



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77469 (13) C2  
(51) МПК (2006)

A61K 31/4706

A61K 31/4709

A61P 1/00

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 15/00

A61P 35/00

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 215/56 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 3-ЦІАНОХІНОЛІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ EGF-R І HER2 КІНАЗ

1

2

(21) 20040605019

(22) 26.11.2002

(24) 15.12.2006

(86) PCT/US02/37918, 26.11.2002

(31) 60/333,568

(32) 27.11.2001

(33) US

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Вісснер Аллан, US, Цю Хвей-Пу, US, Флойд  
Міддлтон Броунер, US, Джонсон Бернард Дін, US,  
Овербек-Клюмперс Ельсебе Геральдіне, NL

(73) УАЙТ ХОЛДІНГЗ КОРПОРЕЙШН, US

(56) WO 01 47892 A 05.07.2001

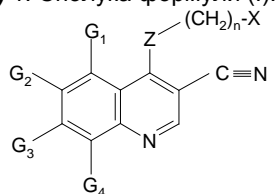
WO 98 43960 A 08.10.1998

WO 00 18740 A 06.04.2000

WO 00 18761 A 06.04.2000

WO 02 44166 A 06.06.2002

(57) 1. Сполука формули (I):



(I)

де:

Z є -NH-, -O-, -S- або -NR-;

R є алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,  
або карбоалкілом, що містить від 2 до 7 атомів  
вуглецю;X є циклоалкілом, що містить від 3 до 7 атомів  
вуглецю, який може бути необов'язково заміщенийодним або більше алкілом, що містить від 1 до 6  
атомів вуглецю; або

X є піридинілом, піримідинілом або арилом, які  
можуть бути необов'язково моно-, ди- або триза-  
міщені замісником, вибраним з групи, що включає  
галоген, алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вугле-  
цю, алкеніл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю,  
алкініл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, ази-  
до, гідроксіалкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуг-  
лецю, галогенметил, алкоксиметил, що містить від  
2 до 7 атомів вуглецю, алканоліоксиметил, що  
містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкокси, що мі-  
стить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілтіо, що містить  
від 1 до 6 атомів вуглецю (алкілC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-, гідрокси,  
трифторметил, ціано, нітро, карбокси, карбоалкок-  
си, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоал-  
кіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, бензоїл,  
аміно, алкіламіно, що містить від 1 до 6 атомів  
вуглецю, діалкіламіно, що містить від 2 до 12 ато-  
мів вуглецю, алканоліламіно, що містить від 1 до 6  
атомів вуглецю, алкеноїламіно, що містить від 3 до  
8 атомів вуглецю, алкіноїламіно, що містить від 3  
до 8 атомів вуглецю, карбоксіалкіл, що містить від  
2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкоксіалкіл, що міс-  
тить від 3 до 8 атомів вуглецю, аміноалкіл, що міс-  
тить від 1 до 5 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкіл,  
що містить від 2 до 9 атомів вуглецю, N,N-  
діалкіламіноалкіл, що містить від 3 до 10 атомів  
вуглецю, N-алкіламіноалкокси, що містить від 2 до  
9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкокси, що  
містить від 3 до 10 атомів вуглецю, меркапто і бен-  
зоїламіно; або

(13) C2

(11) 77469

(19) UA

— E — T — L

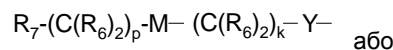
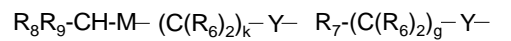
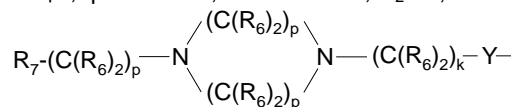
Л є 5- або 6-членным гетероарильним кільцем, де гетероарильне кільце містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероарильне кільце може бути необов'язково моно- або дизаміщене замісником, вибраним з групи, що включає галоген, оксо-, тіо-, алкіл, що містить від до 6 атомів вуглецю, алкеніл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкініл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, азидо-, гідроксіалкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, галогенметил, алкоксиметил, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алканойлоксиметил, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкокси-, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілтіо-, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (алкіл<sub>C1-C6</sub>)S-, гідрокси-, трифторметил, ціано-, нітро-, карбокси-, карбоалкокси-, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, фенокси-, феніл-, тіофенокси (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S-), бензоїл-, бензил-, аміно-, алкіламіно-, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, діалкіламіно-, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю, феніламіно-, бензиламіно-, алканойламіно-, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкеноїламіно-, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, алкіноїламіно-, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, карбоксіалкіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкоксіалкіл, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, аміноалкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкіл, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкіл, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкокси-, що містить від 2 до

9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкокси, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, меркапто і бензоїламіно;

піридиніл, піримідиніл або арил є піридинільним, піримідинільним або арильним радикалом, відповідно, необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним замісником, вибраним з групи, що включає галоген, алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкеніл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкініл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, азидо, гідроксіалкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, галогенметил, алкоксиметил, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алканойлоксиметил, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілтію, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (алкілC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-, гідрокси, трифторметил, ціано, нітро, карбокси, карбоалкокси, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, бензоїл, аміно, алкіламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, діалкіламіно, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю, алканойламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкенойламіно, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, алкіноїламіно, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, карбоксіалкіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкоксіалкіл, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, аміноалкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкіл, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкіл, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкокси, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкокси, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, меркапто і бензоїламіно;

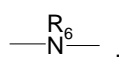
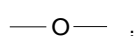
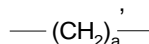
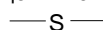
G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub> і G<sub>4</sub>, кожний незалежно, є воднем, галогеном, алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкенілом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкенілокси, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкінілокси, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, гідроксиметилом, галогенметилом, алканойлокси, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкенойлокси, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, алкіноїлокси, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, алканойлоксиметилом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкенойлоксиметилом, що містить від 4 до 9 атомів вуглецю, алкіноїлоксиметилом, що містить від 4 до 9 атомів вуглецю, алкоксиметилом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілтію, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (алкілC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-, алкілсульфінілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілсульфонілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілсульфонамідо, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкенілсульфонамідо, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкінілсульфонамідо, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, гідрокси, трифторметилом, трифторметокси, ціано, нітро, карбокси, карбоалкокси, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, фенокси, фенілом, тіофенокси (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S-), бензилом, аміно, гідроксіаміно, алкоксіаміно, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, алкіламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, діалкіламіно, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю, N-алкілкарбамоїлом, N,N-діалкілкарбамоїлом, N-алкіл-N-алкеніламіно, що

містить від 4 до 12 атомів вуглецю, N,N-діалкеніламіно, що містить від 6 до 12 атомів вуглецю, феніламіно, бензиламіно, R<sub>2</sub>NH,



за умови, що або G<sub>2</sub>, або G<sub>3</sub>, або обидва G<sub>2</sub> і G<sub>3</sub> є R<sub>2</sub>NH;

Y є двовалентним радикалом, вибраним з групи, що включає

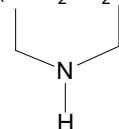
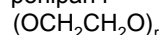


R<sub>7</sub> є -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, -OR<sub>6</sub>, -J, -N(R<sub>6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>Q<sup>-</sup> або -NR<sub>6</sub>(OR<sub>6</sub>);

M є >NR<sub>6</sub>, -O-, >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub> або >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sub>6</sub>;

W є >NR<sub>6</sub>, -O- або зв'язком;

Het є гетероциклічним радикалом, вибраним з групи, що включає морфолін, тіоморфолін, тіоморфолін-S-оксид, тіоморфолін-S,S-діоксид, піперидин, піролідин, азиридин, піридин, імідазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, тіазол, тіазолідин, тетразол, піперазин, фуран, тіофен, тетрагідротіофен, тетрагідрофуран, діоксан, 1,3-діоксолан, тетрагідропіран і

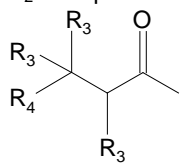
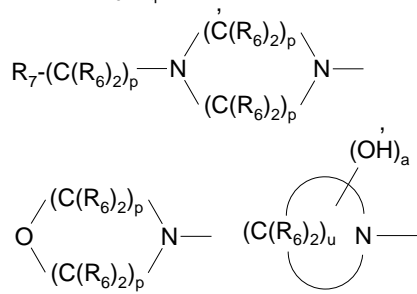
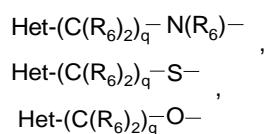
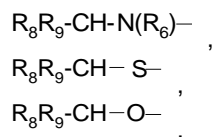
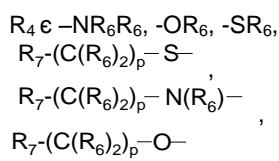


який може бути необов'язково моно- або дизаміщений по атому вуглецю R<sub>6</sub>, гідрокси, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>6</sub>, -(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OR<sub>6</sub> або -(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

необов'язково монозаміщений по атому азоту R<sub>6</sub>; і необов'язково моно- або дизаміщений по насиченому атому вуглецю двовалентними радикалами -O- або -O(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-;

кожний R<sub>6</sub> є однаковим або різним, вибраним з водню, алкілу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкенілу, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкінілу, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, циклоалкілу, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, карбоалкілу, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоксіалкілу, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, фенілу або фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогеном, алкокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, трифторметилом, аміно, алкіламіно, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, діалкіламіно, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, нітро, ціано, азидо, галогенметилом, алкоксиметилом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алканойлоксиметилом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкілтію, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (алкілC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-, гідрокси, карбоксиллом,

$R_2$  вибирають з групи, що включає:


$$\begin{array}{c}
 \text{R}_7\text{-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_p\text{---N} \begin{array}{c} \text{(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_p \\ \text{(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_p \end{array} \text{N---(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{---} \\
 \text{R}_7\text{-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_s\text{---} \quad \text{R}_7\text{-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_p\text{---M---(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{---} \\
 \text{R}_8\text{R}_9\text{---CH---M---(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{---} \\
 \text{Het-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_q\text{---W---(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_r\text{---}
 \end{array}
 \quad \text{a60}$$


$R_8$  і  $R_9$ , кожний незалежно, є  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  або  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

а дорівнює цілому числу від 0 до 1;  
g дорівнює цілому числу від 1 до 6;  
k дорівнює цілому числу від 0 до 4;  
n дорівнює цілому числу від 0 до 1;  
m дорівнює цілому числу від 0 до 3;  
p дорівнює цілому числу від 2 до 4;  
q дорівнює цілому числу від 0 до 4;  
r дорівнює цілому числу від 1 до 4;  
s дорівнює цілому числу від 1 до 6;  
u дорівнює цілому числу від 2 до 6;

а) якщо  $R_6$  є алкенілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, або алкінілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, така алкенільна або алкінільна група приєднана до атома азоту або кисню через насичений атом вуглецю;

с) якщо  $M \in -O$  і  $R_7 \in -OR_6$ , то  $p$  дорівнює цілому числу від 1 до 4;

е) якщо  $Y \in -O-$  і  $M$  або  $W \in -O-$ , то  $k$  дорівнює цьому числу від 1 до 4:

цілому числу від 2 до 4, і якщо W є зв'язком з Het, зв'язаним через атом азоту, і Y є -O- або -NR<sub>6</sub>-, то k дорівнює цілому числу від 2 до 4; або її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, в якій Z є -NH-

3. Сполука за п. 1, в якій  $n$  дорівнює цілому числу 0.

4. Сполука за п. 1, в якій  $X \in -E-T-L$ .

5. Сполука за п. 3, в якій Е є необов'язково заміщеним арилом.

6. Сполука за п. 3, в якій  $T \in O(CH_2)_m$ , де  $m$  дорівнює 0 або 1.

7. Сполука за п. 4, в якій L є необов'язково заміщеним арилом.

8. Сполука за будь-яким з п. 4, в якій L є необов'язково заміщеним гетероарилом.

9. Сполука за п. 8, в якій гетероарильне кільце вибирають з піридину, піримідину, імідазолу, тіазолу, тіазолідину, піролу, фурану, тіофену, оксазолу і 1,2,4-триазолу.

10. Сполука за п. 1, в якій  $X$  є необов'язково заміщеним арилом.

