



УКРАЇНА

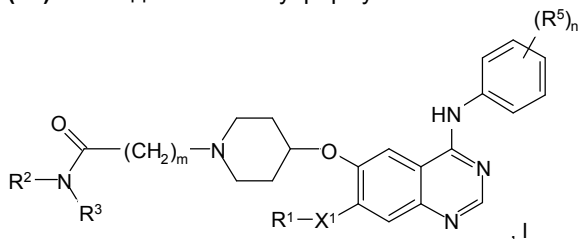
(19) UA (11) 83252 (13) C2

(51) МПК (2006)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/517
A61P 35/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ХІНАЗОЛІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА

1

(21) а200604367
(22) 15.09.2004
(86) PCT/GB2004/003937, 15.09.2004
(31) 03292309.6
(32) 19.09.2003
(33) EP
(31) 04291248.5
(32) 14.05.2004
(33) EP
(46) 25.06.2008, Бюл. № 12, 2008 р.
(72) БРЕДБЕРІ РОБЕРТ Х'Ю, АННЕКЕН ЛОРАН
ФРАНСУА АНДРЕ, БАРЛААМ БЕРНАР КРІСТОФ
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ
(56) WO 02/41882 A, 30.05.2002
EP 0566226 A, 20.10.1993
WO 03/082290 A, 09.10.2003
WO 03/083831 A, 09.10.2003
(57) 1. Похідне хіназоліну формули I:



у якій n являє собою 0, 1, 2 або 3, кожен R^5 незалежно вибирають із галогену, ціано, нітро, гідрокси, аміно, карбокси, сульфамойлу, трифторметилу, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -алкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтію, C_1 - C_6 -алкілсульфінілу, C_1 - C_6 -алкілсульфонілу, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді-[C_1 - C_6 -алкіл]аміно, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, N - C_1 - C_6 -алкілсульфамойлу, і N,N -ді-[C_1 - C_6 -алкіл]сульфамойлу, $S(O)_sNR^6R^7$, де R^6 і R^7 незалежно вибирають із водню, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 -алкілу, необов'язково заміщеного C_3 - C_8 -циклоалкілу або необов'язково заміщеного арилу, або R^6 і R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке може містити додаткові гетероатоми;

2

X^1 являє собою простий зв'язок або O;
 R^1 вибирають із водню й C_1 - C_6 -алкілу, де C_1 - C_6 -алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, які можуть бути однако-вими або різними, вибраними з гідрокси й галогену, і/або замісник, вибраний з аміно, нітро, карбокси, ціано, галогену, C_1 - C_6 -алкокси, гідроксі- C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_6 -алкілтію, C_1 - C_6 -алкілсульфінілу, C_1 - C_6 -алкілсульфонілу, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді-[C_1 - C_6 -алкіл]аміно, карбамоїлу, N - C_1 - C_6 -алкілкарбамоїлу, N,N -ді-[C_1 - C_6 -алкіл]карбамоїлу, C_2 - C_6 -алканойлу, C_2 - C_6 -алканойлокси, C_2 - C_6 -алканойламіно, N - C_1 - C_6 -алкіл- C_2 - C_6 -алканойламіно, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, сульфамойлу, N - C_1 - C_6 -алкілсульфамойлу, N,N -ді-[C_1 - C_6 -алкіл]сульфамойлу, C_1 - C_6 -алкансульфоніламіно й N - C_1 - C_6 -алкіл- C_1 - C_6 -алкансульфоніламіно;
m являє собою 0, 1, 2 або 3;
 R^2 являє собою водень або C_1 - C_6 -алкіл; і
 R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл або C_1 - C_6 -алкокси, кожний з яких необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю C_1 - C_6 -алкокси, аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- C_1 - C_6 -алкіламіно, або групу $S(O)_sC_1$ - C_6 -алкіл, де s являє собою 0, 1 або 2, або насичене 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, сірки або NR^8 , де R^8 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл або C_1 - C_6 -алкілкарбоніл;
або R^2 і R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, S, SO або $S(O)_2$, або NR^8 , де R^8 має значення, вказані вище; за умови, що похідне хіназоліну не являє собою:
4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-хіназолін;

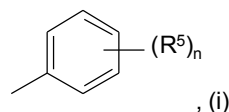
(13) C2

(11) 83252

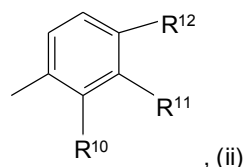
(19) UA

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-хіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(діетиламіно)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піперидин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піролідин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-етоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-(2-метоксіетокси)-хіназолін;
 4-[(3-етилфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(етиламіно)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(ізопропіламіно)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-ілокси}-хіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілметил]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(метиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піролідин-1-іл)карбонілметил]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(метиламіно)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(2-метоксіетил)амінокарбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксіетил)амінокарбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(3-метоксипропіл)амінокарбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(N-метил-N-3-метоксипропіл)амінокарбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілетил]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін або

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілпропіл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін;
 або його фармацевтично прийнятна сіль.
 2. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1, у якому п являє собою 1, 2 або 3.
 3. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1 або 2, у якому п являє собою 2 або 3.
 4. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з пунктів 1-3, у якому п являє собою 2.
 5. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з пунктів 1-3, у якому п являє собою 3.
 6. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому кожна група R^5 являє собою галогенову групу.
 7. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому кожна група R^5 вибрана із хлору й фтору.
 8. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, що містить групу R^5 , розташовану в орто-(2-)положенні на бензольному кільці, до якого вона приєднана.
 9. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 8, у якому група R^5 розташована в орто-(2-)положенні, являє собою фтор.
 10. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, в якому у формулі I група підформули (i):



являє собою групу підформули (ii):



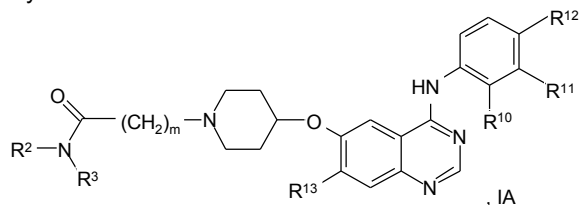
у якій (а) один з R^{10} або R^{12} являє собою водень, а інший являє собою галоген, і R^{11} являє собою галоген, або (б) R^{10} являє собою галоген, R^{11} являє собою галоген й R^{12} вибирають із водню або галогену, або (в) R^{10} являє собою фтор, R^{11} являє собою хлор, а R^{12} вибраний з водню або фтору.
 11. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 10, у якому один з R^{10} або R^{12} являє собою водень, а інший являє собою фтор, і R^{11} являє собою хлор.
 12. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 10, у якому R^{10} являє собою фтор, R^{11} являє собою хлор, і R^{12} являє собою водень.
 13. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 10, у якому R^{10} являє собою фтор, R^{11} являє собою хлор, і R^{12} являє собою фтор.
 14. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому X^1 являє собою кисень.
 15. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому R^1 вибирають із водню, C_1 - C_6 -алкілу й C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу, де будь-яка C_1 - C_6 -алкільна група в R^1 необов'язково має один або декілька гідрокси або галогенових замісників.
 16. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 15, у якому R^1 вибирають із C_1 - C_6 -алкілу, який необов'яз-

зково має один або декілька гідрокси або галогенових замісників.

17. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з пунктів 1-13, у якому R^1 - X^1 -вибирають із водню, метокси, етокси й 2-метоксіетокси.

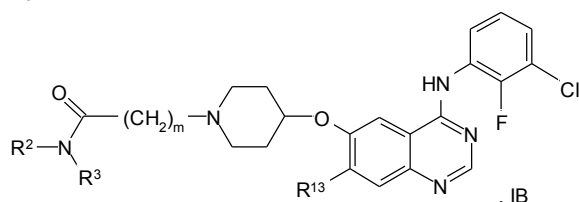
18. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 17, у якому R^1 - X^1 - являє собою метокси.

19. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1 формули IA:



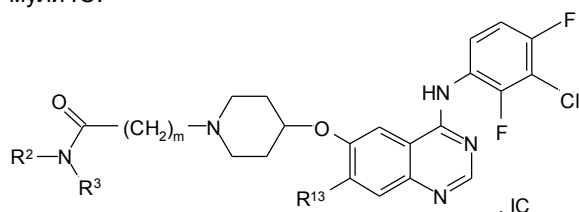
у якій R^2 , R^3 й m мають значення, вказані в пункті 1, R^{10} , R^{11} й R^{12} мають значення, вказані в будь-якому з пунктів 10-13, і R^{13} вибирають із водню, метокси, етокси й 2-метоксіетокси.

20. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1 формули IB:



у якій R^2 , R^3 й m мають значення, вказані в пункті 1, і R^{13} вибирають із водню, метокси, етокси й 2-метоксіетокси.

21. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1 формули IC:



у якій R^2 , R^3 й m мають значення, вказані в пункті 1, і R^{13} вибирають із водню, метокси, етокси й 2-метоксіетокси.

22. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з пунктів 19-21, у якому R^{13} являє собою метокси.

23. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому m являє собою 0 або 1.

24. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому m являє собою 1.

25. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому R^2 являє собою водень або C_1 - C_3 -алкіл.

26. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому R^2 являє собою водень або метил.

27. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому R^2 являє собою водень.

28. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл.

29. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому R^3 являє собою C_1 - C_3 -алкіл.

30. Похідне хіназоліну відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якому R^3 являє собою метил.

31. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1, яке вибрано з однієї або декількох наступних сполук:

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]-окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N,N-диметилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(морфолін-4-ілкарбонілметил)піперидин-4-іл]окси]-хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїл)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N(2-диметиламіноетил)карбамоїл)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N,N-диметилкарбамоїл)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N(2-піролідін-1-ілетил)карбамоїл)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N-етилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N(2-піролідін-1-іл)етил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N(2-метоксіетил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N(2-диметиламіноетил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-[2-(піперазин-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл]окси]хіназоліну і

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл]окси]хіназоліну;

або їх фармацевтично прийнятної солі.

32. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1, яке являє собою 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-

іл]окси}хіназолін або його фармацевтично прийнятну сіль.

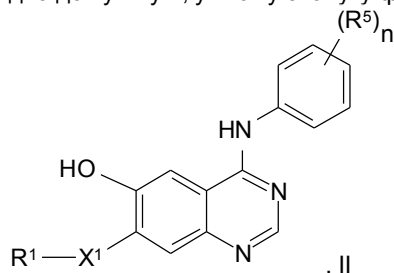
33. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1, яке являє собою 4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-{{1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси}хіназолін або його фармацевтично прийнятну сіль.

34. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1, яке являє собою 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-{{1-(N-[2-(піролідин-1-іл)етил]карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси}хіназолін або його фармацевтично прийнятну сіль.

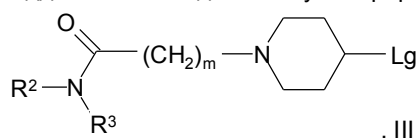
35. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1, яке являє собою 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-{{1-[2-(4-(метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)піперидин-4-іл]окси}хіназолін або його фармацевтично прийнятну сіль.

36. Похідне хіназоліну відповідно до пункту 1, яке являє собою 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-{{1-[2-(піперазин-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл]окси}хіназолін або його фармацевтично прийнятну сіль.

37. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1, у якому сполуку формули II:



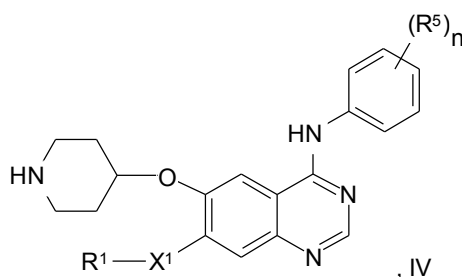
у якій R^1 , X^1 , R^5 й n мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, піддають взаємодії зі сполукою формули III:



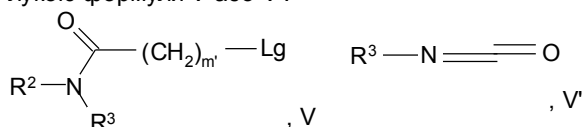
у якій R^2 , R^3 й m мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена й Lg являє собою групу, яка витісняється, де взаємодію сприятливо здійснюють у присутності підходящої основи.

38. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1, у якому замісник модифікують в або замісник вводять в інше похідне хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена.

39. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1, у якому сполуки формули IV:



у якій R^1 , X^1 , R^5 й n мають значення, вказані для формули I, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, зі сполукою формули V або V':



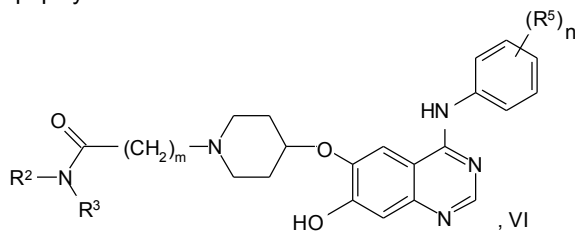
де R^2 й R^3 мають значення, вказані у пункті 1, і m являє собою 0, 1, 2 або 3, за умови, що він не дорівнює 0, якщо R^2 являє собою водень, і Lg являє собою групу, яка витісняється.

40. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1, у якому з похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятої солі видаляють захисну групу.

41. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1, у якому сполуку формули II, як визначено в пункті 37, піддають взаємодії зі сполукою формули III, як визначено в пункті 37, за винятком того, що Lg являє собою OH, в умовах Міцунобу.

42. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1 формули I, у якій R^1-X^1 являє собою гідроксигрупу, у якому похідне хіназоліну формули I, у якій R^1-X^1 являє собою C_1-C_6 -алкоксигрупу; розщеплюють.

43. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1 формули I, у якій X^1 являє собою O й R^1 не являє собою водень, у якому сполуку формули VI:

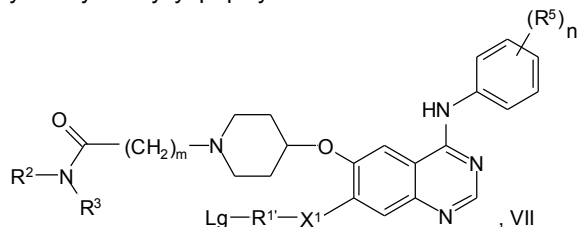


у якій R^2 , R^3 , R^5 й n мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, піддають взаємодії зі сполукою формули R^1-Lg , де R^1 має будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, крім водню, і за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена й Lg являє собою групу, яку витісняють.

44. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1 формули I, у якій R^1 містить C_1-C_6 -алкокси або заміщену C_1-C_6 -алкоксигрупу або C_1-C_6 -алкіламіно або заміщену C_1-C_6 -алкіламіногрупу, у якому похідне хіназоліну формули I, у якій R^1

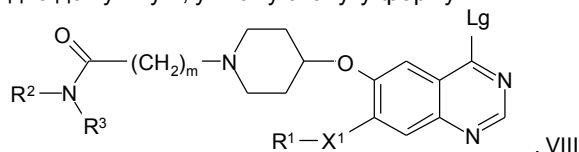
містить гідроксигрупу або первинну або вторинну аміногрупу, якщо це є прийнятним, алкілюють.

45. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1 формули I, у якій R^1 заміщений групою T, де T вибрана із C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- $[C_1$ - C_6 -алкіл]аміно, C_2 - C_6 -алканоліаміно, C_1 - C_6 -алкілію, C_1 - C_6 -алкілсульфінілу й C_1 - C_6 -алкілсульфонілу, у якому сполуку формули VII:

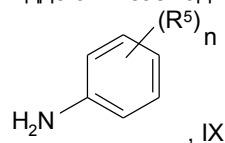


у якій R^2 , R^3 , R^5 , X^1 , n й m мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, R^1 являє собою групу R^1 , як визначено в пункті 1, за винятком того, що будь-яка група T замінена Lg, і Lg являє собою групу, яка витісняється (наприклад, хлор або бром), піддають взаємодії зі сполукою формули TH, де T має значення, вказані вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена.

46. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1, у якому сполуку формули VIII:

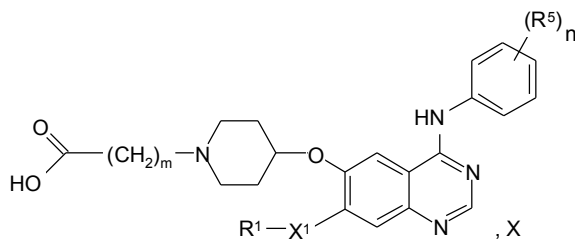


у якій R^1 , R^2 , R^3 , X^1 і m мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена й Lg являє собою групу, яка витісняється, як визначено вище, піддають взаємодії з аніліном формули IX:



у якій R^5 й n мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, і де взаємодію сприятливо здійснюють у присутності підходящої кислоти.

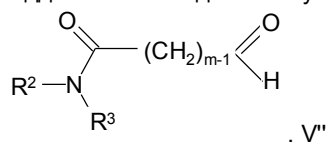
47. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1 формули I, у якій m являє собою 1, 2 або 3, у якому сполуку формули X:



у якій m являє собою 1, 2 або 3 й R^1 , X^1 , R^5 і n мають значення, вказані вище в пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена,

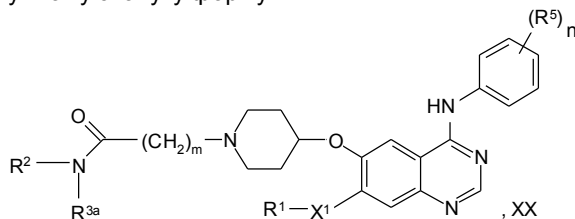
піддають сполученню з первинним або вторинним аміном формули R^2NHR^3 , де R^2 й R^3 мають значення, вказані в пункті 1.

48. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1, у якому сполуку формули IV, як визначено вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, піддають взаємодії зі сполукою формули V'':



використовуючи методику відновного амінування.

49. Спосіб одержання похідного хіназоліну відповідно до пункту 1 формули I, у якій R^3 являє собою C_2 - C_6 -алкіл, заміщений біля атома вуглецю аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- C_1 - C_6 -алкіламіно, або насичене 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке містить NR^8 , де R^8 має значення, вказані в пункті 1, у якому сполуку формули XX:



у якій R^{3a} являє собою Lg- C_2 - C_6 -алкіл, де Lg являє собою групу, яка витісняється, і де R^1 , R^2 , X^1 , R^5 , m й n мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, піддають взаємодії з аміаком або з підходящим первинним або вторинним аміном.

50. Фармацевтична композиція, яка містить похідне хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в будь-якому з пунктів 1-36, у сполученні з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм.

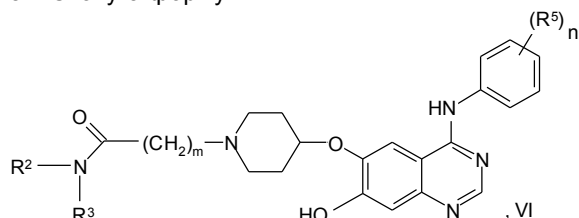
51. Похідне хіназоліну формули I, як визначено в будь-якому з пунктів 1-36, або його фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарський засіб.

52. Застосування похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено в будь-якому з пунктів 1-36, для приготування лікарського засобу для застосування для

одержання антипроліферативної дії в теплокровній тварини.

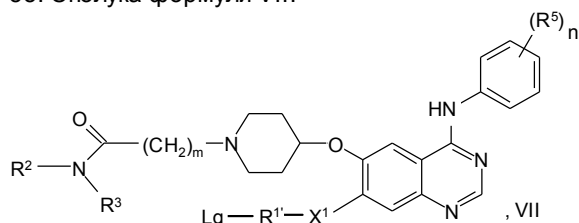
53. Спосіб забезпечення антипроліферативної дії в теплокровній тварини, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено в будь-якому з пунктів 1-36.

54. Сполука формули VI:



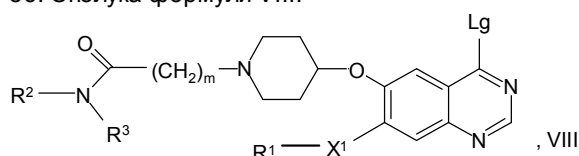
у якій R^2 , R^3 , R^5 , m й n мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, або її сіль.

55. Сполука формули VII:



у якій R^2 , R^3 , R^5 , X^1 , n й m мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, R^1 являє собою групу R^1 , як визначено у пункті 1, за винятком того, що будь-яка група T замінена Lg , і Lg являє собою групу, яка витісняється (наприклад, хлор або бром), або її сіль.

56. Сполука формули VIII:

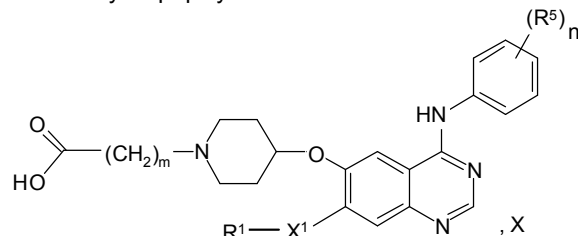


Винахід стосується певних нових похідних хіназоліну або їх фармацевтично прийнятних солей, які мають протипухлинну дію, і, отже, є корисними в способах лікування людини або тварини. Винахід також стосується способів одержання вказаних похідних хіназоліну, фармацевтичних композицій, які їх містять, і їх застосування в способах лікування, наприклад, для приготування лікарських засобів для застосування для профілактики або лікування солідних пухлин у теплокровній тварини, такої як людина.

У багатьох сучасних підходах до лікування захворювань, які виникають внаслідок атипової регуляції клітинної проліферації, таких як псоріаз і злоякісне новоутворення, придатними є сполуки, які інгібують синтез ДНК і клітинну проліферацію. У

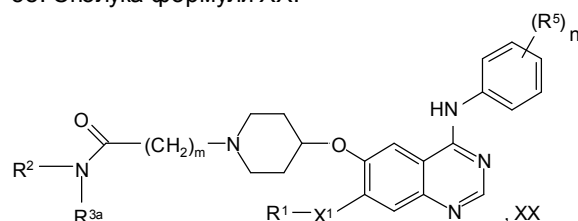
у якій R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , i m мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена й Lg являє собою групу, яка витісняється, як визначено вище, або її сіль.

57. Сполука формули X:



у якій m являє собою 1, 2 або 3 й R^1 , X^1 , R^5 і n мають значення, вказані вище в пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, або її сіль.

58. Сполука формули XX:



у якій R^{3a} являє собою $Lg-C_2-C_6$ -алкіл, де Lg являє собою групу, яка витісняється, і де R^1 , R^2 , X^1 , R^5 , m й n мають будь-яке зі значень, вказаних у пункті 1, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, або її сіль.

59. Застосування похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено в будь-якому з пунктів 1-36, для приготування лікарського засобу для застосування при лікуванні злоякісного новоутворення.

60. Застосування похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено в будь-якому з пунктів 1-36, для приготування лікарського засобу для застосування при лікуванні пухлини.

