



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57790 (13) C2

(51) 7 C07D241/44, 405/10, 215/20,

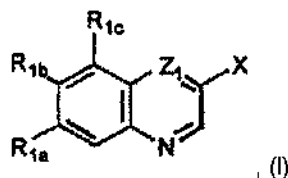
215/38, A61K31/47, 31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ХІНОЛІНОВІ І ХІНОКСАЛІНОВІ СПОЛУКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ
(ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 99127137
 (22) 28 05 1998
 (24) 15 07 2003
 (86) PCT/US98/11036, 28 05 1998
 (31) 08/884,455
 (32) 28 05 1997
 (33) US
 (31) 08/972,614
 (32) 18 11 1997
 (33) US
 (46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р
 (72) Майерс Майкл Р., US, Спада Альфред П., US, Персонс Пол Е., US, Магвір Мартін П., US
 (73) АВЕНТИС ФАРМАСЬОТИКАЛЗ ІНК., US
 (56) M. P. Maguire et al, "A NEW SERIES OF PDGF RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS 3 SUBSTITUTED QUINOLINE DERIVATIVES" Journal of Medicinal Chemistry, US, American Chemical Society Vol. 37, No. 14 pp 2129-2137, 1994
 Chemical Abstracts, Vol. 125, No. 15, pp 1213, 1996
 G. Le Guillanton et al, "ELECTROGENERATED ELECTROPHILIC REAGENTS FROM SULPHUR A NEW ACCESS TO BIS-METHOXYARYL SULPHIDES" J. Chem. Soc., Chem. Commun., No. 5, pp 393-394, 1990
 EP, 293071, A1, 1988
 US, 5480883, A, 1996
 US, 5409930, A, 1995
 (57) 1 Хінолінові і хіноксалинові сполуки формули



де
 X означає L₁ або L₂Z₂,
 L₁ означає (CR_{3a}R_{3b})_nH або (CR_{3a}R_{3b})_m-Z₃-
 (CR_{3a}R_{3b})_nH,
 L₂ означає (CR_{3a}R_{3b})_p-Z₄-(CR_{3a}R_{3b})_q або етеніл,
 Z₁ означає CH або N,
 Z₂ означає необов'язково заміщений циклоалкіл,
 необов'язково заміщений циклоалкеніл, необов'язково
 заміщений гетероцикліл або необов'язково
 заміщений гетероцикліленіл,

Z₃ означає O, NR₄, S, SO або SO₂,
 Z₄ означає O, NR₄, S, SO, SO₂ або зв'язок,
 m дорівнює 0 або 1,
 n дорівнює 2 або 3, причому n + m = 2 або 3,
 p і q незалежно дорівнюють 1, 2, 3 або 4, причому
 p + q = 0, 1, 2, 3 або 4, коли
 Z₄ – зв'язок, і p + q = 0, 1, 2 або 3, коли Z₄ не є
 зв'язком,
 r – дорівнює 2, 3 або 4,
 R_{1a} і R_{1b} – незалежно означає заміщений арил,
 необов'язково заміщений гетероарил, підрокси,
 ацилокси, необов'язково заміщений алкокси, не-
 обов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'яз-
 ково заміщений гетероциклілокси, необов'язково
 заміщений гетероциклілкарбонілокси, необов'яз-
 ково заміщений арилокси, необов'язково заміще-
 ний гетероарилокси, ціано, R₅R₆N- або ацил R₅N-
 або один з R_{1a} і R_{1b} означає водень або галоген, а
 інший – необов'язково заміщений алкіл, необов'яз-
 ково заміщений арил, необов'язково заміщений
 гетероарил, підрокси, ацилокси, необов'язково за-
 міщений алкокси, необов'язково заміщений цикло-
 алкілокси, необов'язково заміщений гетероциклі-
 локси, необов'язково заміщений гетероциклілкар-
 бонілокси, необов'язково заміщений гетеро-
 арилокси, ціано, R₅R₆N- або ацил R₅N-,
 R_{1c} означає водень, необов'язково заміщений ал-
 кіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково
 заміщений гетероарил, підрокси, ацилокси, необо-
 в'язково заміщений алкокси, необов'язково заміще-
 ний циклоалкілокси, необов'язково заміщений
 гетероциклілокси, необов'язково заміщений ари-
 локси, необов'язково заміщений гетероарилокси,
 галоген, ціано, R₅R₆N- або ацил R₅N-,
 R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} і R_{3d} означають незалежно водень
 або алкіл,
 R₄ означає водень, алкіл або ацил і
 R₅ і R₆ означають незалежно водень або алкіл або
 R₅ і R₆, узяті разом з атомом азоту, до якого R₅ і R₆
 приєднані, утворюють азагетероцикліл, або її N-
 оксид, підрат, сольват, пропіки або фармацевтично
 прийнятна сіль

2 Сполука згідно з п. 1, в якій
 L₁ означає (CR_{3a}R_{3b})_m-Z₃-(CR_{3a}R_{3b})_nH,
 L₂ означає (CR_{3a}R_{3b})_p-Z₄-(CR_{3a}R_{3b})_q,

(13) C2

(11) 57790

(19) UA

Z_2 означає необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкеніл, необов'язково заміщений гетероциклі, Z_4 означає O і NR_4 , m дорівнює 0, n дорівнює 2 або 3, $p + q = 0$ або 1, R_{1a} і R_{1b} незалежно означають необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'язково заміщений гетероциклілокси або R_5R_6N - або один з R_{1a} і R_{1b} означає водень або галоген, а інший - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'язково заміщений гетероциклілокси або R_5R_6N -, R_{1c} означає водень, необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений алкокси, R_{3a} , R_{3b} , R_{3a} і R_{3b} означають незалежно водень або нижчий алкіл, R_4 означає водень і R_5 і R_6 , взяті разом з атомом азоту, до якого R_5 і R_6 приєднані, утворюють азатгетероциклі, або її N-оксид, пдрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятна сіль

3 Сполука згідно з п. 1, в якій X означає L_2Z_2 , L_2 означає $(CR_{3a}R_{3b})_p-Z_4-(CR_{3a}R_{3b})_q$, Z_2 означає необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений циклоалкеніл, Z_3 означає O і NR_4 , p дорівнює 0, q дорівнює 0 або 1, R_{1a} і R_{1b} незалежно означають необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси або необов'язково заміщений гетероциклілокси або один з R_{1a} і R_{1b} означає водень або галоген, R_{1c} означає водень, R_{3a} і R_{3b} означають незалежно водень і R_4 означає водень, або її N-оксид, пдрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятна сіль

4 Сполука згідно з п. 1, в якій L_1 означає нижчий алкіл

5 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_1 означає CH
6 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_1 означає N
7 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_2 означає необов'язково заміщений циклоалкіл
8 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_2 означає алкілзаміщений моноциклічний циклоалкіл
9 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_2 означає метилциклопентил або метилциклогексил
10 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_2 означає поліциклічний циклоалкіл
11 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_2 означає [2.2.1]-біциклопентаніл (норборніл) або [2.2.2]біциклооктаніл
12 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_2 означає необов'язково заміщений циклоалкеніл
13 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_2 означає циклопентеніл і циклогексеніл
14 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_2 означає [2.2.1]-біциклопентеніл (норборненіл) або [2.2.2]біциклооктеніл
15 Сполука згідно з п. 1, в якій p і q дорівнюють 0
16 Сполука згідно з п. 1, в якій $p + q = 1$

17 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає O

18 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає O, а p і q дорівнюють 0

19 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає O і $p + q = 1$

20 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає NR_4

21 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає NR_4 і p і q дорівнюють 0

22 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає NR_4 і $m + n = 1$

23 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає S

24 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає S і p і q дорівнюють 0

25 Сполука згідно з п. 1, в якій Z_4 означає S і $p + q = 1$

26 Сполука згідно з п. 1, в якій R_{1a} і R_{1b} незалежно означають необов'язково гідроксизаміщений нижчий алкіл, гідрокси, нижчий алкокси, циклоалкілокси, гетероциклілокси або один з R_{1a} і R_{1b} означає водень або галоген

27 Сполука згідно з п. 1, в якій R_{1a} і R_{1b} означають незалежно гетероциклілкарбонілокси або необов'язково заміщений нижчий алкокси

28 Сполука згідно з п. 1, в якій нижчим алкокси є метокси або етокси

29 Сполука згідно з п. 1, в якій R_{1a} і R_{1b} означають незалежно нижчий алкіл

30 Сполука згідно з п. 1, в якій нижчим алкілом є метил або етил

31 Сполука згідно з п. 1, в якій один з R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає галоген

32 Сполука згідно з п. 1, в якій нижчим алкокси є метокси або етокси, а галогеном є хлор або бром

33 Сполука згідно з п. 1, в якій один з R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкіл, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси

34 Сполука згідно з п. 1, в якій нижчим алкокси є метокси або етокси, а нижчим алкілом є метил або етил

35 Сполука згідно з п. 1, в якій один з R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає циклоалкілокси

36 Сполука згідно з п. 1, в якій нижчим алкокси є метокси або етокси, а циклоалкілокси є циклопентилокси або циклогексилокси

37 Сполука згідно з п. 1, в якій один з R_{1a} і R_{1b} означає водень, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, циклоалкілокси або гетероциклілокси

38 Сполука згідно з п. 37, в якій нижчим алкокси є метокси або етокси

39 Сполука згідно з п. 37, в якій циклоалкілокси означає циклопентилокси або циклогексилокси

40 Сполука згідно з п. 37, в якій гетероциклілокси означає фуранілокси

41 Сполука згідно з п. 1, в якій R_{1c} означає водень, нижчий алкіл або нижчий алкокси

42 Сполука згідно з п. 41, в якій нижчим алкокси є метокси або етокси

43 Сполука згідно з п. 1, в якій R_{1a} і R_{1b} означають нижчий алкокси, необов'язково заміщений на алкокси, гетероцикліл, карбокси, алкоксикарбоніл або карбамойл

44 Сполука згідно з п. 1, що становить екзобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-іл-(6,7-диметоксигіноксалін-2-

іл)амін, або її N-оксид, гідрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятна сіль

45 Сполука згідно з п. 1, що становить (1R, 2R, 4S)-(+)-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл-(6,7-

диметоксифінокаліп-2-іл)амін, або її N-оксид, гідрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятна сіль

46 Сполука згідно з п. 1, що становить (1R, 2R, 4S)-(-)-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл-(6,7-

диметоксифінокаліп-2-іл)амін, або її N-оксид, гідрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятна сіль

47 Сполука згідно з п. 1, що становить (6,7-диметоксифінокаліп-2-іл)-транс-(3-(R)-метилциклогексил)амін, або її N-оксид, гідрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятна сіль

48 Сполука згідно з п. 1, що становить (6,7-диметоксифінокаліп-2-іл)-цис-(3-(R)-метилциклогексил)амін, або її N-оксид, гідрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятна сіль

49 Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з п. 1 і фармацевтично прийнятний носій

50 Спосіб інгібування активності тирозинкінази фактора росту PDGF, до якого входить контактування сполуки згідно з п. 1 з композицією, що містить тирозинкіназу PDGF

51 Спосіб інгібування активності тирозинкінази Lck, до якого входить контактування сполуки згідно з п. 1 з композицією, що містить тирозинкіназу Lck

52 Спосіб інгібування проліферації клітин, диференціювання або вивільнення посередника у пацієнта, який страждає від порушення, що характеризується такими проліферацією і/або диференціюванням і/або вивільненням посередника, до якого входить введення вказаному пацієнтові фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з п. 1

53 Спосіб згідно з п. 52, у якому порушення є лейкоз, рак, гліобластома, псоріаз, запальні захворювання, захворювання кісток, фіброзні захворювання, артрит, фіброз легень, фіброз нирок, фіброз печінки, атеросклероз або рестеноз після ангіопластики вентральної артерії, стегнової артерії або артерії нирки

54 Спосіб лікування патології, пов'язаної з гіперпроліферативним порушенням, до якого входить

введення пацієнту фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з п. 1

55 Спосіб згідно з п. 54, у якому вказаною патологією є рестеноз

56 Спосіб згідно з п. 55, у якому сполуку згідно з п. 1 вводять за допомогою покриття на розширювальному пристрої (стенті), що містить сполуку згідно з п. 1

57 Спосіб згідно з п. 54, в якому вказане гіперпроліферативне порушення знаходиться в місці механічного ушкодження артеріальної стінки, отриманого в результаті лікування атеросклеротичного ураження шляхом ангіопластики

58 Спосіб згідно з п. 54, в якому сполуку згідно з п. 1 вводять за допомогою балона для ангіопластики, покритого гідрофільною плівкою, просякненою сполукою згідно з п. 1

59 Спосіб згідно з п. 54, в якому сполуку згідно з п. 1 вводять за допомогою катетера, оснащеного інфузійною камерою, що містить сполуку згідно з п. 1

60 Спосіб згідно з п. 54, в якому патологією, пов'язаною з гіперпроліферативним порушенням, є рак, сприйнятливий до лікування шляхом інгібування тирозинкінази фактора росту PDGF

61 Спосіб згідно з п. 60, в якому раком є рак головного мозку, рак яєчника, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак легень, саркома Капоші або злоякісна меланома

62 Спосіб лікування рестенозу у пацієнта, до якого входить введення вказаному пацієнтові фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з п. 1, здатної інгібувати проліферацію клітин гладких м'язів кровоносних судин і міграцію в заданому місці

63 Спосіб лікування запалення у пацієнта, який страждає від нього, до якого входить введення вказаному пацієнтові фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з п. 1

64 Спосіб лікування ревматоїдного артрити, розсіяного склерозу, системного червоного вовчка, хвороби "трансплантат проти хазяїна", астми, запальної хвороби кишечника або панкреатиту, до якого входить введення пацієнтові, що потребує такого лікування, кількості сполуки згідно з п. 1, що інгібує тирозинкіназу Lck

Цей винахід стосується інгібування проліферації клітин і/або продукції клітинного матриксу, і/або пересування клітин (хематоксису) і/або активації і проліферації Т-клітин шляхом використання хінолінових і хіноксалинових сполук, що є корисними інгібіторами білкової тирозинкінази (TKIs)

Клітинна передача сигналів відбувається за посередництвом системи взаємодій, до якої входить контакт клітини з клітиною, клітини з матриксом або позаклітинного рецептора із субстратом. Позаклітинний сигнал часто передається до інших частин клітини через опосередковане тирозинкіназою фосфорилування, що впливає на білки суб-

страту за клітинною мембраною, зв'язаною з комплексом, що передає сигнал. Прикладом ферментів тирозинкіназ, втягнених у клітинну передачу сигналів, є конкретний ряд рецепторів-ферментів, таких, як інсуліновий рецептор, рецептор епідермального фактора росту (EGF-R) або рецептор тромбоцитарного фактора росту (PDGF-R). Для ефективного ферментативного фосфорилування субстратних білків, що містять тирозинові залишки, потрібне аутофосфорилування ферменту. Відомо, що ці субстрати відповідають за різноманітні клітинні акти, серед яких — клітинна проліферація, продукція клітинного матриксу, клітинна

міграція, апоптоз і т.д.

Зрозуміло, що некероване розмноження клітин, надвиробництво матриксу або погано регульована запрограмована загибель клітин (апоптоз) викликають багато хворобливих станів. Ці хворобливі стани уражають найрізноманітніші типи клітин і до них відносять такі захворювання, як лейкоз, рак, гліобlastома, псоріаз, запальні хвороби, захворювання кісток, фібрози, атеросклероз і рестеноз, що виникає після ангіопластики коронарних, стегнових або ниркових артерій, або фібропроліферативне захворювання, таке, як артрит, фіброз легень, нирок і печінки. Крім того, після коронарного шунтування створюються умови клітинної проліферації з порушеною регуляцією. Здається, що інгібрування активності тирозинкінази було б корисним у регуляції некерованого розмноження клітин, надвиробництва матриксу або погано регульованої запрограмованої загибелі клітин (апоптозу).

Відомо також, що деякі інгібітори тирозинкіназ можуть взаємодіяти з більш ніж одним типом ферменту тирозинкінази. Деякі тирозинкінази дуже важливі для нормального функціонування організму. Наприклад, було б бажаним інгібувати дію інсуліну в більшості звичайних випадків. Таким чином, сполуки, що інгібують активність тирозинкінази рецептора PDGF-R при концентраціях, нижчих концентрацій, ефективних в інгібруванні кінази інсулінового рецептора, могли б давати цінні засоби для вибіркового лікування захворювань, що характеризуються проліферацією клітин і/або продукцією клітинного матриксу і/або пересуванням клітин (хемотаксисом), таких, як рестеноз.

Цей винахід стосується модулювання і/або інгібрування передачі сигналів у клітинах, проліферації клітин, продукції позаклітинного матриксу, хемотаксису, регуляції аномального росту клітин і запальної реакції клітин. Конкретніше цей винахід стосується застосування заміщених хіноксалінів, що мають здатність вибірково інгібувати диференцію, проліферацію або вивільнення посередника шляхом ефективного інгібрування активності тирозинкінази рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGF-R) і/або активності Lck тирозинкінази.

Відомі розробки

У ряді повідомлень в літературних джерелах описані інгібітори тирозинкіназ, що вибірково діють на ферменти тирозинкіназних рецепторів, таких, як EGF-R або PDGF-R, або нерецепторні цитозольні тирозинкінази, такі, як v-abl, p56lck або c-src. У недавніх оглядах, зроблених Spada and Myers (Exp Opin Ther Patents 1995, 5(8), 805) і Bridges (Exp Opin Ther Patents 1995, 5(12), 1245) наведено короткий опис літератури стосовно інгібіторів тирозинкіназ і інгібіторів, вибірових щодо EGF-R відповідно. Крім того, Law and Lydon дали коротке повідомлення про протипухлинну здатність інгібіторів тирозинкіназ (Emerging Drugs: The Prospect For Improved Medicines 1996, 241-260).

До відомих інгібіторів активності тирозинкінази рецептора PDGF-R відносять інгібітори на основі хіноліну, описані Maguire et al (J Med Chem 1994, 37, 2129) і Dolle et al (J Med Chem 1994, 37,

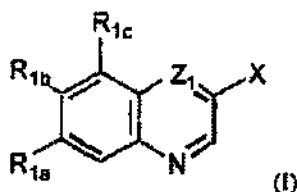
2627). Клас інгібіторів на основі феніламінопримідину був недавно описаний Traxler et al в EP 564409 і Zimmermann, J, and Traxler, P et al (Biorg & Med Chem Lett 1996, 6(11), 1221-1228) і Buchdunger, E et al (Proc Natl Acad Sci 1995, 92, 2558). Незважаючи на прогрес у даній області, в цьому класі сполук ще немає засобів, що були б схвалені для застосування на людях для лікування проліферативних захворювань.

Взаємозв'язок між багатофакторним захворюванням рестенозом і PDGF і PDGF-R достатньо описаний в науковій літературі. Однак, недавні просування в розумінні фіброзів легень (Antoniadou, H N et al J Clin Invest 1990, 86, 1055), нирок і печінки (Peterson, T C Hepatology, 1993, 17, 486) показали, що важливу роль у цих 4 захворюваннях також відіграють PDGF і PDGF-R. Наприклад, гломерулонефрит є основною причиною ниркової недостатності, і, як показано Shultz et al (Am J Physiol 1988, 255, F674) і Floege et al (Clin Exp Immun 1991, 86, 334), PDGF був ідентифікований як потужний мітоген для мезангіальних клітин in vitro. Як було повідомлено Thornton, B C, et al (Clin Exp Immun 1991, 86, 79), TNF-альфа і PDGF (отримані від людей, хворих ревматоїдним артритом) є основними цитокинами, втягнутими в процес проліферації синовіальних клітин. Крім того, вже ідентифіковані конкретні типи пухлинних клітин (див Silver, B J, BioFactors, 1992, 3, 217), такі, як гліобlastома і саркома Капоші, що здійснюють переекспресію білка PDGF або рецептора, що веде до некерованого росту пухлинних клітин через аутокринний або паракринний механізм. Таким чином, очікується, що інгібітор PDGF тирозинкінази може використовуватися в лікуванні різноманітних, мабуть, неспоріднених хворобливих станів, які можна характеризувати залученням в їх етіологію PDGF і/або PDGF-R.