11. Сполука за п. 1, в якій необов'язково заміщений арил є необов'язково заміщеним фенілом.

12. Сполука за п. 1, в якій Х є заміщеною або незаміщеною біциклічною арильною або біциклічною гетероарильною кільцевою системою.

13. Сполука за п. 12, в якій біциклічну арильну або біциклічну гетероарильну кільцеву систему вибирають з групи, що включає нафталін, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, індан, 1-оксоіндан, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, нафтиридин, бензофуран, 3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран, бензотіофен, 1,1-діоксобензотіофен, індол, 2,3-дигідріндол, 1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол, бензотриазол, 1H-індазол, індолін, бензопіразол, 1,3-бензодіоксол,

бензоксазол, пурин, фталімід, кумарин, хромон, хінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, бензімідазол, хіназолін, піридо[2,3-*b*]піридин, піридо[3,4-*b*]піразин, піридо[3,2-*c*]піридазин, піридо[3,4-*b*]піридин, 1*H*-піразол[3,4-*d*]піримідин, 1,4-бензодіоксан, птеридин, 2(1*H*)-хінолон, 1(2*H*)-ізохінолон, 2-оксо-2,3-дигідробензотіазол, 1,2-метилendioксибензол, 2-оксиндол, 1,4-бензизоксазин, бензотіазол, хіноксалін, хінолін-*N*-оксид, ізохінолін-*N*-оксид, хіноксалін-*N*-оксид, хіназолін-*N*-оксид, бензазин, фталазин, 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофталазин, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін, 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин, 2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1*H*-бензо[*e*][1,4]діазепін або цинолін.

14. Сполука за п. 1, в якій необов'язкові замісники вибирають з галогену, наприклад, хлору і фенілу.

15. Сполука за п. 1, в якій  $G_1$  і  $G_4$  обидва є *H*.

16. Сполука за п. 1, в якій  $R_4$  може бути, наприклад,  $NR_6R_6$  або пептидом, що містить від 2 до 10 природних амінокислотних залишків, що містять принаймні один неокислений цистеїновий залишок, де  $R_4$  приєднаний до іншої молекули через атом сірки одного або більше цистеїнових залишків.

17. Сполука за п. 1, в якій кожний  $R_3$  може бути вибраний з водню, алкілу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,  $R_7-(C(R_6)_2)_s$ , де  $R_7$  є  $NR_6R_6$  і  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r$ .

18. Сполука за п. 1, в якій кожний  $R_6$  може бути вибраний з водню і алкілу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

19. Сполука за п. 1, яка є:

$N-(4-(3\text{-хлор-4-}[(4\text{-феніл-1,3-тіазол-2-іл)сульфаніл]аніліно})-3\text{-ціано-7-метокси-6-хінолініл})-3,4\text{-біс(диметиламіно)-2-бутанамідом}$  або його фармацевтично прийнятною сіллю.

20. Сполука за п. 1, яка є:

$N-(4-(3\text{-хлор-4-фторфеніламіно})-3\text{-ціано-7-метоксихінолініл})-3,4\text{-біс(3-гідроксипіролідін-1-іл)бутирамідом}$  або його фармацевтично прийнятною сіллю.

21. Сполука за п. 1, яка є:

$N-[4-(3\text{-хлор-4-фтораніліно})-3\text{-ціано-7-етокси-6-хінолініл}]-(3\text{-диметиламіно)бутанамідом}$  або його фармацевтично прийнятною сіллю.

22. Сполука за п. 1, яка є:

$N-(4-[4-(бензилокси)-3\text{-хлораніліно}]-(3\text{-ціано-7-етокси-6-хінолініл})-3,6\text{-біс(диметиламіно)гексанамідом}$  або його фармацевтично прийнятною сіллю.

23. Сполука за п. 1, яка є:

$N-(4-[4-(бензилокси)-3\text{-хлораніліно}]-(3\text{-ціано-7-етокси-6-хінолініл})-3,4\text{-ди(1-піролідініл)бутанамідом}$  або його фармацевтично прийнятною сіллю.

24. Сполука за п. 1, яка є:

$(2R)-2\text{-аміно-5-}[(2-[(\text{карбоксиметил})\text{аміно}]-1-[(3-[(4-(3\text{-хлор-4-фтораніліно})-3\text{-ціано-7-етокси-6-хінолініл})\text{аміно}]-1-[(\text{диметиламіно})\text{метил}]-3\text{-оксопропіл)сульфаніл)метил}]-2\text{-оксоетил)аміно}]-5\text{-оксопентановою кислотою}$  або її фармацевтично прийнятною сіллю.

25. Сполука за п. 1, яка є:

$N-(4-[4-(бензилокси)-3\text{-хлораніліно}]-(3\text{-ціано-7-етокси-6-хінолініл})-3,4\text{-біс(диметиламіно)бутанамідом}$  або його фармацевтично прийнятною сіллю.

біс(диметиламіно)бутанамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю.

26. Спосіб лікування, інгібування росту або знищення неоплазм у ссавців, за необхідності такого, який включає введення вказаному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

27. Спосіб за п. 26, в якому неоплазми вибирають з групи, що включає неоплазми грудей, нирок, сечового міхура, рота, гортані, стравоходу, шлунка, товстого кишечника, яєчників і легень.

28. Спосіб лікування, інгібування розвитку або знищення ниркового полікістозу у ссавців, за необхідності такого, який включає введення вказаному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

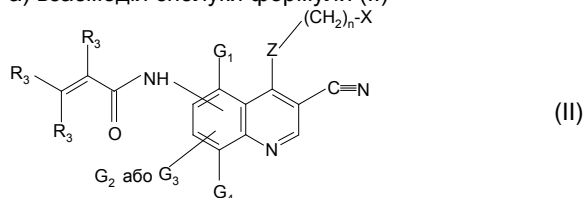
29. Спосіб лікування, інгібування або знищення поліпів у товстому кишечнику у ссавців, за необхідності такого, який включає введення вказаному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

30. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) за п. 1, або її фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм.

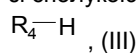
31. Композиція за п. 30, в якій сполукою формули (I) є  $N-(4-[4-(бензилокси)-3\text{-хлораніліно}]-(3\text{-ціано-7-етокси-6-хінолініл})-3,4\text{-біс(диметиламіно)бутанамідом}$  або його фармацевтично прийнятна сіль.

32. Спосіб одержання сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-25, який являє собою один з наступних:

а) взаємодія сполуки формули (II)

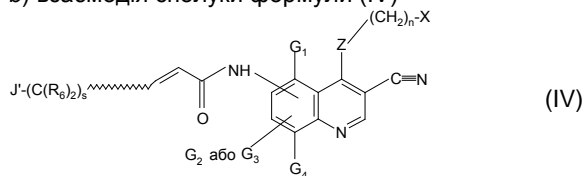


де  $R_3$ ,  $G_{1-4}$  і  $Z$  такі, як визначені у п. 1, зі сполукою формули

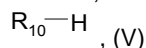


де  $R_4$  такий, як визначений у п. 1, з одержанням відповідної сполуки формули (I); або

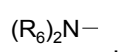
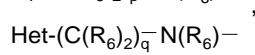
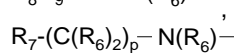
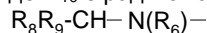
б) взаємодія сполуки формули (IV)

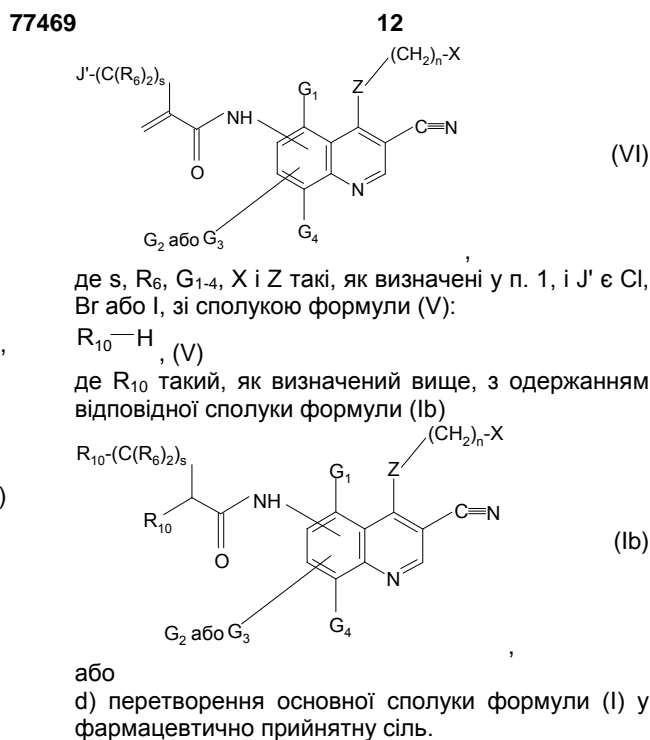
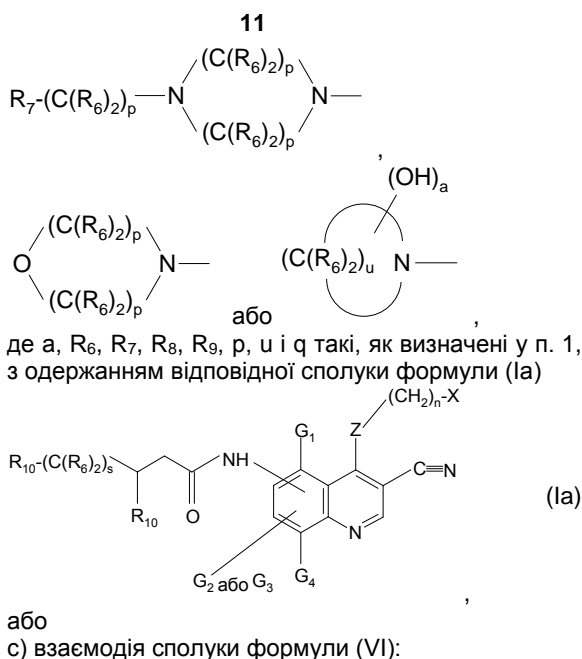


де  $s$ ,  $R_6$ ,  $G_{1-4}$ ,  $X$  і  $Z$  такі, як визначені у п. 1, і  $J'$  є  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , зі сполукою формули (V):



де  $R_{10}$  є радикалом, вибраним з групи:





Даний винахід відноситься до визначених заміщених сполук 3-ціанохіноліну, а також до їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки відповідно до даного винаходу інгібують дію визначених протеїнтирозинкіназ (ПТК) рецептора фактора росту та інших протеїнкіназ, тим самим інгібуючи аномальний ріст клітин визначених типів. Сполуки відповідно до даного винаходу, отже, корисні для лікування визначених захворювань, які є результатом дерегулювання даних ПТК. Сполуки відповідно до даного винаходу є протираковими агентами і застосовуються для лікування раку у ссавців. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу застосовуються для лікування ниркового полікістозу у ссавців. Даний винахід також відноситься до одержання вказаних 3-ціанохінолінів, їх застосування для лікування раку і ниркового полікістозу, та до фармацевтичних композицій, що містять їх.

