з винаходом, як правило сумісно з одним або декількома інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними наповнювачами, і до їх застосування для зазначених вище цілей.

Наведені нижче практичні приклади пояснюють винахід. Винахід не обмежений прикладами.

5 Процентні відношення в наступних тестах і прикладах, якщо не зазначене інше, наведені за вагою; частини зазначені за вагою. Співвідношення розчинників, співвідношення розведення і концентрації, наведені для рідини/рідких розчинів, кожний раз представлені в перерахунку на об'єм.

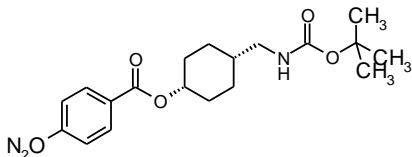
Приклади

10 Скорочення

DMCO	диметилсульфоксид
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат
DIAD	диізопропілазодикарбоксилат
DEAD	диетилазодикарбоксилат
HPLC	високого тиску (високоєфективна) рідинна хроматографія
МГц	мегагерц
МС	мас-спектроскопія
m/z	відношення маси до заряду (МС)
ЯМР	спектроскопія ядерного магнітного резонансу
част. на млн.	частин на мільйон
ВУ	час утримування
ТЗР	циклоангідрид пропанфосфонової кислоти

Одержання елементарних ланок:

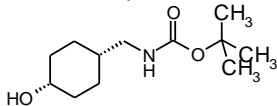
15 Елементарна ланка А1: цис-4-[(трет-бутоксикарбоніл)амінометил]циклогексил-4-нітробензоат



Трет-бутил [(транс-4-гідроксикіклогексил)метил]карбамат (5.0 г, 21.15 ммоль), 4-нітробензойну кислоту (5.3 г, 31.72 ммоль) і трифенілфосфін (8.32 г, 31.72 ммоль) поміщали в тетрагідрофуран (290 мл). Після додавання диетилазодикарбоксилату (13.81 г, 31.72 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Додавали воду, й екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази після цього промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію. Після видалення сушильного агента і залишків розчинника, з наступною хроматографією залишку, одержували цільовий продукт з виходом 60 % (4.81 г).

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част. на млн.] 1.20-1.65 (m, 16H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.35 (d, 2H)

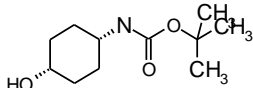
Елементарна ланка А2: трет-бутил N-[(цис-4-гідроксикіклогексил)метил]карбамат



30 цис-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)амінометил]циклогексил-4-нітробензоат (4.81 г, 12.7 ммоль) розчиняли в метанолі (345 мл) і додавали гідроксид натрію (10.17 г, 254.2 ммоль). Через 20 годин при кімнатній температурі, метанол видаляли під вакуумом. Залишок ресуспендували у воді і екстрагували етилацетатом. Після висушування органічної фази над сульфатом натрію, і видалення сушильного реагенту і залишків розчинника під вакуумом, одержували продукт з виходом 88 % (2.57 г), і застосовували без очищення в наступній реакції.

35 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [част. на млн.] 1.18-1.38 (m, 14H), 1.40-1.60 (m, 2H), 2.74 (t, 2H) 3.66 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 6.74 (t, 1H)

Елементарна ланка А3: трет-бутил-N-(цис-4-гідроксикіклогексил)карбамат



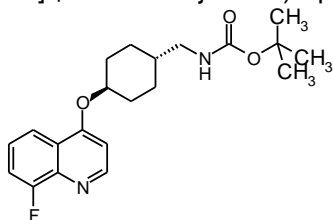
Цю елементарну ланку одержували відповідно до даних з літературного джерела: Tet. Lett.

1998, 39, 2059-2062.

Елементарна ланка
іл)окси]циклогексил}метил)карбамат

B1

трет-бутил-N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-



5 8-Фторхінолін-4-ол (948 мг, 5.81 ммоль), трифенілфосфін (1.52 г, 5.81 ммоль) і DIAD (1.17 г, 5.81 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (140 мл). Після додавання трет-бутил-N-[(цис-4-гідроксициклогексил)метил]карбамату (1.11 г, 4.84 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили з водою, екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію. Після видалення залишків розчинника і хроматографічної очистки залишку, одержували продукт з виходом 42 % (960 мг).

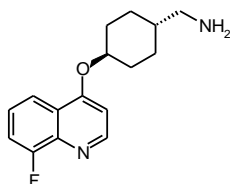
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [част. на млн.] 1.05-1.19 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 4.52-4.69 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.39-7.61 (m, 2H), 7.83-7.93 (m, 1H), 8.69 (d, 1H)

15 Наступні елементарні ланки в таблиці 1 одержували подібним чином.

Таблиця 1

Елементарна ланка	Структура	Дані аналізу	Вихід
B2	<p>трет-бутил -N-{{[транс-4-(4-хіноліл-окси)циклогексил]метил}карбамат</p>	МС ESI+: m/z 357	34 %
B3	<p>трет-бутил-N-{{[транс-4-[(8-бром-хінолін-4-іл)окси]циклогексил]-карбамат</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.36 (s, 11H), 1.47-1.63 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 4.57-4.70 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 8.01-8.16 (m, 2H), 8.75 (d, 1H)	58 %
B4	<p>трет-бутил-N-{{[транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил]карбамат</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.30-1.55 (m, 11H), 1.47-1.63 (m, 2H), 1.64-1.84 (m, 2H), 2.10-2.35 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 1H), 4.35-4.60 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H)	48 %

Елементарна ланка C1 транс-{4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метиламін



трет-Бутил-N-((транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)карбамат (950 мг, 2.54 ммоль) розчиняли в дихлорметані (7.0 мл) і при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (2.0 мл, 25.4 ммоль). Через одну годину при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували випарюванням і після цього сумісно випарювали з толуолом. Залишок ресуспендували в аміачному розчині метанолу (7 N) і знову концентрували випарюванням до сухості. Після хроматографії, одержували цільовий продукт з виходом 68 % (470 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част. на млн.] 1.02-1.14 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 4.56-4.66 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.69 (d, 1H)

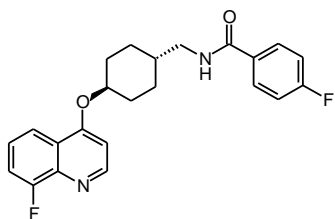
Наступні елементарні ланки в таблиці 2 одержували подібним чином.