Роль різних нерецепторних тирозинкіназ, таких, як p56^{lck} (далі "Lck"), у зв'язаних із запаленням станах, до яких віднесено активацію і проліферацію T-клітин, уже була описана Hanke, et al (Inflamm Res 1995, 44, 357) і Bolen and Brugge (Ann Rev Immunol, 1997, 15, 371). До цих запальних станів відносяться алергія, аутоімунна хвороба, ревматоїдний артрит і відторгнення трансплантату. В іншому недавньому огляді коротко описані різні класи інгібіторів тирозинкіназ, включно сполуки, що мають інгібуючу активність стосовно Lck (Groundwater, et al Progress in Medicinal Chemistry, 1996, 33, 233). До інгібіторів активності Lck тирозинкіназ віднесено деякі природні продукти, що звичайно є невибіровими інгібіторами тирозинкіназ, такі, як ставроспорин, геністеїн, деякі флавоноїди і ербстатин. Недавно було повідомлення про дамнакантол як низько-нМ-ний інгібітор Lck (Faltynek, et al Biochemistry, 1995, 34, 12404). Серед прикладів синтетичних інгібіторів Lck можна назвати ряд дигідроксизохінолінових інгібіторів, що, як повідомлено (Burke, et al, J Med Chem 1993, 36, 425), посідають активність за низької концентрації, в межах від мікромолярної до субмікромолярної, і похідну хіноліну, яка, як виявлено, є набагато менш активною стосовно Lck (IC₅₀ = 610 мкМ). Дослідниками було також описано низку 4-заміщених хіназолінів, що інгібують Lck за низької концентрації.

ції в межах від мікромолярної до субмікромолярної (Myers et al., WO95/15758 і Myers et al., Bioorg Med Chem Lett 1997, 7, 417). Дослідники з Pfizer (Hanke, et al., J Biol Chem 1998, 271, 695) розкрили два специфічних піразолопіримідинових інгібітори, відомих як PP1 і PP2, що мають низьконанолярну активність стосовно Lck і Fyn (інша кіназа сімейства Src). Немає ніякого повідомлення про інгібітори Lck, яких віднесено до сполук на основі хіноліну або хіноксаліну. Тому очікується, що хіноліновий або хіноксаліновий інгібітор активності тирозинкінази Lck може бути використаний при лікуванні різноманітних неспоріднених хворобливих станів людини, які можна характеризувати залученням у їх етіологію передачі сигналів через тирозинкінази Lck.

Суть винаходу. Цей винахід стосується сполуки за формулою I.



де

X означає L₁ або L₂Z₃,

L₁ означає (CR_{3a}R_{3b})_r H або (CR_{3a}R_{3b})_m-Z₃-
(CR_{3a}R_{3b})_nH,

L₂ означає (CR_{3a}R_{3b})_p-Z₄-(CR_{3a}R_{3b})_q або етеніл,

Z₁ означає CH або N,

Z₂ означає необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкеніл, необов'язково заміщений гетероцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліленіл,

Z₃ означає O, NR₄, S, SO або SO₂,

Z₄ означає O, NR₄, S, SO, SO₂ або зв'язок,

m означає 0 або 1,

n означає 2 або 3, причому n + m = 2 або 3,

p і q незалежно можуть бути 1, 2, 3 або 4, причому p + q = 0, 1, 2, 3 або 4, коли Z₄ означає зв'язок, і p + q = 0, 1, 2 або 3, коли Z₄ не є зв'язком,

r означає 2, 3 або 4,

R_{1a} і R_{1b} незалежно – необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, гідрокси, ацилокси, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'язково заміщений гетероциклілокси, необов'язково заміщений гетероциклілкарбонілокси, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, ціано, R₅R₆N- або ацилR₅N- або один із R_{1a} і R_{1b} означає водень або галоген, а інший – необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, гідрокси, ацилокси, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'язково заміщений гетероциклілокси, необов'язково заміщений гетероциклілкарбонілокси, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, ціано, R₅R₆N- або R₅N-

R_{1c} означає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язко-

во заміщений гетероарил, гідрокси, ацилокси, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'язково заміщений гетероциклілокси, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, галоген, ціано, R₅R₆N- або ацил R₅N-,

R_{3a}, R_{3b}, R_{3a} і R_{3b} означає незалежно водень або алкіл,

R₄ означає водень, алкіл або ацил і

R₅ і R₆ означає незалежно водень або алкіл або R₅ і R₆, узяті разом з атомом азоту, до якого R₅ і R₆ приєднані, утворюють азагетероцикліл, або його N-оксид, пдрат, сольват, про ліки або фармацевтично прийнятну сіль.

Цей винахід стосується також фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично ефективну кількість сполуки формули I або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій. І ще цей винахід стосується проміжних сполук, придатних для одержання сполук формули I, способів одержання проміжних сполук і сполук формули I і застосування сполуки формули I для лікування пацієнта, що страждає від (або схильний до них) порушень або станів, серед яких – клітинна диференційовка, проліферація, продукція позаклітинного матриксу або вивільнення посередника і/або активація і проліферація T-клітин.

Докладний опис винаходу

Варто врахувати, що використані вище і у всьому описі винаходу наступні терміни мають, якщо не вказано інше, наступні значення. Визначення

"Пацієнт" означає як людина, так і інші ссавці

"Ефективна кількість" означає кількість сполуки за цим винаходом, що є ефективною в інгібуванні активності тирозинкінази PDGF-R і активності Lck тирозинкінази й тому такою, що забезпечує необхідний терапевтичний ефект.

"Алкіл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, яка може бути групою з розгалуженням або нерозгалуженим ланцюгом, що має від приблизно 1 до приблизно 10 атомів вуглецю. Алкілом, якому слід надати перевагу, є "нижчий алкіл", що має від приблизно 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, а ще краще надати перевагу такому, що має від приблизно 1 до приблизно 4 атомів вуглецю. Розгалужений ланцюг означає, що до лінійного алкільного ланцюга приєднані одна або кілька нижчих алкільних груп, таких, як метил, етил або пропіл. Алкільна група є також необов'язково заміщеною алкокси, галогеном, карбокси, гідрокси або R₅R₆N-. Прикладами алкілу можуть бути метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, етил, n-пропіл, ізопропіл, бутіл, утор-бутіл, тер-бутіл, аміл і гексил.

"Алкеніл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок, який може бути нерозгалуженою або розгалуженою групою, що має від приблизно 2 до приблизно 10 атомів вуглецю в ланцюзі. Перевагу слід надати алкенільним групам, що мають приблизно 2-6 атомів вуглецю, а більшу перевагу слід надавати приблизно 2-4 атома вуглецю в ланцюзі. Розгалужений ланцюг означає, що до лінійного алкільного ланцюга приєднані одна або кілька нижчих алкільних груп, таких, як метил, етил або

пропіл "Нижчий алкеніл" означає групу, що має приблизно 2-4 атоми вуглецю в ланцюзі, що може бути нерозгалуженим або розгалуженим. Алкенільна група може бути заміщена власне карбалкокси. Прикладами алкенільних груп можуть бути етеніл, пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гептеніл, октеніл, циклогексил-бутеніл і деценіл.

"Етиленіл" означає групу $-\text{CH}=\text{CH}-$.

"Циклоалкіл" означає неароматичну моно- або поліциклічну кільцеву систему, що має від приблизно 3 до приблизно 10 атомів вуглецю. Циклоалкільна група, як частина групи R_{1a} , R_{1b} або R_{1c} , є необов'язково заміщеною одним або кількома, краще, якщо одним-трьома, більшу перевагу слід надати одним-двом, такими "замісниками циклоалкілу" алкіл, гідрокси, ацилокси, алкокси, галоген, R_5R_6N- , ацил R_5N- , карбокси або R_5R_6NCO- , або двовалентним киснем (-O-) на двох сусідніх атомах вуглецю з утворенням епоксиду, причому більшу перевагу слід надавати замісникам алкіл, гідрокси, ацилокси, алкокси, двовалентному кисню R_5R_6NCO- . Циклоалкільна група як частина групи Z_2 є необов'язково заміщеною одним або кількома, переважно одним-трьома, більшу перевагу слід надати одним-двом, наступними "замісниками циклоалкілу" алкіл, алкокси, галоген, R_5R_6N- , ацил R_5N- , карбокси або R_5R_6NCO- , або двовалентним киснем (-O-) на двох сусідніх атомах вуглецю з утворенням епоксиду, причому кращими замісниками є алкіл, гідрокси, ацилокси, алкокси, двовалентний кисень R_5R_6NCO- . Крім того, якщо циклоалкільна група заміщена, принаймні, двома гідроксизамісниками, то, принаймні, два гідроксизамісники можуть бути кеталізовані або ацеталізовані альдегідом або кетоном з одним-шістьма атомами вуглецю з утворенням відповідного кеталю або ацеталю. Кеталізація гемдіолу приводить до утворення спіроконденсованої кільцевої системи. Кращим спіроциклоалкільним кільцем є 1,4-діокспіро[4,5]деци-8-іл. Перевагу слід надавати незаміщеним або заміщеним моноциклічним циклоалкільним кільцям, до складу яких входять циклопентил, фторциклопентил, циклогексил і циклогептил, більшу перевагу слід надавати циклогексипу і циклопентилу. Прикладами поліциклічних циклоалкільних кільць можуть бути 1-декалін, адамант-(1 або 2)-іл, [2,2,1]біциклогептаніл (норборніл) і [2,2,2]біциклооктаніл, кращими є [2,2,1]біциклогептаніл і [2,2,2]біциклооктаніл.

"Циклоалкеніл" означає неароматичну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, що має подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок і має від приблизно 3 до приблизно 10 атомів вуглецю. Циклоалкенільна група, як частина групи R_{1a} , R_{1b} або R_{1c} , є необов'язково заміщеною одним або кількома, перевагу слід надати одним-трьома, а ще більшу перевагу слід надати одним-двома замісниками циклоалкілу, описаними вище. Циклоалкенільна група, як частина групи Z_2 є необов'язково заміщеною одним або кількома, перевагу слід надати одним-трьома, більшу перевагу слід надати одним-двома замісниками циклоалкілу, описаними вище. Кращі незаміщені або заміщені моноциклічні циклоалкенільні кільця мають у своєму складі циклопентеніл, циклогексеніл і цик-

логептеніл, перевагу слід надати циклопентенілу і циклогексенілу. Кращі поліциклічні циклоалкенільні кільця мають у своєму складі [2,2,1]біциклогептеніл (норборненіл) і [2,2,2]біциклооктеніл.

"Арил" означає ароматичний карбоциклічний радикал, що містить від приблизно 6 до приблизно 10 атомів вуглецю. Прикладом арилу є феніл або нафтил, або феніл чи нафтил, заміщені одним або кількома замісниками арильної групи, що можуть бути однаковими або різними, причому "замісник арильної групи" має у своєму складі водень, гідрокси, галоген, алкіл, алкокси, карбокси, алкоксикарбоніл або $Y^1 Y^2 NCO-$, де Y^1 і Y^2 є незалежно воднем або алкілом. Перевагу слід надати замісникам арильної групи, до складу яких входять водень, галоген і алкокси.

"Гетероарил" означає приблизно 5-10-членну ароматичну моноциклічну або поліциклічну вуглеводневу кільцеву систему, у якій один або кілька атомів вуглецю в кільцевій системі є елементом(ами), відмінним(и) від вуглецю, наприклад, азотом, киснем або сіркою. Наявність "аза", "окса" або "тіа" у якості префіксу перед гетероарилом означає, що, принаймні, атом азоту, кисню або сірки присутній відповідно в якості кільцевого атома. "Гетероарил" може бути також заміщений одним або кількома вищевказаними "замісниками арильної групи". Прикладами гетероарильних груп можуть бути заміщений піразиніл, фураніл, тієніл, піриділ, примідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, фуразаніл, піроліл, імідазол[2,1-b]тіазоліл, бензофуразаніл, індоліл, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, хінолініл, імідазоліл і ізохінолініл.

"Гетероцикліл" означає 4-10-членну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, у якій один або кілька атомів у кільцевій системі є елементом(ами), відмінним(и) від вуглецю й вибраним(и) з азоту, кисню або сірки. Гетероциклічна група, як частина групи R_{1a} , R_{1b} або R_{1c} , є необов'язково заміщеною одним або кількома, перевагу слід надати одним-трьома, більшу перевагу слід надати одним-двома замісниками циклоалкілу, описаними вище. Гетероциклічна група, як частина групи Z_2 , є необов'язково заміщеною одним або кількома, перевагу слід надати одним-трьома, більшу перевагу слід надати одним-двома замісниками циклоалкілу, описаними вище. Наявність "аза", "окса" або "тіа" у якості префікса перед гетероциклілом означає, що в якості кільцевого атома присутній, принаймні, атом азоту, кисню або сірки відповідно. Прикладами моноциклічних гетероциклічних груп можуть бути піпериділ, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, 1,3-діоксоланіл, 1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл тощо. Прикладами гетероциклічних фрагментів можуть хінукліділ, пентаметилсульфід, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, 7-оксабі-цикло[2,2,2]гептаніл або 4-піперидінопіперидин.

"Гетероциклілкарбонілокси" означає гетероцикліл-с(O)O-групу, у якій гетероцикліл такий, як визначений вище. Прикладом гетероциклілкарбонілоксигрупи є [1,4]-біперидил-1'-ілкарбонілокси(4-

пиперидинопиперидин-1-ілкарбонілокси)

"Гетероцикленіл" означає 4-10-членну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, що є частково ненасиченою і в якій один або кілька атомів у кільцевій системі є елементом(ами), відмінним(и) від вуглецю й вибраним(и) з азоту, кисню або сірки. Гетероцикленільна група як частина групи R_{1a} , R_{1b} або R_{1c} , є необов'язково заміненою одним або кількома, перевагу слід надати одним-трьом, більшу перевагу слід надати одним-двома замісниками циклоалкилу, описаними вище. Гетероцикленільна група, як частина групи Z_2 , є необов'язково заміщеною одним або кількома, перевагу слід надати одним-трьом, більшу перевагу слід надати одним-двома замісниками циклоалкилу, описаними вище. Наявність "аза", "окса" або "тіа" у якості префікса перед гетероциклом означає, що в якості кільцевого атома є присутнім, принаймні, атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Прикладами моноциклічних азатгетероцикленільних груп можуть бути 1,2,3,4-тетрагідро-2-піридиніл, 1,2-дигідропіридиніл, 1,4-дигідропіридиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл тощо. Прикладами оксатетероцикленільних груп можуть бути 3,4-дигідро-2H-піран, дигідрофураніл і фтордигідрофураніл. Прикладом поліциклічної оксатетероцикленільної групи є 7-оксабіцикло[2,2,1]-гептеніл. Прикладами моноциклічних тіатетероцикленільних груп можуть бути дигідротіофеніл і дигідротіопіраніл.

"Ацил" означає $H-CO-$ або алкіл- $CO-$ групу, у якій алкільна група така, як описано вище. Перевагу слід надавати ацилам, які містять нижчий алкіл. Прикладами ацильних груп можуть бути форміл, ацетил, пропаноліл, 2-метилпропаноліл, бутаноліл і капроіл.

"Арил" означає арил- $CO-$ групу, у якій алкільна група така, як описано вище. Прикладами груп можуть бути бензоліл і 1- і 2-нафтоіл.

"Алкокси" означає алкіл- $O-$ групу, у якій алкільна група така, як описано вище.

Перевагу слід надавати алкокси, яким є "нижчий алкокси", що має від приблизно 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Алкокси може бути необов'язково заміщений однією або кількома групами, такими, як аміно, алкокси, карбокси, алкоксикарбоніл, карбоксиарил, карбамоіл або гетероцикліл. Прикладами алкоксигруп можуть бути метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, гептокси, 2-(морфолін-4-іл)етокси, 2-(етокси)етокси, 2-(4-метилпиперазин-1-іл)етокси, карбамоіл, N-метилкарбамоіл, N,N-диметилкарбамоіл, карбоксиметокси і метоксикарбонілметокси.

"Циклоалкілокси" означає циклоалкіл- $O-$ групу, у якій циклоалкільна група така, як описано вище. Прикладами цикло-алкілоксигруп можуть бути циклопентилокси і циклогексилокси.

"Гетероциклілокси" означає гетероцикліл- $O-$ групу, у якій гетероциклічна група така, як описано вище. Прикладами гетероциклілоксигруп можуть бути хінуклідилокси, пента-метипен-сульфідокси, тетрагідропіранілокси, тетрагідротіофенілокси, піролідинілокси, тетрагідрофуранілокси і 7-оксабіцикло-[2,2,1]гептанілокси.

"Арилокси" означає арил- $O-$ групу, у якій ари-

льна група така, як описано вище.

"Гетероарилокси" означає гетероарил- $O-$ групу, у якій гетероарильна група така, як описано вище.

"Ацилокси" означає ацил- $O-$ групу, у якій ацильна група така, як описано вище.

"Карбокси" означає $HO(O)C-$ (карбонова кислота)групу.

" R_5R_6N- " означає заміщену або незаміщену аміногрупу, у якій R_5 і R_6 – такі, як визначено вище. Прикладами груп можуть бути аміно (H_2N-), метиламіно, етилметиламіно, диметиламіно і диетиламіно.

" R_5R_6NCO- " означає заміщену або незаміщену карбамоільну групу, у якій R_5 і R_6 – такі, як визначено вище. Прикладами груп є карбамоіл (H_2NCO-), N-метилкарбамоіл ($MeNHCO-$) і N,N-диметиламінокарбамоіл (Me_2NCO-).

"Ацил R_5N- " означає ациламіногрупу, у якій R_5 і ацил – такі, як визначено вище. "Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Перевагу слід надавати фтору, хлору або бром, а більшу перевагу – фтору або хлору.

"Проліки" означає форму сполуки формули 1, придатну для введення пацієнту без надмірних токсичності, подразнень, алергічної реакції і тому подібного, й ефективну в її призначенні, до таких форм відносять кетальну, складноєфірну і цвтеріонну форми. Проліки трансформуються *in vivo* у родоначалну сполуку вказаної вище формули, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Повний опис наведено T. Higuchi і V. Stella в Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, і Edward B. Roche, ed., в Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидва матеріали запущено до цього опису шляхом посилання.

"Сольват" означає фізичну асоціацію сполуки за цим винаходом з однією або кількома молекулами розчинника. Ця фізична асоціація охоплює мінливі ступені утворення іонного і ковалентного зв'язків, включно утворення водневого зв'язку. У деяких випадках сольват може виділятися, наприклад, коли одна або кілька молекул розчинника впроваджені в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. "Сольвати" означає як сольвати у фазі розчину, так і сольвати, що виділяються. До типових сольватів відносять етанолати, метанолати тощо. "Гідрат" означає сольват, у якому молекула(и) розчинника означає H_2O .