Протеїнтирозинкінази являють собою клас ферментів, які каталізують перенесення фосфатної групи від АТФ до тирозинового залишку, розташованого на білковому субстраті. Протеїнтирозинкінази грають очевидну роль у нормальному рості клітин. Множина білків рецепторів фактора росту діє як тирозинкінази і за допомогою даного процесу вони впливають на подачу сигналів. Взаємодія факторів росту з даними рецепторами є необхідним етапом у нормальному регулюванні росту клітин. Однак, за визначених умов, у результаті або мутації, або надмірної експресії, дані рецептори можуть стати дерегульованими. Результатом цього є неконтрольована проліферація клітин, яка може привести до росту пухлини і, зрештою, до захворювання, відомого як рак [Wilks A.F., Adv. Cancer Res., 60, 43 (1993) і Parsons, J.T.; Parsons, S.J., Important Advances in Oncology,

DeVita V.T. Ed., J.B.Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. Серед кіназ рецептора фактора росту і їх протоонкогенів, які були ідентифіковані, і які є цільовими для сполук відповідно до даного винаходу, можна назвати кіназу рецептора епідермального фактора росту (EGF-R кіназу, білковий продукт erbB онкогена) і продукт, одержаний за допомогою Her2 (також позначеного як новий або erbB-2) онкогена. Оскільки фосфорилування є необхідним сигналом для настання цитокінезу, і оскільки надмірно експресовані або мутовані кінази пов'язані з раком, інгібітор даної дії, інгібітор протеїнтирозинкінази, матиме терапевтичне значення для лікування раку та інших захворювань, що характеризуються неконтрольованим або аномальним ростом клітин. Наприклад, надмірна експресія продукту кінази рецептора, одержаного з онкогена Her2, пов'язана з раком грудей та яєчників людини [Slamon, D.J., et al., Science, 244, 707 (1989) і Science, 235, 1146 (1987)]. Деретулювання EGF-R кінази пов'язане з пухлинами епідермісу [Reiss, M., et al., Cancer Res., 51, 6254 (1991)], пухлинами грудей [Macias, A., et al., Anticancer Res., 7, 459 (1987)] і пухлинами, що уражають інші основні органи [Gullick, W.J., Brit. Med. Bull., 47, 87 (1991)]. Через важливість ролі, яку грають дерегульовані кінази рецептора у патогенезі раку, було проведено багато нещодавніх досліджень, направлених на розробку визначених інгібіторів ПТК як потужних протиракових терапевтичних агентів [деякі нещодавні посилання: Burke, T.R., Drugs Future, 17, 119 (1992) і Chang, C.J.; Geahlen, R.L., J. Nat. Prod., 55, 1529 (1992)]. Сполуки відповідно до даного винаходу інгібують активність кінази EGF-R і Her2 і, тому, корисні для лікування визначених хворобливих станів, таких як рак, які виникають, принаймні, частково, внаслідок

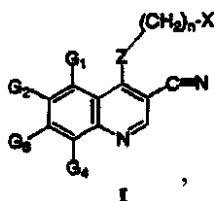
дерегуляції даних рецепторів. Сполуки відповідно до даного винаходу також застосовуються для лікування і профілактики визначених передракових станів, таких як ріст поліпів у товстій кишці, які виникають, принаймні, частково, внаслідок дерегуляції даних рецепторів.

Також відомо, що дерегуляція EGF рецепторів є фактором у рості епітеліальних кіст при захворюванні, описаному як нирковий полікістоз [Du J., Wilson P.D., Amer. J. Physiol., 269 (2 Pt 1), 487 (1995); Nauta, J., et al., Pediatric Research, 37(6), 755 (1995); Gattone, V.H., et al., Developmental Biology, 169(2), 504 (1995); Wilson, P.D., et al., Eur. J. Cell Biol., 61(1), 131, (1993)]. Сполуки відповідно до даного винаходу, які інгібують каталітичну функцію EGF рецепторів, як наслідок корисні при лікуванні даних захворювань.

Деякі похідні 3-ціанохінолінів є інгібіторами тирозинкінази і описані у заявці WO9843960 (US 6002008). Такі 3-ціанохіноліни можуть бути заміщені на атомі вуглецю у положенні 5-8 незаміщеним фенілом, алкеном або алкіном. У заявках WO0018761 і WO0018740 також описані 3-ціанохінолінові інгібітори. Також описаний 3-ціанохінолін з 4-(2-метиланіліно) замісником, який має інгібіторну дію по відношенню до шлункової ( $H^+/K^+$ )АТФази при високих концентраціях, [Ife, R., J. Med. Chem., 35(18), 3413 (1992)].

Сполуки відповідно до даного винаходу є 3-ціанохінолінами, що інгібують активність протеїнкінази, які потрібні для росту і диференціації клітин, і, тому, корисні при лікуванні визначених захворювань, які виникають внаслідок активності таких протеїнкіназ. Зокрема сполуки відповідно до даного винаходу інгібують активність EGF-R і Her2 кінази. Сполуки відповідно до даного винаходу є протиракковими агентами і застосовуються для лікування раку у ссавців. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу застосовуються для лікування ниркового полікістозу у ссавців.

Відповідно до даного винаходу представлені сполуки формули (I):



де:

Z є -NH-, -O-, -S- або -NR-;

R є алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або карбоалкілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю;

X є циклоалкілом, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, який може бути необов'язково заміщений одним або більше алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або

X є піридинілом, піримідинілом або арилом і може бути необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним замісником, вибраним з групи, що включає галоген, алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкеніл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, ази-

до, гідроксіалкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, галогенметил, алкоксиметил, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алканолілоксиметил, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілтіо, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (алкілC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-, гідрокси, трифторметил, ціано, нітро, карбокси, карбоалкокси, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, бензоїл, аміно, алкіламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, діалкіламіно, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю, алканоліламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкеноліламіно, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, алкіноліламіно, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, карбоксіалкіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкоксіалкіл, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, аміноалкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкіл, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкіл, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкокси, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкокси, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, меркапто і бензоїламіно; або

X є біциклічним арильним або біциклічним гетероарильним кільцем, що містить від 8 до 12 атомів вуглецю, де біциклічне гетероарильне кільце містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де біциклічне арильне або біциклічне гетероарильне кільце може бути необов'язково моно-, ди-, три- або тетразаміщене замісником, вибраним з групи, що включає галоген, оксо, тіо, алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкеніл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкініл, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, азидо, гідроксіалкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, галогенметил, алкоксиметил, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алканолілоксиметил, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілтіо, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (алкілC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-, гідрокси, трифторметил, ціано, нітро, карбокси, карбоалкокси, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, фенокси, феніл, тіофенокси (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S-), бензоїл, бензил, аміно, алкіламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, діалкіламіно, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю, феніламіно, бензиламіно, алканоліламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкеноліламіно, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, алкіноліламіно, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, карбоксіалкіл, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкоксіалкіл, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, аміноалкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкіл, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкіл, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, N-алкіламіноалкокси, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю, N,N-діалкіламіноалкокси, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, меркапто і бензоїламіно; або X є радикалом:

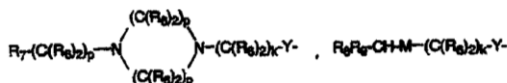


E є піридинілом, піримідинілом або арилом, необов'язково моно-, ди- або тризаміщеним заміс-

G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub> і G<sub>4</sub>, кожний незалежно, є воднем, галогеном, алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкенілом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкінілом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкенілокси, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкінілокси, що містить від 2 до 6 атомів

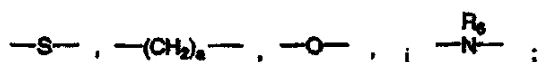


вуглецю, гідроксиметилом, галогенметилом, алканоліокси, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкеноліокси, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, алкіноліокси, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, алканоліоксиметилом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкеноліоксиметилом, що містить від 4 до 9 атомів вуглецю, алкіноліоксиметилом, що містить від 4 до 9 атомів вуглецю, алкоксиметилом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілтію, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (алкілC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-, алкілсульфінілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілсульфонілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкілсульфонамідо, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкенілсульфонамідо, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкінілсульфонамідо, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, гідрокси, трифторметилом, трифторметокси, ціано, нітро, карбокси, карбоалкокси, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоалкілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, фенокси, фенілом, тіофенокси (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S-), бензилом, аміно, гідроксіаміно, алкоксіаміно, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, алкіламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, діалкіламіно, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю, N-алкілкарбамоїлом, N,N-діалкілкарбамоїлом, N-алкіл-N-алкеніламіно, що містить від 4 до 12 атомів вуглецю, N,N-діалкеніламіно, що містить від 6 до 12 атомів вуглецю, феніламіно, бензиламіно, R<sub>2</sub>NH,



за умови, що, або G<sub>2</sub>, або G<sub>3</sub>, або обидва G<sub>2</sub> і G<sub>3</sub> є R<sub>2</sub>NH;

Y є двовалентним радикалом, вибраним з групи, що включає

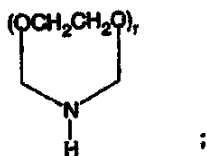


R<sub>7</sub> є -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, -OR<sub>6</sub>, -J, -N(R<sub>6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>Q<sup>-</sup> або -NR<sub>6</sub>(OR<sub>6</sub>);

M є >NR<sub>6</sub>, -O-, >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub> або >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sub>6</sub>;

W є >NR<sub>6</sub>, -O- або зв'язком;

Het є гетероциклічним радикалом, вибраним з групи, що включає морфолін, тіоморфолін, тіоморфолін-S-оксид, азіридин, піридин, імідазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, тіазол, тіазолідин, тетразол, піперазин, фуран, тіофен, тетрагідротіофен, тетрагідрофуран, діоксан, 1,3-діоксолан, тетрагідропіран і



який може бути необов'язково моно- або ди-

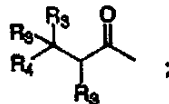
заміщений по атому вуглецю R<sub>6</sub>, гідрокси, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>6</sub>, -(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OR<sub>6</sub> або -(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>;

необов'язково монозаміщений по атому азоту R<sub>6</sub>; і

необов'язково моно- або дизаміщений по насиченому атому вуглецю двовалентними радикалами -O- або -O(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-;

R<sub>6</sub> є воднем, алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкенілом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, алкінілом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, циклоалкілом, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, карбоалкілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, карбоксіалкілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, фенілом або фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогеном, алкокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, трифторметилом, аміно, алкіламіно, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, діалкіламіно, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, нітро, ціано, азидо, галогенметилом, алкоксиметилом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алканоліоксиметилом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, алкілтію, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (алкілC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-, гідрокси, карбоксиллом, карбоалкокси, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, фенокси, фенілом, тіофенокси (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S-), бензоїлом, бензилом, феніламіно, бензиламіно, алканоліламіно, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; за умови, що алкенільна або алкінільна група приєднана до атома азоту або кисню через насичений атом вуглецю;

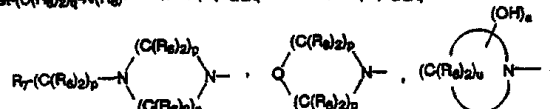
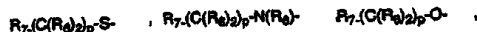
R<sub>2</sub> вибирають з групи, що включає:



R<sub>3</sub> є воднем, алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, карбокси, карбоалкокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, фенілом, карбоалкілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю,



R<sub>4</sub> є -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>,



цистеїном або пептидом, що містить від 2 до 10 природних амінокислотних залишків, що містять, принаймні, один неокислений цистеїновий залишок, де  $R_4$  приєднаний до іншої молекули через атом сірки в одному або більше цистеїновому залишку;

$R_8$  і  $R_9$ , кожний незалежно, є  $-(C(R)_6)_2$ ,  $NR_6R_6$  або  $-(C(R)_6)_2$ ,  $OR_6$ ;

J незалежно є воднем, хлором, фтором або бромом;

a дорівнює цілому числу від 0 до 1;

g дорівнює цілому числу від 1 до 6;

k дорівнює цілому числу від 0 до 4;

n дорівнює цілому числу від 0 до 1;

m дорівнює цілому числу від 0 до 3;

p дорівнює цілому числу від 2 до 4;

q дорівнює цілому числу від 0 до 4;

r дорівнює цілому числу від 1 до 4;

s дорівнює цілому числу від 1 до 6;

u дорівнює цілому числу від 2 до 6;

$Q'$  являє собою протиіон, вибраний з солей, утворених з органічних і неорганічних кислот; за умови, що:

a. якщо  $R_6$  є алкенілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, або алкінілом, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, така алкенільна або алкінільна група приєднана до атома азоту або кисню через насичений атом вуглецю;

b. якщо  $Y$  є  $-NR_6$  і  $R_7$  є  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+Q'$  або  $-NR_6(OR_6)$ , то g дорівнює цілому числу від 2 до 6;

c. якщо  $M$  є  $-O-$  і  $R_7$  є  $-OR_6$ , то p дорівнює цілому числу від 1 до 4;

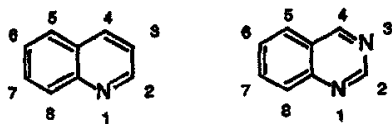
d. якщо  $Y$  є  $-NR_6$ , то k дорівнює цілому числу від 2 до 4;

e. якщо  $Y$  є  $-O-$  і  $M$  або  $W$  є  $-O-$ , то k дорівнює цілому числу від 1 до 4;

f. якщо  $W$  не є зв'язком з  $He_t$ , зв'язаним через атом азоту, то q дорівнює цілому числу від 2 до 4, і якщо  $W$  є зв'язком з  $He_t$ , зв'язаним через атом азоту, і  $Y$  є  $-O-$  або  $-NR_6$ , то k дорівнює цілому числу від 2 до 4;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки відповідно до даного винаходу являють собою визначені заміщені 3-ціанохіноліни. У даній заявці на патент хінолінові та хіназолінові кільцеві системи будуть пронумеровані, як показано нижче.