Таблиця 2

Елементарна ланка	Структура	Дані аналізу	Вихід
C2	<p>транс-[4-(хінолілокси)циклогексил]-метиламін</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.17-1.29 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 4.63-4.71 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.72 (d, 1H)	27 %
C3	<p>транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексиламін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.26 (s, 2H), 1.42-1.63 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.60-2.76 (m, 1H), 4.52-4.72 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 8.00-8.17 (m, 2H), 8.76 (d, 1H)	78 %
C4	<p>транс-4-(4-хінолілокси)циклогексиламін</p>	Продукт застосовували в наступній стадії без додаткового очищення	79 %
C5	<p>[транс-{4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил]амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.08 -2.05 (ser m, 11H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.62 (d, 2H), 4.40-4.55 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.86 (d, 1H)	45 %

Приклад 1:

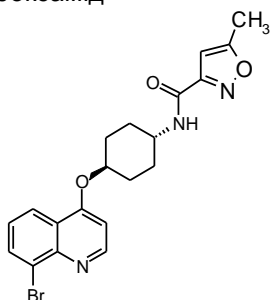
N-((транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-4-фторбензамід



{транс-4-[(8-Фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метиламін (1.82 г, 6.63 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (415 мл). Після додавання НАТУ (2.78 г, 7.30 ммоль), діізопропілетиламіну (1.30 мл, 7.30 ммоль) і 4-фторбензойної кислоти (1.02 г, 7.30 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після хроматографії, одержували цільовий продукт з виходом 71 % (1.96 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [част. на млн.] 1.19-1.29 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 4.57-4.76 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.42-7.59 (m, 2H), 7.86-7.97 (m, 3H), 8.50 (t, 1H), 8.72 (d, 1H)

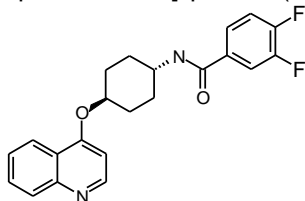
Приклад 2: N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-5-метилізоксазол-3-карбоксамід



транс-4-[(8-Бромхінолін-4-іл)окси]циклогексиламін (321 мг, 1.0 ммоль), і 5-метилізоксазол-3-карбонова кислота (153 мг, 1.2 ммоль) поміщали в піридин (4.0 мл) і додавали циклоангідрид пропанфосфонові кислоти (637 мг, 2.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду до утворення осаду. Через наступні 10 хвилин осад відфільтровували відсмоктуванням і промивали водою. Після висушування одержували цільову сполуку з виходом 92 % (400 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ [част. на млн.] 1.50-1.62 (m, 2H), 1.78-1.95 (m, 2H), 2.23-2.45 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 4.08-4.25 (br m, 1H), 4.50-4.68 (br m, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.86 (d, 1H)

Приклад 3: N-[транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил]-3,4-дифторбензамід

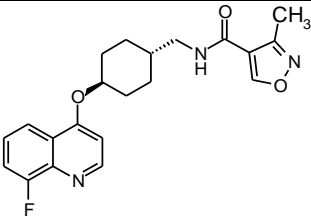
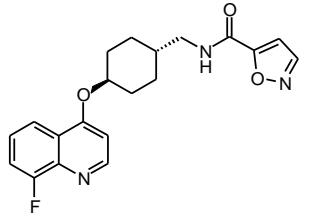
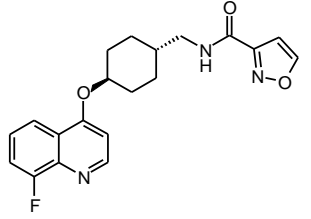
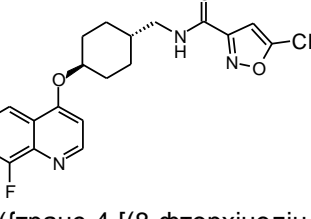
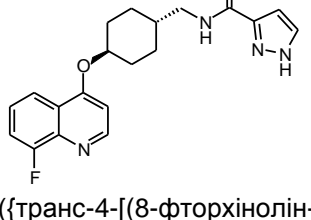


транс-4-(4-Хінолілокси)циклогексиламін (400 мг, 1.65 ммоль) поміщали в піридин (12 мл) і додавали каталітичні кількості триетиламіну. При 0°C додавали 3,4-дифторбензоїл хлорид (291 мг, 1.65 ммоль). Після цього реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду і осад відфільтровували відсмоктуванням. Після висушування одержували цільовий продукт з виходом 96 % (610 мг).

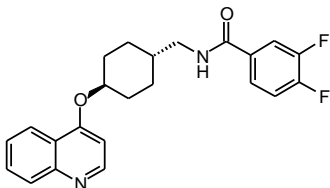
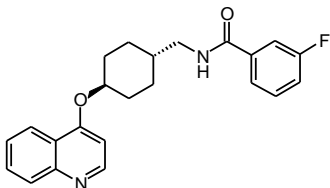
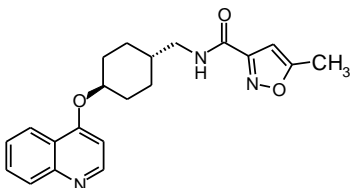
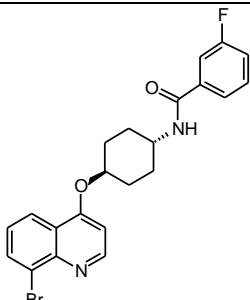
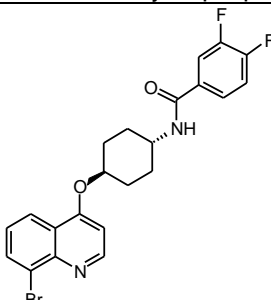
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [част. на млн.] 1.48-1.70 (m, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.60-4.72 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.65-7.78 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.67 (d, 1H)

Наведені нижче сполуки згідно з винаходом в таблиці 3 одержували подібним чином.

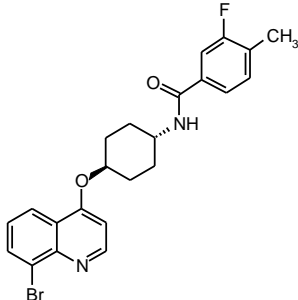
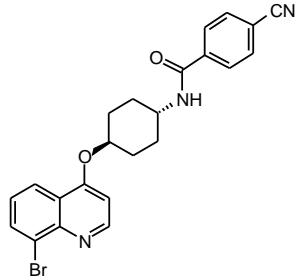
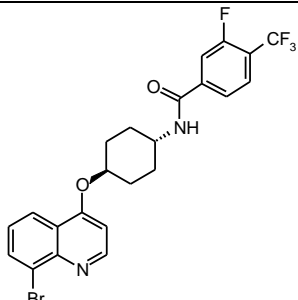
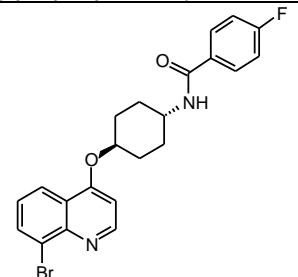
Таблиця 3

Приклад	Структура	Дані аналізу	Вихід
4	 <p>N-((транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил)метил)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.13-1.27 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 3H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 4.73-4.85 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.21 (s, 1H)	17 % (реакція з НАТУ, карбонова кислота) в ДМФ
5	 <p>N-((транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил)метил)-ізоксазол-5-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.15-1.28 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.96 (t, 1H)	11 % (реакція з НАТУ, карбонова кислота) в ДМФ
6	 <p>N-((транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил)метил)ізоксазол-3-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.09-1.27 (m, 2H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.81 (t, 1H), 9.04 (d, 1H)	46 % (реакція з НАТУ, карбонова кислота) в ТГФ
7	 <p>N-((транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил)метил)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.09-1.26 (m, 2H), 1.38-1.69 (m, 3H), 1.74-1.88 (m, 2H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 4.68-4.81 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.49-7.70 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.78 (d, 1H)	56 % (реакція з НАТУ, карбонова кислота) в ДМФ
8	 <p>N-((транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил)метил)-1H-піразол-3-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.13-1.28 (m, 2H), 1.45-1.69 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 4.77-4.87 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.85 (d, 1H)	14 % (реакція з НАТУ, карбонова кислота) в ДМФ