Варіанти, яким слід надати перевагу

Кращою сполукою за цим винаходом є сполука формули I, у якій

L_1 означає $(CR_{3a}R_{3b})_m-Z_3-$ ($CR_{3a}R_{3b})_nH$,

L_2 означає $(CR_{3a}R_{3b})_p-Z_4-$ ($CR_{3a}R_{3b})_q$,

Z_3 означає необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкеніл або необов'язково заміщений гетероцикліл,

Z_4 означає O і NR_4 ,

m означає 0,

n означає 2 або 3,

$p + q = 0$ або 1,

R_{1a} і R_{1b} незалежно – необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'язково заміщений гетероциклілокси або R_5R_6N- чи один із R_{1a} , і R_{1b} означає водень або галоген, а інший –

необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси, необов'язково заміщений гетероциклілокси або R_5R_6N- ,

R_{1c} означає водень, необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений алкокси,

$R_{3a}, R_{3b}, R_{3a}, R_{3b}$ означає незалежно водень або нижчий алкіл,

R_4 означає водень і

R_5 і R_6 , разом з атомом азоту, до якого R_5 і R_6 приєднані, утворюють азагетероцикліл, або його N-оксид, пдрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятну сіль

Іншою сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій

X означає L_2Z_2 ,

L_2 означає $(CR_{3a}R_{3b})_pZ_4-(CR_{3a}R_{3b})_q$,

Z_2 означає необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений циклоалкеніл,

Z означає O і NR_4 ,

p означає 0 ,

q означає 0 або 1 ,

R_{1a} і R_{1b} незалежно – необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений циклоалкілокси або необов'язково заміщений гетероциклілокси, або один із R_{1a} і R_{1b} означає водень або галоген,

R_{1c} означає водень,

R_{3a}, R_{3b} означає незалежно водень і

R_4 означає водень,

або його N-оксид, пдрат, сольват, проліки або фармацевтично прийнятна сіль

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій L_1 означає нижчий алкіл

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_1 означає CH

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_2 означає необов'язково заміщений циклоалкіл

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_2 означає алкілзаміщений моноциклічний циклоалкіл, а більшу перевагу слід надати метилциклопентилу або метилциклогексилу

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_2 означає поліциклічний циклоалкіл, більшу перевагу слід надати [2,2,1]біциклогептанілу (норборнілу) і [2,2,2]біциклооктанілу

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_2 означає необов'язково заміщений циклоалкеніл, більшу перевагу слід надати циклопентенілу і циклогексенілу. До складу поліциклічних циклоалкенильних кілець, яким слід надати більшу перевагу, входять [2,2,1]біциклогептеніл (норборненіл) і [2,2,2]біциклооктеніл

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_2 означає циклопентеніл або циклогексеніл

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_2 означає поліциклічний циклоалкеніл, більшу

перевагу слід надати [2,2,1]біциклогептенілу (норборненілу) і [2,2,2]біциклооктенілу

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій $p + q$ означає 0

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій $p + q = 1$

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає O

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає O , і $p + q$ означає 0

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає O , і $p + q = 1$

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає NR_4

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає NR_4 і $p + q$ означає 0

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає NR_4 і $m + n = 1$

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає S

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає S , і $p + q$ означає 0

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_4 означає S , і $p + q = 1$

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій R_{1a} і R_{1b} незалежно означає необов'язково пдроксизаміщений нижчий алкіл, пдроксис нижчий алкокси, циклоалкілокси, гетероциклілокси або один із R_{1a} і R_{1b} означає водень або галоген

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій R_{1a} і R_{1b} незалежно означає гетероциклілкарбонілокси або необов'язково заміщений нижчий алкокси, причому більшу перевагу слід надавати нижчим алкокси, якими є метокси або етокси

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкіл, причому більшу перевагу слід надавати, якщо нижчим алкілом є метил або етил

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій один із R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає галоген, причому більшу перевагу слід надавати нижчим алкокси, що є метокси або етокси, а з галогенів – хлору або броду

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій один із R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкіл, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, причому більшу перевагу з нижчих алкокси слід надавати метокси або етокси, а з нижчих алкілів – метилу або етилу

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій

один із R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає циклоалкілокси, причому більшу перевагу з нижчих алкокси слід надавати метокси або етокси, а з циклоалкілокси – циклопентилокси або циклогексилокси

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій один із R_{1a} і R_{1b} означає водень, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, циклоалкілокси або гетероциклокси, причому більшу перевагу з нижчих алкокси слід надавати метокси або етокси, а з циклоалкілокси – циклопентилокси або циклогексилокси, а з гетероциклокси – фуранілокси

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій R_{1c} означає водень, нижчий алкіл або нижчий алкокси, причому більшу перевагу з нижчих алкокси слід надавати метокси або етокси

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій Z_2 означає гідрокси- або алкілзаміщений гідроксициклоалкіл, більшу перевагу слід надати (нижчий алкіл)гідроксициклоалкілу

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, необов'язково заміщений на алкокси, гетероцикліл, карбокси, алкоксикарбоніл або карбамоіл

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій один із R_{1a} і R_{1b} означає незаміщений нижчий алкокси, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає нижчий алкокси, заміщений на алкокси, гетероцикліл, карбокси, алкоксикарбоніл або карбамоіл

Наступною сполукою за цим винаходом, який слід надати перевагу, є сполука формули I, в якій один із R_{1a} і R_{1b} означає метокси, а інший з R_{1a} і R_{1b} означає [1,4'] біпиперадин-1'-ілкарбонілокси, 2-(етокси)етокси, 2-(4-морфолініл)етокси, 2-(4-метилпиперазин-1-іл)етокси, карбоксиметокси, метоксикарбонілметокси, амінокарбонілметокси, N-метиламіно-карбонілметокси або N,N-диметиламінокарбонілметокси

Кращі сполуки за цим винаходом вибирають із наступних видів

3-циклогексилокси-6,7-диметоксихінолін,
2-циклогексиламіно-6,7-диметоксихіноксалін,
екзо-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6-хлор-7-метоксихіноксалін-2-іл)амін,
екзо-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(7-хлор-6-метоксихіноксалін-2-іл)амін,
біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметилхіноксалін-2-іл)амін,
2-циклопентиламіно-6,7-диметоксихіноксалін,
2-циклопентиламіно-6,7-диметоксихіноксалін,
3-аміноциклогексил-6,7-диметоксихінолін,
(6,7-диметоксихінолін-3-іл)-цис-(3-(R)-метилциклогексил)амін,
2-циклогексиламіно-6-метокси-7-бромхіноксалінгідрохлорид,
(6,7-диметоксихінолін-3-іл)-цис/транс-(3-(R)-метилциклогексил)-амін,
(6,7-диметоксихінолін-3-іл)-транс-(3-(R)-метилциклогексил)амін,
(6,7-диметоксихінодин-3-іл)-цис-(3-(R)-

метилциклогексил)амін,
(6,7-диметоксихінолін-3-іл)-(3-метилциклопентил)амін,
циклогекс-3-еніл-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)амін,
2,7-бісциклогексилокси-6-метоксихіноксалін,
циклогексил-(6,7-диметоксихіноксалін-2-ілметил)амін,
(6,7-диметоксихінолін-3-іл)ізобутиламін,
циклогексил-(6-метокси-7-морфолін-4-ілхіноксалін-2-іл)амін,
(±)-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)амін,
екзо-біцикло[2 2 1]гепт-5-ен-2-іл-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)амін,
циклогексил-(6,8-диметилхіноксалін-2-іл)амін,
ендо-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)амін,
(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)-(4-метоксициклогексил)амін,
екзо-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6-метоксихіноксалін-2-іл)амін,
екзо-2-(біцикло [2 2 1]гепт-2-илокси)-6,7-диметоксихіноксалін,
2-(біцикло[2 2 2]окт-2-илокси)-6,7-диметоксихіноксалін,
ендо-2-(біцикло[2 2 1]гепт-2-илокси)-6,7-диметоксихіноксалін,
екзо-2-(біцикло [2 2 1] гепт-5-ен-2-илокси)-6,7-диметоксихіноксалін,
2-(біцикло[2 2 1]гепт-5-ен-2-илокси)-6,7-диметоксихіноксалін,
2-циклогексилокси-6,7-диметоксихіноксалін,
2-циклопентилтіо-6,7-диметоксихіноксалін,
6,7-диметокси-2-циклопентилоксихіноксалін,
2-циклопентилметилокси-6,7-диметоксихіноксалін,
6,7-диметокси-2-тетрагідропіран-4-оксихіноксалін,
екзо,екзо-6,7-диметокси-2-(5,6-епокси-біцикло[2 2 1]гептан-2-илокси)хіноксалін,
цис/транс-4-(6,7-диметоксихіноксалін-2-илокси)циклогексанкарбонова кислота,
6,7-диметокси-2-(4-метоксициклогексилокси)хіноксалін,
3-циклогексилокси-6,7-диметоксихіноксаліна 1-оксид,
(1R,2R,4R)-(+)-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)амін,
(1R,2R,4R)-(-)-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)амін,
2-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)-2-азабіцикло [2 2 2] октан-3-он,
складний метиловий ефір цис/транс-4-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти,
цис/транс-4-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонова кислота,
складний метиловий ефір цис-4-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти,
складний метиловий ефір транс-4-(6,7-диметоксихіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти,
(6,7-диметоксихіноксалін-2-іл)-цис/транс-(3-(R)-метилциклогексил)амін,

(6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-транс-(3-(R)-метилциклогексил)-амін,
 (6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-цис-(3-(R)-метилциклогексил)-амін
 І
 метил цис/транс-4-(6,7-диметоксифінокалінін-2-ілокси)циклогексан карбоксилат або їх N-оксиди, гідрати, сольвати, проліки або фармацевтично прийнятні солі
 Більшу перевагу слід надати таким сполукам
 2-циклогексиламіно-6,7-диметоксифінокалінін, екзо-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6-хлор-7-метоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 екзо-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(7-хлор-6-метоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 біцикло [2 2 1]гепт-2-іл-(6,7- диметилфінокалінін-2-іл)-амін,
 2-циклогептиламіно-6,7-диметоксифінокалінін, 2-циклопентиламіно-6,7-диметоксифінокалінін, 3-аміноциклогексил-6,7-диметоксифінокалінін, (6,7-диметоксифінокалінін-3-іл)-цис-(3-(R)-метилциклогексил)-амін,
 (6,7-диметоксифінокалінін-3-іл)-цис/транс-(3-(R)-метилциклогексил)-амін,
 (6,7-диметоксифінокалінін-3-іл)-транс-(3-(R)-метилциклогексил)-амін,
 (6,7-диметоксифінокалінін-3-іл)-цис-(3-(R)-метилциклогексил)-амін,
 циклогекс-3-еніл-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 2, 7-бісциклогексифінокалінін-6-метоксифінокалінін, (6,7)-диметоксифінокалінін-3-іл)ізобутиламін,
 (±)-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 екзо-біцикло[2 2 1]гепт-5-ен-2-іл-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 енд-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 екзо-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6-метоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 екзо-2-(біцикло[2 2 1]гепт-2-ілокси)-6,7-диметоксифінокалінін,
 2-(біцикло[2 2 2]окт-2-ілокси)-6,7-диметоксифінокалінін,
 енд-2-(біцикло[2 2 1]гепт-2-ілокси)-6,7-диметоксифінокалінін,
 екзо-2-(біцикло[2 2 1]гепт-5-ен-2-ілокси)-6,7-диметоксифінокалінін,
 2-(біцикло[2 2 1]гепт-5-ен-2-ілокси)-6,7-

диметоксифінокалінін,
 2-циклогексифінокалінін-6,7-диметоксифінокалінін,
 2-циклопентилтіо-6,7-диметоксифінокалінін,
 6,7-диметокси-2-циклопентилілоксифінокалінін,
 2-циклопентилметилокси-6,7-диметоксифінокалінін,
 6,7-диметокси-2-тетрагідропіран-4-оксифінокалінін,
 екзо, екзо-6,7-диметокси-2-(5,6-епокси-біцикло[2 2 1]гептан-2-іл-окси)фінокалінін,
 6,7-диметокси-2-(4-метоксициклогексифінокалінін-2-іл)-амін,
 (1R,2R,4S)-(+)-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 (1S,2S,4R)-(-)-біцикло[2 2 1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-амін,
 складний метиловий ефір цис/транс-4-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти,
 складний метиловий ефір цис-4-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти,
 складний метиловий ефір транс-4-(6,7-диметоксифінокалінін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти,
 (6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-цис/транс-(3-(R)-метилциклогексил)-амін,
 (6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-транс-(3-(R)-метилциклогексил)-амін,
 (6,7-диметоксифінокалінін-2-іл)-цис-(3-(R)-метилциклогексил)-амін
 І
 метил цис/транс-4-(6,7-диметоксифінокалінін-2-ілокси)циклогексанкарбоксилат або їх N-оксиди, гідрати, сольвати, проліки або фармацевтично прийнятні солі
 Варто врахувати, що цей винахід охоплює усі відповідні комбінації особливих груп і груп, яким слід надати перевагу, згаданих у даному описі
 Сполуки за цим винаходом можуть бути отримані з використанням методик, відомих з літератури, з відомих сполук або легко одержуваних проміжних сполук Приклади загальних методів наведено нижче
 Крім того, сполуки формули I одержують за наступними схемами I-VIII, де змінні є такими, як описано вище, за винятком тих змінних, які фахівці у даній області хімії оцінюють як несумісні з описаним методом

Схема I

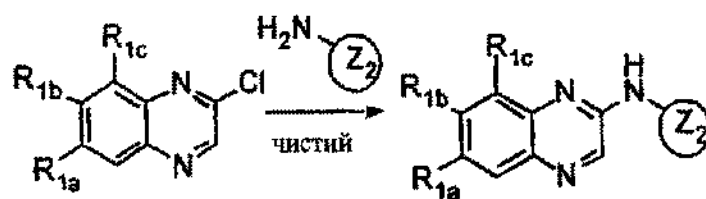


Схема II

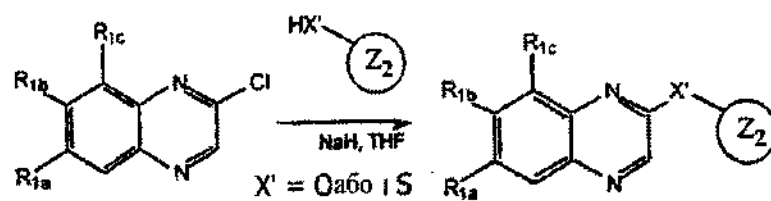


Схема III

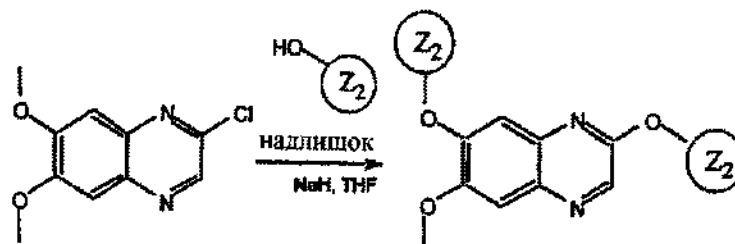


Схема IV

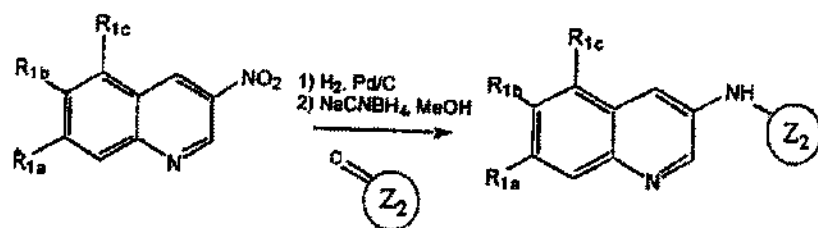


Схема V

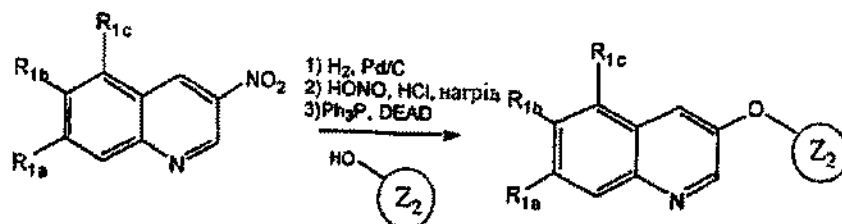
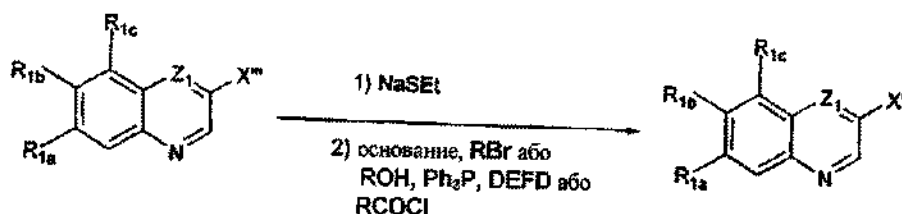


Схема VI



де принаймні один з R_{1a} і R_{1b} і R_{1c} означає нижчий алкокси і X'' означає L₁OP' або L₂Z₂, де P' – захисна група придатна для захисту гідроксильного фрагмента в присутності основи і алкилувального засобу, де принаймні один з R_{1a}, R_{1b} і R_{1c} – такий, як уже визначений, і де X' означає L₁OP', захисну групу P' потім видаляють з одержанням OH фрагмента/

В схемах VI, VII, і VIII R означає група, що передує R_{1a}, R_{1b} або R_{1c} – таким, як уже визначено, в результаті чого взаємодія RBr, ROH або RCOC1 з

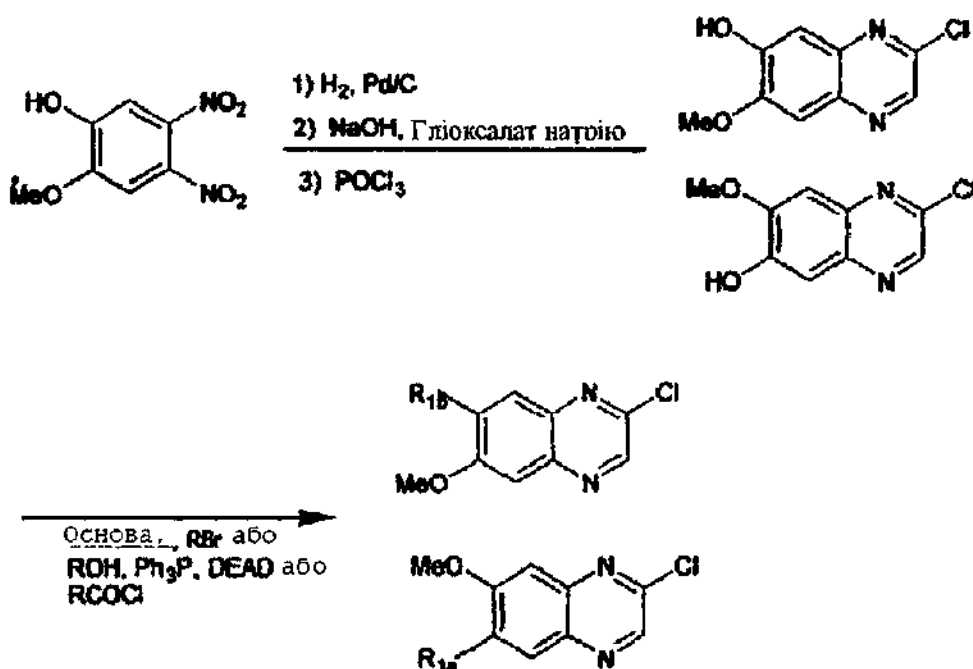
ароматичною гідроксигрупою за умов, описаних у схемах VI, VII і VIII, приводить до утворення R_{1a}, R_{1b} і R_{1c}

До складу типового RBr входять бромцтова кислота і метил- або етилбромацетат

До складу типового ROH входять 2-етоксиетанол, 2-(4-морфолін)етанол і 3-(4-метилпіперазиніл)пропанол