Переважають біциклічні арильні або біциклічні гетероарильні кільцеві системи включають нафталін, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, тетралін, індан, 1-оксоіндан, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, нафтиридин, бензофуран, 3-оксо-1,3-дигідроізо-бензофуран, бензотіафен, 1,1-діоксобензотіафен, індол, 2,3-дигідриндол, 1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол, бензотриазол, 1H-індазол, індолін, бензопіразол, 1,3-бензодіоксол, бензоксазол, пурин, фталімід, кумарин, хромон, хінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, бензімідазол, хіназолін, піридо[2,3-

b]піридин, піридо[3,4-b]піразин, піридо[3,2-c]піридазин, піридо[3,4-b]піридин, 1H-піразол[3,4-b]піримідин, 1,4-бензодіоксан, птеридин, 2(1H)-хінолон, 1(2H)-ізохінолон, 2-оксо-2,3-дигідробензотіазол, 1,2-метилendioксисбензол, 2-оксиндол, 1,4-бензизоксазин, бензотіазол, хіноксалін, хінолін-N-оксид, ізохінолін-N-оксид, хіноксалін-N-оксид, хіназолін-N-оксид, бензазин, фтаазин, 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофтаазин, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін, 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2H-бензо[e][1,3]оксазин, 2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[e][1,4]діазепін або цинолін.

Переважає пептидом, що містить цистеїн, є глутатіон.

Якщо L є 5- або 6-членним гетероарильним кільцем, переважні гетероарильні кільця включають піридин, піримідин, імідазол, тіазол, тіазолідин, пірол, фуран, тіофен, оксазол або 1,2,4-триазол.

Будь-яке або обидва кільця біциклічного арилю або біциклічного гетероарилу можуть бути повністю ненасичені, частково насичені або повністю насичені. Оксозамісник у біциклічній арильній або біциклічній гетероарильній групі означає, що один з атомів вуглецю має карбонільну групу. Тіозамісник у біциклічній арильній або біциклічній гетероарильній групі означає, що один з атомів вуглецю має тіокарбонільну групу. Якщо сполука відповідно до даного винаходу містить групу, яка містить гетероарильне кільце, таке гетероарильне кільце не містить O-O, S-S або S-O зв'язків у кільці.

Якщо L є 5- або 6-членним гетероарильним кільцем, воно може бути повністю ненасиченим, частково насиченим або повністю насиченим. Гетероарильне кільце може бути приєднане до T через атом вуглецю або атом азоту. Оксозамісник у гетероарильному кільці означає, що один з атомів вуглецю має карбонільну групу. Тіозамісник у гетероарильному кільці означає, що один з атомів вуглецю має тіокарбонільну групу.

Алкільна частина алкілу, алкокси, алканоліокси, алканоліоксиметилу, алканоліоксиметилу, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, алкілсульфонамід, карбоалкокси, карбоалкілу, карбоксіалкілу, карбоалкоксіалкілу, алканоліаміно, N-алкілкарбамоїлу, N,N-діалкілкарбамоїлу, N-алкіламіноалкокси і N,N-діалкіламіноалкокси включає як прямі, так і розгалужені вуглецеві ланцюги, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкенільна частина алкенілу, алкенілокси, алкенілокси, алкенілсульфонамід, включає як прямі, так і розгалужені вуглецеві ланцюги, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю і один або більше ненасичених зв'язків і всі можливі конфігураційні ізомери. Алкінільна частина алкінілу, алкіноїлоксиметилу, алкінілсульфонамід, алкінілокси, включає як прямі, так і розгалужені вуглецеві ланцюги, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю і один або більше ненасичених зв'язків. Карбокси визначений як  $-CO_2H$  радикал. Карбоалкокси, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю, визначений як  $-CO_2R$  радикал, де R" є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Карбоксіалкіл визначений як  $HO_2C-R'''$  радикал, де R" є двовалентним алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Карбоалкоксіалкіл визначений як  $R''O_2C-R'''$  радикал, де R" є двовалентним алкільним радикалом і де R" і R" разом

мають від 2 до 7 атомів вуглецю. Карбоалкіл визначений як  $-\text{COR}^n$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алканойокси визначений як  $-\text{OCOR}^n$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алканойлоксиметил визначений як  $R^n\text{CO}_2\text{CH}_2$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкоксиметил визначений як  $R^n\text{OCH}_2$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкілсульфініл визначений як  $R^n\text{SO}$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкілсульфоніл визначений як  $R^n\text{SO}_2$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкілсульфонамідо, алкенілсульфонамідо, алкілсульфонамідо визначені як  $R^n\text{SO}_2\text{NH}$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкенільним радикалом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю або алкілільним радикалом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, відповідно. N-алкілкарбамоїл визначений як  $R^n\text{NHCO}$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. N,N-діалкілкарбамоїл визначений як  $R^nR^n'\text{NCO}$  радикал, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, де  $R^n$  є алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю і  $R^n'$  і  $R^n$  можуть бути однаковими або різними. Якщо X заміщений, переважно, щоб він був моно-, ди-або тризаміщений, де переважним є моно- і дизаміщення. Переважно, щоб з замісників  $G_1$  і  $G_4$ , принаймні, один був воднем, і більш переважно, щоб вони обидва були воднем. Також переважно, щоб X був фенільним кільцем, необов'язково заміщеним, Z був  $-\text{NH}-$  і n дорівнювало цілому числу 0.

Het є гетероциклом, таким як визначений вище, який може бути необов'язково моно- або дизаміщений по атому вуглецю  $R_6$ , необов'язково монозаміщений по атому азоту  $R_6$ , необов'язково моно- або дизаміщений по атому вуглецю гідрокси,  $-\text{N}(\text{R}_6)_2$  або  $-\text{OR}_6$ , необов'язково моно- або дизаміщений по атому вуглецю  $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$  або  $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$  і необов'язково моно- або дизаміщений по насиченому атому вуглецю двовалентним  $-\text{O}-$  або  $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{O}-$  (карбонільною і кетальною групою, відповідно); у деяких випадках якщо Het заміщений  $-\text{O}-$  (карбонілом), карбонільна група може бути гідрована. Het може бути приєднаний до W, якщо q дорівнює цілому числу 0, через атом вуглецю гетероциклічного кільця, або якщо Het є гетероциклом, що містить азот, який також містить насичений зв'язок вуглець-азот, такий гетероцикл може бути приєднаний до атома вуглецю через атом азоту, якщо W є зв'язком. Якщо q дорівнює цілому числу 0 і Het є гетероциклом, що містить азот, який також містить ненасичений зв'язок вуглець-азот, то атом азоту у гетероциклі може бути приєднаний до атома вуглецю, якщо W є зв'язком, і одержаний гетероцикл матиме позитивний заряд. Якщо Het заміщений  $R_6$ , таке заміщення може бути по атому вуглецю кільця, або, у випадку гетероциклу, що містить азот, який також містить насичений зв'язок вуглець-азот, такий азот може бути заміщений  $R_6$ , або у випадку гетероциклу, що містить азот, який також містить ненасичений зв'язок вуг-

лець-азот, такий азот може бути заміщений  $R_6$ , і гетероцикл матиме позитивний заряд. Переважні гетероцикли включають піридин, 2,6-дизаміщений морфолін, 2,5-дизаміщений тіоморфолін, 2-заміщений імідазол, заміщений тiazол, N-заміщений імідазол, N-заміщений 1,4-піперазин, N-заміщений піперидин і N-заміщений піролідін.

Пептиди, вказані серед замісників  $R_4$ , містять від 2 до 10 природних амінокислотних залишків, що містять, принаймні, один неокислений цистеїновий залишок. N-кінцеві групи вказаних пептидів можуть бути ациловані  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  алканойльною групою і/або C-кінцеві групи можуть бути етерификовані  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  алкоксигрупою. У таких випадках є більш ніж один цистеїновий залишок, де кожний цистеїн необов'язково може бути приєднаний до 3-ціанохіноліну через атом сірки.

Z може бути, наприклад,  $-\text{NH}-$ . Прикладом n є 0. У деяких варіантах X може бути, наприклад,  $-\text{E}-\text{T}-\text{L}$ . E може бути, наприклад, необов'язково заміщеним арилом. T може бути  $\text{O}(\text{CH}_2)_m$ , де m дорівнює від 0 до 1. L може бути, наприклад, необов'язково заміщеним арилом або необов'язково заміщеним гетероарилом, таким як піридин, піримідин, імідазол, тiazол, тiazолідин, пірол, фуран, тіофен, оксазол і 1,2,4-триазол.

У деяких варіантах X є необов'язково заміщеним арилом, наприклад, необов'язково заміщеним фенілом.

В інших варіантах X може бути заміщеним або незаміщеним біциклічним арилом або біциклічним гетероарилом, таким як нафталін, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, індан, 1-оксо-індан, 1,2,3,4-тетрагідрокінолін, нафтиридин, бензофуран, 3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран, бензотіафен, 1,1-діоксобензотіафен, індол, 2,3-дигідроіндол, 1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол, бензотриазол, 1H-індазол, індолін, бензопіразол, 1,3-бензодіоксол, бензоксазол, пурин, фталімід, кумарин, хромон, хінолін, тетрагідрокінолін, ізохінолін, бензімідазол, хіназолін, піридо[2,3-b]піридин, піридо[3,4-b]піразин, піридо[3,2-c]піридазин, піридо[3,4-b]піридин, 1H-піразол[3,4-b]піримідин, 1,4-бензодіоксан, птеридин, 2(1H)-хінолон, 1(2H)-ізохінолон, 2-оксо-2,3-дигідробензотіазол, 1,2-метилendioксибензол, 2-оксиндол, 1,4-бензизоксазин, бензотіазол, хіноксалін, хінолін-N-оксид, ізохінолін-N-оксид, хіноксалін-N-оксид, хіназолін-N-оксид, бензазин, фталазин, 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофталазин, 2-оксо-1,2-дигідрокінолін, 2,4-діоксо-1,4-дигідро-2H-бензо[d][1,3]оксазин, 2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[e][1,4]діазепін або цинолін.

Необов'язкові замісники можуть бути вибрані, наприклад, з галогену, наприклад, хлору, і фенілу.

У деяких варіантах  $G_1$  і  $G_4$  обидва є H.

$R_4$  може бути, наприклад,  $\text{NR}_6\text{R}_6$  або пептидом, що містить від 2 до 10 природних амінокислотних залишків, що містять, принаймні, один неокислений цистеїновий залишок, де  $R_4$  приєднаний до іншої молекули через атом сірки одного або більше цистеїнових залишків.

Кожний  $R_3$  може бути вибраний з водню, алкілу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,  $R_7$   $(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s$ , де  $R_7$  є  $\text{NR}_6\text{R}_6$  і Het  $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q\text{-W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r$ .

У сполуках відповідно до даного винаходу ко-

жний R<sup>^</sup> може бути вибраний з водню і алкілу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

Переважні сполуки відповідно до даного винаходу описані нижче. Якщо не вказано інакше, замісники такі, як описано вище.

А. Сполуки формули (I), в яких Z є -NH-, n дорівнює цілому числу 0 і X є арилом, необов'язково заміщеним, або їх фармацевтично прийнятні солі.

В. Сполуки формули (I), в яких Z є -NH-, n дорівнює цілому числу 0, X є фенілом, необов'язково заміщеним, або їх фармацевтично прийнятні солі.