цей час сполуки, які застосовуються для такого лікування, звичайно є токсичними для клітин, однак їх посилена дія на клітини, які швидко діляться, такі як пухлинні клітини, може бути корисною. Також зараз розвиваються альтернативні підходи до таких цитотоксичних протипухлинних засобів, наприклад, селективні інгібітори метаболічних шляхів передачі сигналів у клітинах. Ці типи інгібіторів, імовірно, мають підвищену вибірковість по відношенню до пухлинних клітин, і тому меншу ймовірність виникнення небажаних побічних дій при лікуванні.

Еукаріотичні клітини постійно реагують на різноманітні позаклітинні сигнали, завдяки чому здійснюється обмін інформацією між клітинами в організмі. Ці сигнали регулюють різноманітні

фізіологічні реакції-відповіді клітин, включаючи проліферацію, диференціацію, апоптоз і рухливість. Позаклітинні сигнали являють собою різноманітні розчинні фактори, включаючи фактори росту, а також паракринні й ендокринні фактори. Шляхом зв'язування зі специфічними трансмембранними рецепторами ці ліганди інтегрують позаклітинний сигнал у метаболічні шляхи внутрішньоклітинної передачі сигналу, у такий спосіб сигнал передається через плазматичну мембрану й забезпечується можливість окремій клітині реагувати на такі позаклітинні сигнали. У багатьох таких способах передачі сигналів використовується оборотний процес фосфорилування білків, які залучені в активування цих різних реакцій-відповідей клітин. Фосфорилований стан білків-мішеней регулюється специфічними кіназами й фосфатазами, які відповідають за регулювання активності біля третини всіх білків, які кодується геномом ссавців. Оскільки фосфорилування являє собою важливий регуляторний механізм у передачі сигналів, отже, не буде несподіваним той факт, що порушення цих метаболічних внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів приводить до атипового росту клітин і диференціації, і в такий спосіб сприяють трансформації клітин [див. огляд Cohen й ін., *Curr Opin Chem Biol*, 1999,3,459-465].

Добре відомо, що багато тирозинкіназ піддані мутаціям, при цьому утворюються конститутивно активні форми та/або їх експресія приводить до трансформації різних клітин людини. Ці мутовані й понадекспресовані форми кіназ у великій кількості виявлені в пухлинах людини [див. огляд Kolibaba й ін., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248]. Оскільки тирозинкінази відіграють вирішальну роль у проліферації й диференціації різних тканин, основна увага при розробці нових підходів до лікування злоякісних новоутворень звертається на ці ферменти. Сімейство цих ферментів поділяється на дві групи - рецепторні й нерецепторні тирозинкінази, наприклад, сімейство EGF рецепторних тирозинкіназ і сімейство SRC тирозинкіназ відповідно. У результаті численних досліджень, включаючи розшифровку геному людини, у геномі людини було ідентифіковано близько 90 тирозинкіназ, 58 з яких рецепторного типу й 32 - нерецепторного типу. Їх можна підрозділити на 20 підсімейств тирозинкіназ рецепторного типу й 10 підсімейств тирозинкіназ нерецепторного типу [Robinson й ін., *Opcodepe*, 2000,19, 5548-5557].

Тирозинкінази рецепторного типу відіграють надзвичайно важливу роль у передачі сигналів, які викликають мітоз, що ініціює поділ клітин. Вони являють собою більші глікопротеїнові молекули, які розташовані в плазматичній мембрані клітин і мають позаклітинний зв'язувальний домен для специфічних лігандів (таких як, епідермальний фактор росту (EGF) для рецептора EGF). Зв'язування ліганду приводить до активування ферментативної активності рецепторної кінази, яка є внутрішньоклітинною частиною рецептора. Цей активний фермент фосфорилує ключові залишки тирозину в білках-мішенях, що проводить до передачі проліферативних сигналів через клітинну плазматичну мембрану.

Відомо, що erbB сімейство рецепторних тирозинкіназ, що включає EGFR, erbB2, erbB3 й erbB4, найчастіше приймає участь в стимулюванні проліферації й виживання пухлинних клітин [див. огляд Olayioye й ін., *EMBO J.*, 2000, 19, 3159]. Одним з можливих механізмів є понадекспресія рецептора на рівні білка, звичайно в результаті ампліфікації гена. Це спостерігається при багатьох поширених видах злоякісних новоутворень у людини [див. огляд Kiapper й ін., *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 25], таких як рак молочної залози [Sainsbury й ін., *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin й ін., *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon й ін., *Science*, 1989, 244, 707; Klijn й ін., *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73 й огляд Salomon й ін., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183], недрібноклітинному раку легень (NSCLC), включаючи аденокарциноми [Cerny й ін., *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi й ін., *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch й ін., *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender й ін., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7,1850], а також при інших типах раку легень [Hendler й ін., *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki й ін., *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603], раку сечового міхура [Neal й ін., *Lancet*, 1985, 366; Chow й ін., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7,1957; Zhau й ін., *Mol. Carcinog.*, 3, 254], раку стравоходу [Mukaida й ін., *Cancer*, 1991, 68, 142], раку шлунково-кишкового тракту, такому як рак товстої кишки, прямої кишки або рак шлунка [Bohlen й ін., *Oncogene Res.*, 1987,1, 149; Kapitanovic й ін., *Gastroenterology*, 2000, 112, 1103; Ross й ін., *Cancer Invest.*, 2001,19, 554], раку передміхурової залози [Visakorpi й ін., *Histochem. J.*, 1992, 24, 481; Kumar й ін., 2000, 32, 73; Scher й ін., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866], лейкозі [Konaka й ін., *Cell*, 1984, 37, 1035; Martin-Subero й ін., *Cancer Genet Cytogenet.*, 2001, 127, 174], раку яєчників [Hellstrom й ін., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2420], раку голови й шиї [Shiga й ін., *Head Neck*, 2000,22, 599] або раку підшлункової залози [Ovotny й ін., *Neoplasma*, 2001, 48, 188]. Оскільки велика кількість тканин пухлини людини досліджуються щодо експресії в них сімейства erbB рецепторних тирозинкіназ, очікують, що в майбутньому знання про їх широке поширення й значимість будуть більш докладними.

У результаті порушення регуляції одного або більше цих рецепторів, як вважають, більшість пухлин стають клінічно більш агресивними, що корелює з погіршенням прогнозу для пацієнта [Brabender й ін., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850; Ross й ін., *Cancer Investigation*, 2001, 19, 554, Yu й ін., *Bioessays*, 2000, 22,7, 673]. Додатково до цих клінічних відомостей, дані доклінічних досліджень свідчать про те, що сімейство erbB рецепторних тирозинкіназ приймає участь в трансформації клітин. Про це свідчать дані про те, що багато ліній пухлинних клітин понадекспресують один або декілька рецепторів erbB і що EGFR або erbB2 при трансфектуванні ними непухлинних клітин мають здатність трансформувати ці клітини. Надалі ця здатність до злоякісної трансформації була підтверджена на трансгенних мишах, у яких понадекспресія erbB2 приводить до мимовільного розвитку пухлини молочної залози. Крім того, численні до-

клінічні дослідження свідчать про те, що антипроліферативна дія може індукуватися шляхом блокування активності одного або більше erbB за допомогою невеликих молекул інгібіторів, домінуючих негативних або інгібіторних антитіл [див. огляд Mendelsohn й ін., *Oncogene*, 2000, 19, 6550]. Таким чином, відомо, що інгібітори цих рецепторних тирозинкіназ є ефективними як вибірні інгібітори проліферації ракових клітин ссавців [Yaish й ін. *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba й ін., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi й ін., 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn й ін., 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565]. Додатково до цих даних доклінічних досліджень, при використанні інгібіторних антитіл до EGFR й erbB2 (с-225 і трастузумаб відповідно) було виявлено, що вони є придатними в клініці для лікування вибраних солідних пухлин [див. огляд Mendelsohn й ін., 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565].