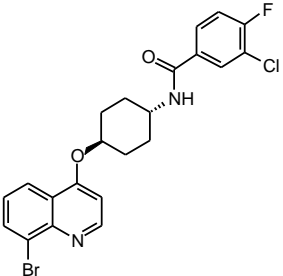
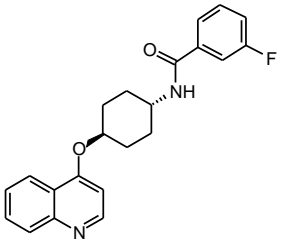
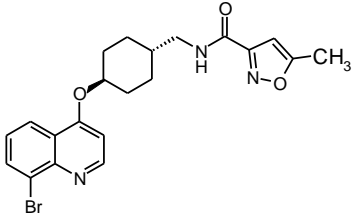
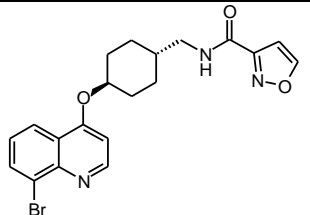
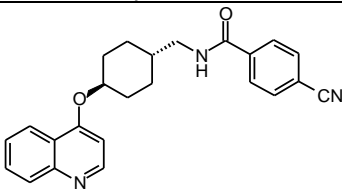
Таблиця 3

Приклад	Структура	Дані аналізу	Вихід
9	 <p>N-{[транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил]метил}-3,4-дифторбензамід</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.15-1.26 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.09 (dd, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.65 (d, 1H)	57 % (реакція з НАТУ, карбонова кислота) в ТГФ
10	 <p>N-{[транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил]метил}-3-фторбензамід</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.19-1.29 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 4.61-4.69 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.69 (d, 1H)	52 % (реакція з НАТУ, карбонова кислота) в ТГФ
11	 <p>N-{[транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил]метил}-5-метилізоксазол-3-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.09-1.25 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)	47 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в ДМФ)
12	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.50-1.70 (m, 4H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.16-2.29 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 1H), 4.63-4.76 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.29-7.54 (m, 3H), 7.59-7.71 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.78 (d, 1H)	98 % (реакція з НАТУ, карбонова кислота) в ТГФ
13	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,4-дифторбензамід</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.48-1.65 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 4H), 4.05-4.18 (br m, 1H), 4.52-4.62 (br m, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.90 (d, 1H)	87 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в піридині)

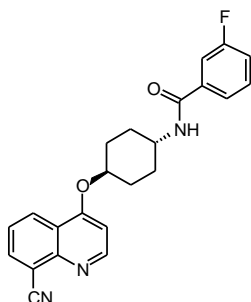
Таблиця 3

Приклад	Структура	Дані аналізу	Вихід
14	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-метилбензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.40-1.58 (m, 2H), 1.75-1.91 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 4.05-4.20 (br m, 1H), 4.48-4.62 (br m, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.20-7.50 (ser m, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.88 (d, 1H)	87 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в піридині)
15	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-ціанобензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.45-1.60 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 2H), 2.20-2.42 (m, 4H), 4.06-4.22 (br m, 1H), 4.48-4.65 (br m, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.88 (d, 1H)	85 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в піридині)
16	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-(трифторметил)бензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ [част. на млн.] 1.50-1.72 (m, 4H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 2H), 3.80-3.97 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.80-7.98 (m, 3H), 8.08 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.78 (d, 1H)	10 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в піридині)
17	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензамід</p>	¹ H ЯМР (600 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.45-1.56 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 4H), 4.08-4.20 (br m, 1H), 4.48-4.60 (br m, 1H), 5.96 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 8.04 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H)	81 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в піридині)

Таблиця 3

Приклад	Структура	Дані аналізу	Вихід
18	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-хлор-4-фторбензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.48-1.72 (m, 4H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 3.76-3.95 (m, 1H), 4.61-4.78 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.48- 7.55 (m, 2H), 7.82-7.92 (m, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.78 (d, 1H)	86 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в піридині)
19	 <p>N-{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}-3-фторбензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.50-1.70 (m, 4H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 3.80-3.98 (m, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.30-7.75 (ser m, 6H), 7.90 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.68 (d, 1H)	84 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в піридині)
20	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил-5-метилізоксазол-3-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.19-1.36 (m, 2H), 1.53-1.82 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 2H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H), 4.42-4.58 (br m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.85 (d, 1H)	73 % (реакція з ТЗР в піридині)
21	 <p>N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метилізоксазол-3-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.20-1.32 (m, 2H), 1.57-1.82 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 4.44-4.55 (br m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.86 (d, 1H)	58 % (реакція з ТЗР в піридині)
22	 <p>N-{[транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил]метил}-4-ціанобензамід</p>	¹ H-ЯМР (300МГц, CDCl ₃): δ [част. на млн.] 1.53-1.85 (m, 5H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 4.42-4.56 (m, 1H), 6.33 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.71 (d, 1H).	26 % (реакція з хлорангідридом карбонової кислоти в піридині)

Приклад 23: N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензамід



N-{транс-4-[(8-Бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензамід (500 мг, 1.13 ммоль) (див. приклад 12), карбонат натрію (120 мг, 1.13 ммоль) і ацетат паладію(II) (13 мг, 0.06 ммоль) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (23 мл) і додавали дрібно розтертий гексаціаноферат калію (105 мг, 2.5 ммоль). Реакційну суміш перемішували під атмосферою азоту протягом 3 годин при 120°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили з водою і насиченим розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, після цього сульфат натрію і залишки розчинника видаляли. Після хроматографії залишку, одержували цільовий продукт з виходом 43 % (190 мг).

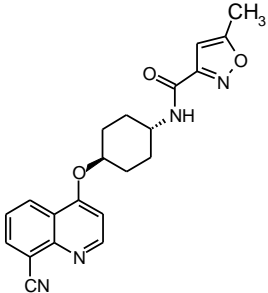
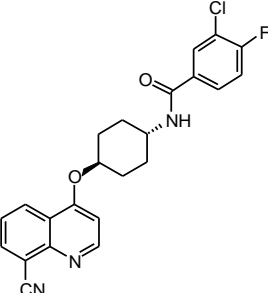
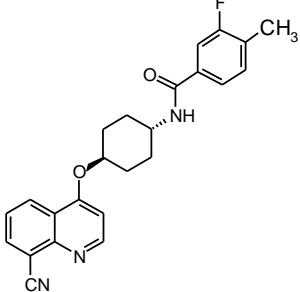
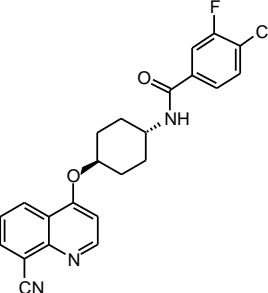
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [част. на млн.] 1.50-1.70 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.59-7.71 (m, 3H), 8.31 (dd, 1H), 8.36-8.45 (m, 2H), 8.85 (d, 1H).