Типовий RCOC1 означає [1,4']біпіперидин-1-ілкарбонілхлорид

Схема VII



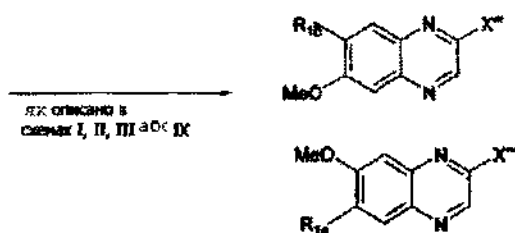


Схема VIII

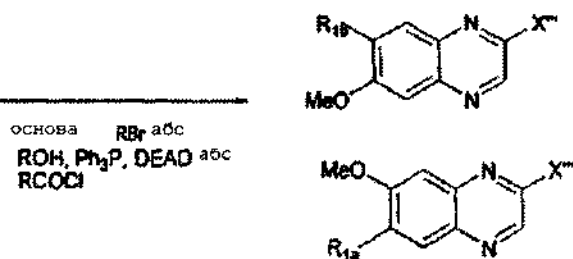
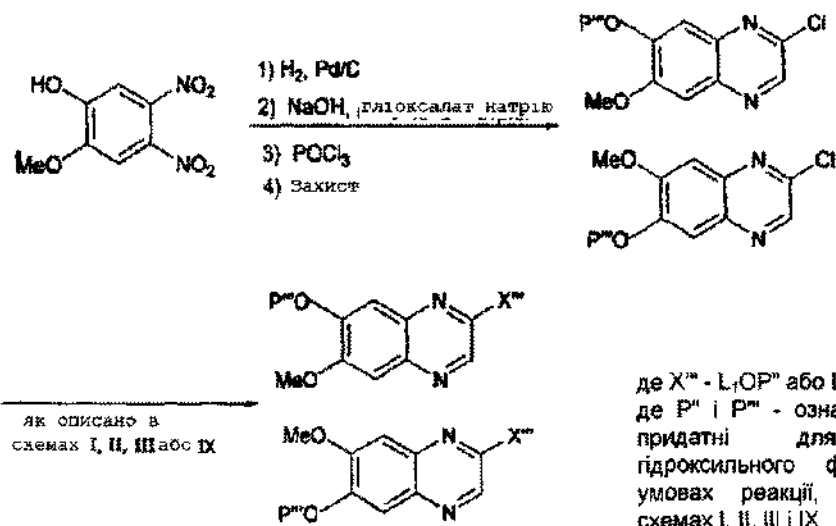


Схема IX

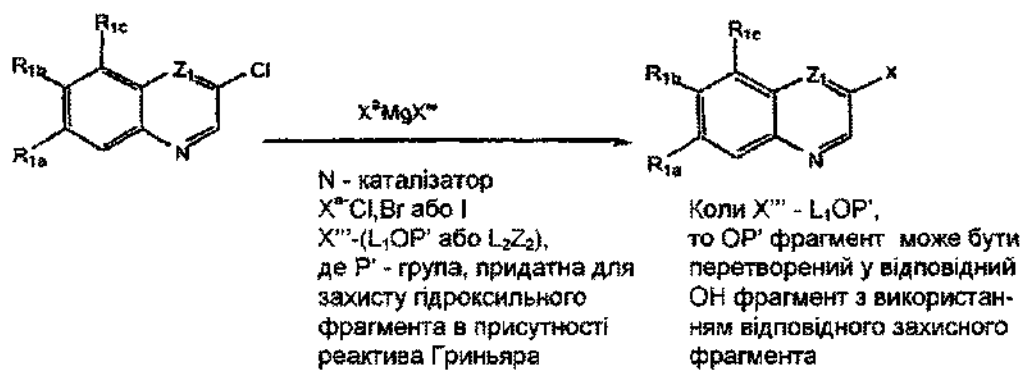
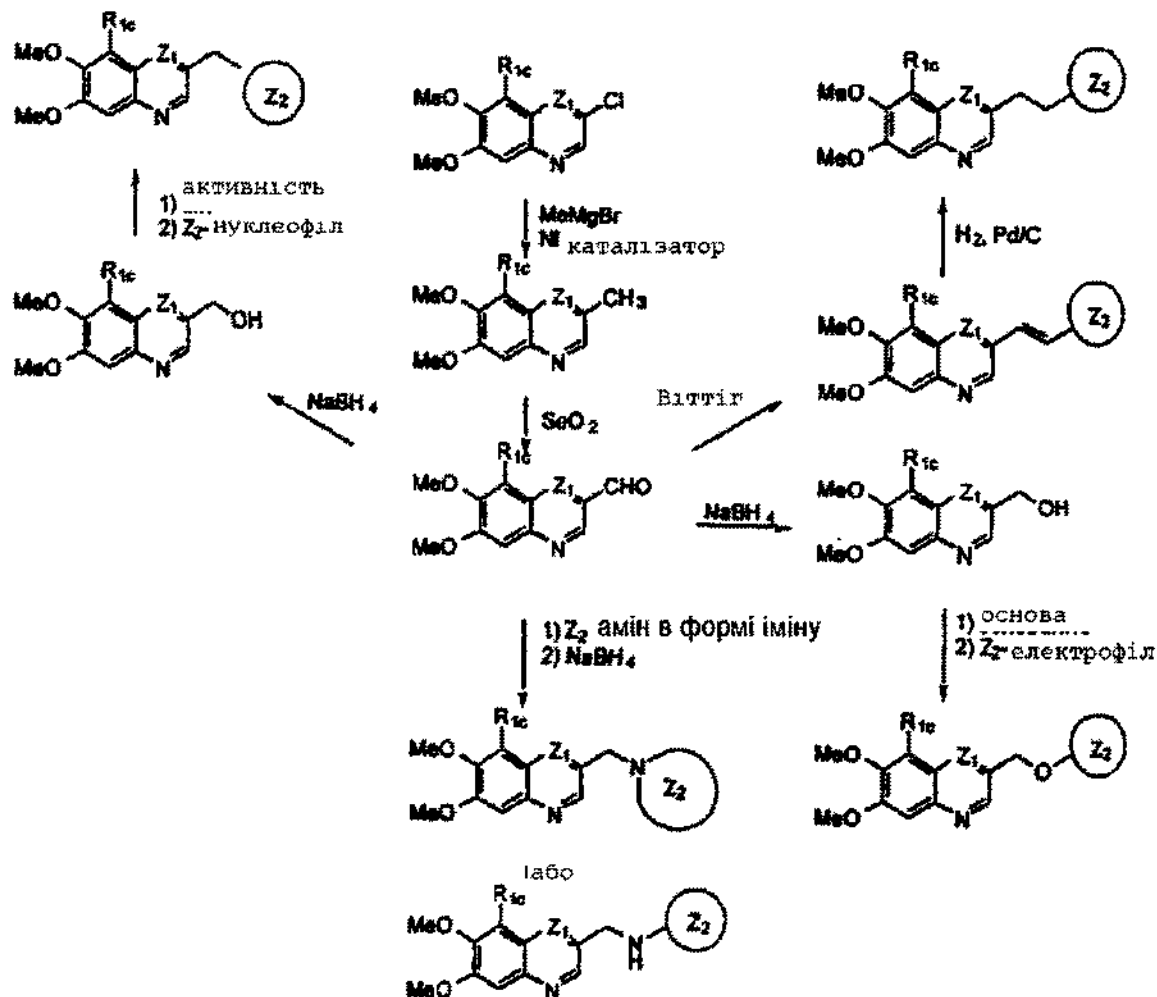


Схема X



1. Загальні методи

1. Взаємодія 2-хлорзаміщеного хіноксаліну й амінів або анілінів

Суміш 2-хлор-6,7-диметоксихіноксаліну (1 екв.) і аміну (приблизно 1-5 екв.) нагрівають за температури приблизно 160-180°C протягом відрізка часу від приблизно трьох годин до всієї ночі. Темно-коричневий залишок розчиняють у суміші метанол-метиленхлорид (0%-10%) і хроматографують на силікагелі з елюванням сумішшю гексан-етилацетат або метанол-метиленхлорид (0%-100%), одержуючи в результаті цільовий продукт. Цільовий продукт може бути додатково очищений шляхом перекристалізації в метанолі, метиленхлориді або суміші метанол-вода.

2. Взаємодія 2-хлорзаміщеного хіноксаліну і спиртів або фенолів. Суспензію спирту або меркаптану (1 екв.) і гідриду натрію (приблизно 1-3 екв.) у безводному ДМФ/ТГФ (0%-50%) нагрівають із зворотним холодильником протягом 1 години, після чого додають 2-хлор-6,7-диметоксихіноксалін

(1 екв.). Отриману суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом приблизно однієї-двох годин. Нейтралізують суспензію до приблизно pH 5-8 і розподіляють її між метиленхлоридом і насиченим сольовим розчином. Залишок після концентрування метиленхлориду хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан-етилацетат або метанол-метиленхлорид (0%-100%), з одержанням цільового продукту.

3. Реакція відновлювального амінування з амінохінолінами і альдегідами або кетонами

Відповідним способом заміщений 3-амінохінолін (1 екв.) перемішують із 1 екв. відповідного альдегіду або кетону в метанолі (або іншій відповідній суміші розчинників) доти, поки ТСХ не покаже завершення утворення іміну. Додають надлишковий NaCNBH₄ або NaBH₄ або інший відповідний відновник і суміш перемішують, поки ТСХ не покаже витрату проміжного іміну. Суміш концентрують і залишок хроматографують на силікагелі сумішшю гексан-етилацетат (0-100%) або хлоро-

форм-метанол (0-20%), з одержанням цільового продукту

4 Взаємодія 3-амінозаміщених хінолінових і бромфенільних сполук

Відповідним способом заміщений 3-амінохінолін (1 екв) перемішують із приблизно 1,4 екв. Сильної основи, такої, як трет-бутоксид натрію, 1 екв. відповідної бромфенільної сполуки і каталітичними кількостями 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (S-BINAP) і біс(дибензиліденацетон)паладію ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) в інертному органічному розчиннику, такому, як толуол, під інертним середовищем, таким, як аргон, і нагрівають до приблизно 80°C протягом ночі. Суміш охолоджують, розводять розчинником, таким, як ефір, фільтрують, концентрують і хроматографують сумішшю 50% EtOAc-гексан з одержанням цільового продукту

5 Утворення простого ефіру з 3-гідроксизаміщених хінолінів шляхом забезпечення умов реакції Міцунобу (Mitsunobu)

Розчин відповідним чином заміщеного гідроксизаміщеного хіноліну (при приблизно 0-25°C) в ТГФ обробляють 1 екв. кожного з цільового спирту, трифенілфосфіну і в кінці – диетилпазодикарбоксилату (DEAD) або відповідного еквівалента. Хід реакції контролюють шляхом ТСХ і після закінчення реакції (від приблизно 1 до приблизно 24 годин) суміш концентрують, а залишок хроматографують на силікагелі з одержанням цільового продукту

6 Деалкілювання нижчим алкокси заміщеного хіноліну або хіноксаліну з наступним алкілюванням

Відповідний нижчим алкокси заміщений хінолін або хіноксалін (1 екв.) у ДМФ обробляють надлишковим етантіолатом натрію (звичайно приблизно 2 або більше екв.) і реакційну суміш перемішують при нагріванні протягом приблизно 1-24 годин. Суміш розподіляють між водою і етилацетатом. Екстрактивна обробка з наступною хроматографією, якщо необхідно, дає відповідний цільовий продукт – гідроксизаміщений хінолін або хіноксалін

Гідроксизаміщений хіноліновий або хіноксаліновий продукт може бути алкілований з використанням умов реакції Міцунобу, докладно описаних вище. У відповідності до іншого варіанта цільовий алкілований продукт дає просте алкілювання методами, добре відомими в даній області хімії, реакційноздатним алкіл- або бензилгалогенідом з використанням NaN або іншої відповідної основи у відповідному розчиннику

7 Окиснення азоту в хіноліні або хіноксаліні до відповідного N-оксиду

Іміновий (=N-) фрагмент у хіноліновій або хіноксаліновій сполуці формули (I) може бути перетворений у відповідну сполуку, в якій іміновий фрагмент окислюють до N-оксиду переважно шляхом здійснення взаємодії з перекисотою, наприклад пероцтовою кислотою в оцтовій або м-хлорпероксибензойній кислоті в інертному розчиннику, такому, як дихлорметан, за температури в межах від приблизно кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником, переважно при підвищеній температурі

Сполуки згідно з цим винаходом корисні у формі вільної основи або вільної кислоти, або у формі їх фармацевтичне прийнятної солі. Усі форми

знаходяться в межах обсягу цього винаходу

У випадку сполуки за цим винаходом, заміщеної основним фрагментом, утворюють кислотно-адитивні солі, що є зручнішою формою для застосування, практично застосування сполуки у формі солі, власне кажучи, є рівнозначним застосуванню сполуки у формі вільної основи. Серед кислот, що можуть бути використані для одержання кислотно-адитивних солей, перевагу надають тим, які при сполученні з вільною основою створюють фармацевтичне прийнятні солі, тобто солі, аніони яких не токсичні для пацієнта у фармацевтичних дозах солей, завдяки чому корисні інпубуючі ефекти на PDGF, властиві вільній основі, не супроводжуються шкідливими побічними ефектами, що приписуються аніонам. Хоча фармацевтично прийнятні солі вказаних основних сполук є кращими, але всі кислотно-адитивні солі корисні в якості джерела форми у вигляді вільної основи, навіть якщо конкретна сіль як така потрібна лише в якості проміжного продукту, як, наприклад, у випадку, коли сіль утворюють лише для цілей очищення й ідентифікації, або коли її використовують у якості проміжного продукту при одержанні фармацевтично прийнятної солі іонообмінними методами. Фармацевтично прийнятними солями в обсязі цього винаходу є солі, одержані від таких кислот мінеральні кислоти, такі, як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і сульфамінова кислота, і органічні кислоти, такі, як оцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, винна кислота, малінова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, циклогексилсульфамінова кислота, хінна кислота тощо. До відповідних кислотно-адитивних солей відносять такі гідрогалогеніди, наприклад гідрохлорид і гідробромід, сульфат, фосфат, нітрат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, малонат, оксалат, саліцилат, пропіонат, сукцинат, фумарат, малеат, метилен-біс-β-гідроксинафтоати, гентиати, мезилати, ізотіонати і ди-п-толуолтартратесметансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат і хінат відповідно

У відповідності до іншої ознаки цього винаходу кислотно-адитивні солі сполук за цим винаходом одержують шляхом здійснення взаємодії вільної основи з відповідною кислотою з застосуванням або пристосовуванням відомих методів. Наприклад, кислотно-адитивні солі сполук за цим винаходом одержують або шляхом розчинення вільної основи у водному або водно-спиртовому розчині або інших відповідних розчинниках, що містять відповідну кислоту, і виділення солі шляхом випарювання розчину, або шляхом здійснення взаємодії вільної основи і кислоти в органічному розчиннику, причому в цьому випадку сіль виділяється безпосередньо або вона може бути отримана шляхом концентрування розчину

Сполуки за цим винаходом можуть бути регенеровані з кислотно-адитивних солей шляхом застосування або пристосовування відомих методів. Наприклад, вихідні (родонаціальні) сполуки за цим винаходом можуть бути регенеровані з їх кислотно-адитивних солей шляхом обробки лугом, на-

приклад водним розчином бікарбонату натрію або водного розчину аміаку

У випадку сполуки за цим винаходом, заміщеної кислотним фрагментом, можуть бути утворені основно-адитивні солі, що є зручнішою формою для застосування, практично застосування сполуки у формі солі по суті є рівнозначним застосуванню сполуки у формі вільної кислоти. До основ, що можуть бути використані для одержання основно-адитивних солей, відносять переважно ті, які при сполученні з вільною кислотою утворюють фармацевтично прийнятні солі, тобто солі, катіони яких не токсичні для організму тварини у фармацевтичних дозах солей, завдяки чому корисні інгібуючі ефекти на PDGF, властиві вільній кислоті, не супроводжуються шкідливими побічними ефектами, що приписуються катіонам. Фармацевтично прийнятними солями, до яких віднесено, наприклад солі лужних і лужноземельних металів, в обсязі цього винаходу є солі, одержані з таких основ: гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид алюмінію, гідроксид літію, гідроксид магнію, гідроксид цинку, аміак, триметиламіак, триетиламіак, етилен-діамін, N-метилпіпюкамін, лізін, аргінін, орнітин, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, диетаноламін, прокаїн, n-бензилфенетиламін, диетиламін, піперазин, трис(гідроксиметил)амінометан, гідроксид тетраметиламону тощо.

Металеві солі сполук за цим винаходом можуть бути отримані шляхом контактування гідриду, гідроксиду, карбонату або подібної реакційноздатної сполуки обраного металу у водному або органічному розчиннику з сполукою у формі вільної кислоти. Використовуванням водним розчинником може бути вода або суміш води з органічним розчинником, переважно спиртом, таким, як метанол або етанол, кетоном, таким, як ацетон, аліфатичним простим ефіром, таким, як тетрагідрофуран, або складним ефіром, таким, як етилацетат. Такі реакції звичайно проводять при температурі навколишнього середовища, але за необхідності їх можна проводити з нагріванням.

Амінові солі сполук за цим винаходом можуть бути отримані шляхом контактування аміну у водному або органічному розчиннику з сполукою у формі вільної кислоти. До відповідних водних розчинників відносять воду і суміші води зі спиртами, такими як метанол або етанол, простими ефірами, такими, як тетрагідрофуран, нтрилами, такими, як ацетонтрил, або кетонами, такими, як ацетон. Аналогічним способом можуть бути отримані амінокислотні солі.

Сполуки за цим винаходом можуть бути регенеровані з основно-адитивних солей шляхом застосування або пристосовування відомих методів. Наприклад, вихідні (родонаціальні) сполуки за цим винаходом можуть бути регенеровані з їх основно-адитивних солей шляхом обробки кислотою, наприклад хлористоводневою кислотою.

Крім користі як таких у якості активних сполук, солі сполук за цим винаходом корисні також для цілей очищення сполук, наприклад із використанням відмінностей в розчинності між солями і родонаціальними сполуками, побічними продуктами і/або вихідними матеріалами методами, добре

відомими фахівцям у даній області хімії.

Сполуки за цим винаходом можуть містити асиметричні центри. Ці асиметричні центри можуть незалежно мати R або S конфігурацію. Для фахівців у даній області хімії очевидно також, що деякі сполуки формули I можуть виявляти геометричну ізомерію. До геометричних ізомерів відносяться цис- і трансформи сполук за цим винаходом, тобто сполуки, що мають алкенільні фрагменти або замісники в кільцевих системах. Крім того, до біциклічних кільцевих систем віднесено ендо- і екзоізомери. Цей винахід охоплює окремі геометричні ізомери, стереоізомери, енантіомери і їх суміші.

Такі ізомери можуть бути виділені з їх сумішей шляхом застосування або пристосовування відомих методів, наприклад методів хроматографії і методів перекристалізації, або можуть бути отримані окремо з відповідних ізомерів їх проміжних сполук, наприклад шляхом застосування або пристосовування методів, наведених у даному описі.

Вихідні матеріали і проміжні сполуки одержують шляхом застосування або пристосовування відомих методів, наприклад таких, як описані в прикладах, на які посилаються, або їх очевидних хімічних еквівалентів, або методами, описаними у відповідності до винаходу в даному описі.

Цей винахід додатково проілюстровано прикладами, але він не обмежується наведеними далі ілюстративними прикладами, в яких описано одержання сполук за цим винаходом.

Крім того, наведені далі приклади є способами, що використовуються для синтезу сполук за цим винаходом.

Приклад 1 3-циклогексипокси-6,7-диметоксигінолін

До ТГФ розчину (30мл) при 0°C додають 3-гідрокси-6,7-диметоксигінолін (0,237г, 1,15ммоль), циклогексанол (0,347г, 3,46ммоль), Ph_3P (0,908г, 3,46ммоль). Порціями додають діетилазодикарбонат, поки розчин не набуде темно-червоного кольору (0,663г, 3,81ммоль). Через 4 години розчин концентрують і залишок хроматографують (50% EtOAc в гексанах). Продукт перекристалізовують із суміші ізопропанол/гексан з одержанням хлористоводневої солі у вигляді білої твердої речовини (т. пл. 229-232°C, розкладання).