Також досліджувалася ампліфікація та/або активність представників рецепторних тирозинкіназ ErbB-типу й було виявлено, що вони беруть участь у різних незлоякісних порушеннях проліферації, таких як псоріаз [Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 933; Elder й ін., *Science*, 1989, 243, 811], доброякісна гіперплазія передміхурової залози (BPH) [Kumar й ін., *bit. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73], атеросклероз і рестеноз [Bokemeyer й ін., *Kidney Int.*, 2000, 58, 549]. Таким чином, вважають, що інгібітори рецепторних тирозинкіназ erbB-типу будуть придатними для лікування цих та інших незлоякісних порушень надмірної клітинної проліферації.

У заявці на європейський патент EP 566 226 описані певні 4-анілінохіназоліни, які є інгібіторами рецепторної тирозинкінази.

У міжнародних заявках на патент WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034 й WO 97/38994 описані певні похідні хіназоліну, які мають аніліновий замісник в 4-му положенні й замісник в 6-му та/або 7-му положенні, які мають інгібуючу дію по відношенню до рецепторної тирозинкінази.

У заявці на європейський патент EP 837 063 описані арил-заміщені похідні 4-амінохіназоліну, які мають частину, яка містить арильну або гетероарильну групу в 6-му або 7-му положенні хіназолінового кільця. Вказані сполуки придатні для лікування гіперпроліферативних захворювань.

У міжнародних заявках на патент WO 97/30035 й WO 98/13354 описані певні 4-анілінохіназоліни, заміщені в 7-му положенні, які є інгібіторами рецепторної тирозинкінази фактора росту ендотелію судин.

У заявці WO 00/55141 описані сполуки 6,7-заміщеного 4-анілінохіназоліну, у яких замісники в 6-му та/або 7-му положенні несуть складноєфірну зв'язувальну частину (RO-CO).

У заявці WO 00/56720 описані сполуки 6,7-діалкокси-4-анілінохіназоліну для лікування злоякісного новоутворення або алергічних реакцій.

У заявці WO 02/41882 описані сполуки 4-анілінохіназоліну, заміщені в 6-му та/або 7-му по-

ложенні заміщеної піролідиніл-алкокси або піперидиніл-алкокси групою.

У заявці WO 03/082290 описано, що певні сполуки 6,7-заміщеного 4-анілінохіназоліну мають інгібуючу дію по відношенню до рецепторної тирозинкінази. Конкретним прикладом такої сполуки є 6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-4-(3-хлор-4-фтораніліно)-7-метоксихіназолін.

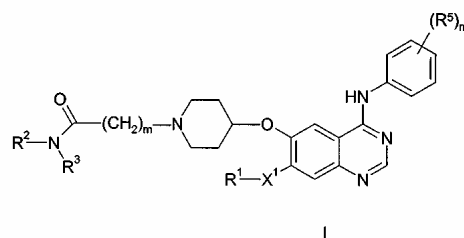
Ніде в попередньому рівні техніки не було описано сполук 4-(2,3-дигалогенаніліно)хіназоліну або 4-(2,3,4-тригалогенаніліно)хіназоліну.

У міжнародній заявці PCT/GB 03/01306, яка знаходиться в процесі одночасного розгляду, описано, що певні похідні 4-(2,3-дигалогенаніліно)хіназоліну мають ефективну протипухлинну дію, і зокрема, є селективними по відношенню до EGFR. Конкретним прикладом такої сполуки є 6-[[1-(карбамоїлметил)піперидин-4-іл]метокси]-4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназолін.

Однак зараз заявниками несподівано було виявлено, що введення замісника в карбамоїльну групу, і, необов'язково, введення додаткового замісника в анілінову групу, забезпечує селективну дію сполук з підвищеною активністю, які мають подвійну дію, являючись переважно активними як інгібітори erbB2 кінази, у той же час зберігаючи інгібуючу дію по відношенню до EGF, що робить їх надзвичайно придатними в клініці для лікування пухлин, у які залучені обидві ці кінази.

Не обмежуючись теорією, що сполуки, розкриті в даному винаході, мають фармакологічну дію тільки за допомогою впливу на окремий біологічний процес, вважають, що сполуки забезпечують протипухлинну дію шляхом інгібуювання двох рецепторних тирозинкіназ erbB-сімейства, які залучені в поетапну передачу сигналів, які приводять до проліферації пухлинних клітин. Особливо, вважають, що сполуки згідно із даним винаходом забезпечують протипухлинну дію шляхом інгібуювання EGFR та/або erbB2 рецепторних тирозинкіназ.

Відповідно до першого варіанта здійснення винаходу, забезпечується похідне хіназоліну формули I:



у якій n являє собою 0, 1, 2 або 3,

кожен R⁵ незалежно вибирають із галогену, ціано, нітро, гідрокси, аміно, карбокси, сульфамілу, трифторметилу, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенілокси, C₂-C₆-алкінілокси, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкілсульфонілу, C₁-C₆-алкілсульфонілу, C₁-C₆-алкіламіно, ди-[C₁-C₆-алкіл]аміно, C₁-C₆-алкоксикарбонілу, N-C₁-C₆-алкілсульфамілу, і N,N-ди-[C₁-C₆-алкіл]сульфамілу, C(O)NR⁶R⁷, де R⁶ й R⁷ незалежно вибирають із водню, необов'яз-

ково заміщеного С₁-С₆-алкілу, необов'язково заміщеного С₃-С₈-циклоалкілу або необов'язково заміщеного арилу, або R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке може містити додаткові гетероатоми;

X¹ являє собою простий зв'язок або О;

R¹ вибирають із водню й С₁-С₆-алкілу, де С₁-С₆-алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з гідрокси й галогену, і/або замісник, вибраний з аміно, нітро, карбокси, ціано, галогену, С₁-С₆-алкокси, гідрокси-С₁-С₆-алкокси, С₂-С₆-алкенілу, С₂-С₆-алкінілу, С₁-С₆-алкілтію, С₁-С₆-алкілсульфонілу, С₁-С₆-алкілсульфонілу, С₁-С₆-алкіламіно, ди-[С₁-С₆-алкіл]аміно, карбамоїлу, N-С₁-С₆-алкілкарбамоїлу, N,N ди-[С₁-С₆-алкіл]карбамоїлу, С₂-С₆-алканоїлу, С₂-С₆-алканоїлокси, С₂-С₆-алканоїламіно, N-С₁-С₆-алкіл-С₂-С₆-алканоїламіно, С₁-С₆-алкоксикарбонілу, сульфаміноїлу, N-С₁-С₆-алкілсульфаміноїлу, N,N-ди-[С₁-С₆-алкіл]сульфаміноїлу, С₁-С₆-алкансульфоніламіно й N-С₁-С₆-алкіл-С₁-С₆-алкансульфоніл аміно;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

R² являє собою водень або С₁-С₆-алкіл; і

R³ являє собою С₁-С₆-алкіл, С₂-С₆-алкеніл, С₂-С₆-алкініл або С₁-С₆-алкокси, кожний з яких необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю С₁-С₆-алкокси, аміно, С₁-С₆-алкіламіно, ди-С₁-С₆-алкіламіно, або групу S(O)_sС₁-С₆-алкіл, де s являє собою 0, 1 або 2, або насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, сірки або NR⁸, де R⁸ являє собою водень, С₁-С₆-алкіл, С₂-С₆-алкеніл, С₂-С₆-алкініл, С₁-С₆-алкілсульфоніл або С₁-С₆-алкілкарбоніл;

або R² й R³ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, S, SO або S(O)₂ або NR⁸, де R⁸ має значення, вказані вище;

за умови, що похідне хіназоліну не представляє собою:

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(діетиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піперидин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піролідин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(4-метил-піперазин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-етокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-(2-метокси-етокси)-хіназолін;

4-[(3-етиніл-феніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(етиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(ізопропіламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(метиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піролідин-1-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(метиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(2-метоксіетил)аміно]карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксіетил)аміно]карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(3-метоксіпропіл)аміно]карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(N-метил-N-3-метоксіпропіл)аміно]карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін; або

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[1-[(морфолін-4-іл)карбонілпропіл]-піперидин-4-іл-окси]-7-метокси-хіназолін;

або його фармацевтично прийнятна сіль.