Наступні сполуки згідно з винаходом в таблиці 4 одержували подібним чином:

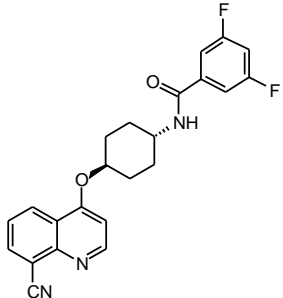
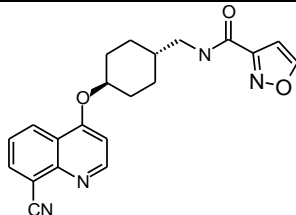
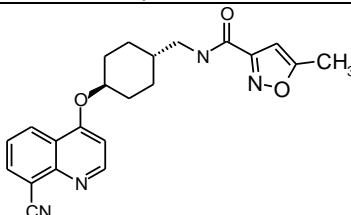
Таблиця 4

Приклад	Структура	Дані аналізу	Вихід
24	<p>N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,4-дифторбензамід</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.48-1.65 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 4H), 4.05-4.18 (br m, 1H), 4.52-4.62 (br m, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.90 (d, 1H)	38 %
25	<p>N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.46-1.60 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 4H), 4.08-4.20 (br m, 1H), 4.52-4.65 (br m, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.40-7.63 (ser m, 4H), 8.10 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.90 (d, 1H)	43 %
26		¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.50-1.70 (m, 4H), 1.82-1.98 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.75-3.94 (br m, 1H), 4.60-4.80 (br m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.85 (d, 1H)	16 %

Таблиця 4

Приклад	Структура	Дані аналізу	Вихід
	 <p>N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-5-метилізоксазол-3-карбоксамід</p>		
27	 <p>3-хлор-N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.48-1.72 (m, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 3.80-3.94 (br m, 1H), 4.67-4.80 (br m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.38-8.48 (m, 2H), 8.86 (d, 1H)	38 %
28	 <p>N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-метилбензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.44-1.58 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.24-2.44 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 4.05-4.20 (br m, 1H), 4.52-4.65 (br m, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.60 (t, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.90 (d, 1H)	51 %
29	 <p>4-хлор-N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.48-1.72 (m, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 3.80-3.94 (br m, 1H), 4.67-4.80 (br m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.38-8.48 (m, 2H), 8.86 (d, 1H)	35 %
30		¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ [част. на млн.] 1.52-1.70 (m, 4H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 3.80-3.94 (br m, 1H), 4.68-	41 %

Таблиця 4

Приклад	Структура	Дані аналізу	Вихід
	 <p>N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,5-дифторбензамід</p>	4.80 (br m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.38-8.48 (m, 2H), 8.85 (d, 1H)	
31	 <p>N-({транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)ізоксазол-3-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.20-1.38 (m, 2H), 1.53-1.85 (m, 3H), 1.96-2.12 (m, 2H), 2.27-2.42 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 4.48-4.60 (br m, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.87 (d, 1H)	
32	 <p>N-({транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ [част. на млн.] 1.18-1.35 (m, 2H), 1.50-1.82 (m, 3H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.45-4.58 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H)	

Фармакологічна характеристика сполук згідно з винаходом

Аналіз трансактивації для андрогенного рецептора людини дикого типу

- Для визначення транскрипції, що залежить від андрогенного рецептора застосовували клітинний аналіз, що складається з PC-3 клітин (Kaighn et al., Invest. Urol. 17: 16-23, 1979), які експресують андрогенний рецептор людини стійко і рекомбінантно (повнорозмірний, форма дикого типу, див. Swiss-Prot Acc. No. P10275, Entry Version 159, Sequence Version 2). До того ж, ці PC3 клітини містять стійко інтегровану плазмиду репортерного гену, яка має в своїй основі комерційно доступну плазмиду pGL4.14 (#E6691, Promega Corporation, Madison, WI, США) і містить ген люциферази від Американського світляка (*Photinus pyralis*) під контролем промотору MMTV (Cato et al., EMBO J. 6: 363-368, 1987). Ці клітини розмножували в стандартній клітинній культурі при 37°C і 5 % CO₂ в середовищі, що містить 90 % RPMI 1640 (Invitrogen GmbH, Дармштадт, Німеччина), 100 U пеніцилін, 100 мкг/мл стрептоміцин (Invitrogen), 4 mM L-глутамін (Invitrogen), 10 % фетальну телячу сироватку (FCS Serum Gold, PAA Laboratories GmbH, Cölbe, Німеччина), 600 мкг/мл генетицину (G418-сульфат, Invitrogen) і 10 мкг/мл пуроміцину (Sigma Aldrich GmbH, Німеччина).

- Для здійснення аналізів трансактивації прибіл. 1000 клітин на лунку висівали в 384-лунковий планшет для клітинних культур в середовище, яке містить оброблену активованим вугіллям телячу сироватку (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) з концентрацією в 5 % (об./об.). Досліджувані речовини додавали в серіях концентрацій від 5.12x10⁻¹² до 1x10⁻⁵ M в присутності 1x10⁻¹⁰ R1881 (метилтриенолон). Тестувальні планшети інкубували протягом ночі при 37°C і 5 % CO₂. Через 16 годин додавали 15 мкл реагенту для лізису й виявлення Steady Glo (E2550, Promega Corporation, Madison, WI, США) на лунку і люмінесценцію зчитували в люмінометрі Topcount (PerkinElmer, Waltham, MA, США) протягом 4 секунд на лунку. Одержані значення

- люмінесценції були нормалізовані, при цьому 100 % відповідало ефекту нестимульованого контролю (без R1881), і 0 % відповідало ефекту стимульованого контролю (R1881 плюс ДМСО замість досліджуваної речовини). Значення IC_{50} визначали за допомогою регресійного аналізу на основі рівності чотирьох параметрів (мінімум, максимум, IC_{50} , коефіцієнт Хіла; $Y = Max + (Min - Max)/(1 + (X/IC_{50})^{Hill})$).