С. Сполуки формули (I), в яких Z є -NH-, n дорівнює цілому числу 0, X є арилом, необов'язково заміщеним, і G і G<sub>4</sub> є H, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Д. Сполуки формули (I), в яких Z є -NH-, n дорівнює цілому числу 0 і X є заміщеною біциклічною арильною або біциклічною гетероарильною кільцевою системою, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Е. Сполуки формули (I), в яких Z є -NH-, n дорівнює цілому числу 0, X є фенілом, необов'язково заміщеним, і G<sub>1</sub> і G<sub>4</sub> є H, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо переважні сполуки відповідно до даного винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі включають:

N-(4-{3-хлор-4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)сульфаніл]аніліно}-3-ціано-7-метокси-6-хінолініл)-3,4-біс(диметиламіно)-2-бутанамід,

N-[4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-3-ціано-7-метоксхінолін-6-іл]-3,4-біс(3-гідроксипіролідін-1-іл)бутирамід,

N-[4-(3-хлор-4-фтораніліно)-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-3-(диметиламіно)бутанамід,

N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл}-3,6-біс(диметиламіно)гексанамід,

N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл}-3,4-ди(1-піролідініл)бутанамід, (2R)-2-аміно-5-{{2-[(карбоксиметил)аміно]-1-[[{3-[[4-(3-хлор-4-фтораніліно)-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]аміно]-1-[(диметиламіно)метил]-3-оксопропіл]сульфаніл]метил]-2-оксоетил}аміно)-5-оксопентанова кислота, і

N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл}-3,4-біс(диметиламіно)бутанамід,

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть містити один або більше асиметричних атомів вуглецю; у таких випадках сполуки відповідно до даного винаходу включають їх окремі діастереомери, рацемати і окремі R і S енантіомери. Деякі зі сполук відповідно до даного винаходу можуть містити один або більше подвійних зв'язків; у таких випадках сполуки відповідно до даного винаходу включають кожний з можливих конфігураційних ізомерів, а також суміші таких ізомерів. Якщо сполука відповідно до даного винаходу містить групу, що містить однакові замісники більше одного (наприклад, коли R<sub>7</sub> є -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>), кожний замісник (у даному прикладі це R<sub>6</sub>) може бути однаковим або різним.

Для сполук формули (I), визначених вище і зазначених в описі, якщо не вказано інакше, засто-

совуються наступні терміни:

галоген, при використанні у даному описі, означає хлор, фтор, бром і йод.

Алкіл, при використанні у даному описі, означає розгалужений або прямий ланцюг, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил і гексил, необов'язково заміщені фенілом, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, переважно від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, пергалогеналкілу, галогену, нітро, гідрокси, аміно, карбокси, карбоксіалкілу, алкіламіно і діалкіламіно, тіоалкілу, алкоксикарбонілу і ацилу.

Алкеніл, при використанні у даному описі, означає розгалужений або прямий ланцюг, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, де ланцюг містить, принаймні, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, і всі можливі конфігураційні ізомери. Алкеніл може бути використаний як синонім терміну олефін і включає алкілідени. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, 1,4-бутадієніл, 3-гексен-1-іл і подібні, необов'язково заміщені фенілом, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, переважно від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, пергалогеналкілу, галогену, нітро, гідрокси, аміно, карбокси, карбоксіалкілу, алкіламіно і діалкіламіно, тіоалкілу, алкоксикарбонілу і ацилу.

Алкінільна група визначена як прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, який містить, принаймні, один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, і включає пропініл і подібні, необов'язково заміщені фенілом, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, переважно від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, пергалогеналкілу, галогену, нітро, гідрокси, аміно, карбокси, карбоксіалкілу, алкіламіно і діалкіламіно, тіоалкілу, алкоксикарбонілу і ацилу.

Алкокси, при використанні у даному описі, означає групу алкіл-О-, в якій алкільна група така, як визначена вище. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси і поліефіри, включаючи -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

Циклоалкіл, при використанні у даному описі, означає простий карбоцикл, що має насичене кільце, яке містить від 3 до 7 атомів вуглецю і, більш переважно, від 3 до 6 атомів вуглецю, необов'язково заміщених від 1 до 3 незалежно вибраними алкільними групами, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних кілець включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та адамантил, і подібні.

Арил, при використанні у даному описі, означає моно- або біциклічне ароматичне кільце, що містить від 6 до 12 атомів вуглецю. Моноциклічні кільця переважно мають 6 членів, і біциклічні кільця переважно мають 8, 9, 10 або 12 членів. Приклади арильних груп включають феніл, альфа-нафтил, бета-нафтил, інденіл і подібні, незалежно заміщені одним або більше замісниками, більш переважно, від 1 до 3 замісниками. Феніл, при ви-

користанні у даному описі, відноситься до 6-членного ароматичного кільця, необов'язково моно-, ди- або тризаміщеного.

Гетероарил означає незаміщене або необов'язково заміщене моноциклічне 5-або 6-членне кільце, яке містить від 1 до 4, зокрема від 1 до 2 гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними. Переважними гетероатомами є азот, кисень і сірка, за умови, що гетероарил не містить O-O, S-S або S-O зв'язку. Визначені приклади включають тіофен, фуран, пірол, піразол, імідазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, тетразол, оксазол, ізотіазол, ізоксазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол, піридин, піримідин, піразин, піридазин і 1,3,5-триазин. Гетероарильне кільце може бути окислене, якщо гетероатомом є атом азоту з одержанням відповідного N-оксиду, включаючи піридин-N-оксид. Гетероарильне кільце може бути окислене по атому сірки з одержанням відповідного сульфоксиду або сульфону, включаючи тіофен-1-оксид. Гетероциклічне кільце може містити карбонільну групу на одному з атомів вуглецю, таку як 1,3,4-оксадіазол-2-он.

Біциклічний гетероарил, при використанні у даному описі, відноситься до насичених або частково ненасичених біциклічних кілець, що мають від 8 до 20 атомів вуглецю у кільці, що містять від 1 до 4 гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраними з азоту, кисню і сірки, необов'язково заміщені від 1 до 3 замісниками, які можуть бути однаковими або різними за умови, що біциклічний гетероарил не містить O-O, S-S або S-O зв'язку. Визначені приклади включають індол, 2,3-дигідроіндол, 2-індазол, ізоіндазол, хінолін, ізохінолін, тетрагідрохінолін, бензофуран, бензотіофен, бензімідазол, бензотриазол, бензотіазол, бензоксазол, бензизоксазол, 1,2-бензопіран, цинолін, фталазин, хіназолін, 1,8-нафтиридин, піrido[2,3-b]піридин, піrido[3,4-b]піридин, піrido[4,3-b]піридин, піrido[2,3-d]піримідин, пурин і птеридин, і подібні. Будь-яке або обидва кільця біциклічної кільцевої системи можуть бути частково насичені або повністю насичені. Біциклічна група може бути окислена по атому азоту з одержанням відповідного N-оксиду, такого як хінолін-N-оксид. Біциклічна група може бути окислена по атому сірки з одержанням відповідного сульфоксиду або сульфону, такого як бензотіофен-1-оксид. Біциклічна кільцева система може містити карбонільну групу на одному з атомів вуглецю, таку як 2-інданон.

Якщо терміни застосовуються у поєднанні, визначення кожної окремої частини поєднання зберігається, якщо не вказано інакше. Наприклад, пергалогеналкіл відноситься до алкільної групи, такої як визначена вище, і пергалоген відноситься до всіх атомів водню алкільної групи, заміщених галогеном як визначено вище. Прикладом є трифторметил.

Деякі сполуки відповідно до даного винаходу мають центри асиметрії. Сполуки можуть, тому, існувати, принаймні, у двох, і часто, більш ніж у двох ізомерних формах. Даний винахід охоплює

всі стереоізомери сполук, є вони чистими від інших стереоізомерів або змішані з іншими стереоізомерами у будь-якій пропорції, і, таким чином, включає, наприклад, рацемічну суміш енантіомерів, а також діастереомерну суміш ізомерів. Абсолютна конфігурація будь-якої сполуки може бути визначена звичайною рентгенівською кристалографією. Оптично активні ізомери можуть бути одержані, наприклад, розділенням рацемічних похідних або асиметричним синтезом. Розділення може бути проведене методами, відомими фахівцям у даній області техніки, наприклад, у присутності агента, що розділяє, хроматографічно або їх комбінацією.

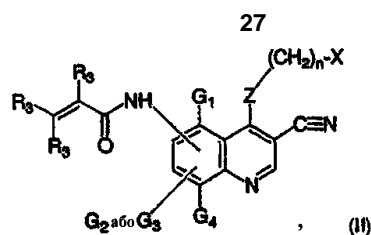
Сполуки формули (I) можуть бути одержані у вигляді неорганічних або органічних солей методами, відомими фахівцям у даній області техніки [Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 411-415, 1989]. Фахівцеві у даній області техніки добре відомо, що відповідна сіль вибирається на основі фізичної і хімічної стабільності, текучості, гігроскопічності і розчинності. Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) з кислотною групою можуть бути одержані з органічних і неорганічних основ. Наприклад, з лужними металами або лужноземельними металами, такими як натрій, калій, літій, кальцій або магній, або органічними основами і N-тетраалкіламонієвими солями, такими як N-тетрабутиламонієві солі. Так само, якщо сполука відповідно до даного винаходу містить основну групу, солі можуть бути одержані з органічних і неорганічних кислот (наприклад,  $-(R_6)_3Q^+$ ). Наприклад, солі можуть бути одержані з оцтової, пропіонової, молочної, лимонної, винної, бурштинової, фумарової, малеїнової, маленової, мигдалевої, яблучної, фталевої, хлористоводневої, бромистоводневої, фосфорної, азотної, сірчаної, метансульфонової, нафталінсульфонової, бензолсульфонової, толуолсульфонової, камфорсульфонової і подібних відомих прийнятних кислот.  $Q^-$  є протіоном, який включає, але не обмежений ними, ацетат, хлорид, бромід і нітрат. Сполуки також можуть застосовуватися у вигляді складного ефіру, карбаматів та інших звичайних проліків, які при введенні у вказаній формі перетворюються в активний фрагмент *in vivo*.

Отже, даний винахід представляє фармацевтичну композицію, яка містить сполуку відповідно до даного винаходу у поєднанні або у вигляді асоціату з фармацевтично прийнятним носієм. Зокрема даний винахід представляє фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій.

На додаток до характеристик, перерахованих вище, деякі сполуки відповідно до даного винаходу є проміжними сполуками, що застосовуються для одержання інших сполук відповідно до даного винаходу.

Даний винахід також представляє способи одержання сполук формули (I), де дані способи являють собою один з наступних:

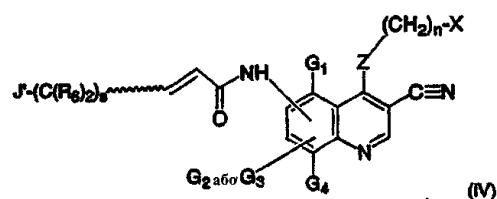
a) взаємодія сполуки формули (II)



де  $R_3$ ,  $G_{1-4}$  і  $Z$  такі, як визначені вище, зі сполукою формули

### $R_4-H$ , (III)

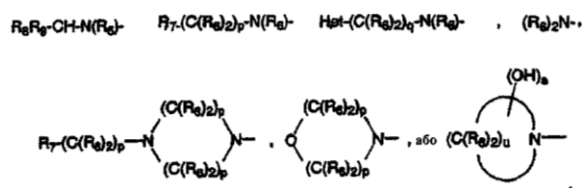
де  $R_4$  такий, як визначений вище, з одержанням відповідної сполуки формули (I); або  
b) взаємодія сполуки формули (IV)



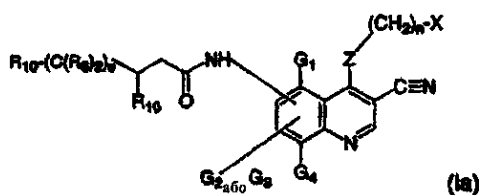
де  $s$ ,  $R_6$ ,  $G_{1-4}$ ,  $X$  і  $Z$  такі, як визначені вище, і  $J'$  є  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , зі сполукою формули (V):

### $R_{10}-H$ , (V)

де  $R_{10}$  є радикалом, вибраним з групи:

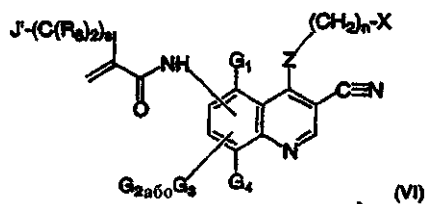


де  $a$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $p$ ,  $u$  і  $q$  такі, як визначені вище, з одержанням відповідної сполуки формули (Ia)



або

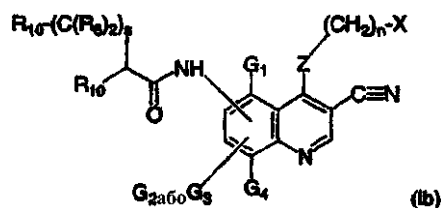
c) взаємодія сполуки формули (VI):



де  $s$ ,  $R_6$ ,  $G_{1-4}$ ,  $X$  і  $Z$  такі, як визначені вище, і  $J'$  є  $Cl$ ,  $Br$  або  $I$ , зі сполукою формули (V):

### $R_{10}-H$ , (V)

де  $R_{10}$  такий, як визначений вище, з одержанням відповідної сполуки формули (Ib)



За необхідності, у будь-яких описаних вище реакціях реакційноздатні групи або сайти замісників можуть бути захищені перед проведенням реакції і потім захист може бути знятий.