Приклад 2 2-ангіно-6-ізопропоксигіноксалінгідрохлорид

До NaH (0,033г, 0,84ммоль) в аргоні додають 1мл ДМФ. Додають порціями 2-ангіно-6-гіноксалінол (0,1г, 0,42ммоль) у 1,5мл ДМФ. Через 30 хвилин додають краплями 2-бромпропан і розчин нагрівають до 50°C протягом 1,5 годин. Охолоджену реакційну суміш гасять водою і розподіляють між EtOAc і H_2O , промивають H_2O (3 рази) насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують. Отриманий залишок хроматографують (30% EtOAc/гексан), з одержанням 0,05г диалкілзованого продукту і 0,1г вказаної в заголовку сполуки. Аналітичний зразок хлористоводневої солі одержують шляхом додавання IPA (ізопропанол)/HCl до Et_2O /ПА розчину вільної основи з одержанням хлористоводневої солі (т. пл. 205-210°C, розкладання).

Анал. обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$: C, 64,65,

H, 5,74, N, 13,31 Знайдено C, 64,51, H, 5,90, N, 13,09

Приклад 3 2-циклогексипаміно-6,7-диметоксикінокалінін

До 0,3г (1,34ммоль) 2-хлор-6,7-диметоксикінокалініну додають приблизно 1мл циклогексипаміну. Суміш нагрівають усю ніч при 105°C і ще 10 годин при 135°C. Розділяють суміш на CH_2Cl_2 і насичений NaHCO_3 . Органічний шар сушать (MgSO_4) і концентрують. Отриманий сироп хроматографують ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/1$) з одержанням 0,265г продукту у вигляді світло-коричневої твердої речовини при виході 69% (т пл 188-189,5°C). Анал обчислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ C, 66,88, H, 7,37, N, 14,62 Знайдено C, 66,82, H, 7,28, N, 14,45

Використовуючи описану вище стандартну методику здійснення взаємодії, одержують із відповідних вихідних матеріалів такі сполуки

екзо-біцикло[2,2,1]гепт-2-ил-(6-хлор-7-метоксикінокалінін-2-іл)амін (т пл 171-173°C) Анал обчислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OCl}$ C, 63,26, H, 5,97, N, 13,83 Знайдено C, 63,37, H, 5,91, N, 13,83 екзо-біцикло[2,2,1]гепт-2-ил-(7-хлор-6-метоксикінокалінін-2-іл)амін (т пл 146-147,5°C) Анал обчислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OCl}$ C, 63,26, H, 5,97, N, 13,83 Знайдено C, 63,34, H, 5,93, N, 13,77

біцикло[2,2,1]гепт-2-ил-(6,7-диметилкінокалінін-2-іл)амін (т пл 155-157°C) Анал обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$ C, 76,37, H, 7,92, N, 15,72 Знайдено C, 75,58, H, 7,55, N, 15,38 2-циклопентипаміно-6,7-диметоксикінокалінін (т пл 134-136°C) Анал обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ C, 67,75, H, 7,69, N, 13,94 Знайдено C, 67,80, H, 7,61, N, 13,77 2-циклопентипаміно-6,7-диметоксикінокалінін (т пл 149-151°C) Анал обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$

C, 65,91, H, 7,01, N, 15,37 Знайдено C, 66,04, H, 6,96, N, 15,47 2-циклопентипаміно-6-метоксикінокалінін (т пл 242-248°C)

Приклад 4 3-аміноциклогексил-6, 7-диметоксикінолінін

До MeOH (3мл) розчину порошкоподібних (4А) молекулярних сит (0, 11г) в аргоні додають 3-аміно-6,7-диметоксикінолінілгідрохлорид (0,17г, 0,68ммоль) і NaOMe (0,039г, 0,71ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додають до неї порціями циклогексанон (0,074мл, 0,71ммоль) і потім піридинборан (0,072мл, 0,071ммоль). Суміш перемішують 4,5 години, після чого порціями додають 5 н HCl (1,4мл, 6,8ммоль). Реакційну суміш перемішують 45 хвилин і потім роблять її сильно основною за допомогою 5 н NaOH . Суміш розподіляють між EtOAc і H_2O , і водний шар промивають за допомогою EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином (1 раз), сушать (MgSO_4), хроматографують (50% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) і перекристалізують з суміші $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ з одержанням 0,112г світло-жовтої твердої речовини, з виходом 57% (т пл 164-165°C). Анал обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ C, 71,30, H, 7,74, N, 9,78 Знайдено C, 71,45, H, 7,49, N, 9,80

Приклад 5 2-циклогексипаміно-6-метокси-7-бромкінокалінілгідрохлорид

До 0,75г (2,7ммоль) суміші (7/1) 7-бром-6-метоксикінокалінін-2-ола і 6-бром-7-метоксикінокалінін-2-ола в герметично закупореній пробірці додають 5мл циклогексипаміну. Реакційну суміш нагрівають до 120°C протягом 2 годин. Циклогексипамін видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між EtOAc і H_2O . Органічний шар промивають водою (2 рази), насиченим сольовим розчином (1 раз) і сушать (MgSO_4). Отриманий матеріал хроматографують (20% і потім 30% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) з одержанням 0,81г основного продукту при виході 88%. Зразок для аналізу одержують шляхом перетворення приблизно 0,13г вільної основи в його хлористоводневу сіль (т пл 280°C з розкладанням). Анал обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OBr}\cdot\text{HCl}$ C, 48,34, H, 5,14, N, 11,27 Знайдено C, 48,51, H, 4,98, N, 11,09

Приклад 6 (6,7-диметоксикінолінін-3-іл)-цис-(3-(R)-метилциклогексил)аміндігідрохлорид і (6,7-диметоксикінолінін-3-іл)-транс-(3-(R)-метилциклогексил)-аміндігідрохлорид

Цис/транс суміш (6,7-диметоксикінолінін-3-іл)-(3-(R)-метилциклогексил)аміну, отриманого шляхом відновлювального амінування 3-аміно-6,7-диметоксикінолініну, і 3-(R)-метилциклогексанону розділяють шляхом обернено-фазової верх. Обидва зразки повторно хроматографують (70% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) з одержанням чистої вільної основи. Аналітичний зразок кожного ізомера одержують шляхом роздільного перетворення вільних основ в аморфні і трохи гігроскопічні дігідрохлориди. ^1H ЯМР при 500Мгц відповідає продукту, а РХ/МС і FAB (бомбардування прискореними атомами) підтверджують, що $\text{M}+\text{H} = 301$ для кожного ізомера.

Приклад 7 циклогекс-3-еніл-(6,7-диметоксикінокалінін-2-іл)амін

До розчину транс-4-(6,7-диметоксикінокалінін-2-іпаміно)циклогексанолу (303мг, 1ммоль) в 10мл ТГФ при -78°C додають трифенілфосфін (524мг, 2ммоль) і діетилазодикарбоксилат (1мл). Суміш перемішують при -78°C протягом години, після чого додають 4-нітробензойну кислоту (334мг, 2ммоль). Після перемішування при -78°C протягом години, суміш продовжують перемішувати при кімнатній температурі ще годину і потім концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (ефір) з одержанням 250мг (87,7%) циклогекс-3-еніл-(6,7-диметоксикінокалінін-2-іл)-аміну.

Приклад 8 2-аніліно-6-кінокалінін

Методом Feutrill, G I Mirrington, R N Tel Lett 1970, 1327, перетворюють арилметиловий ефір у похідну фенолу. До 2-аніліно-6-метоксикінокалініну (0,27г, 1,07ммоль) в аргоні в ДМФ додають натрієву сіль етантіолу (0,19г, 2ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 110°C протягом ночі. Суміш концентрують і розподіляють між EtOAc і сумішшю $\text{H}_2\text{O}/5\%$ винна кислота, так що рН водяного шару дорівнюватиме приблизно 4. Органічний шар промивають водою (4 рази) і потім 2,5% NaOH (4 рази). Основні шари об'єднують, промивають EtOAc (2 рази), знову підкислюють 5%-ною винною кислотою і багаторазово промивають порціями EtOAc . Органічні шари об'єднують, промивають насиченим сольовим розчином, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Отриману тверду речовину хроматографують (50% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) шляхом розтирання

продукту з Et₂O одержують зразок для аналізу у вигляді жовтого порошку (т пл 211-213°C) Анал обчислено для C₁₄H₁₁N₃O С, 70,88, Н, 4,67, N, 17,71 Знайдено С, 70,64, Н, 4,85, N, 17,58

Приклад 9 Феніл-[6-(тетрагідрофуран-3-(R)-ілокси)хіноксалін-2-іл]амін

До ТГФ розчину при 0°C в аргоні додають 2-аніліно-6-хіноксалінол (0,23г, 0,97ммоль) Додають порціями (8)-(+)-3-гідрокситетрагідрофуран (0,086мл, 1,3ммоль) і трифенілфосфін (0,31г, 1,2ммоль) Додають порціями DEAD (0,18мл, 1,2ммоль) Реакційні суміші дають зігрітися до кімнатної температури і перемішують 1,5 години Суміш концентрують і розподіляють між EtOAc і H₂O Органічний шар промивають водою, насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують Отримане жовте масло хроматографують (50% EtOAc/гексан) і розчиняють в Et₂O/ІПА Додають краплями розчин HCl/Et₂O і отриманий червоно-оранжевий порошок висушують у вакуумі Порошок роблять вільноосновним шляхом перемішування в MeOH із промити (3 x H₂O, 5 x MeOH) основною іонообмінною смолою Суміш перемішують 30 хвилин, фільтрують, концентрують і перекристалізують із суміші EtOAc/гексан з одержанням (у двох зборах) продукту (т пл 173-175°C)

Анал обчислено для C₁₈H₁₇N₃O₂ С, 70,35, Н, 5,57, N, 13,67 Знайдено С, 70,19, Н, 5,60, N, 13,66

Приклад 10 2,7-біциклогексипокси-6-метоксихіноксалін

До розчину NaN (0,32г, 8ммоль) в ДМФ (5мл) в аргоні додають краплями циклогексанол (0,7мл, 6,7ммоль) Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 25 хвилин, після чого додають порціями 2-хлор-6,7-диметоксихіноксалін Реакційну суміш перемішують 15 хвилин при кімнатній температурі, 2 години при 90°C і 1 годину при 110°C Суміш охолоджують, гасять за допомогою H₂O і розподіляють між EtOAc і H₂O Органічний шар промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO₄) і хроматографують (10% EtOAc/гексан) з одержанням воскоподібної білої твердої речовини (т пл 75-78°C) Анал обчислено для C₂₁H₂₃N₂O₃ С, 70,76, Н, 7,92, N, 7,86 Знайдено С, 70,81, Н, 7,79, N, 7,70

Приклад 11 циклогексил-(6, 7-диметоксихіноксалін-2-ілметил)-амін

До 0,067М розчину 6,7-диметокси-2-хіноксалшкарбоксалдегіду в суміші (2:1) MeOH-1,2-дихлоретан (7,5мл, 0,5ммоль) додають циклогексипамін (0,11мл, 0,9ммоль) Реакційну суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додають NaBH₄ (0,038г, 1ммоль) і перемішують реакційну суміш протягом ночі Потім суміш концентрують і хроматографують (50% EtOAc/гексан – приблизно 5% MeOH у 50% EtOAc/гексан) Масло розчиняють в EtOAc/гексане й обробляють за допомогою HCl в EtOH Отриманий розчин концентрують і тверді частки розтирають з ізопропанолом з одержанням білої твердої речовини після висушування у вакуумі при 60°C (т пл 185-190°C, розкладання) Анал обчислено для C₁₇H₂₃N₃O₂•HCl С, 60,44, Н, 7,16, N, 12,44 Знайдено С, 60,48, Н, 6,88, N, 12,07

Приклад 12 (6,7-диметоксихінолін-3-іл)-транс-(3-(R)-метил-циклогексил)амін і (6,7-пиметоксихінолін-3-іл)-транс-(3-(R)-метилциклогексил)амін

Реакцію здійснюють аналогічно описаному вище одержанню з використанням вільної основи 3-аміно-6,7-диметоксихіноліну (0,32г, 1,6ммоль) і (R)-(+)-3-метилциклогексанону (0,23мл, 1,9ммоль) Отриману суміш продуктів хроматографують (70% EtOAc/гексан) і перекристалізують із суміші EtOAc/гексан з одержанням білої твердої речовини (суміш цис- і трансізомерів, 1:1) (т пл 153-160°C) Анал обчислено для C₁₈H₂₄N₂O₂ С, 71,97, Н, 8,05, N, 9,33 Знайдено С, 72,12, Н, 7,85, N, 9,29

Використовуючи описану вище стандартну методику здійснення взаємодії, одержують із відповідного вихідного матеріалу таку сполуку (6,7-диметоксихінолін-3-іл)-3-метилциклопентил)амін (т пл 106-109°C) Аналіз обчислено для C₁₇H₂₂N₂O₂ С, 71,30, Н, 7,74, N, 9,78 Знайдено С, 71,24, Н, 7,56, N, 9,61

Приклад 13 3-(6,7-диметоксихінолін-3-іл)-аміно-2,2-диметилпропан-1-ол

Реакцію проводять аналогічно одержанню в прикладі 11 До розчину порошкоподібних (4A) молекулярних сит (0,35г) в MeOH в аргоні додають 3-аміно-6,7-диметоксихінолін (0,32г, 1,6ммоль) і 2,2-диметил-3-гідроксипропіональдегід (0,19г, 1,9ммоль) Суміш продуктів хроматографують (3% MeOH/CHCl₃) з одержанням 0,10г матеріалу, що розподіляють між CH₂Cl₂ і 10% NaOH Органічний шар промивають 10% NaOH, H₂O і насиченим сольовим розчином, після чого сушать (MgSO₄) і перекристалізують з суміші EtOAc/гексан з одержанням світло-оранжевої твердої речовини (т пл 170-173, 5°C) Анал обчислено для C₁₆H₂₂N₂O₃ С, 66,18, Н, 7,64, N, 9,65 Знайдено С, 66,11, Н, 7,49, N, 9,33

Використовуючи описану вище стандартну методику здійснення взаємодії, одержують із відповідного вихідного матеріалу таку сполуку (6,7-диметоксихінолін-3-іл)ізобутиламін (т пл 158-162°C) Анал обчислено для C₁₅H₂₀N₂O₂ С, 69,20, Н, 7,74, N, 10,76 Знайдено С, 69,06, Н, 7,82, N, 11,01

Приклад 14 циклогексил-(6-метокси-7-морфолін-4-іл-хіноксалін-2-іл)амін

Це одержання ґрунтується на адаптації способу, описаного Buchwald, et al, J Am Chem Soc, 1996, 118, 7215 До розчину в толуолі 2-циклогексиламіно-6-метокси-7-бромхіноксаліну (0,1г, 0,3ммоль) в аргоні додають морфолін (0,1г, 0,3ммоль), третбутоксид натрію (0,04г, 0,42ммоль), S-(-)-BINAP (кат, 0,001г) і біс(дифеніл)іденацетон)паладій (кат, 0,001г) Реакційну суміш нагрівають до 80°C протягом ночі Суміш охолоджують, розводять Et₂O, фільтрують, концентрують і хроматографують (50% EtOAc/гексан) Продукт перекристалізують з суміші EtOAc/гексан з одержанням (у двох зборах) жовтої твердої речовини (т пл 194-196°C) Анал обчислено для C₁₉H₂₆N₄O₂ С, 66,64, Н, 7,65, N, 16,36 Знайдено С, 66,60, Н, 7,60, N, 16,51

Приклад 15 транс-4-(7-хлор-6-метоксихіноксалін-2-аміно)-циклогексанол і транс-4-(6-хлор-7-метоксихіноксалін-2-іл)-

аміно)циклогексанол

В реакційну колбу, оснащену пасткою Діна-Старка і зворотним холодильником, в аргоні вводять суміш (6 г, 0,30г, 1,3ммоль) 2,7-дихлор-6-метоксикінокаліну і 2,6-дихлор-7-метоксикінокаліну і транс-4-аміноциклогексанол (0,35г, 3ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 170°C протягом приблизно 10 годин, після чого концентрують і двічі хроматографують (7% MeOH/CHCl₃ і потім 5% MeOH/CHCl₃). Продукт перекристалізують з суміші EtOAc/гексан з одержанням світло-жовтої твердої речовини (т пл 144-147°C). Анал обчислено для C₁₉H₂₆NO₂•0,4H₂O С, 57,20, Н, 6,02, N, 13,34. Знайдено С, 57,21, Н, 5,97, N, 13,08. ¹H ЯМР-аналіз показує, що продукт є сумішшю (2:1) транс-4-(7-хлор-6-метоксикінокалін-2-аміно)циклогексанолу і транс-4-(6-хлор-7-метоксикінокалін-2-аміно)циклогексанолу.

Приклад 16 транс-4-(6,7-диметоксикінокалін-2-іламіно)-циклогексанол

Транс-4-аміноциклогексанол (0,11г, 2екв) і 2-хлор-6,7-диметоксикінокалін (0,1г, 1екв) об'єднують і нагрівають до 160-180°C протягом 4-8 годин. Темно-коричневу суспензію фільтрують і концентрують. Залишок очищають на флеш-колони, елюючи сумішшю 3% метанол/метиленхлорид з одержанням продукту у вигляді жовтого порошку з т пл 119-123°C. Анал обчислено для C₁₆H₂₁N₃O₃ С, 62,33, Н, 7,05, N, 13,63. Знайдено С, 62,35, Н, 7,09, N, 13,18.

Сполуку можна перекристалізувати у такий спосіб: 3 0,2г жовтого порошку в суміші 2,5мл води і 1,25мл метанолу одержують при нагріванні зі зворотним холодильником прозорий розчин жовтогогарячого кольору. Гарячий розчин залишають поступово охолоджуватися. Жовтогогарячі голчасті кристали збирають шляхом фільтрування і висушують у високому вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини (т пл 119-120°C).

У відповідності до іншого варіанта одержують HCl сіль вказаної в заголовку сполуки в такий спосіб. До розчину транс-4-(6,7-диметоксикінокалін-2-іламіно)циклогексанолу в ізопропанолі додають розчин HCl при 0°C. Суміш перемішують 15 хвилин, після чого фільтрують. Зібрану тверду речовину висушують у високому вакуумі з одержанням гідрохлоридної солі транс-4-(6,7-диметоксикінокалін-2-іламіно)циклогексанолу. Анал обчислено для C₁₆H₂₂ClN₃O₃•1,2H₂O С, 53,19, Н, 6,80, N, 11,63, Cl, 9,81. Знайдено С, 55,14, Н, 6,85, N, 11,24, Cl, 10,28.

Відповідно до ще одного варіанта одержують сульфатну сіль вказаної в заголовку сполуки в такий спосіб. Звичайним методом розчиняють транс-4-(6,7-диметоксикінокалін-2-іламіно)циклогексанол в ацетоні або іншому відповідному органічному розчиннику з підгрівом до 45°C, якщо це необхідно. До отриманого розчину обережно додають водний розчин H₂SO₄ (1екв, 1М розчин) при швидкому перемішуванні. Утворену при цьому сіль збирають і висушують з одержанням сульфату при виході >80%.

Приклад 17 (±)-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксикінокалін-2-іл)амін

Спосіб А Суміш 2-хлор-6,7-

диметоксикінокаліну (5г, 22,3ммоль) і (±)-екзонорборніл-2-аміну (10г, 90ммоль) нагрівають при 160-180°C протягом ночі. Темно-коричневий залишок розчиняють у 200мл метиленхлориду і промивають 1 н NaOH (50мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію і потім фільтрують. Залишок після концентрування хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80%) з одержанням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини, що можна перекристалізувати з метанолу.