Для сполук згідно з винаходом, застосовуючи даний аналіз, були визначені наступні значення IC_{50} , приймаючи до уваги андрогенний рецептор дикого типу:

Приклад	IC_{50} (мкМ)
1	0.24
2	0.020
3	0.045
4	0.21
5	0.46
6	0.74
7	0.48
8	0.42
9	0.105
10	0.194
11	0.21
12	0.093
13	0.170
14	0.068
15	0.261
16	0.463
17	0.477
18	0.190
19	0.032
20	0.69
21	0.63
22	0.330
23	0.052
24	0.092
25	0.140
26	0.018
27	0.067
28	0.045
29	0.061
30	0.039
31	0.72
32	0.65

- Аналіз трансактивації для мутанта андрогенного рецептора W741C
- PC-3 клітини (Kaighn et al., Invest. Urol. 17: 16-23, 1979) висівали щільністю в 10000 клітин на лунку 96-лункового планшета для клітинних культур в середовищі RPMI 1640 (F1235, Biochrom AG, Берлін, Німеччина), яке містило телячу сироватку, оброблену активованим вугіллям (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) з концентрацією в 5 % (об./об.). Наступного дня короткочасно трансфікували за допомогою pSG5-вектора (#216201 Stratagene), який містив послідовність мутанта андрогенного рецептора W741C (Haapala et al., Lab Invest. 81(12): 1647-51, 2001), і репортерною плазмідною на основі pGL4.14 (#E6691, Promega) з геном люциферази (від Photinus pyralis) під контролем промотору MMTV (Cato et al., EMBO J. 6: 363-8, 1987). Клітини обробляли досліджуваними речовинами в концентраціях від 1×10^{-8} до 1×10^{-10} М в присутності 1×10^{-10} М R1881 і інкубували протягом ночі при 37°C і 5 % CO₂. Через 24 години додавали 100 мкл реагенту для лізису й виявлення Steady Glo (E2550, Promega) на лунку і люмінесценцію зчитували в люмінометрі Victor3 (PerkinElmer) протягом 1 секунди на лунку. Одержані значення люмінесценції були нормалізовані, при цьому 100 % відповідало ефекту нестимульованого контролю (без R1881), і 0 % відповідало ефекту стимульованого контролю (R1881 плюс ДМСО замість досліджуваної речовини). Значення IC_{50} визначали за допомогою регресійного аналізу на основі рівності чотирьох параметрів (мінімум, максимум, IC_{50} , коефіцієнт Хіла; $Y = Max + (Min$

- $\text{Max}) / (1 + (X/IC_{50})^{\text{Hill}}))$.

Для вибраних сполук згідно з винаходом, застосовуючи даний аналіз, були визначені наступні значення IC_{50} :

Приклад	IC_{50} (мкМ)
9	0.072
10	0.220
23	0.030
24	0.072

5

Аналіз трансактивації для мутанта андрогенного рецептора E709Y

PC-3 клітини (Kaighn et al., Invest. Urol. 17: 16-23, 1979) висівали щільністю в 10000 клітин на лунку 96-лункового планшета для клітинних культур в середовищі RPMI 1640 (F1235, Biochrom AG Берлін, Німеччина), яке містило телячу сироватку, оброблену активованим вугіллям (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) при концентрації в 5 % (об./об.). Наступного дня клітини короткочасно трансфікували за допомогою pSG5-вектора (#216201 Stratagene), який містив послідовність мутанта андрогенного рецептора E709Y (Georget et al., Mol. Endocrinol. 20(4): 724-734, 2006), і з плазмідною MMTV-люциферази (див. вище, аналіз трансактивації для мутанта андрогенного рецептора W741C). Клітини обробляли досліджуваними речовинами в концентраціях від 1×10^{-8} до 1×10^{-10} М в присутності 1×10^{-10} М R1881 і інкубували протягом ночі при 37°C і 5 % CO_2 . Через 24 години додавали 100 мкл реагенту для лізису й виявлення Steady Glo (E2550, Promega) на лунку і люмінесценцію зчитували в люмінометрі Victor3 (PerkinElmer) протягом 1 секунди на лунку. Одержані значення люмінесценції були нормалізовані, при цьому 100 % відповідало ефекту нестимульованого контролю (без R1881), і 0 % відповідало ефекту стимульованого контролю (R1881 плюс ДМСО замість досліджуваної речовини). Значення IC_{50} визначали за допомогою регресійного аналізу на основі рівності чотирьох параметрів (мінімум, максимум, IC_{50} , коефіцієнт Хіла; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/IC_{50})^{\text{Hill}}))$.

Для вибраних сполук згідно з винаходом, застосовуючи даний аналіз були виявлені наступні значення IC_{50} :

25

Приклад	IC_{50} (мкМ)
9	0.056
10	0.175
23	0.009
24	0.014

Аналіз проліферації з клітинами LNCaP

LNCaP клітини (Horoszewicz et al., в "Models for Prostate Cancer" (ed. G.P. Murphy), Alan R. Liss, New York 1981, сс. 115-132; Horoszewicz et al., Cancer Res. 43: 1809-1818, 1983) висівали щільністю в 2000 клітин на лунку 96-лункового планшета для клітинних культур в середовищі RPMI 1640 (F1275, Biochrom AG), яке містило телячу сироватку, оброблену активованим вугіллям (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) при концентрації в 5 % (об./об.). Через три дні клітини обробляли досліджуваними речовинами в концентраціях від 1×10^{-8} до 1×10^{-10} М в присутності 1×10^{-10} М R1881. Проліферацію клітин визначали через сім днів після інкубації протягом 2 годин з AlamarBlue (DAL1100, Invitrogen) (Nakayama et al., J Immunol Methods, 204(2): 205-8, 1997). Одержані значення флуоресценції були нормалізовані, при цьому 100 % відповідало ефекту нестимульованого контролю (без R1881), і 0 % відповідало ефекту стимульованого контролю (R1881 плюс ДМСО замість досліджуваної речовини). Значення IC_{50} визначали за допомогою регресійного аналізу на основі рівності чотирьох параметрів (мінімум, максимум, IC_{50} , коефіцієнт Хіла; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/IC_{50})^{\text{Hill}}))$.

Для вибраних сполук згідно з винаходом, застосовуючи даний аналіз, були визначені наступні значення IC_{50} :

Приклад	IC ₅₀ (мкМ)
1	0.17
3	0.099
4	0.25
5	0.39
6	0.021
7	0.097
8	1.12
11	0.26
15	0.19
19	0.11
22	0.087
23	0.028
25	0.233
28	0.051
29	0.029
30	0.030
31	0.73
32	0.56

Аналіз проліферації з клітинами LAPC-4

- 5 LAPC-4 клітини (Klein et al., Nat Med. 3(4): 402-8, 1997) висівали щільністю в 4000 клітин на лунку 96-лункового планшета для клітинних культур в середовищі RPMI 1640 (F1275, Biochrom AG), яке містило телячу сироватку, оброблену активованим вугіллям (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) при концентрації в 10 % (об./об.). Наступного дня клітини обробляли досліджуваними речовинами в концентраціях від 1×10^{-8} до 1×10^{-10} М в присутності 1×10^{-9} М R1881. Проліферацію клітин визначали через сім днів після інкубації протягом 2 годин з
- 10 AlamarBlue (DAL1100, Invitrogen) (Nakayama et al., J Immunol Methods, 204(2): 205-8, 1997). Одержані значення флуоресценції були нормалізовані, при цьому 100 % відповідало ефекту нестимульованого контролю (без R1881), і 0 % відповідало ефекту стимульованого контролю (R1881 плюс ДМСО замість досліджуваної речовини). Значення IC₅₀ визначали за допомогою регресійного аналізу на основі рівності чотирьох параметрів (мінімум, максимум, IC₅₀, коефіцієнт Хіла; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).
- 15