У даному винаході загальний термін "алкіл" включає як прямоланцюгові алкільні групи, так й алкільні групи з розгалуженим ланцюгом, такі як пропіл, ізопропіл і трет-бутут, і C_3 - C_7 -циклоалкільні групи, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Однак, щодо конкретних алкільних груп, таких як "пропіл", маються на увазі тільки групи із прямим ланцюгом, і щодо конкретних алкільних груп з розгалуженим ланцюгом, таких "ізопропіл", маються на увазі тільки групи з розгалуженим ланцюгом, і щодо конкретних циклоалкільних груп, таких як "циклопентил", маються на увазі тільки 5-членні кільцеві структури. Аналогічна умова застосовується й до інших загальних термінів, наприклад, C_1 - C_6 -алкокси включає метокси, етокси, циклопропілокси й циклопентилокси, C_1 - C_6 -алкіламіно включає метиламіно, етиламіно, циклобутиламіно й циклогексиламіно, і ди-[(C_1 - C_6 алкіл)аміно] включає диметиламіно, діетиламіно, N-циклобутил-N-метиламіно й N-циклогексил-N-етиламіно.

Термін "арил" стосується ароматичних вуглеводневих кілець, таких як феніл або нафтил. Терміни "гетероциклічний" або "гетероцикл" включають кільцеві структури, які можуть бути моно- або біциклічними й містять від 3 до 15 атомів, принаймні один із яких, і підходяще від 1 до 4 з яких, являє собою гетероатом, такий як кисень, сірка або азот. Кільця можуть бути ароматичними, неароматичними або частково ароматичними в тому розумінні, що одне кільце конденсованої кільцевої системи може бути ароматичним, а інше - неароматичним. Переважними прикладами таких кільцевих систем є фурил, бензофураніл, тетрагідрофурил, хроманіл, тієніл, бензтієніл, піридил, піперидиніл, хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрізохінолініл, піразиніл, піперазиніл, піримідиніл, піридазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, циннолініл, піроліл, піролідиніл, індоліл, індолініл, імідазоліл, бензімідазоліл, піразоліл, індазоліл, оксазоліл, бензоксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, бензотіазоліл, ізотіазоліл, морфолініл, 4H-1,4-бензоксазиніл, 4H-1,4-бензотіазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, тіадіазоліл, тетразоліл, дибензофураніл, дибензтієніл оксираніл, оксетаніл, азетидиніл, тетрагідропіраніл, оксепаніл, оксазепаніл, тетрагідро-1,4-тіазиніл, 1,1-діоксотетрагідро-1,4-тіазиніл, гомопіперидиніл, гомопіперазиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіримідиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротієніл, тетрагідротіопіраніл або тіоморфолініл.

Переважними прикладами гетероциклічних груп є тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл або N- C_1 - C_6 -алкілпіролідин або N- C_1 - C_6 -піперидин.

Якщо кільця містять атоми азоту, то вони можуть нести атом водню, або замісник, такий як C_1 - C_6 -алкільна група, якщо це необхідно для задоволення вимог до утворення хімічних зв'язків атомом азоту, або вони можуть бути зв'язані з іншою структурою за допомогою атома азоту. Атом азоту в гетероциклічній групі може бути окислений, утворюючи відповідний N-оксид.

Як правило, сполуки мають сприятливі фізичні властивості, такими як висока розчинність, зберігаючи при цьому високу антипроліферативну активність. Крім того, багато сполук згідно із даним винаходом є неактивними або виявляють тільки незначну активність в hERG дослідженні.

Також мається на увазі, що оскільки певні сполуки формули I, визначені вище, можуть існувати в оптично активні або рацемічних формах внаслідок наявності одного або декількох асиметрично заміщених атомів вуглецю та/або атомів сірки, і, отже, можуть існувати в таких формах, і можуть бути виділені в енантімерно чистому виді, у вигляді суміші діастереоізомерів або у вигляді рацемату. Даний винахід охоплює будь-яку рацемічну, оптично-активну, енантімерно чисту форму, суміш діастереоізомерів, стереоізомерну форму сполуки формули I або їх суміші, які мають вищевказану активність. Оптично активні форми можна синтезувати за допомогою стандартних методик органічної хімії, які добре відомі в даній галузі, наприклад, шляхом здійснення синтезу з оптично активних вихідних речовин, або шляхом розділення рацемічної форми. Подібним чином, визначення вищевказаної активності може здійснюватися за допомогою стандартних лабораторних методик, які будуть наведені надалі.

Винахід стосується всіх таутомерних форм сполук формули I, які мають антипроліферативну активність.

Також мається на увазі, що певні сполуки формули I можуть існувати у вигляді сольватів, а також у вигляді несольватованих форм, таких як, наприклад, гідратовані форми. Мається на увазі, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми, які мають антипроліферативну активність.

Також мається на увазі, що певні сполуки формули I можуть мати поліморфізм і що винахід охоплює всі такі форми, які мають антипроліферативну активність.

Підходящими значеннями для загальних радикалів, вказаних вище, є значення, наведені нижче.

Підходящими значеннями для будь-яких груп R^1 , R^2 , R^3 або R^5 , як визначено вище або надалі в даному винаході, є:

для галогену	фтор, хлор, бром і йод;
для C ₁ -C ₆ -алкілу:	метил, етил, пропіл, ізопропіл, <i>трет</i> -бутил, пентил і гексил;
для C ₁ -C ₄ -алкілу:	метил, етил, пропіл, ізопропіл і <i>трет</i> -бутил;
для C ₁ -C ₆ -алкокси:	метокси, етокси, пропокси, ізопропокси й бутокси;
для C ₂ -C ₈ -алкенілу:	вініл, ізопропеніл, аліл і бут-2-еніл;
для C ₂ -C ₈ -алкінілу:	етиніл, 2-пропініл і бут-2-иніл;
для C ₂ -C ₆ -алкенілокси:	вінілокси й алілокси;
для C ₂ -C ₆ -алкінілокси:	етинілокси й 2-пропінілокси;
для C ₁ -C ₆ -алкілтію:	метилтію, етилтію й пропілтію;
для C ₁ -C ₆ -алкілсульфінілу:	метилсульфініл й етилсульфініл;
для C ₁ -C ₆ -алкілсульфонілу:	метилсульфоніл й етилсульфоніл;
для C ₁ -C ₆ -алкіламіно:	метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно й бутиламіно;
для ди-[C ₁ -C ₆ -алкіл]аміно:	диметиламіно, діетиламіно, <u>N</u> -етил- <u>N</u> -метиламіно й діізопропіламіно;
для C ₁ -C ₆ -алкоксикарбонілу:	метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл і <i>трет</i> -бутоксикарбоніл;
для <u>N</u> -C ₁ -C ₆ -алкілкарбамоїлу:	<u>N</u> -метилкарбамоїл, <u>N</u> -етилкарбамоїл, <u>N</u> -пропілкарбамоїл й <u>N</u> -ізопропілкарбамоїл;
для <u>N,N</u> -ди-[C ₁ -C ₆ -алкіл]карбамоїлу:	<u>N,N</u> -диметилкарбамоїл, <u>N</u> -етил- <u>N</u> -метилкарбамоїл й <u>N,N</u> -діетилкарбамоїл;
для C ₂ -C ₆ -алканойлу:	ацетил, пропіоніл й ізобутирил;
для C ₂ -C ₆ -алканойлокси:	ацетокси й пропіонілокси;
для C ₂ -C ₆ -алканойламіно:	ацетамідо й пропіонамідо;
для <u>N</u> -C ₁ -C ₆ -алкіл-C ₂ -C ₆ -алканойламіно:	<u>N</u> -метилацетамідо й <u>N</u> -метилпропіонамідо;
для <u>N</u> -C ₁ -C ₆ -алкілсульфамоїлу:	<u>N</u> -метилсульфамоїл, <u>N</u> -етилсульфамоїл й <u>N</u> -ізопропілсульфамоїл;
для <u>N,N</u> -ди-[C ₁ -C ₆ -алкіл]сульфамоїлу:	<u>N,N</u> -диметилсульфамоїл й <u>N</u> -метил- <u>N</u> -етилсульфамоїл;
для C ₁ -C ₆ -алкансульфоніламіно:	метансульфоніламіно й етансульфоніламіно;

для N - C_1 - C_6 -алкіл- C_1 - C_6 -алкансульфоніламіно: N -метилметансульфоніламіно й
 N -метилетансульфоніламіно;
 для гідрокси- C_1 - C_6 -алкокси: гідроксиметокси, 2-гідроксіетокси, 1-гідроксіетокси й 3-гідроксипропокси.