Спосіб В Суміш 2-хлор-6,7-диметоксикінокаліну (9г, 40,1ммоль) і (±)-екзонорборніл-2-аміну (5,77г, 52ммоль), третбутоксиду натрію (4,22г, 44ммоль), 2, 2'-біс(дифенілфосфіно)-1'-бінафтилу (BINAP, 120мг) і біс(дифенілдіацетон)паладію (Pd(dba)₂, 40мг) у 80мл толуолу нагрівають при 80°C протягом восьми годин. Додають іншу порцію BINAP (60мг) і Pd(dba)₂ (20мг) і суміш нагрівають при 100°C протягом ночі. Після розведення 200-ми мл метиленхлориду реакційну суміш промивають 1 н NaOH (100мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Залишок після концентрування хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80%), з одержанням цільового продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини (т пл 188-189°C). Анал обчислено для C₁₇H₂₁N₃O₃ С, 68,20, Н, 7,07, N, 14,04. Знайдено С, 68,18, Н, 7,03, N, 14,03.

Аналогічним способом одержують із відповідних вихідних матеріалів наступні сполуки (спосіб А).

екзо-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-іл-(6,7-диметоксикінокалін-2-іл)амін (т пл 175-177°C). Анал обчислено для C₁₇H₁₉N₃O₂•0,4 С, 60,94, Н, 6,56, N, 13,78. Знайдено С, 66,98, Н, 6,62, N, 12,73.

циклогексил-(6,8-диметилкінокалін-2-іл)амін [МС m/z 255 (M⁺)] Анал обчислено для C₁₈H₂₁N₃ С, 75,26, Н, 8,29, N, 16,46. Знайдено С, 75,08, Н, 8,28, N, 15,86. ендо-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл-(6,7-диметоксикінокалін-2-іл)амін (т пл 79-82°C), (6,7-диметоксикінокалін-2-іл)-(4-метоксициклогексил)амін (т пл 58-68°C). Анал обчислено для C₁₇H₂₃M₃O₃•0,5H₂O С, 62,56, Н, 7,41, N, 12,87. Знайдено С, 62,53, Н, 7,22, N, 12,22.

екзо-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл-(6-метоксикінокалін-2-іл)амін (т пл 98-100°C). Анал обчислено для C₁₆H₁₉N₃O С, 71,35, Н, 7,11, N, 15,60. Знайдено С, 70,38, Н, 7,03, N, 15,05.

Приклад 18 екзо-2-(біцикло[2.2.1]гепт-2-илокси)-6,7-диметоксикінокалін

Суміш екзо-2-норборнеолу (223мг, 2ммоль) і Na (60%, 100мг, 2,5ммоль) у 10мл безводного ТГФ нагрівають із зворотним холодильником протягом 0,5 години, після чого додають 2-хлор-6,7-диметоксикінокалін (336мг, 1,5ммоль). Отриману суміш продовжують нагрівати зі зворотним холодильником ще дві години. Залишок після фільтрування і концентрування хроматографують на силікагелі (50% ефір/гексан) з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (т пл 135-137°C). Анал обчислено для C₁₇H₂₀N₂O₃ С, 67,98, Н, 6,71, N, 9,33. Знайдено С, 67,96, Н,

6,762, N, 9,19

Використовуючи описану вище стандартну методику здійснення взаємодії, одержують із відповідного вихідного матеріалу таку сполуку 2-(біцикло[2 2 2]окт-2-илокси)-6,7-диметоксикінокасалін (т пл 147-148°C), ендо-2-(біцикло[2 2 1]гепт-2-илокси)-6,7-диметоксикінокасалін (т пл 110-111°C), екзо-2-(біцикло[2 2 1]гепт-5-ен-2-илокси)-6,7-диметоксикінокасалін (т пл 108-110°C) Анал обчислено для $C_{17}H_{18}N_2O_3$ С, 68,44, Н, 6,08, N, 9,39 Знайдено С, 68,54, Н, 6,23, N, 9,27,

2-(біцикло[2 2 1]гепт-5-ен-2-илокси)-6,7-диметоксикінокасалін (т пл 93-95°C) Анал обчислено для $C_{17}H_{18}N_2O_3$ С, 68,44, Н, 6,08, N, 9,39 Знайдено С, 68,32, Н, 5,98, N, 9,25,

2-циклогексикінокасалін-6,7-диметоксикінокасалін (т пл 104-106°C),

2-циклопентиліто-6,7-диметоксикінокасалін (т пл 123-124°C) Анал обчислено для $C_{15}H_{18}N_2O_2S$ С, 62,04, Н, 6,25, N, 9,65 Знайдено С, 61,90, Н, 6,02, N, 9,48,

6,7-диметокси-2-циклопентилоксикінокасалін (т пл 87-89°C) Анал обчислено для $C_{15}H_{18}N_2O_3$ С, 65,68, Н, 6,61, N, 10,21 Знайдено С, 65,63, Н, 6,52, N, 10,13,

2-циклопентилметилокси-6,7-диметоксикінокасалін (т пл 99-102°C) Анал обчислено для $C_{16}H_{20}N_2O_3$ С, 66,65, Н, 6,99, N, 9,72 Знайдено С, 66,68, Н, 7,03, N, 9,70,

6,7-диметокси-2-тетрагідропіран-4-оксикінокасалін (т пл 155-158°C) Анал обчислено для $C_{15}H_{18}N_2O_4$ С, 62,06, Н, 6,25, N, 9,65 Знайдено С, 62,26, Н, 6,27, N, 9,67,

екзо, екзо-6,7-диметокси-2-(5,8-епокси-біцикло[2 2 1]гептан-2-илокси)кінокасалін (т пл 173-175°C)

Приклад 19 цис/транс-4-(6,7-диметоксикінокасалін-2-илокси)-циклогексанкарбонова кислота

Суміш цис/транс-4-гідроксикілогексанкарбонової кислоти (144 мг, 1 ммоль) і NaH (60%, 160мг, 4ммоль) в суміші безводний ТГФ/ДМФ (10 мл/2мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом години, після чого додають 2-хлор-6,7-диметоксикінокасалін (225мг, 1ммоль) Отриману суміш продовжують нагрівати зі зворотним холодильником ще чотири години Реакційну суміш нейтралізують до pH 5 і екстрагують етилацетатом (2 x 50мл) Об'єднані органічні розчини сушать над безводним сульфатом магнію і фільтрують Залишок після концентрування хроматографують на силікагелі (етилацетат і потім метанол) з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (т пл 90-93°C) Анал обчислено для $C_{17}H_{20}N_2O_5 \cdot 0,5H_2O$ С, 59,89, Н, 6,19, N, 8,22 Знайдено С, 59,91, Н, 6,62, N, 7,90

Приклад 20 6,7-диметокси-2-(4-метоксициклогексикінокасалін

Суміш цис/транс-4-(6,7-диметоксикінокасалін-2-илокси)циклогексанолу (170мг, 0,56ммоль) і NaH (60%, 22,4мг, 0,56ммоль) у суміші безводний ТГФ/ДМФ (10 мл/2мл) перемішують при 0°C протягом 10 хвилин, після чого додають метилйодид (50мкл, 0,56ммоль) Після перемішування при кімнатній температурі протягом чотирьох годин реак-

ційну суміш різко охолоджують водою (0,5мл) і концентрують Водяний шар екстрагують метиленхлоридом (2 x 20мл) і об'єднані органічні розчини промивають насиченим сольовим розчином (5 мл)

Залишок після концентрування хроматографують на силікагелі (30% етилацетат/гексан) з одержанням 80мг (45%) цільового продукту (т пл 85-90°C)

Приклад 21 3-циклогексикінокасалін-1-оксид

Суміш 2-циклогексикінокасалін-6,7-диметоксикінокасалін (110мг, 0,38ммоль) і метаклорбензойної перкислоти (70%, 113мг, 0,46ммоль) у 10мл метиленхлориду перемішують при кімнатній температурі протягом дня Після фільтрування розчин концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (20% етилацетат/гексан) з одержанням цільового продукту (т пл 167-169°C) Аналогічним способом одержують транс-4-(6,7-диметокси-4-оксикінокасалін-2-іламіно)циклогексанол (т пл 220-222°C) Анал обчислено для $C_{16}H_{21}N_3O_4 \cdot 0,2 H_2O$ С, 59,42, Н, 6,69, N, 12,99 Знайдено С, 59,43, Н, 6,64, N, 12,95

Приклад 22 (1R,2R,4S)-(+)-біцикло[2 2 1]гепт-2-ил-(6,7-диметоксикінокасалін-2-іл)амін

(±)-біцикло[2 2 1]гепт-2-ил-(6,7-диметоксикінокасалін-2-іл)-амін з прикладу 17 елюють на колонці для хіральної ВЕРХ (Chiralpac AD, 25 x 2см, 60% гептан/40% етанол із 10мМ (1S)-(+)-камфорсульфонової кислоти, 12мл/хвилину) і одержують вказаний у заголовку продукт у вигляді першого елюата Зібрані фракції об'єднують і промивають 50мл 1 н NaOH, після чого сушать ($MgSO_4$) Розчин після фільтрування концентрують на роторному випарнику і потім висушують у високому вакуумі Одержують жовту тверду речовину $[\alpha]_D^{20} +19,5^\circ$ (с = 0,20, CH_2Cl_2) т пл 184-186°C Анал обчислено для $C_{17}H_{21}N_3O_2 \cdot 0,3H_2O$ С, 66,90, Н, 7,15, N, 13,77 Знайдено С, 66,86, Н, 7,01, N, 13,86

Приклад 23 (1S,2S,4R)-біцикло [2 2 1] гепт-2-ил-(6,7-диметоксикінокасалін-2-іл)амін (i) (±)-біцикло[2 2 1]гепт-2-ил-(6,7-диметоксикінокасалін-2-іл)амін з прикладу 17 елюють на колонку для хіральної ВЕРХ (Chiralpac AD, 25 x 2см, 60% гептан/40% етанол із 10мМ (1S)-(+)-камфорсульфонової кислоти, 12мл/хвилину) і одержують продукт у вигляді другого елюата Зібрані фракції об'єднують і промивають 50мл 1 н NaOH, після чого сушать над сульфатом магнію Розчин після фільтрування концентрують на роторному випарнику і потім висушують під високим вакуумом Одержують жовту тверду речовину $[\alpha]_D^{20} -19,5^\circ$ (с = 0,22, CH_2Cl_2) т пл 185-187°C

(ii) Суміш 2-хлор-6,7-диметоксикінокасалін (462мг, 2,06ммоль) і (1S,2S,4R)-норборніл-2-аміну (300мг, 2,7ммоль), трет-бутоксиду натрію (220мг, 2,3ммоль), BINAP (9мг) і $Pd(dba)_2$ (3мг) в 10мл толуолу нагрівають при 80-100°C протягом ночі Суспензію хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (60%) з одержанням 370мг (60%) цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини, що має такий самий час утримування, як перший елюат в описаному вище режимі хіральної ВЕРХ $[\alpha]_D^{20} -19,5^\circ$ (с = 0,22, CH_2Cl_2)

Приклад 24 2-(6,7-диметоксикінокасалін-2-іл)-2-

азабіцкло-[2 2 2]октан-3-он

2-азабіцкло[2 2 2]октан-3-он (228мг, 2,3ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/ДМФ (5мл/3мл) і обробляють за допомогою NaH (60%, 184мг, 4,6ммоль). Отриману суміш нагрівають при 60°C протягом 0,5 години, після чого додають 2-хлор-6,7-диметоксикіноксалін (344мг, 1,5ммоль). Після нагрівання при 80°C протягом ночі реакційну суміш концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (50% етилацетат/гексан) з одержанням 164мг (23%) жовтої твердої речовини (т пл 158-159°C).

Приклад 25 складний метиловий ефір цис/транс-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти

До розчину 2-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іл)-2-азабіцкло-[2 2 2]октан-3-ону (100мг, 0,32ммоль) у 10мл метанолу додають свіжоприготовлений розчин (54мг, 1ммоль) NaOMe в метанолі і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 години, після чого концентрують. Залишок екстрагують метиленхлоридом і потім сушать сульфатом магнію. Залишок після фільтрування і концентрування хроматографують на силікагелі (40% етилацетат) з одержанням 85мг (77%) складного метилового ефіру цис/транс-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини (т пл 68-80°C).

Приклад 26 цис/транс-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)-циклогексанкарбонової кислота

При заміні в описаній вище процедурі NaOMe на NaOH 2-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іл)-2-азабіцкло-[2 2 2]октан-3-он перетворюється у цис/транс-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоту.

Приклад 27 складний метиловий ефір цис-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти і складний метиловий ефір транс-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти

Складний метиловий ефір цис-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти [МС m/z 345 (M⁺)] і складний метиловий ефір транс-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти [МС m/z 345 (M⁺)] виділяють шляхом препаративної ТСХ зі складного ефіру цис/транс-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти сумішшю 85% етилацетат/гексан у вигляді першого і другого елюатів, відповідно.

Приклад 28 транс-4-[7-метокси-6-(2-морфолін-4-ілетокси)-хіноксалін-2-іламіно]циклогексанол і транс-4-[6-метокси-7-(2-морфолін-4-ілетокси)-хіноксалін-2-іламіно]циклогексанол

Вказану в заголовку сполуку одержують шляхом здійснення реакції Міцунобу (Mitsunobu) між 6-гідрокси-7-метокси-2-хлорхіноксаліном або 7-(2-морфолін-4-ілетокси)-6-метокси-2-хлорхіноксаліном і 2-(морфолін-4-іл)етанолом із використанням методики прикладу 1 і реакції між отриманим 6-(2-морфолін-4-ілетокси)-7-метокси-2-хлорхіноксаліном або 7-(2-морфолін-4-ілетокси)-6-метокси-2-хлорхіноксаліном і транс-4-аміноциклогексанолом із використанням методики

прикладу 11

Приклад 29 2-[2-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-7-метоксикіноксалін-6-ілоксил]-1-оцтова кислота і 2-[2-(транс-4-гідроксициклогексиламшо)-6-метоксикіноксалін-7-ілоксил]-1-оцтова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують шляхом деалкілювання 4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-іламіно)циклогексанолу з використанням натрієвої солі етантіолу в ДМФ так, як описано в прикладі 8, із наступним алкілюванням бромцетовою кислотою в присутності основи, як описано в загальному методі 6.

Приклад 30 2-[2-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-7-метоксикіноксалін-6-ілоксил]-N,N-диметилацетамід і 2-[2-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-6-метоксикіноксалін-7-ілоксил]-N,N-диметилацетамід

Вказану в заголовку сполуку одержують шляхом амінілізу сполуки прикладу 29 з використанням диметиламіну.

Приклад 31 (6,7-диметоксикіноксалін-2-іл) (3-(R) цис- і трансізомери

Сполуки спочатку одержують у вигляді суміші цис- і трансізомерів іх одержують із циклогексиламіну, отриманого шляхом відновлення оксиму 3-(R)-метилциклогексанону, із наступним здійсненням взаємодії аміну з 2-хлор-6,7-диметоксикіноксаліном при стандартних умовах. Аналітичний зразок кожного ізомера одержують шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ. Спектри ¹H ЯМР при 300Мгц і МС відповідають обом структурам, хоча відносну стереохімію не можна виразно віднести до циклогексил-вуглецю, що несе азот.

Приклад 32 Метил цис/транс-4-(6,7-диметоксикіноксалін-2-ілокси)циклогексанкарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержують шляхом етерифікації продукту прикладу 19 із використанням стандартної методики одержання цільової сполуки. Т пл 130-132°C. Аналіз обчислено для C₁₈H₂₂N₂O₅: С, 62,42, Н, 6,40, N, 8,09. Знайдено С, 62,60, Н, 6,55, N, 7,89.

Проміжний приклад 1 4-бром-5-метоксибензол-1,2-діаміндіпрохлорид

До розчину EtOAc (50мл) і 5-бром-4-метокси-2-нітрофеніл-аміну (2,5г, 10ммоль) в аргоні додають 5% Pd/C (0,5г). Реакційну суміш підрують при 50 фунтах на квадратний дюйм (3,5кг/см²) протягом 1 години. Суміш фільтрують через Целіт у розчин HCl/IPA/EtOAc, і шар Целіту промивають додатковим EtOAc. Отриманий осад відфільтровують з одержанням білої твердої речовини.

Проміжний приклад 2 7-бром-6-метоксикіноксалін-2-ол і 6-бром-7-метоксикіноксалін-2-ол

До розчину MeOH (15мл) в аргоні додають подрібнені в порошок таблетки NaOH (0,86г, 21ммоль) і 4-бром-5-метоксибензол-1,2-діаміндіпрохлорид (2,7г, 9,3ммоль). Суміш перемішують 10 хвилин, після чого додають порціями розчин 45% етилендіоксиду в толуолі (2,7г, 12ммоль). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 1 години, після чого прохолоджують. Додають воду і потім суспензію

фільтрують. Отриману тверду речовину промивають послідовно H_2O , MeOH , IPA і Et_2O з одержанням жовтого порошку.

Проміжний приклад 3 7-бром-2-хлор-6-метоксикінокалін і 6-бром-2-хлор-7-метоксикінокалін

До суміші 7-бром-6-метоксикінокалін-2-олу і 6-бром-7-метоксикінокалін-2-олу (1г, 3,9ммоль) додають POCl_3 (5мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 1 години, вливають у крижану воду, фільтрують і потім промивають водою з одержанням світло-рудувато-коричневої твердої речовини. Відношення 7-бром-2-хлор-6-метоксикінокалін 6-бром-2-хлор-7-метоксикінокалін дорівнює приблизно 7:1 відповідно до аналізу методом ^1H ЯМР.

Проміжний приклад 4 5-хлор-4-метокси-2-нітроанілін

До розчину М-(5-хлор-4-метокси-2-нітрофеніл)ацетаміду (2г, 8,2ммоль) в 5 н HCl (20мл) додають 1,4-діоксан (10мл) і суміш перемішують при 60°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрують і розподіляють між EtOAc і 2 н NaOH . Водяні шари промивають EtOAc (3 рази), насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO_4), адсорбують на силікагелі і хроматографують (70% EtOAc /гексан) з одержанням жовтого гарячого порошку.

Проміжний приклад 5 4-хлор-5-метоксибензол-1,2-діаміндіпрохлорид

До розчину EtOAc (25мл) і 5-хлор-4-метокси-2-нітрофеніл-аміну (1,6г, 7,9ммоль) в аргоні додають 5% Pd/C (0,5г). Реакційну суміш гідрують при 50 фунтах на квадратний дюйм (3,5кг/см²) протягом 1 години. Суміш фільтрують в азоті через Целіт у розчин 1 н $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ в EtOAc , і шар Целіту промивають додатковим EtOAc . Отриманий осад відфільтровують з одержанням білої твердої речовини.

Проміжний приклад 6 7-хлор-6-метоксикінокалін-2-ол і 6-хлор-7-метоксикінокалін-2-ол

До розчину 4-хлор-5-метоксибензол-1,2-діаміндіпрохлориду (1,8г, 7,2ммоль) у EtOAc (15мл) в аргоні додають TEA (триетаноламін) (2,5мл, 18ммоль) при 0°C . Суміш перемішують 20 хвилин, після чого додають порціями розчин 45% етиленглюксалату в толуолі (2,1 г, 9,3ммоль). Реакційну суміш підігрівують до кімнатної температури, нагрівають із зворотним холодильником протягом 1,5 годин, після чого охолоджують. Додають воду і потім суспензію фільтрують і промивають послідовно H_2O , IPA і Et_2O з одержанням світло-жовтого порошку. Продукт кілька разів азеотропують із толуолом і висушують у вакуумі перед застосуванням.

Проміжний приклад 7 2,7-дихлор-6-метоксикінокалін і 2,6-дихлор-7-метоксикінокалін

До суміші 7-хлор-6-метоксикінокалін-2-олу і 6-хлор-7-метоксикінокалін-2-олу (1г, 4,7ммоль) з хлоркальціевою (CaCl_2) трубкою додають POCl_3 (5мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хвилин, вливають у холодний насичений розчин NaHCO_3 , фільтрують і потім промивають водою з твердої речовини. Відношення 2,7-дихлор-6-метоксикінокалін 2,6-

дихлор-7-метоксикінокалін дорівнює приблизно 6:1 відповідно до аналізу методом ^1H ЯМР.