Для вибраних сполук згідно з винаходом, застосовуючи даний аналіз, були визначені наступні значення IC₅₀:

Приклад	IC ₅₀ (мкМ)
9	0.045
10	0.13
11	0.118
19	0.048
23	0.086

- 20 Ріст ксенотрансплантатів з лейоміомної тканини у імунodefіцитних мишей
- Дію інгібіторів, що інгібує ріст андрогенного рецептора перевіряли в результаті досліджень на ксенотрансплантатних тваринах з підшкірно трансплантованими фрагментами тканини з лейоміомної тканини.
- Ткань лейоміоми матки людини одержували після оперативного втручання, яке, на основі
- 25 діагнозу, здійснювали або шляхом гістеректомії, або міомектомії. Після цього лейоміоми матки (ЛМ) вільно препарували з видаленої матки або шляхом міомектомії in situ; останнім зазначеним способом, міоми видаляли повністю або частинами з абдомінальної порожнини.
- Після цього препаратівані міоми негайно вводять в придатний стерильний буфер (Vitron V7 Buffer (Патент США 5328821) або буфер для трансплантології Viaspan) при 4°C для подальшого
- 30 транспортування. Після цього на стерильному столі з постійним зволоженням тканину ЛМ нарізали на дрібні шматочки з довжиною розрізу 2x2x2 мм або 2x4x4 мм, і шматочки тканини зберігали в планшеті для клітинних культур в ФСБ при кімнатній температурі до трансплантації (M Fritsch et al. 2010, ISGE abstract & presentation).

Імунодефіцитних мишей (ICR SCID, CB17 SCID, ICR-Hrhr SCID або SCID бежеві миші) піддавали оваріектомії віком 6-8 тижнів (OVX). Не раніше ніж через один тиждень після оваріектомії, кульки, що вивільняють 17 β -естрадіол (E2, 0.05 мг/90 доб, Innovative Research of America, номер за каталогом NE-121) і прогестерон (P, 25 мг/60 доб, Innovative Research of America, номер за каталогом SP-131) (Innovative Research of America, Sarasota, Florida/США) трансплантували в область шиї тварин. Альтернативно тваринам можна було застосовувати замісну терапію за допомогою інших імплантатів або способів, які забезпечують безперервне вивільнення гормонів 17 β -естрадіол і прогестерон. Сюди включені, наприклад, імплантати на основі інших матриць, міні осмотичні помпи, або також силіконові трубочки, заповнені гормонами і загерметизовані.

Одночасно з гормональними кульками кожна тварина отримувала трансплантати з восьми 2х2х2 мм або чотирьох 2х4х4 мм ЛМ шматочків тканини підшкірно в абдомінальну область. Контрольні групи і терапевтичні групи, кожна одержували однакову кількість ксенотрансплантатів на пацієнта. Як правило, застосовували 4-5 мишей на терапевтичну групу і тканину від пацієнтів.

Після оперативного втручання рани закривали затискачами або тканинним клеєм на основі акрилу (Histoacryl, Braun). Приблизно через 10-14 днів після оперативного втручання, мишей розділяли на дві групи. Контрольна група одержувала один або два рази на добу через шлунковий зонд, довготривалий сумісний наповнювач, який був придатним для речовини, про яку йде мова, наприклад, 1 % тилоза МН 300/2.5 % ПЕГ 400 у воді або 10 % НМП/90 % ПЕГ-300. Терапевтична група одержувала досліджувану речовину один або два рази на добу у тому ж самому наповнювачі. Типовий експериментальний план для експерименту з ЛМ ксенотрансплантатом був наступним:

Група	Лікування	Доза мг/кг/д	Тривалість лікування	Розмір групи
1	E2 0.05 мг/90 доб кулька P 25 мг/60 доб кулька Наповнювач перорально	0.022 16.6 -	50 днів	5 мишей на донора, 3-5 донорів/експеримент
2	E2 0.05 мг/90 доб кулька P 25 мг/60 доб кулька Антиандроген перорально	0.022 16.6 X	50 днів	5 мишей на донора, 3-5 донорів/експеримент (донори є ідентичними донорам в контрольній групі)

Після тривалості дослідження протягом 50-60 днів мишей умертвляли і ксенотрансплантати ЛМ видаляли і препарували. У випадку сполук з сильною дією тривалість дослідження повинна бути зменшена до 40 днів.

Тканина ЛМ *in situ* як правило, відрізнялась надмірним синтезом і накопиченням білків позаклітинного матриксу, і підвищеною клітинною проліферацією. Які привели до збільшення ваги або об'єму трансплантатів. За допомогою описаного вище експериментального способі відбувався безперервний підшкірний, гормонозалежний ріст ксенотрансплантатів ЛМ у миші, і гістологічно у них були типові властивості, зазначені вище (M Fritsch et al. 2010, ISGE abstract & talk). Внаслідок цього до кінця дослідження, вага трансплантата була прийнята як основний параметр для оцінки росту ксенотрансплантатів. Якщо конкретні механізми дії досліджуваній речовин були відомі або передбачуваними, то на додаток до проліферації клітин і/або співвідношення позаклітинного матриксу були визначені за допомогою гістологічного забарвлення.

Статистичний аналіз експерименту

Одержана шляхом спостереження вага трансплантата, як передбачалося, повинна мати логарифмічно нормальний розподіл. Для визначення терапевтичного ефекту, логарифми ваги були застосовані в змішаній лінійній моделі з "лікуванням", як фіксованим і "пацієнт", як випадковим ефектом. Для того щоб описати кореляцію між вимірюваннями на мишу, передбачалась структура "складена симетрія". Ступені волі були пристосовані для гетероскедастичності й ці терапевтичні групи порівнювали з контрольною групою ЛМ-ксенотрансплантату за допомогою тесту Даннета.

Для більш простого оцінювання також передбачалося, що вага трансплантатів повинна мати логарифмічно нормальний розподіл і логарифми ваги терапевтичних груп порівнювали з ЛМ-ксенотрансплантатною контрольною групою за допомогою тесту Даннета (GraphPadPrism v.5.04).

Для сполуки згідно з винаходом приклад 23, інгібувальну дію на ріст ксенотрансплантатів

ЛМ визначали за допомогою цього аналізу (див. фіг. 1).

На фіг. 1 показано значне інгібування росту ксенотрансплантатів лейоміоми матки з дозуванням в 70 мг/кг/доб прикладу 23 в 3-х з 4 незалежних експериментів, проведених з тканиною лейоміоми від різних донорів. Середнє інгібування нормалізованого росту ксенотрансплантату більше ніж трансплантаційна вага в день 0 (показаний пунктирною лінією при 40 мг) складає -24 % для дози 25 мг/кг/доб прикладу 23 і -59 % для дози 70 мг/кг/доб.