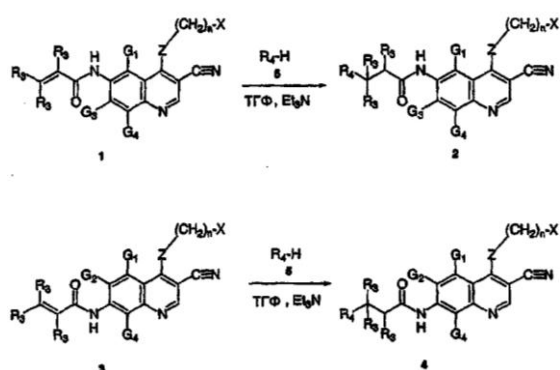
Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані з: (a) комерційно доступних вихідних речовин, (b) відомих вихідних речовин, які можуть бути одержані як описано у літературі або (c) нових проміжних сполук, описаних у схемах і експериментах нижче.

Реакції проводять у розчиннику, що відповідає застосуванню реагентів і речовинам, і придатний для перетворення, що проводиться. Фахівцеві в області органічного синтезу зрозуміло, що різні функціональні групи, присутні у молекулі, повинні відповідати хімічним перетворенням, що проводяться. Це робить необхідним визначення послідовності стадій синтезу. Відповідні рішення також повинні бути прийняті відносно захисту реакційноздатних функціональних груп для запобігання небажаним побічним реакціям.

Замісники у вихідних речовинах можуть бути несумісні з деякими умовами реакцій. Такі обмеження замісників, які сумісні з умовами реакцій, очевидні фахівцям у даній області техніки. Реакції, де це необхідно, проводять в інертних атмосферах.

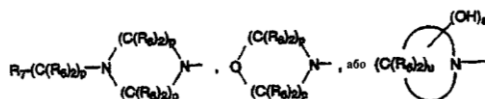
Одержання сполук відповідно до даного винаходу, що охоплюються формулами 2 і 4, показане на Схемі 1, де  $Z$ ,  $X$ ,  $n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  і  $G_4$  такі, як описані вище. Обробка ненасиченого аміду формули 1 або 2 спиртом, аміном, меркаптаном або пептидом, що містить цистеїн формули 5 в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, у присутності основного каталізатора, такого як триетиламін і подібні, за реакцією приєднання Міхаєля дає сполуки відповідно до даного винаходу, представлені формулами 2 і 4. У деяких випадках, якщо сполуки 1 або 3 вже містять основну функціональну групу, відсутня необхідність додавати додатковий основний каталізатор для одержання сполук формул 2 і 4, відповідно, згідно з даним винаходом. У випадках, коли продукт містить більше одного асиметричного атому вуглецю, одержані діастереомери можуть бути розділені методами хроматографії.

Схема 1



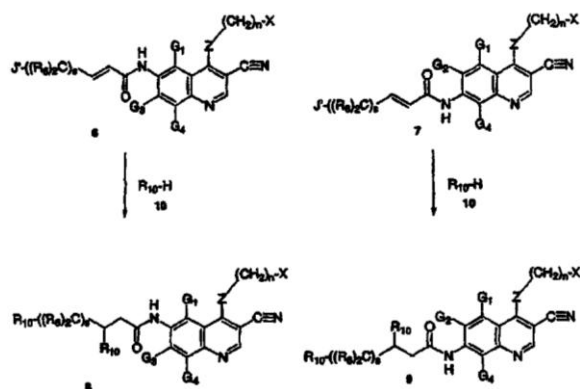
Сполуки відповідно до даного винаходу, представлені формулами 8 і 9, також можуть бути одержані як показано нижче на Схемі 2, де Z, X, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub> і G<sub>4</sub> такі, як описані вище. J' є атомом галогену Br, I або Cl і 10 є первинним або вторинним аміном, де R<sub>10</sub> є радикалом, вибраним з групи:

R<sub>4</sub>R<sub>9</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)-, R<sub>7</sub>-(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sub>4</sub>)-, Et<sub>2</sub>-(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sub>4</sub>)-, (R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N<sup>-</sup>,

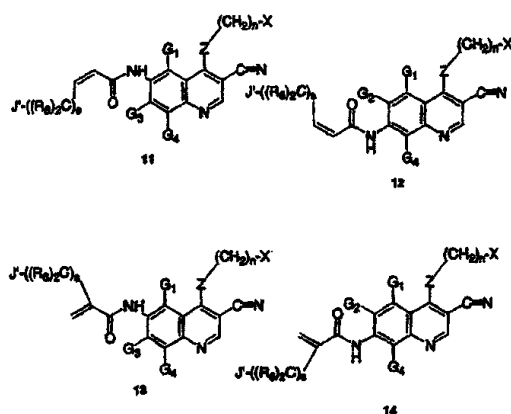


де R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, p, u і q такі, як визначені вище. Взаємодія сполук 6 і 7 з аміном 10 в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або ацетонітрил, втілюється у двостадійному способі, що включає заміщення атома галогену аміном і приєднання аміну до подвійного зв'язку ненасиченого аміну за Міхаєлем з одержанням сполук згідно з даним винаходом 8 або 9, відповідно.

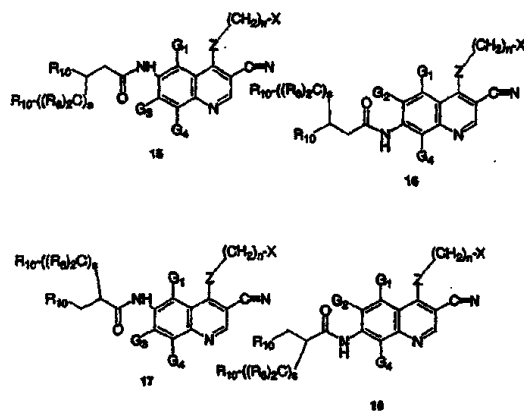
Схема 2



Подібні перетворення можуть застосовуватися до ізомерних проміжних сполук 11-14 з одержанням інших сполук 15-18 відповідно до даного винаходу.



Вихідні речовини 1, 3, 6, 7 і 11-14, необхідні для одержання сполук відповідно до даного винаходу, можуть бути одержані як описано у патенті США 6002008 та у заявках WO 0018761 і WO 0018740.



Характерні сполуки відповідно до даного винаходу оцінювали у декількох стандартних фармакологічних тестах, які показали, що сполуки відповідно до даного винаходу володіють значною активністю як інгібітори протеїнкінази і є антипроліферативними агентами. Хворобливі стани, які можуть бути виліковані або інгібовані інгібіторами протеїнкінази включають ті, етіологія яких, принаймні, частково, викликана дефектом вище сигнального шляху від протеїнкінази (наприклад, рак товстої кишки); ті, етіологія яких, принаймні, частково, викликана надмірно експресованою протеїнкіназою (наприклад, рак легень або поліпи у товстому кишечнику); і ті, етіологія яких, принаймні, частково, викликана дерегульованою протеїнкіназою (постійна зміна генів; гліобластома). На основі активності, показаної у стандартних фармакологічних тестах, можна зробити висновок, що сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися як антинеопластичні агенти. Зокрема, такі сполуки можуть застосовуватися при лікуванні, інгібуванні росту або викорінюванні неоплазм, таких як неоплазми грудей, нирок, сечового міхура, рота, гортані, стравоходу, шлунка, товстого кишечника, яєчників, легень, підшлункової залози, печінки, простати і шкіри.

Крім антинеопластичних агентів, сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися при лікуванні або інгібуванні різних захворювань.

вань, пов'язаних з протеїнтирозинкіназою, що включають нирковий полікістоз, поліпи у товстому кишечнику, рестеноз; атеросклероз; ангіофіброму; гемангіому; діабет; гостру і хронічну нефропатію; саркому Калосі; неоваскуляризацію, пов'язану з дегенерацією жовтої плями; ревматоїдний артрит; остеоартрит; відторгнення трансплантата; псоріаз; вовчак; гомологічну хворобу; гломерулонефрит; алергії дихальних шляхів і шкіри; аутоімунне облисіння; аутоімунний гіпертиреоз; розсіяний склероз; atopічний дерматит; і системний склероз; і можуть застосовуватися як антибактеріальні та антивірусні агенти.

У даному винаході терміни неоплазма і пухлина є взаємозамінними і означають аномальний ріст тканини, яка не має фізіологічної функції.

У даному винаході термін «забезпечити ефективну кількість сполуки» означає або безпосереднє введення даної сполуки, або введення проліків, похідного або аналога, які будуть забезпечувати ефективну кількість сполуки в організмі.

На додаток до вказаних вище характеристик, деякі сполуки відповідно до даного винаходу застосовують для одержання інших сполук відповідно до даного винаходу.

Застосовувані тести і результати описані нижче.

#### Стандартні фармакологічні тести

Характерні сполуки відповідно до даного винаходу оцінювали у декількох стандартних фармакологічних тестах, які показали, що сполуки відповідно до даного винаходу володіють значною активністю як інгібітори протеїнтирозинкінази і є антипроліферативними агентами. На основі активності, показаної у стандартних фармакологічних тестах, можна зробити висновок, що сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися як антинеопластичні агенти. Застосовувані тести і результати описані нижче.

Інгібування кіназ рецептора епідермального фактора росту (EGF-R) і HER2 із застосуванням рекомбінантних ферментів

1,7т.п.н. кДНК, що кодує людський HER2 цитоплазмичний домен (HER2-CD, амінокислота 676-1255) і 1,6т.п.н. кДНК для EGFR цитоплазмичного домену (EGFR-CD, амінокислота 645-1186) окремо клонують у вектори бакуловірусної експресії, рBlueBacHis2B (Invitrogen) і рFASTBacHTc (GIBCO). Послідовність (His)<sub>6</sub>, що кодує, розташована у 5' кінці вище HER2 і EGFR послідовностей. Клітини Sf-9 інфікують при мі=10 протягом 3 днів для експресії білка. Осади з клітинами Sf-9 солю-

білізують на льоді у буфері, що містить 5мМ HEPES, pH 7,4, 10мМ NaCl, 1% Triton, 10мкМ молібдату амонію, 100мкМ ванадату натрію, 10мкг/мл апротиніну, 10мкг/мл лейпептину, 10мкг/мл пепсатину і 16мкг/мл бензамідину HCl протягом 20хв. з подальшим центрифугуванням протягом 20хв. Неочищену надосадову рідину екстракту пропускають через високопродуктивну колонку, врівноважену Ni-NTA (Qiagen, Valencia, CA) і промивають 10мМ і 100мМ імідазолу для видалення неспецифічного зв'язування. Білки з гістидином на кінці елюють 250мМ і 500мМ імідазолу та діалізують з 50мМ NaCl, 20мМ HEPES, 10% гліцерином і 1мкг/мл кожного апротиніном, лейпептином і пепсатином протягом 2 годин. Всю процедуру очищення проводять при температурі 4°C або на льоді. Очищені матеріали піддають електрофорезу з подальшим забарвлюванням Кумасі блакитним для визначення чистоти композиції та проводять вестерн-блотинг для ідентифікації білка. Ферменти аліквотують і зберігають при температурі -80°C.