Також мається на увазі, що якщо R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкілну групу, заміщену, наприклад аміногрупою, з утворенням, наприклад, 2-аміноетильної групи, то в цьому випадку C_1 - C_6 -алкільна група приєднана до групи X^1 (або до хіназолінового кільця, якщо X^1 являє собою простий зв'язок).

Якщо в даному винаході наведене посилання на C_1 - C_4 -алкілну групу, то маютьься на увазі такі групи, які належать до алкільних груп, які містять аж до 4-х атомів вуглецю. Для фахівця в даній галузі техніки є очевидним, що типовими прикладами таких груп є перераховані вище групи для C_1 - C_6 -алкілу, які містять аж до 4-х атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл і трет-бутіл. Подібним чином, при згадуванні C_1 - C_3 -алкільної групи мають на увазі алкільні групи, які містять аж до 3-х атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл й ізопропіл. Аналогічна умова застосовується й до інших груп, перерахованих вище, таких як C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл і C_2 - C_4 -алканоліл.

У сполуці формули I атоми водню знаходяться в 2-му, 5-му й 8-му положеннях хіназолінового кільця

Підходяща фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I являє собою, наприклад, кислото-адитивну сіль сполуки формули I, наприклад, кислото-адитивну сіль із неорганічною або органічною кислотою, такою як соляна, бромистоводнева, сірчана, трифтороцтова, лимонна або малеїнова кислота; або, наприклад, сіль сполуки формули I, яка є достатньо кислотною, наприклад, сіль лужного металу або лужноземельного металу, таку як кальцієва або магнієва сіль, або сіль амонію, або сіль із органічною основою, такою як метиламін, диметиламін, триметиламін, піперидин, морфолін або трис-(2-гідроксіетил)амін.

Переважним значенням для n є 1, 2 або 3, підходяще 2 або 3.

Підходяще кожну групу R^5 незалежно вибирають із галогену, трифторметилу, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу або групи $C(O)NR^6R^7$, де R^6 й R^7 мають значення, вказані вище.

Зокрема, кожну групу R^5 незалежно вибирають із галогену, такого як хлор або фтор.

Переважними замісниками для груп R^6 й R^7 , якщо вони не являють собою атом водню, є галоген, нітро, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, карбамоїльна, сульфамойльна, трифторметильна, C_2 - C_8 -алкенільна, C_2 - C_8 -алкінільна, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -алкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтію, C_1 - C_6 -алкілсульфінільна, C_1 - C_6 -алкілсульфонільна, C_1 - C_6 -алкіламіно, ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл]аміно, C_1 - C_6 -алкоксикарбонільна, N - C_1 - C_6 -алкіл карбамоїльна,

N,N -ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл] карбамоїльна, N - C_1 - C_6 -алкілсульфамойльна, N,N -ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл]сульфамойльна, C_3 - C_8 -циклоалкільна, арильна або гетероциклічна групи.

Переважними прикладами арильних замісників для R^6 або R^7 є феніл або нафтил, особливо феніл.

Переважними прикладами гетероциклічних замісників для R^6 або R^7 є 5-ти або 6-ти членні гетероциклічні кільця, такі як фурил, тетрагідрофурил, тієніл, піридил, піперидиніл, піразиніл, піперазиніл, піримідиніл, піридазиніл, піроліл, піролідиніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, морфолініл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, тіадіазоліл або тетразоліл.

Якщо R^6 й R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, то воно являє собою, наприклад, 5-ти або 6-ти членне кільце, яке може бути насиченим або ненасиченим. Переважними прикладами є піперидиніл, піролідиніл, морфолініл або тіоморфоліно. Альтернативно, R^6 й R^7 разом утворюють C_3 - C_6 -алкенільну групу.

Гетероциклічні кільця, утворені R^6 й R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть бути заміщені будь-якою групою, вказаною вище для R^6 й R^7 . Крім того, ці кільця можуть бути заміщені однією або декількома C_1 - C_6 -алкільними групами, які самі необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, сульфамойлу, трифторметилу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -алкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтію, C_1 - C_6 -алкілсульфінілу, C_1 - C_6 -алкілсульфонілу, C_1 - C_6 -алкіламіно, ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл]аміно, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, N - C_1 - C_6 -алкілкарбамоїлу, N,N -ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл]карбамоїлу, N - C_1 - C_6 -алкілсульфамойлу або N,N -ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл]сульфамойлу.

Характерною групою замісників для R^6 або R^7 , коли вони відрізняються від атома водню, є ціано, гідрокси, C_2 - C_8 -алкенільна, C_2 - C_8 -алкінільна, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкілтію, C_1 - C_6 -алкіламіно, арильна, така як фенільна, або гетероциклічна групи,

така як фурил, і додатково, якщо R^6 й R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, то C_1 - C_6 -алкільні групи, такі як метил.

Якщо η являє собою 1, 2 або 3, то одна група R^5 підходяще розташована в орто-(2-) положенні на бензольному кільці.

Якщо η являє собою 1, 2 або 3, то одна група R^5 підходяще розташована в мета-(3-) положенні на бензольному кільці.

Таким чином, якщо n являє собою 1, то група R^5 підходяще розташована в орто- (2-) або мета- (3-) положенні на бензольному кільці.

В одному варіанті здійснення винаходу, якщо n являє собою 2, то перша група R^5 підходяще розташована в мета-положенні, а друга група R^5 підходяще розташована в орто- або пара- положенні на бензольному кільці, і, отже, кільце має замісника в 2-му й 3-му або 3-му й 4-му положеннях на бензольному кільці.

В іншому варіанті здійснення винаходу, якщо n являє собою 2 або 3, то перша група R^5 підходяще розташована в орто-положенні, а друга група R^5 підходяще розташована в мета-положенні й, необов'язково (якщо n являє собою 3), третя група R^5 підходяще розташована в пара-положенні на бензольному кільці. Отже, якщо n являє собою 2, то кільце підходяще мають замісники в 2-му й 3-му положеннях на бензольному кільці, а якщо n являє собою 3, то кільце підходяще має замісники в 2-му, 3-му й 4-му положеннях на бензольному кільці.

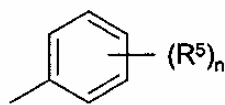
Заявниками несподівано було виявлено, що похідні хіназоліну, які мають замісники (наприклад, галогенові замісники) в 2-му й 3-му положеннях або в 2-му, 3-му й 4-му положеннях на бензольному кільці, у порівнянні з похідними хіназоліну, які мають замісники в 3-му й 4-му положеннях на бензольному кільці, утворюють сполуки з підвищеною активністю, як і сполуки, що мають посилену активність по відношенню до erbB2 та/або EGFR (переважно erbB2) рецепторних тирозинкіназ у дослідженнях на клітинах. Вважають, що похідні хіназоліну, які мають замісники (наприклад, галогенові замісники) в 2-му й 3-му положеннях або в 2-му, 3-му й 4-му положеннях на бензольному кільці, також будуть мати підвищену активність по відношенню до erbB2 та/або EGFR (переважно erbB2) рецепторних тирозинкіназ в умовах *in vivo*.