Проміжний приклад 8 (1S, 2S, 4R)-норборніл-2-амін

(3a) До розчину R-(+)-ендо-норборнеолу (2,24г, 20ммоль) в 20мл ТГФ при -78°C додають трифенілфосфін (6,55г, 25ммоль), фталімід (3,68г, 25ммоль) і діетилазодикарбоксилат (4,4мл, 28ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрують. Осад хроматографують на силікагелі (20% етилацетат/гексан) з одержанням 4,6г (95%) (1S, 2S, 4R)-2-біцикло[2.2.1]гепт-2-илизоіндол-1,3-діону.

(3b) Суміш (1S, 2S, 4R)-2-біцикло[2.2.1]гепт-2-илизоіндол-1,3-діону (1,2г, 5ммоль) і монопротного H_2NNH_2 (300мг, 6ммоль) в 10мл метанола нагрівають із зворотним холодильником протягом 4 годин, після чого концентрують до сухого, екстрагують метипенхлоридом (2 x 100мл) і відфільтровують тверду речовину. Випарювання метипенхлориду дає 300мг (54%) (1S, 2S, 4R)-норборніл-2-аміну.

Проміжний приклад 9 екзо-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-амін

Екзо-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-амін одержують так само, як у прикладі 12 одержання проміжної сполуки з 5-норборнен-2-олу через змінну проміжну сполуку екзо-2-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илизоіндол-1,3-діон.

Проміжний приклад 10 2-метил-6,7-диметоксикінокалін

Вказану в заголовку сполуку одержують, адаптувавши опублікований метод Tamao, et al., Tetrahedron, 1982, 38, 3347-3354. До ТГФ розчину в аргоні додають 2-хлор-6,7-диметоксикінокалін (5г, 26ммоль) і $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (0,14г, 0,26ммоль). Реакційну суміш охолоджують до 0°C і додають до неї порціями 3 М розчин MeMgBr у Et_2O (13мл, 39ммоль). Дають реакційній суміші прогрітись до кімнатної температури, перемішують протягом години і потім нагрівають із зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Суміш охолоджують, гасять 10% HCl , перемішують 10 хвилин і потім підігрівають за допомогою 5% NaOH . Додають CH_2Cl_2 і H_2O й отриману суміш перемішують протягом ночі. Потім ще додають CH_2Cl_2 , H_2O і NaCl і суміш фільтрують. Отриманий розчин виливають у дилільну ліжку і водні шари промивають 3 рази CH_2Cl_2 . Органічні шари об'єднують, промивають насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO_4), концентрують на силікагелі і хроматографують (50%-80% EtOAc /гексан) з одержанням оранжевої твердої речовини (вихід 49%).

Проміжний приклад 11 6,7-диметокси-2-хінокалінкарбоксальдегід

В реакційну колбу в аргоні вводять 1,4-діоксан (20мл), 2-метил-6,7-диметоксикінокалін (1,09г, 5,3ммоль) і SeO_2 (1,8г, 16ммоль). Суміш нагрівають до 100°C протягом 2 годин 45 хвилин, прохолоджують і фільтрують через Целіт. Шар Целіту промивають порціями EtOAc і CH_2Cl_2 . Отриманий розчин концентрують, розчиняють у суміші $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, завантажують на колонку із силікагелем і хроматографують (30% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням не зовсім білої твердої речовини (вихід 73%).

Проміжний приклад 12 (2екзо,5екзо)-5-

амінобіцикло[2 2 1]гептан-2-ацетат

3 біцикло[2 2 1]гептан-2,5-дієну одержують екзо-5-ацетокси-біцикло[2 2 1]гептан-2-он і екзо-6-ацетоксибіцикло[2 2 1]гептан-2-он у відповідності до методики R Gagnon (J Chem Soc Perkin tram 1, 1505, 1995) із незначними змінами

До розчину екзо-5-ацетоксибіцикло[2 2 1]гептан-2-ону (350мг, 2,08ммоль) в 10мл ТГФ при кімнатній температурі додають 1 М розчин (1,2мл, 1,2ммоль) борану в ТГФ. Суміш перемішують 0,5 години, після чого гасять при 0°C метанолом (3мл) і 1 н HCl (1,5мл). Суміш екстрагують етилацетатом (3 x 30мл) і сушать над сульфатом магнію. Потім суміш фільтрують і концентрують і залишок хроматографують на силкагелі з одержанням (2 енд, 5 екзо)-5-ацетоксибіцикло[2 2 1]гептан-2-олу

До розчину (2 енд, 5 екзо)-5-ацетоксибіцикло[2 2 1]гептан-2-олу (350мг, 2,06ммоль) у ТГФ (10мл) додають фталімід (454мг, 3,09ммоль), трифенілфосфін (810мг, 3,09ммоль) і діетилазодикарбоксилат (0,49мл, 3,09ммоль) при 0°C. Реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися і потім конденсують на ротаторному випарнику і залишок очищають шляхом колонкової хроматографії (20% етилацетат/гексан) з одержанням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини

Суміш вказаної вище твердої речовини (300мг, 1ммоль) і підрозину (0,126мл, 2,2ммоль) в 5мл метанолу нагрівають із зворотним холодильником протягом 6 годин. Після видалення метанолу залишок екстрагують дихлорметаном (3 x 30мл). Концентрування розчинника дає (екзо, екзо)-5-амінобіцикло[2 2 1]-гептан-2-ацетат (127мг, 75%), що використовують у реакції сполучення без додаткового очищення

Аналогічним способом одержують (2ендо, 5екзо)-5-амінобіцикло[2 2 1] гептан-2-ацетат, (2ендо, 6екзо)-6-амінобіцикло[2 2 1]-гептан-2-ацетат і (2екзо, 6екзо)-6-амінобіцикло[2 2 1]гептан-2-ацетат із відповідного вихідного матеріалу

Проміжний приклад 13 2-метокси-4,5-діамінофенолдігдрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержують шляхом підривання 2-метокси-4,5-динітрофенолу у відповідності до методу Ehrlich et al, J Org Chem, 1947,12, 522

Проміжний приклад 14 7-гідрокси-6-метоксифінокаліні-2-ол і 6-гідрокси-7-метоксифінокаліні-2-ол

Вказані в заголовку сполуки одержують із 4-метокси-5-гідроксибензол-1,2-діаміндігдрохлориду шляхом взаємодії з NaOH і етилгілоксалатом за методикою проміжного прикладу 2

Проміжний приклад 15 7-гідрокси-6-метокси-2-хлорфінокаліні і 6-гідрокси-7-метокси-2-хлорфінокаліні

Вказані в заголовку сполуки одержують із 7-гідрокси-6-метоксифінокаліні-2-олу і 6-гідрокси-7-метоксифінокаліні-2-олу шляхом взаємодії з POCl_3 за методикою проміжного прикладу 3

Сполуки формули I, як описано вище, інгібують проліферацію клітин і/або продукцію клітинного матриксу, і/або пересування клітин (хемотаксис)

через інгібуння активності тирозинкінази PDGF-R. Некероване розмноження клітин, надвиробництво матриксу або погано регульована запрограмована загибель клітин (апоптоз) викликають багато хворобливих станів. Ці хворобливі стани уражають найрізноманітніші типи клітин і до них відносять такі захворювання, як лейкоз, рак, гліобластома, псоріаз, запальні хвороби, захворювання кісток, фібрози, атеросклероз і рестеноз, що трапляється після ангіопластики коронарних, стегнових або ниркових артерій, або фібропроліферативное захворювання, таке, як артрит, фіброз легень, нирок і печінки. Зокрема, як було повідомлено, PDGF і PDGF-R беруть участь у виникненні деяких типів раків і пухлин, таких, як рак головного мозку, рак яєчників, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак легень, саркома Капоші і злоякісна меланома. Крім того, після коронарного шунтування створюються умови клітинної проліферації з порушеною регуляцією. Здається, що інгібуння активності тирозинкінази було б корисним у регуляції некерованого розмноження клітин, надвиробництва матриксу або погано регульованої запрограмованої загибелі клітин (апоптозу).

Цей винахід стосується модулювання і/або інгібуння передачі сигналів у клітинах, проліферації клітин, продукції клітинного матриксу, пересування клітин (хемотаксису), регуляції аномального росту клітин і запальної реакції клітин. Конкретніше, цей винахід стосується застосування заміщених хінолінов і хіноксалінов, що мають здатність вибірково інгібувати диференцію, проліферацію, продукцію матриксу, хемотаксис або вивільнення посередника шляхом ефективного інгібуння активності тирозинкінази рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGF-R).

Ініціювання аутофосфорилування, тобто фосфорилування самого рецептора фактора росту, і ініціювання фосфорилування хазяїна внутрішньоклітинних субстратів є деякими з біологічних подій, що втягуються в передачу сигналів у клітинах, проліферацію клітин, продукцію матриксу, хемотаксис і вивільнення посередника.

Завдяки ефективному інгібунню активності тирозинкінази Lck сполуки за цим винаходом також корисні при лікуванні опору трансплантації й аутоімунних захворювань, таких, як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз і системна червона вовчанка, при відторгненні трансплантату, при хворобі "трансплантат проти хазяїна", при гіперпроліферативних порушеннях, таких, як пухлини і псоріаз, і при захворюваннях, у яких клітини приймають сигнали про необхідність запалення, таких, як астма, запальна хвороба кишечника і панкреатит. Для лікування опору трансплантації сполуки за цим винаходом можуть бути використані або профілактично, або у відповідь на несприятливу реакцію людини на пересаджений орган або пересажену тканину. При профілактичному застосуванні сполуки за цим винаходом вводять пацієнту або в тканину, що пересаджується, або в орган, що пересаджується, у ході операції трансплантації. Профілактичне лікування може також включати введення лікарського засобу після операції трансплантації але до виявлення будь-яких ознак не-

сприятливої реакції на трансплантацію. При введенні у відповідь на несприятливу реакцію сполуку за цим винаходом вводять безпосередньо пацієнту, щоб протистояти опором трансплантації після виявлення зовнішніх ознак опору.

Відповідно до іншої ознаки цього винаходу пропонується спосіб лікування пацієнта, який має (або схильний до них) стани, що можуть бути ослаблені або відвернені шляхом введення інгібітора активності тирозинкінази рецептора PDGF-R і/або активності тирозинкінази Lck (наприклад, такі стани, як описані вище), що передбачає введення пацієнту ефективною кількістю сполуку формули I або композиції, що містить сполуку формули I, або його фармацевтично прийнятної солі.

Лікування, що згадується в даному описі, слід розуміти як таке, що охоплює як профілактичну терапію, так і лікування станів, що розвинулися.

Цей винахід охоплює фармацевтичні композиції, що містять фармацевтично прийнятну кількість, принаймні, однієї із сполук формули I разом із фармацевтично прийнятним носієм, наприклад допоміжною речовиною, розріджувачем, покривною речовиною і наповнювачем.

На практиці сполуки або композиції для лікування у відповідності до цього винаходу можуть бути введені будь-яким із багатьох відповідних способів, наприклад, шляхом інгаляції, місцево, парентерально, ректально або перорально, кращим є пероральний спосіб введення. До конкретніших способів введення слід віднести внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, підшкірний, внутрішньоочний, внутрішньосуглобовий, у товсту кишку, перитонеальний, трансепітеліальний, включно черезшкірний, офтальмічний, під'язичний, трансбуккальний, інгаляційний у ніс шляхом інсуфляції й аерозольний.

Сполуки формули I можуть бути подані у формах, що дозволяють введення найвідповіднішим способом, і винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять, принаймні, одну сполуку за цим винаходом, які придатні для застосування в якості лікарського засобу для пацієнта. Ці композиції можуть бути виготовлені звичайними методами з використанням однієї або кількох фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або наповнювачів. До допоміжних речовин відносять, крім всього іншого, розріджувачі, стерильні водні середовища і різні нетоксичні органічні розчинники. Композиції можуть бути у формі таблеток, пігулок, гранул, порошків, водних розчинів або суспензій, розчинів для ін'єкції, еліксирів або сиропів і можуть містити одну або кілька речовин, вибраних із групи, що містить підсоподжувачі, такі, як сахароза, лактоза, фруктоза, сахарин або Нутрасвіт (Nutrasweet®), коригенти, такі, як м'ятна олія, винтергенова олія або вишневі чи апельсинові коригенти, барвники та стабілізатори, такі, як метил- або пропілпарабен, для одержання фармацевтично прийнятних препаратів.

Вибір носія й вміст активної речовини в носіїві звичайно визначають у відповідності до розчинності і хімічних властивостей продукту, конкретним способом введення і заходами безпеки, прийнятими у фармацевтичній практиці. Наприклад, для виготовлення таблеток, пастилок, пігулок, капсул і

тому подібного можуть бути використані наповнювачі, такі, як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, фосфат дикальцію, і речовини-розріджувачі, такі, як крохмаль, альпінові кислоти і деякі комплексні силікагелі, об'єднані з речовинами, що змазують, такими, як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і талк. Для виготовлення капсул вигідно використовувати лактозу і рідкий носій, такий, як високомолекулярні поліетиленгліколи. Різні інші матеріали можуть бути присутніми у якості покриттів або для якоїсь іншої зміни фізичної форми дозованої лікарської форми. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті. При використанні водних суспензій вони можуть містити емульгуючі речовини або речовини, що сприяють утворенню суспензії. Можуть бути також використані розріджувачі, такі, як сахароза, етанол, поліолі, такі, як поліетиленгліколь, пропіленгліколь і гліцерин, і хлороформ або їхньої суміші. Крім того, активна сполука може бути вводити в склад препаратів і лікарських засобів продовженої дії.

При пероральному введенні активна сполука може бути введена, наприклад, з інертним розріджувачем або з засвоюваним істивним носієм, може бути вміщена в тверді або м'які желатинові капсули, може бути спресована в таблетки або може бути введена безпосередньо з їжею або об'єднана з наповнювачем і використана у формі таблеток, що проковтуються, таблеток для повільного розчинення в щільній кишені, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток і тому подібного.

Для парентерального введення використовують емульсії, суспензії або розчини сполук за цим винаходом в рослинній олії, наприклад сезамовій, арахісовій або маслиновій олії, або водно-органічні розчини, такі, як вода і пропіленгліколь, органічні складні ефіри, що вводяться шляхом ін'єкцій, такі, як етилолеат, а також стерильні водні розчини фармацевтичне прийнятних солей. Ін'єкційні форми повинні бути настільки рідкими, щоб їх можна було легко вводити за допомогою шприца, причому належна плинність може бути забезпечена, наприклад, шляхом застосування оболонки, такий, як лецитин, шляхом забезпечення необхідного розміру часток у випадку дисперсії і шляхом застосування поверхнево-активних речовин. Пролонговане всмоктування ін'єкційних композицій може бути забезпечене шляхом застосування засобів, що затримують всмоктування, наприклад моностеарату алюмінію і желатину. Розчини солей продуктів за цим винаходом особливо підходять для введення шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції. Розчини активної сполуки у вигляді вільної основи або фармакологічно прийнятної солі можуть бути приготівлені у воді, відповідним способом змішані з поверхнево-активною речовиною, такою, як гідроксипропілцеллюлоза. Може бути також приготівлена дисперсія в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах та в оліях. Водні розчини, що містять також розчини солей в чистій дистильованій воді, можуть бути використані для внутрішньовенного введення за умови, що їх рН належним способом відрегульований, що їм надано належних буферних властивостей і вони зроблені ізотонічними за допомогою

достатньої кількості глюкози або хлориду натрію, і що вони стерилізовані шляхом нагрівання, опромінення, мікрофільтрування і/або за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад парабенів, хлор-бутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросала і тому подібного.

Стерильні ін'єкційні розчини готують шляхом введення активної сполуки в необхідній кількості у відповідний розчинник із різними іншими компонентами, наведеними вище, якщо вони вимагаються, із наступною стерилізацією фільтруванням. Звичайно дисперсії готують шляхом введення різних стерилізованих активних компонентів у стерильний носій, що містить основне середовище дисперсії й інші необхідні компоненти з тих, що вказані вище. У випадку стерильних порошків для виготовлення стерильних ін'єкційних розчинів кращими методами виготовлення є вакуумне сушіння і ліофільне сушіння, що дають порошок активного компонента плюс будь-який інший необхідний компонент із попередньо профільтованого для стерилізації розчину.

Для місцевого введення можуть бути використані гелі (на основі води або спирту), креми або мазі, що містять сполуки за цим винаходом. Сполуки за цим винаходом можуть бути також введені в гелеву або матричну основу для нанесення на пластр, що могло б забезпечити можливість регульованого вивільнення сполуки через черезшкірний бар'єр.

Для введення шляхом інгаляції сполуки за цим винаходом можуть бути розчинені або суспендовані у відповідному носії для застосування в розпилювачеві або для суспензій чи розчинів в аерозольній формі, або можуть бути абсорбовані або адсорбовані на відповідному твердому носії для застосування в інгаляторі сухого порошку.

Для твердих композицій для ректального введення передбачаються супозиторії, виготовлені у відповідності до відомих методів і такі, що містять принаймні одну сполуку формули I.

Композиції за цим винаходом можуть бути також складені з забезпеченням опору швидкому видаленню зі стінки судини (артерії або вени) шляхом конвекції і/або дифузії, завдяки чому збільшується тривалість перебування вірусних часток у необхідному місці дії. Для продовженого вивільнення може бути використане периадвентиціальне депо, що містить сполуку за цим винаходом. Одним таким придатним депо для введення сполуки за цим винаходом може бути співполімерна матриця, така, як етиленвінілацетат, або гель полівінілового спирту, в оболонці з Силастику (Silastic). У відповідності до іншого варіанту сполука за цим винаходом може бути доставлена локально з силіконового полімеру, імплантованого в адвентиціальну оболонку.

Альтернативний спосіб мінімізації вимивання сполуки за цим винаходом під час черезшкірної трансваскулярної доставки передбачає застосування недифундованих мікрочастинок із вимиванням лікарського засобу. Частки можуть складатись з найрізноманітніших синтетичних полімерів, таких, як, наприклад, полілактид, або природних речовин, до складу яких входять білки і полісахариди. Такі мікрочастинки забезпечують можливість

оперативного маніпулювання змінними, сумарна доза лікарського засобу і кінетика її вивільнення. Мікрочастинки можна ефективно вводити в артеріальну або венозну стінку через пористий балонний катетер або балон на стенті (розширювачі) і утримувати в стінці судини і периадвентиціальній тканині протягом принаймні приблизно двох тижнів. Склад і методики локальної доставки лікарських засобів в конкретне місце всередині судини описані в Reissen et al (J Am Coll Cardiol 1994, 23, 1234-1244), зміст цього матеріалу цілком вміщено в даний опис шляхом посилання.

Композиція за цим винаходом може також містити гідрогель, приготовлений з будь-якого біосумісного або нецитотоксичного (гомо або гетеро) полімеру, такого, як гідрофільний полімер поліакрилової кислоти, що може діяти як губка, що всмоктує лікарський засіб. Такі полімери вже описані, наприклад, в заявці W093/08845, весь зміст якої міститься в даний опис шляхом посилання. Деякі з них, такі, зокрема, як ті, що одержані з етилену і/або пропіленоксиду, комерційно доступні.

При застосуванні сполук за цим винаходом для лікування патологій, пов'язаних з гіперпроліферативними порушеннями, ці сполуки можуть бути введені різними шляхами. Для лікування ретеноза сполуки за цим винаходом вводять безпосередньо в стінку кровоносної судини за допомогою балона для ангіопластики, покритого гідрофільною плівкою (наприклад, гідрогелем), яку насичують сполукою, або за допомогою будь-якого іншого катетера, що містить інфузійну камеру для сполуки, яка, таким чином, може бути точно доведена до місця, що підлягає лікуванню, і дає можливість ефективно вивільнити сполуку саме в тому місці клітин, де необхідно лікування. Цей спосіб введення забезпечує можливість швидкого введення сполуки в контакт із клітинами, що потребують лікування.