Інгібування аутофосфорилування EGFR і HER2 кіназ вимірюють за допомогою DELFIA/часорозрізнявальної флуориметрії. Сполуки розчиняють у 100% ДМСО і розбавляють до відповідних концентрацій 25мМ HEPES, pH 7,4. У кожній комірці 10мкл сполуки інкубують з 10мкл рекомбінантного ферменту EGF-R або HER2 (розбавлення 1:80 в 100мМ HEPES) протягом 10хв. при кімнатній температурі. Потім протягом 1 години додають 10мкл 5х буфера (що містить 20мМ HEPES, 2мМ MnCl<sub>2</sub>, 100мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> і 1мМ ДТТ) і 20мкл 0,1мМ АТФ/50мМ MgCl<sub>2</sub>. Позитивний і негативний контроль одержують у кожному планшеті інкубування ферменту з або без АТФ/MgCl<sub>2</sub>. У кінці інкубації рідину відсмоктують і промивають три рази буфером для промивання. У кожному комірці додають 75мкл (400нг) міченого європідом антифосфотирозинового антитіла та інкубують протягом ще 1 години. Після промивання додають посилюючий розчин і сигнал визначають за допомогою Victor (Wallac Inc) зі збудженням при довжині хвилі 340нм і випромінюванням при довжині хвилі 615нм. Всі реагенти одержують від Wallac Inc (Wallac/Perkin-Elmer). Відсоток інгібування аутофосфорилування сполукою розраховують: 100-[(тест-негативний контроль)/(позитивний контроль-негативний контроль)]. Значення IC<sub>50</sub> одержують з кривих відсотків інгібування 8 дозами сполуки. Результати визначень для сполук відповідно до даного винаходу показані нижче у таблиці 1.

Таблиця 1

Інгібування HER2 і EGF-R кіназ (IC<sub>50</sub> мкг/мл)

Приклад 1	HER2 IC <sub>50</sub> (мкг/мл) 0,886	HER2 % інгібування при 2мкг/мл	EGF-R IC <sub>50</sub> (мкг/мл)
1	0,529		3,2
1		63	
2		57	
3	4,7		0,33
5	1		1,0
7	0,022		
8	0,662		1,7



## Інгібування росту ракових клітин

Чотири лінії клітин карциноми людини, A431 (карцинома епідермісу), SKBR3 (карцинома грудей), SW620 (карцинома товстого кишечника) і MDA-MB435 (карцинома грудей), BT474 (карцинома грудей) і дві лінії клітин мишей, 3T3 (фібробласти мишей) і HER2-3T3 (фібробласти мишей, трансфіковані HER2 людини) застосовують для дослідження проліферації клітин. Клітини витримують у середовищі RPMI-1640, що містить 5% фетальної бичачої сироватки. Клітини поміщають у 96-ямкові планшети з щільністю  $2,5 \times 10^4$ /мл для 3T3 і 3T3/HER2 і  $5,0 \times 10^4$ /мл для інших ліній клітин.

На наступний день сполуки дозують при 0,5, 5, 50, 500 і 5000 нг/мл і культивують протягом 2 днів. У кінці періоду інкубації виживання клітин визначають дослідженням зі Сульфородаміном С як описано раніше [Skehan, P.; Stomet, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J.; Bokbosch, H.; Kenny, S.; Boyd, M. New Colorimetric Cytotoxic Assay for Anticancer-Drug Screening. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112]. Значення  $IC_{50}$  (концентрація, необхідна для інгібування росту клітин на 50%) одержують з кривих росту, вони показані у таблиці 2 нижче разом з результатами множинних визначень.

Таблиця 2

Інгібування росту ракових клітин in vitro ( $IC_{50}$  мкг/мл)

Приклад	MDA-MB435	SW620	A431	SKBR3	3T3	HER2-3T3	BT474
1	0,42	0,67	0,242	0,006	0,76	0,041	
1	0,6	0,34	0,37	0,009	0,7	0,04	0,02
1	0,09	>5	0,28	0,003	0,57	0,03	
2	3,25	2,58	0,466	0,128	4,39	0,702	
2	4,05	2,95	0,572	0,129	4,47	1,26	
3	7,1		0,48	0,11			
3	2,8	1,1	0,27	0,17	1,3	1,7	
5	0,36		0,87	0,58			
5	0,49	0,19	0,73	0,14	0,42	1,1	
7	0,48		0,13	0,0025			
7	0,22	0,23	0,09	0,0025	0,35	0,017	
7		0,28	0,057	0,0011	0,37	0,014	
8	>5	>5		0,098	>5	2,24	
8	3,5	>5	0,2	0,107	>5	0,4	
8	1,9	>5	0,21	0,208	>5	0,35	

in vivo інгібування росту мишачих 3T3 клітин, трансфікованих HER2. Характерні сполуки відповідно до даного винаходу (перераховані нижче) оцінюють за допомогою стандартного фармакологічного тесту in vivo, в якому вимірюють їх здатність інгібувати ріст пухлини у голих мишей. Мишачі 3T3 фібробласти, трансфіковані Her2, вирощують in vitro. Самок безтимусних pu/pu мишей (Charles River, Wilmington, MA) застосовують для даного in vivo стандартного фармакологічного тесту. Групу  $2 \times 10^6$  клітин підшкірно вводять мишам (день нуль). Починаючи з 1 дня мишей лікують внутрішньовенним введенням через день, всього 11 днів, 30 мг/кг/дозу досліджуваної сполуки в 0,5% Methocel/0,4% Tween 80. Контрольні тварини одержують тільки носій. Масу пухлини визначають

кожні 7 днів  $[(\text{довжина} \times \text{ширина}^2)/2]$  протягом 21 дня. Середній ріст пухлини у мг (середня маса пухлини на 7, 14 і 21 день) розраховують для кожної групи, що лікується. Статистичний аналіз (t-тест Ст'юдента) середньої маси пухлини дозволяє порівняти групи, що лікуються, і контрольні групи. Значення p 0,05 показує статистично значиме зниження росту пухлини у групі, що лікується, у порівнянні з контрольною групою.

Сполуку прикладу 7 оцінюють на предмет її здатності інгібувати ріст мишачої пухлини фібробласта, яка трансфікована людською HER2 in vivo із застосуванням стандартного фармакологічного тесту, описаного вище. Одержані результати показані у таблиці 3.

Таблиця 3

in vivo інгібування росту пухлин, що складаються з мишачих фібробластів, трансфікованих людською HER2 у мишей із застосуванням сполуки прикладу 7

a	b	c	d	b	c	d	b	e
Лікування	День 7	% T/C	(p)	День 14	% T/C	(p)	День 21	S/T
Контроль (0,5%Methocel/0,4%Tween 80)	260			2222				0/20*
Сполука прикладу 7	39	15	<0,01	261	12	<0,01	1849	10/10

Всі сполуки вводять у дні 1,3,5, 7, 9 і 11.

b) середня вага пухлини у мг

c)  $\% T/C = (\text{середня вага пухлини групи, що лікується}) / (\text{середня вага пухлини групи плацебо}) \times 100$

d) статистичний аналіз (t-тест Ст'юдента) ваги пухлини. Значення р 0,05 показує статистично значиме зниження ваги пухлини у групі, що лікується, у порівнянні з групою плацебо.

e) S/T = № тих, що вижили/№ на день + 28 після імплантації ракових клітин

\* умертвлені на 14 день через розмір пухлини

Як показано у таблиці 3, сполука прикладу 7 значно інгібує ріст пухлини. При 30мг/кг (що вводяться в.ч.) на 14 день пухлини у контрольних мишей були в середньому у 8,5 разів більше ніж пухлини у мишей, яких лікували сполукою прикладу 7.

Базуючись на результатах, одержаних для характерних сполук відповідно до даного винаходу, сполуки відповідно до даного винаходу є антинеопластичними агентами, придатними для лікування, інгібування росту або знищення неоплазм. Зокрема сполуки відповідно до даного винаходу застосовуються для лікування, інгібування росту або знищення неоплазм, які експресують EGFR, таких як неоплазми грудей, нирок, сечового міхура, рота, гортані, стравоходу, шлунка, товстого кишечника, яєчників та легень. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу застосовуються для лікування, інгібування росту або знищення неоплазм грудей, які експресують білок - рецептор, що виробляється erbB2 (Her2) онкогеном. На основі одержаних результатів можна зробити висновок, що сполуки відповідно до даного винаходу також застосовуються для лікування ниркового полікістозу.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть функціонувати in vivo як проліки. Внаслідок хімічної реакції або метаболізму сполуки відповідно до даного винаходу перетворюються в інші сполуки, які застосовують для лікування раку та ниркового полікістозу.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути у чистому вигляді або можуть бути об'єднані з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями для введення, наприклад, розчинниками, розріджувачами і подібними, і можуть вводитися перорально у таких формах як таблетки, капсули, дисперговані порошки, гранули або суспензії, що містять, наприклад, від близько 0,05 до 5% суспендуючого агента, сиропи, що містять, наприклад, від близько 10 до 50% цукру, та еліксири, що містять, наприклад, від близько 20 до 50% етанолу, і подібні, або парентерально у формі стерильних розчинів або суспензій, які ін'єктують, що містять від близько 0,05 до 5% суспендуючого агента в ізотонічному середовищі. Такі фармацевтичні форми можуть містити, наприклад, від близько 0,05 до близько 90% активного інгредієнта у поєднанні з носієм, більш часто від 5% до 60% мас.

Ефективна доза активного інгредієнта може варіюватися в залежності від конкретної застосовуваної сполуки, способу введення і тяжкості стану, що лікується. Однак, загалом, задовільні результати одержують при введенні сполук відповідно до даного винаходу у щоденній дозі від близько 0,5 до близько 1000мг/кг маси тіла, необов'язково окремими дозами від 2 до 4 разів на день, або у формі з уповільненим виділенням. Передба-

чувана загальна денна доза складає від близько 1 до 1000мг, переважно від близько 2 до 500мг. Лікарські форми, придатні для введення всередину, містять від близько 0,5 до 1000мг активної сполуки в однорідній суміші з твердим або рідким фармацевтично прийнятним носієм. Такий режим дозування може бути змінений для одержання оптимальної терапевтичної відповіді. Наприклад, у день може вводитися декілька окремих доз, або доза може бути пропорційно знижена, як показано у надзвичайних терапевтичних ситуаціях.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитися перорально, а також внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно. Тверді носії включають крохмаль, лактозу, дикальційфосфат, мікрокристалічну целюлозу, сахарозу і каолін, рідкі носії включають стерильну воду, поліетиленгліколи, неіонні поверхнево-активні речовини та їстівні олії, такі як кукурудзяна, арахісова і кунжутна олії, які залежать від природи активного інгредієнта і бажаного способу введення. Так само можуть бути додані ад'юванти, що звичайно застосовуються для одержання фармацевтичних композицій, такі як смакові агенти, барвники, консерванти і антиокисники, наприклад, вітамін Е, аскорбінова кислота, бутилгідрокситолуол і бутилгідроксіанізол.

Переважає з точки зору простоти одержання і введення фармацевтичні композиції включають тверді композиції, особливо таблетки і капсули з твердим або рідким наповнювачем. Переважним є пероральне введення сполук.

У деяких випадках може бути бажаним введення сполук безпосередньо у дихальні шляхи у вигляді аерозолів.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть вводитися парентерально або внутрішньочеревинно. Розчини або суспензії таких активних сполук являють собою вільні основи або фармакологічно прийнятні солі, які можуть бути одержані у воді, відповідним чином змішаній з поверхнево-активною речовиною, такою як гідроксипропілцелюлоза. Також можуть бути одержані дисперсії у гліцерині, рідких поліетиленгліколях та їх сумішах в оліях. За звичайних умов зберігання і застосування, дані препарати містять консерванти для запобігання росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми, що застосовуються для ін'єкцій, включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій безпосередньо перед введенням. У всіх випадках форми повинні бути стерильними і повинні бути рідкими до такої міри, щоб було можливим застосування шприца. Вони повинні бути стабільними в умовах одержання і зберігання і повинні бути за-

хищені від забруднення мікроорганізмами, такими як бактерії і гриби. Носієм може бути розчинник або середовище для дисперсії, що містить, наприклад, воду, етанол, багатоатомний спирт (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їх відповідні суміші та рослинні олії.