Дослідження росту міометрію у андроген-заміщеної миші після оваріектомії

Дію, що інгібує ріст інгібіторів андрогенного рецептора досліджують на тваринних моделях у оваріектомованих (OVX) самок мишей, заміщених дигідротестостероном (ДГТ).

Дослідження росту матки у оваріектомованих самок гризунів, заміщених 17 β -естрадіолом, наприклад, щури й миші, являє собою встановлений аналіз для визначення ефективності речовин з естрогенною або антиестрогенною дією. Тим не менше, міометрій матки також є андроген-залежним органом.

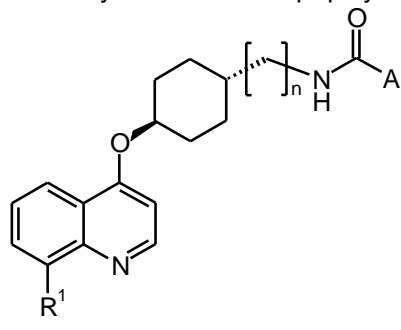
Експресія андрогенного рецептора, яка може бути стимульована естрогенами, була визначена імуногістологічно в біометрії й в ЛМ (Weihua et al. (2002) Biol. Reprod., 67: 616f; Mertens et al. (2001) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol), і метаболізм молекули попередника андростендіону в активні андрогени тестостерон і дигідротестостерон (Jasonni et al. (1982) J Steroid Biochem). В тваринній моделі андрогени стимулюють ріст шару міометрію матки (Mobini Far et al. (2007) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; Nantermet et al. (2005) Endocrinology), який може інгібуватися за допомогою введення антиандрогенів. Внаслідок цього дослідження росту міометрію може бути застосовано як прискорене випробування для речовини з андрогенною/антиандрогенною дією.

Для цього 4-6-тижневих самок щурів або 6-8-тижневих мишей піддавали оваріектомії. Не раніше ніж через один тиждень після оваріектомії, тварини одержували щоденно протягом 7 днів, 10 мг/кг дигідротестостерону в бензилбензоат/рицинова олія (1+4) у вигляді підшкірної ін'єкції. Одночасно протягом періоду в сім днів тваринам щоденно вводили перорально досліджувані речовини в НМП/ПЕГ-300 1+9. В кінці дослідження тварин умертвляли, і вагу препаративної матки визначали як первинний параметр для стимульованого ріст ефекту андрогенів. При більш ретельному гістологічному аналізі, додатково в гістологічних зрізах можуть бути визначені висота або площа міометрію як параметри для росту міометрію. Експериментальна група, якій перорально вводили тільки дигідротестостерон і наповнювач речовини, являє собою позитивний контроль; як негативний контроль, група, якій вводили тільки наповнювач дигідротестостерону підшкірно і наповнювач перорально.

Для експерименту, дослідження росту матки здійснювали на чотирьохтижневих самицях щурів (лінія: Han-Wistar). Тварин піддавали оваріектомії, і через 1-2 тижні протягом семи днів здійснювали лікування за допомогою 10 мг/кг ДГТ і відповідної досліджуваної речовини в дозах 20 мг/кг і 50 мг/кг як описано вище. Після цього тварин умертвляли і матку видаляли і зважували. Вагу матки нормалізували відносно маси тіла тварин, з 0 % ростом, що відповідає відносній вазі матки в контрольній групі без дигідротестостерону і без речовини, і з 100 % ростом, що відповідає контрольній групі з дигідротестостероном, але без речовини.

ФОРМУЛА ВИХОДУ

1. Сполука загальної формули (I)



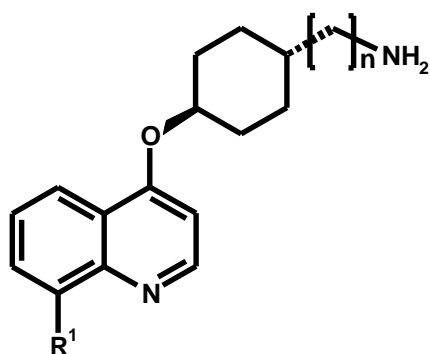
в якій

R¹ означає H, ціано, фтор, хлор або бром;

A означає феніл або 5-членний гетероарил, при цьому цей феніл або цей 5-членний гетероарил за вибором заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними незалежно один від іншого з:

- галогену, ціано, алкілу-, галогеналкілу-, циклоалкілу-, гетероциклілу-, гідрокси, алкокси-, фторалкокси-, циклоалкілокси-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклоалкіламіно-, алкілциклоалкіламіно-, дициклоалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, циклоалкілкарбоніламіно-, алкілсульфанілу-, циклоалкілсульфанілу-, алкілсульфонілу-, циклоалкілсульфонілу-, аміноссульфонілу-, алкіламіноссульфонілу-, циклоалкіламіноссульфонілу-; алкоксикарбонілу-; n=0, 1 або 2;
або одна з її солей, з її сольватів або з сольватів її солей.
2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ означає Н, ціано, фтор або бром;
- 10 А означає феніл або 5-членний гетероарил, причому цей феніл або цей 5-членний гетероарил за вибором заміщений одним або двома замісниками, вибраними незалежно один від іншого з: галогену, ціано, алкілу-, галогеналкілу-; n=0 або 1;
або одна з її солей, з її сольватів або з сольватів її солей.
- 15 3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R¹ означає Н, бром, ціано або фтор;
А означає феніл або 5-членний гетероарил, причому цей феніл або цей 5-членний гетероарил за вибором заміщений одним або двома замісниками, вибраними незалежно один від іншого з: фтору, хлору, ціано, метилу або трифторметилу;
20 n=0 або 1;
або одна з її солей, з її сольватів або з сольватів її солей.
4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що А означає феніл, причому цей феніл за вибором заміщений одним або двома замісниками, вибраними незалежно один від іншого з: фтору, хлору, ціано, метилу або трифторметилу;
- 25 5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що А означає феніл, причому цей феніл за вибором заміщений фтор-замісником.
6. Сполука за п. 1, вибрана з
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-4-фторбензаміду,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду,
30 N-[транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил]-3,4-дифторбензаміду,
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду,
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-ізоксазол-5-карбоксаміду,
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)ізоксазол-3-карбоксаміду,
N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду,
35 N-({транс-4-[(8-фторхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-1Н-піразол-3-карбоксаміду,
N-{{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}метил}-3,4-дифторбензаміду,
N-{{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}метил}-3-фторбензаміду,
N-{{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}метил}-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду,
N-{{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензаміду,
40 N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,4-дифторбензаміду,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-метилбензаміду,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-ціанобензаміду,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-(трифторметил)бензаміду,
N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензаміду,
45 N-{транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-хлор-4-фторбензаміду,
N-{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}-3-фторбензаміду,
N-({транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду,
N-({транс-4-[(8-бромхінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)ізоксазол-3-карбоксаміду,
N-{{транс-4-(4-хінолілокси)циклогексил}метил}-4-ціанобензаміду,
50 N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,4-дифторбензаміду,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензаміду,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду,
3-хлор-N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-4-фторбензаміду,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фтор-4-метилбензаміду,
55 4-хлор-N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензаміду,
N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3,5-дифторбензаміду,
N-({транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)ізоксазол-3-карбоксаміду,
N-({транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}метил)-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду.
7. Сполука за п. 1, яка являє собою N-{транс-4-[(8-ціанохінолін-4-іл)окси]циклогексил}-3-фторбензамід.
- 60