Спосіб лікування за цим винаходом переважно полягає у введенні сполуки за цим винаходом в місце, що підлягає лікуванню. Наприклад, композиція, що містить гідрогель, може бути накладена безпосередньо на поверхню тканини, що підлягає лікуванню, наприклад, при хірургічному втручанні. Зручно вводити гідрогель в потрібне місце всередині судини шляхом покриття ним катетера, наприклад, балонного катетера, і доставки до стінки судини, переважно під час ангіопластики. Є особливо доцільним вводити насичений гідрогель у місце, що підлягає лікуванню, за допомогою балонного катетера. При просуванні катетера в напрямку до наміченої судини балон може бути оснащений захисною оболонкою для мінімізації змивання лікарського засобу після введення катетера в потік крові.

Інший варіант здійснення цього винаходу дає сполуку для введення за допомогою перфузійних балонів. Ці перфузійні балони, що забезпечують можливість підтримувати кровоток і тим самим зменшувати небезпеку ішемії міокарда при роздуванні балона, забезпечують також можливість доставки сполуки в потрібне місце при нормальному тиску протягом відносного тривалого часу (більше двадцяти хвилин), що може бути необхідним для його оптимальної дії. Альтернативно можна вико-

ристовувати каналізований балонний катетер ("каналізований балонний катетер для ангіопластики", Mansfield Medical, Boston Scientific Corp., Watertown, MA). Останній складається з традиційного балона, вкритого шаром з 24 перфорованих каналів, що заливаються завдяки незалежному просвіту через додатковий інфузійний отвір. Різні типи балонних катетерів, такі, як здвоєний балон, пористий балон, мікропористий балон, балон з каналами, балон на стенті і гідрогелевий катетер, які усі можуть бути використані для практичної реалізації винаходу, описані в Reissen et al (1994), весь зміст цього матеріалу внесено в даний опис шляхом посипання.

Особливо вигідним є застосування перфузійного балонного катетера, оскільки він забезпечує можливість тримати балон роздутим протягом тривалого періоду часу зі збереженням властивостей полегшеного ковзання і конкретної локалізації гідрогелю одночасно.

Інший аспект цього винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку за цим винаходом і поллоксамер, такий, як Поллоксамер (Poloxamer) 407 нетоксичний біосумісний поліол, комерційно доступний (BASF, Parsippany, NJ).

Поллоксамер, просякнутий сполукою за цим винаходом, може бути накладений безпосередньо на поверхню тканини, що підлягає лікуванню, наприклад, під час хірургічного втручання. Поллоксамер дає, власне кажучи, такі ж переваги, як гідрогель, хоча має нижчу в'язкість.

Застосування оснащеного каналами балонного катетера з поллоксамером, просякнутим сполукою за цим винаходом, особливо вигідно. У цьому випадку одночасно забезпечуються можливість тримати балон роздутим протягом тривалого періоду часу зі збереженням властивостей полегшеного ковзання і конкретної локалізації поллоксамера.

Відсотковий вміст активного компонента в композиціях можна змінювати, причому необхідно, щоб він складав частку, що забезпечує потрібне дозування. Очевидно, що можна вводити кілька лікарських форм приблизно в той самий час. Використовувана доза може бути визначена лікарем або кваліфікованим медичним професіоналом і залежить від необхідного терапевтичного ефекту, способу введення, тривалості лікування і стану пацієнта. Для дорослих дози становлять звичайно від приблизно 0,001 до приблизно 50, переважно від приблизно 0,001 до приблизно 5 мг/кг маси тіла на добу при інгаляції, від приблизно 0,01 до приблизно 100, переважно 0,1-70, більшу перевагу слід надати 0,5-10 мг/кг маси тіла на добу при пероральному введенні і від приблизно 0,001 до 10, переважно 0,01-10 мг/кг маси тіла на добу при внутрішньовенному введенні. У кожному конкретному випадку дози визначають у відповідності до характерних рис пацієнта, що підлягає лікуванню, таких, як вік, маса, загальний стан здоров'я й інші характеристики, що можуть впливати на ефективність сполуки за цим винаходом.

Сполуки і композиції за цим винаходом можна вводити так часто, як потрібно для досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Деякі пацієнти можуть реагувати на вищу або нижчу дозу, причому для них можуть виявитись достатніми наба-

гато слабші підтримуючі дози. Для інших пацієнтів може виявитись необхідним тривале лікування при нормі 1-4 дози на добу, у відповідності до фізіологічних потреб кожного конкретного пацієнта. Як правило, активний продукт можна вводити перорально 1-4 рази на добу. Але, звичайно, для інших пацієнтів може бути необхідним призначати не більше однієї або двох доз на добу.

Сполуки за цим винаходом можуть бути також використані в поєднанні з іншими терапевтичними засобами або в поєднанні з застосуванням терапевтичних методів до адресних фармакологічних станів, що можуть бути полегшені шляхом застосування сполук формули I, таким, як наступні.

Сполуки за цим винаходом можуть бути використані для лікування рестеноза після ангіопластики з використанням будь-якого пристрою, такого, як балон, вирізання або лазерних процедур. Сполуки за цим винаходом можуть бути використані для лікування рестеноза після установки стента в кровоносній мережі або 1) для первинного лікування закупорки судин, або 2) у випадку, коли ангіопластика з використанням якогось пристосування не здатна дати прохідну артерію. Сполука може бути використана перорально, парентерально, шляхом місцевого застосування при введенні спеціального пристосування або у вигляді належним чином складеного покриття на розширювачі (стенті).

Сполуки за цим винаходом можуть бути використані для лікування рестеноза в поєднанні з будь-яким протизгортальним, антитромбоцитарним, антитромботичним або профібринолітичним засобом. Часто пацієнтів лікують до під час і після хірургічного втручання засобами вказаних класів, щоб безпечно виконати хірургічну операцію або запобігти несприятливим ефектам тромбоутворення. У склад деяких прикладів класів засобів, відомих у якості протизгортальних, антитромбоцитарних, антитромботичних або профібринолітичних засобів, входять будь-які складі гепарину, низькомолекулярні гепарини, пентасакхариди, антагоністи фібриногенових рецепторів, інгібітори тромбіну, інгібітори фактора Ха або інгібітори фактора VIIa.

Сполуки за цим винаходом можуть бути використані в поєднанні з будь-яким потензивним засобом або засобом регулювання холестерину або ліпідів при лікуванні рестеноза або атеросклерозу паралельно з лікуванням високого кров'яного тиску або атеросклерозу. До складу деяких прикладів засобів, придатних для лікування високого кров'яного тиску, входять сполуки таких класів бета-блокатори, інгібітори ACE (ангіотензинперетворюючого фермента, АПФ), антагоністи кальцевих каналів і антагоністи альфа-рецепторів. До складу деяких прикладів засобів, придатних для лікування підвищених рівнів холестерину або розрегульованих рівнів ліпідів, входять сполуки, відомі як інгібітори редуктази HMGCo, сполуки класу фібратів.

Сполуки за цим винаходом можуть бути використані для лікування різних форм раку окремо або в поєднанні з відомими сполуками для лікування раку.

Зрозуміло, що цей винахід охоплює комбінації

сполук за цим винаходом з одним або кількома зі згаданих вище лікарських засобів

Сполуки в об'ємі цього винаходу виявляють помітні фармакологічні активності при описаних у літературі випробуваннях, результати яких, можна вважати, приведені у відповідність до фармакологічної активності людей і інших ссавців. Наступні результати фармакологічних випробувань *in vitro* і *in vivo* є типовими для характеристики сполук за цим винаходом.

Розділення одержання фармацевтичних композицій і фармакологічних випробувань

Сполуки за цим винаходом виявляють значну активність як інгібітори білкових тирозинкіназ і мають терапевтичну цінність як клітинні антипроліферативні засоби для лікування деяких станів, до яких віднесено псоріаз, атеросклероз і рестеноз. Сполуки за цим винаходом забезпечують модулювання і/або інбування передачі сигналів у клітинах, проліферації клітин, продукції матриксу, хемотаксису і/або запальної реакції клітин і можуть бути використані для запобігання або затримки прояву або повторного прояву таких станів або ж лікування стану.

Для визначення ефективності сполук за цим винаходом використовують описані нижче фармакологічні випробування, що прийняті в даній області медицини і, як відомо, відповідають фармакологічній активності ссавців. Сполуки за цим винаходом були піддані різним цим випробуванням і, здається, відповідають корисній активності посередника диференційовки клітин. Результати цих випробувань, треба вважати, дають достатню інформацію фахівцям в області фармакології і медичної хімії, щоб визначити параметри застосування досліджуваних сполук в одному або кількох терапевтичних заходах, описаних у даному описі.

1 Аналіз аутофосфорилювання тирозинкінази PDGF-R методом ELISA

Вказаний у заголовку аналіз виконують так, як описано в Dolle et al (J Med Chem 1994, 37, 2627) (матеріал внесено в даний опис шляхом посилання), за винятком використання клітинного лізату, отриманого з клітин аортальних гладких м'язів людини (HASMC), як описано нижче.

2 Загальна процедура аналізу мітагенезу

а. Культура клітин

Клітини аортальних гладких м'язів людини (пасаж 4-9) вміщують на пластинки з 96 лунками в живильне середовище по 6000 клітин на лунку і дозволяють їм зростати 2-3 дні. При приблизно 85%-ном злитті ріст клітин зупиняють безсироватковим живильним середовищем (SFM).

б. Аналіз мітогенезу

Через 24 години сироваткової недостатності середовище видаляють і заміняють сполукою, що випробовується, і носієм в SFM (200мкл на лунку). Сполуки розчиняють у клітинній культурі DMSO (DMCO) при концентрації 10мМ і роблять додаткові розведення в SFM.

Через 30 хвилин попередньої інкубації з сполукою клітини стимулюють за допомогою PDGF при 10нг/мл. Визначення здійснюють дубльовано зі стимульованими і нестимульованими лунками при кожній концентрації сполуки.

Через чотири години додають 1мкКи³H тимі-

дин/лунку

Культигування закінчують через 24 години після додавання фактора росту. Клітини піднімають трипсином і збирають на фільтрувальний мат, користуючись автоматизованим збирачем клітин (Wallac MachII96). Фільтрувальний мат обраховували в сцинтиляційному лічильнику (Wallac Beta-plate) для визначення мітки, введеної в ДНК.

3 Аналіз хемотаксису

3 ATCC одержують клітини аортальних гладких м'язів людини (HASMC) при більш ранніх пасажах. Клітини культивують в Clonetics SmGM 2 SingleQuots (використовують середовище і клітини при пасажах 4-10). При 80%-ному злитті клітин у середовище додають флуоресцентний зонд, кальцеїн AM (5мМ, Molecular Probe), і клітини інкубують 30 хвилин. Після промивання сольовим розчином з буфером HEPES клітини піднімають трипсином і нейтралізують буфером MCDB 131 (Gibco) з 0,1% BSA (бичачий сироватковий альбумін), 10мМ глутаміном і 10% сироваткою плоду теляти. Після центрифугування клітини промивають ще раз і ресуспендують у тому ж самому буфері без сироватки плоду теляти при 30000 клітин на 50мл. Клітини інкубують при різних концентраціях сполуки формули I (кінцева концентрація в DMCO = 1%) протягом 30 хвилин при 37°C. Для дослідження хемотаксису використовують модифіковані камери Бойдена з 96 лунками (Neuroprobe, Inc.) і полікарбонатну мембрану з розміром пор 8мМ (Poretics, CA). Мембрану покривають колагеном (Sigma C3657, 0,1мг/мл). У нижню камеру уміщують PDGF-PP (3нг/мл) в буфері з сполукою формули I і без неї. У верхню камеру уміщують клітини (30000) з інгібітором і без нього. Клітини інкубують 4 години. Фільтрувальну мембрану знімають і видаляють клітини, що знаходяться на верхньому боці мембрани. Після висушування визначають флуоресценцію на мембрані, використовуючи Cyto-fluor II (Millipore) при довжині хвилі збудження й емісії 485 і 530нм. У кожному експерименті здійснюють міграцію клітин одержують за шістьма повтореннями. Відсоток інбування визначають за контрольними значеннями з обробкою DMCO. На підставі п'яти оцінок обчислюють залежне від концентрації інбування, значення IC₅₀. Результати подають як середнє значення ± SEM (середня квадратична похибка вимірювання) від п'яти таких експериментів.

4 Очищення EGF-рецептора

Очищення EGF-рецептора ґрунтується на процедурі Ярдена і Шлессінґера (Yarden and Schlessinger). Клітини A431 культивують в склянках площею 80см² до злиття (2 x 10⁷ клітин на склянку). Клітини промивають два рази PBS (фосфатно-сольовим буферним розчином) і збирають за допомогою PBS, що містить 11,0моль EDTA (1 година при 37°C), і центрифугують при 600g протягом 10 хвилин. Клітини солубілізують в 1мл на 2 x 10 клітин холодного солубілізаційного буфера (50моль буфера HEPES, pH 7,6, 1% Triton X-100, 150моль NaCl, 5моль EGTA, 1моль PMSF, 50мг/мл апротиніну, 25моль бензамідину, 5мг/мл інгібітора лейпепсину і 10мг/мл інгібітора соєвого трипсину) протягом 20 хвилин при 4°C. Після центрифугування при 100000g протягом 30 хвилин

супернатант завантажують на WGA-агарозну колонку (100мл упакованої смоли на 2×10^7 клітин) і струшують протягом 2 годин при 4°C. Неабсорбований матеріал видаляють і смоли промивають два рази HTN буфером (50 ммоль буфера Hepes, pH 7,6, 0,1% Triton X-100, 150ммоль NaCl), два рази HTN буфером, що містить 1 M NaCl, і два рази HTNG буфером (50ммоль буфера Hepes, pH 7,6, 0,1% Triton X-100, 150ммоль NaCl і 10% гліцерин). EGF-рецептор елюють періодично HTNG буфером, що містить 0,5 M N-acetyl-D-глюкозамін (200мл на 2×10^7 клітин). Елюований матеріал зберігають аліквотами при -70°C і перед застосуванням розводять TMTNG буфером (50ммоль Tris-Mes буфера, pH 7,6, 0,1% Triton X-100, 150ммоль NaCl і 10% гліцерин).

5 Інгибування аутофосфорилування EGF-R

Клітини A431 культивують до злиття на тарілках з культурою людської тканини, покритою фібронектином. Після дворазового промивання охолодженим льодом розчином PBS клітини лізують шляхом додавання 500мл/тарілку лізисного буфера (50ммоль Hepes, pH 7,5, 150ммоль NaCl, 1,5ммоль $MgCl_2$, 1ммоль EGTA, 10% гліцерин, 1% Тритон X-100, 1ммоль PMSF, 1мг/мл апротиніну, 1мг/мл лейпептину) і інкубують 5 хвилин при 4°C. Після стимуляції EGF (500мг/мл, 10 хвилин при 37°C) виконують імунопреципітацію за допомогою анти-EGF-R (Ab 108) і здійснюють реакцію аутофосфорилування зразка (50мл аліквоти, 3 мкі $[^{32}P]ATP$) у присутності 2 або 10мМ сполуки за цим винаходом протягом 2 хвилин при 4°C.

Реакцію зупиняють шляхом додавання гарячого електрофорезного буфера для зразка.

Здійснюють SDA-PAGE аналіз (7,5% ел) з наступною ауторадіографією і визначають кількісні результати реакції шляхом денситометричного сканування рентгенівських плівок.

а. Культура клітин

Клітини під назвою HER 14 і K721A одержують шляхом трансфекції клітин NIH3T3 (клон 2 2) (із C Fryling, NCI, NIH), що відчували нестачу в ендогенних EGF-рецепторах, конструкціями кДНК з дикого типу EGF-рецептора або мутантного EGF-рецептора, що потребує тирозинкіназної активності (у них Lys 721 в місці зв'язування з АТФ замінений залишком Ala відповідно). Усі клітини культивують в DMEM з 10% сироваткою теляти (Hyclone, Logan, Utah).

б. Вибірність в залежності від PKA і PKC

визначають з використанням комерційних комплексів приладів.

а. Колориметричний комплект Pierce для аналізу PKA, формат Spinzyme

Короткий протокол

пробірка 1U з ферментом PKA (бичаче серце) пептидний (мічений барвником) субстрат Кемптід 45 хвилин при 30°C спектральна поглинальна здатність при 570нм

б. Колориметричний комплект Pierce для аналізу PKC, формат Spinzyme

Короткий протокол

пробірка 0,025U з ферментом PKC (головний

мозок пацюка) пептидний (мічений барвником) субстрат Нейрогранін 30 хвилин при 30°C спектральна поглинальна здатність при 570нм

7 Вимірювання активності інгибування тирозинкінази p56^{lck}

Активність інгибування тирозинкінази p56^{lck} визначають у відповідності до методики, розкритої в патенті США №5714493, наведеному в даному описі шляхом посилення.

У відповідності до іншого варіанту активність інгибування тирозинкінази визначають наступним методом. Субстрат (субстрат, що містить тирозин, Biot-(β Ala)₃-Lys-Val-Glu-Lys-Ile-Gly-Glu-Gly-Thr-Tyr-Glu-Val-Val-Tyr-Lys(NH₂), розпізнаний за допомогою p56^{lck}, 1мкМ) спочатку фосфорилують в присутності або у відсутності заданої концентрації випробовуваної сполуки заданою кількістю ферменту (фермент роблять шляхом експресії гена p56^{lck} у дріжджовій конструкції), очищеного від клонів дріжджів (очищення ферменту здійснюють такими класичними методами), у присутності АТФ (10мкМ), $MgCl_2$ (2,5мМ), $MnCl_2$ (2,5мМ), NaCl (25мМ), DTT (0,4мМ) в Hepes 50мМ, pH 7,5, протягом 10 хвилин при температурі навколишнього середовища. Загальний об'єм реакційної суміші складає 50мкл, і реакції виконують у чорній флуоропластині з 96 лунками. Реакцію зупиняють шляхом додавання 150мкл зупиняючого буфера (100мМ Hepes, pH 7,5, KF 400мМ, EDTA 133мМ, BSA 1г/л), що містить антитіло до тирозину, мічене криптатом Європію (PY20-K), при 0,8мкг/мл і мічений алофкоціаніном стрептавідин (XL665) при 4мкг/мол. Мічення стрептавідину й антитіл до тирозину було здійснено Cis-Bio International (Франція). Суміш обробляли за допомогою лічильника Packard Discovery, здатного вимірювати перенесення однорідної флуоресценції з часовим розділенням (збудження при 337нм, зчитування при 620нм і 665нм). Відношення сигналу 665нм до сигналу 620нм є мірою концентрації фосфорилуваного тирозину.

Сліпий дослід одержують шляхом заміни ферменту буфером. Характерний сигнал є різницею між відношенням, отриманим без інгібітору, і відношенням при сліпому досліді. Обчислюють характерний сигнал у відсотках. Обчислюють IC₅₀ р 10 концентраціями інгібітору дубльовано, користуючись програмним забезпеченням Xlfit. Еталонною сполукою є ставропорин (Sigma), що показує IC₅₀ = 30 ± 6 нМ (n=20).

Результати, отримані описаними вище експериментальними методами, доводять, що сполуки за цим винаходом мають корисну здатність інгибувати білкову тирозинкіназу рецептора HDGF і здатність інгибувати тирозинкіназу p56^{lck}, і тому мають терапевтичну цінність. Результати описаних вище фармакологічних випробувань можуть бути використані для визначення дози і способу введення для задуманого конкретного терапевтичного заходу.

Цей винахід може бути здійсненим в інших конкретних видах в межах його сутності або істотних ознак.