Для лікування раку, сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитися у поєднанні з іншими протираковими агентами або одночасно з променевою терапією. Інші агенти або променева терапія можуть застосовуватися одночасно або у різний час зі сполуками відповідно до даного винаходу. Така поєднана терапія може мати синергічний ефект і поліпшувати ефективність. Наприклад, сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися у поєднанні з мітотичними інгібіторами, такими як таксол або вінбластин, алкілувальними агентами, такими як цисплатин або циклофосамід, протиметаболічними агентами, такими як 5-фторурацил або гідроксисечовина, інтеркаляторами ДНК, такими як адриаміцин або блеоміцин, інгібіторами топоізомерази, такими як етопозид або камптотecin, протиангіогенними агентами, такими як ангіостатин, і антиестрогенними агентами, такими як тамоксифен.

Сполуки відповідно до даного винаходу та їх одержання проілюстровані наступними не обмежувальними прикладами.

#### Приклад 1

N-[4-(3-хлор-4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)сульфаніл]аніліно)-3-ціано-7-метокси-6-хінолініл]-3,4-біс(диметиламіно)-2-бутанамід

12мл 2М розчину диметиламіну у тетрагідрофурані охолоджують на льодяній бані і по краплях додають 3,28г (4,95моль) N-(4-(3-хлор-4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)сульфаніл]аніліно)-3-ціано-7-метокси-6-хінолініл)-4-бром-2-бутенаміду в 30мл N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом близько 24 годин. Реакційну суміш виливають на лід і одержану суміш екстрагують 1:1 (об/об) етилацетатом-тетрагідрофураном. Розчинники видаляють у вакуумі і залишок піддають хроматографії на силікагелі. Колонку промивають 1:19 (об/об) метанолом-етилацетатом, потім продукт елюють 94:5:1 (об/об/об) етилацетатом-метанолом-триетиламіном у вигляді суміші вказаної у заголовку сполуки і N-(4-(3-хлор-4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)сульфаніл]аніліно)-3-ціано-7-метокси-6-хінолініл)-4-(диметиламіно)-2-бутенаміду. Дану суміш повторно піддають хроматографії на силікагелі і вказану у заголовку сполуку елюють 99:1 (об/об) метиленхлоридом-триетиламіном. Це дає 724мг (23%) N-(4-(3-хлор-4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)сульфаніл]аніліно)-3-ціано-7-метокси-6-хінолініл)-3,4-біс(диметиламіно)-2-бутенаміду. Електророзпилення МС (М+Н) = 672,2, (М+2Н) = 336,8.

#### Приклад 2

N-[4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-3-ціано-7-метоксхінолін-6-іл]-3,4-біс(3-гідроксипіролідін-1-іл)бутирамід

N-[4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-4-бром-2-бутенамід (150мг, 0,3моль) в 0,7мл ДМФ піддають взаємодії з (R)-(+)-3-піролідином (0,2мл, 2,4моль) при кімнатній

температурі. Після протікання реакції протягом 4 годин реакційний розчин додають у насичений розчин бікарбонату натрію. Одержаний осад фільтрують і послідовно промивають водою і ефіром з одержанням 150мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини, т. пл. 139-143°C; МС(ЕР) m/z розраховано 583,2236, знайдено 583,2242 (М+1).

#### Приклад 3

N-[4-(3-хлор-4-фтораніліно)-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-3-(диметиламіно)бутанамід

До перемішуваного розчину N-[4-(3-хлор-4-фтораніліно)-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-2-бутенаміду (0,212г, 0,50моль) в 25мл 2,0М диметиламіну у тетрагідрофурані додають 0,02мл 40% водного Triton В. Через 66год. при температурі 25°C розчин концентрують і залишок розподіляють між метиленхлоридом і водою. Залишок з органічного шару розчиняють в ефірі і розчин пропускають через шар Magnesol. Шар промивають ефіром і етилацетатом з одержанням після випарювання продукту у вигляді бурштинової піни (0,23г). Мас спектр (Електророзпилення, m/e) 469,9 (М+Н)<sup>+</sup>, 235,5 (М+2Н)<sup>+2</sup>.

#### Приклад 4

N-[4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-6-хлор-2-гексенамід

До перемішуваного розчину 6-аміно-4-[4-(бензилокси)-3-хлораніліно]-7-етокси-3-хінолінкарбонітрилу (0,89г, 2,0моль) та діізопропілетиламіну (0,47мл, 2,7моль) в 16мл тетрагідрофурану при температурі 0°C додають свіжоприготований розчин 6-хлор-2-гексеноїлхлориду у 4мл тетрагідрофурану протягом 30 секунд. Суміш перемішують при температурі 25°C протягом 2,5год. і розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар промивають водою, сушать і концентрують. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з метиленхлоридом-етилацетатом з одержанням 0,83г бурштинової твердої речовини; мас спектр (електророзпилення, m/e) 574,8 (М+Н)<sup>+</sup>.

#### Приклад 5

N-[4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-3,6-біс(диметиламіно)гексанамід

Перемішувану суміш N-[4-[4-(бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-6-хлор-2-гексенаміду (0,58г, 1,0моль), NaI (0,15г, 1,0моль), йодиду тетрабутиламонію (74мг, 0,20моль), 4,0мл диметилформаміду і 10мл 2,0М диметиламіну у тетрагідрофурані нагрівають при температурі 50°C протягом 8 годин. Після додавання 5мл 2,0М диметиламіну у тетрагідрофурані суміш нагрівають при температурі 50°C протягом ще 8 годин. Після випарювання диметиламіну і тетрагідрофурану суміш перемішують у воді, доводять до рН ~9 додаванням карбонату калію і фільтрують. Неочищений продукт промивають водою, сушать і піддають хроматографії на силікагелі з метиленхлоридом-етилацетатом-метанолом-триетиламіном з одержанням 464мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді білуватої твердої речовини; мас спектр (електророзпилення, m/e) 628,9 (М+Н)<sup>+</sup>, 315,1 (М+2Н)<sup>+2</sup>.

#### Приклад 6

(Е)-N-[4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-

ціано-7-етокси-6-хінолініл]-4-хлор-2-бутенамід і (Е)-N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-4-бром-2-бутенамід

Суміш 3,4г (7,66моль) 6-аміно-4-[4-(бензилокси)-3-хлораніліно]-7-етокси-3-хінолінкарбонітрилу і N,N-діізопропілетиламіну (2,65мл, 15,3моль) перемішують у 68мл тетрагідрофурану і охолоджують до температури 0°C. По краплях додають 4-бром-бут-2-еноїлхлорид (1,13мл, 9,95моль) протягом 1 години. Після перемішування протягом 30 хвилин розчинник випарюють і одержану олію перемішують з насиченим бікарбонатом натрію та екстрагують етилацетатом. Шари розділяють, і органічний шар сушать над сульфатом натрію і випарюють з одержанням олії. Очищення проводять флеш-хроматографією (50% етилацетат у метиленхлориді) з одержанням рудувато-коричневої твердої речовини (7,3г, 80% вихід), що складається з 50% (Е)-N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-4-хлор-2-бутенамід} і 50% (Е)-N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-4-бром-2-бутенамід}, т. пл. 117-120°C; МС (ЕР) 547,1 (М+1), 593,0 (М+1).

Аналіз для (50% C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + 50% C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)·0,8H<sub>2</sub>O:

знайдено: С, 59,32; Н, 4,07; N, 9,45, розраховано: С, 59,64; Н, 4,42; N, 9,59.

#### Приклад 7

N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-3,4-ди(1-піролідиніл)бутанамід 612мг (1,1моль) (Е)-N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-4-хлор-2-бутенамід} і (Е)-N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-4-бром-2-бутенамід} перемішують у 6мл N,N-диметилформаміду і охолоджують до температури -50°C. По краплях додають піролідин (55мкл, 0,66моль) протягом 30 хвилин. Після перемішування протягом 2год. при температурі -50°C по краплях додають ще 0,250мл (3,0моль) піролідину протягом 1,5 години і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 16 годин. Додають розчин насиченого бікарбонату натрію і продукт екстрагують етилацетатом і метиленхлоридом. Обидва органічних шари об'єднують, сушать над сульфатом натрію, пропускають через шар Magnesol і випарюють до олії. Очищення проводять флеш-хроматографією (40:4:2 = етилацетат:метанол:гідроксид амонію) і препаративною тонкошаровою хроматографією (40:4:1 = етилацетат:метанол:триетиламін) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини (284мг, 40%), т. пл. 85-87°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,59 (шс, 1H), 9,57 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,51-7,33 (м, 7H), 7,26-7,16 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,23 (кв, 2H), 2,98 (шс, 1H), 2,71-2,60 (м, 8H), 2,49 (м, 2H) 1,74 (м, 5H), 1,64 (м, 5H),

1,43 (т, 3H); HRMS (ESI-FTMS) 653,29959 (М+1).

#### Приклад 8

(2R)-2-аміно-5-({2-[(карбоксиметил)аміно]-1-[[3-((4-(3-хлор-4-фтораніліно)-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл)аміно)-1-[(диметиламіно)метил]-3-оксопропіл]сульфаніл]метил}-2-оксоетил)аміно)-5-оксопентанова кислота

Суміш 0,50г (1,07моль) 4-диметиламіно-бут-2-енової кислоти [4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл]аміду, 0,328г (1,07моль) глутатіону і 0,2мл триетиламіну у суміші розчинників, що містить 10мл метанолу, 4мл води і 4мл тетрагідрофурану перемішують протягом 7год. і потім зберігають протягом ночі у холодильнику. Розчинники видаляють при зниженому тиску при температурі 30°C. Етанол додають і видаляють три рази з одержанням 0,81г вказаної у заголовку сполуки у вигляді рудувато-коричневого порошку. Зразок даного порошку очищають ВЕРХ. Потім продукт виділяють у вигляді трифторацетату. Аналіз для C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>ClFS + C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>3</sub>: розраховано: С, 43,00; Н, 3,88; N, 10,03; Cl, 3,17; знайдено: С, 42,23; Н, 4,17; N, 10,03; Cl, 3,23.

#### Приклад 9

N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-3,4-біс(диметиламіно)бутанамід Розчин (Е)-N-{4-[4-(бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-4-(диметиламіно)-2-бутенамід} (400мг, 0,719моль) і 1,5мл 2н диметиламіну у ТГФ нагрівають при температурі 36°C у герметично закритій пробірці протягом 20 годин. Після відгону летких розчинників залишок обробляють 1,5мл 2н диметиламіну у ТГФ і знову нагрівають при температурі 36°C у герметично закритій пробірці протягом 20 годин. Після видалення розчинника залишок очищають препаративною ТШХ (в етилацетаті:метанолі:триетиламіні = 10:1:1) з одержанням 260мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 60%), т. пл. 102-104°C; МС (ЕР) 601,3 (М+1).

#### Приклад 10

N-{4-[4-(Бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-3,4-біс(диметиламіно)бутанамід Розчин N-{4-[4-(бензилокси)-3-хлораніліно]-3-ціано-7-етокси-6-хінолініл]-3,4-біс(диметиламіно)-2-бутенамід} (400мг, 0,719моль) і 1,5мл 2н диметиламіну у ТГФ нагрівають при температурі 36°C у герметично закритій пробірці протягом 20 годин. Після відгону летких розчинників залишок обробляють 1,5мл 2н диметиламіну у ТГФ і знову нагрівають при температурі 36°C у герметично закритій пробірці протягом 20 годин. Після видалення розчинника залишок очищають препаративною ТШХ (в етилацетаті:метанолі:триетиламіні = 10:1:1) з одержанням 260мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 60%), т. пл. 102-104°C; МС (ЕР) 601,3 (М+1).