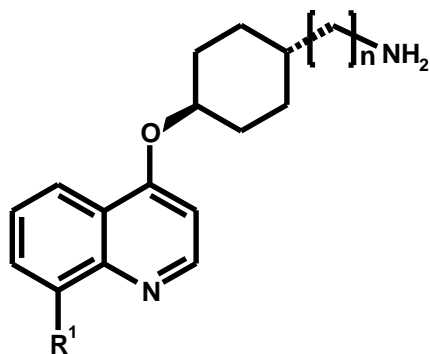
8. Спосіб одержання сполуки формули (I) або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей за п. 1, який відрізняється тим, що сполука загальної формули (II)



(II),

5 в якій R^1 і n мають значення, визначене в п. 1, взаємодіє з хлорангідридом кислоти $A-COCl$, причому A має значення, визначене в п. 1, в присутності основи, і одержану сполуку формули (I) перетворюють за вибором з відповідним (i) розчинником і/або (ii) основою або кислотою на її сольват, сіль і/або сольват солі.

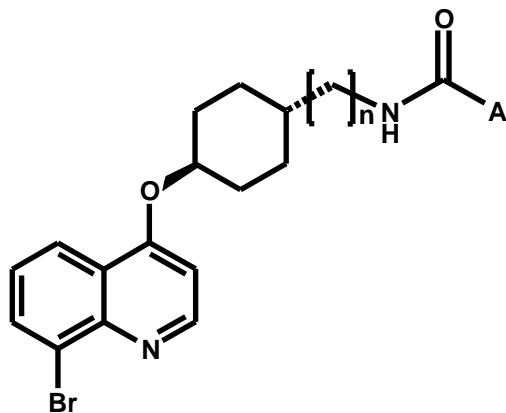
10 9. Спосіб одержання сполуки формули (I) або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей за п. 1, який відрізняється тим, що сполука загальної формули (II)



(II),

15 в якій R^1 і n мають значення, визначене в п. 1, взаємодіє з кислотою $A-COOH$, в якій A має значення, визначене в п. 1, в присутності придатного зв'язувального реагенту і основи, і одержану сполуку формули (I) перетворюють за вибором з відповідним (i) розчинником і/або (ii) основою або кислотою на її сольват, сіль і/або сольват солі.

10. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, в якій R^1 =ціано, або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей, який відрізняється тим, що сполуку загальної формули (VII)



VII

20

в якій n і A мають значення, визначене в п. 1,

піддають реакції обміну бром/ціано,

і одержану сполуку формули (I), в якій R^1 =ціано, перетворюють за вибором з відповідним (i) розчинником і/або (ii) основою або кислотою на її сольват, сіль і/або сольват солі.

11. Сполука за будь-яким з пп. від 1 до 7 для застосування в лікуванні і/або попередженні гіперпроліферативного захворювання.

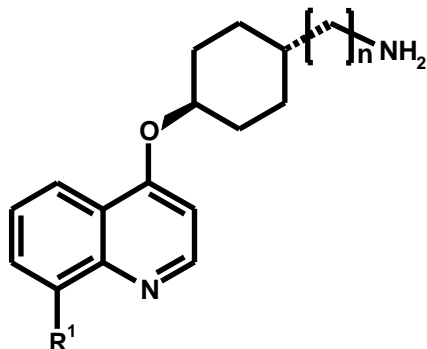
12. Сполука для застосування за п. 11, причому гіперпроліферативне захворювання являє собою залежне від андрогенного рецептора гіперпроліферативне захворювання.

13. Сполука за будь-яким з пп. від 1 до 7 для застосування в лікуванні і/або попередженні синдрому полікістозних яєчників.

14. Лікарський засіб, що містить сполуку за будь-яким з пп. від 1 до 7 в комбінації з іншою діючою речовиною.

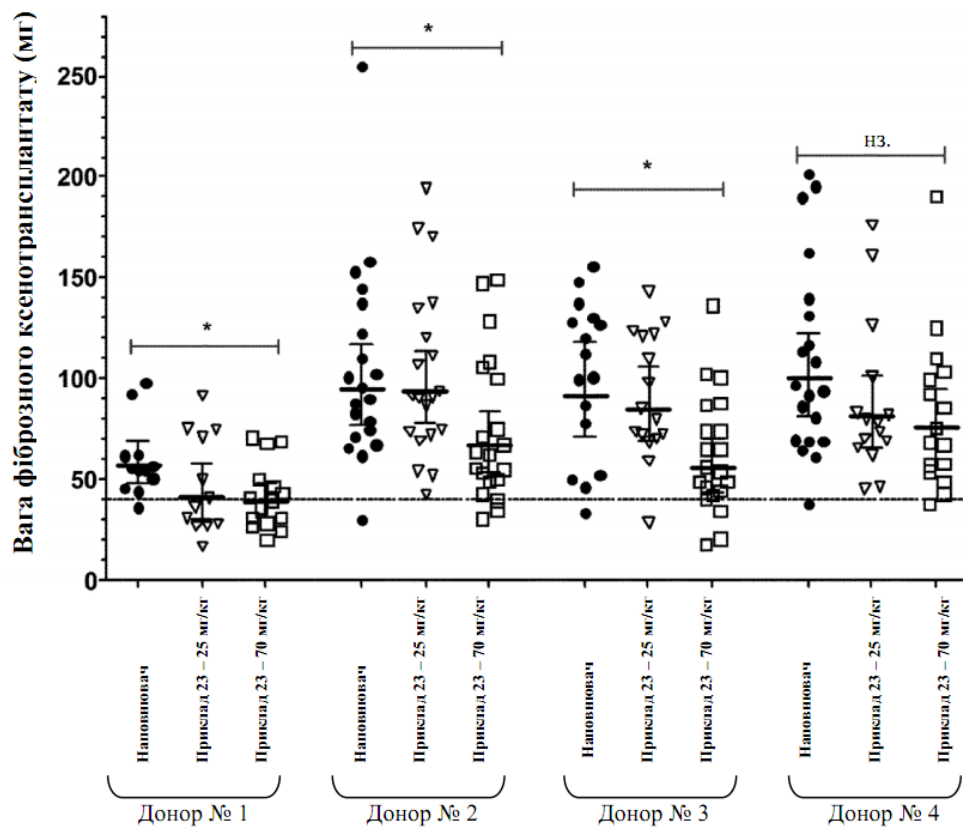
15. Лікарський засіб, що містить сполуку за будь-яким з пп. від 1 до 7 в комбінації з інертним, нетоксичним, фармацевтично придатним наповнювачем.

16. Сполука загальної формули (II)



II

в якій R^1 і n мають значення, визначене в п. 1.



ФІГ. 1

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601