Підходяще, якщо n являє собою 2 або 3, то кожна група R^5 являє собою однаковий або різний атом галогену, такий як хлор або фтор. Підходяще, принаймні одна група R^5 являє собою фтор, при цьому принаймні один атом фтору переважно розташований в орто- (2-) положенні на бензольному кільці.

Підходяще, якщо n являє собою 2, то кожна група R^5 являє собою однаковий або різний атом галогену. Зокрема, одна група R^5 являє собою хлор і він переважно розташований у мета- (3-) положенні на бензольному кільці, до якого він приєднаний, а інша група R^5 являє собою фтор, який переважно розташований в орто- (2-) або пара- (4-) (переважно в орто- (2-)) положенні на бензольному кільці.

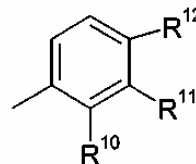
Підходяще, якщо n являє собою 3, то кожна група R^5 являє собою однаковий або різний атом галогену. Зокрема, одна група R^5 являє собою хлор і він переважно розташований у мета- (3-) положенні на бензольному кільці, до якого він приєднаний, а дві інші групи R^5 кожна являє собою атом фтору, які переважно розташовані відповідно в орто- (2-) і пара- (4-) положенні на бензольному кільці.

Отже, переважними прикладами групи підформули (i):



(i)

у формулі I є групи підформули (ii):



(ii)

у якій (а) один з R^1 або R^{12} являє собою водень, а інший являє собою галоген, такий як хлор або фтор, і переважно фтор, а R^{11} являє собою галоген, такий як хлор або фтор, і переважно хлор, або (б) R^{10} являє собою галоген, такий як хлор або фтор, і переважно фтор, R^{11} являє собою галоген, такий як хлор або фтор, і переважно хлор, а R^{12} являє собою водень або галоген, такий як хлор або фтор, і переважно фтор, або (в) R^{10} являє собою фтор, R^{11} являє собою хлор, а R^{12} являє собою водень або фтор. Зокрема, R^{10} , R^{11} й R^{12} мають значення, вказані в (б) і/або (в).

В одному варіанті здійснення винаходу, якщо n являє собою 2, то кожна група R^5 являє собою однаковий або різний атом галогену (такий, як фтор та/або хлор) і перша група R^5 знаходиться в орто-положенні й другій групі R^5 знаходиться в мета-положенні на бензольному кільці, то в цьому випадку (i) якщо m являє собою 0, 1, 2 або 3, то R не представляє собою C_1 - C_6 -алкіл й (ii) якщо m являє собою 0, то R^2 й R^3 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, не утворюють насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, S, SO або $S(O)_2$ або NR^8 , де R^8 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкілсульфоніл.

Підходяще X^1 являє собою кисень.

Зокрема, R^1 вибирають із водню, C_1 - C_6 -алкілу й C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу, де будь-яка C_1 - C_6 -алкільна група в R^1 необов'язково має один або декілька (підходяще 1 або 2) гідрокси або галогенових замісників. Більш переважно, R^1 вибирають із C_1 - C_6 -алкілу, переважно із C_1 - C_4 -алкілу й ще більш переважно із C_1 - C_2 -алкілу. Наприклад, R^1 може являти собою метил.

Наприклад, R^1 - X^1 - вибирають із метокси, етоксис, ізопропілокси, циклопропілметокси, 2-гідроксіетокси, 2-фторетокси, 2-метоксіетокси, 2,2-дифторетокси, 2,2,2-трифторетокси або 3-гідрокси-3-метилбутокси.

Зокрема R^1 - X^1 - вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкокси й C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкокси. Наприклад, R^1 - X^1 - вибирають із водню, метокси, етоксис й 2-метоксіетокси. Переважним прикладом групи R^1 - X^1 - є метокси.

Підходяще m являє собою 1, 2 або 3. Переважно m являє собою 0 або 1 (більш переважно 1).

Якщо R^2 й R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, то гетероциклічне кільце переважно є 6-ти членним.

Якщо R^2 й R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5-ти або 6-ти (переважно 6-ти) членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, то воно підходяще містить додаткові гетероатоми, вибрані з O й NR^8 , де R^8 має значення, вказані для формули I.

Якщо R^2 й R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, то воно підходяще містить піролідинове кільце, морфолінове кільце, піперидинове кільце або піперазинове кільце, яке необов'язково заміщене на доступному атомі азоту групою R^8 , як визначено вище. Зокрема, гетероциклічне кільце містить морфолінове кільце або піперазинове кільце, яке необов'язково заміщене на доступному атомі азоту групою R^8 , як визначено для формули I.

Переважними прикладами групи R^8 є C_1 - C_3 -алкіл, такий як метил; C_1 - C_3 -алкілсульфоніл, такий як метилсульфоніл; C_1 - C_3 -алкілкарбоніл, такий як ацетил; C_2 - C_4 -алкеніл, такий як аліл; або C_2 - C_4 -алкініл, такий як пропаргіл. Особливо, R^8 являє собою C_1 - C_3 -алкільну групу, таку як метил.

Таким чином, якщо R^2 разом з R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, то воно підходяще містить морфолінове кільце. Іншими прикладами є піролідин, піперидин, піперазин або N-метилпіперазин, переважно піперазин або N-метилпіперазин.

Переважно R^2 являє собою водень або C_1 - C_3 -алкіл.

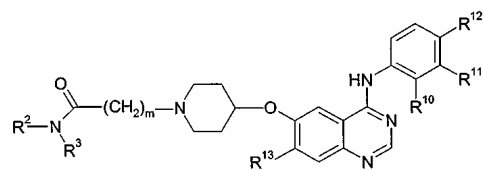
Особливо, R^2 являє собою водень або метил (переважно водень).

Підходящими замісниками для R^3 є C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкіламіно, ди- C_1 - C_6 -алкіламіно або насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, сірки або NR^8 , де R^8 має значення, вказані вище.

Особливо підходящими замісниками для R^3 є C_1 - C_3 -алкокси, такий як метокси, аміно, C_1 - C_3 -алкіламіно, ди- C_1 - C_3 -алкіламіно, такий як диметиламіно, C_1 - C_3 -алкілсульфоніл, піролідинове кільце або піперазинове кільце, яке може містити на доступному атомі азоту C_1 - C_3 -алкільну групу, таку як метил, C_2 - C_4 -алкенільну групу, таку як вініл, C_2 - C_4 -алкінільну групу, таку як пропаргіл, C_1 - C_5 -алкілсульфонільну групу, таку як метилсульфоніл, або C_1 - C_6 -алкілкарбонільну групу, таку як ацетил.

Підходяще R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, особливо C_1 - C_3 -алкіл, такий як метил або етил. Підходяще R^2 являє собою водень й R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, особливо C_1 - C_3 -алкіл, такий як метил або етил.

Переважними прикладами сполук формули I є сполуки формули IA:



IA

у якій R^2 , R^3 й m мають значення, вказані вище, R^{10} , R^{11} й R^{12} мають значення, вказані для підформули (ii) вище, і R^{13} вибирають із водню, метокси, етокси й 2-метоксіетокси, і особливо метокси.

Для запобігання будь-якої невизначеності, якщо сполуки формули I визначаються як сполуки формули IA, то вони не являють собою такі похідні хіназоліну:

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(діетиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піперидин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піролідин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-етокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-(2-метокси-етокси)-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(етиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(ізопротламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(метиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси} -7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(диметиламіно)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(піролідин-1-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілметил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(метиламіно)карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(2-метоксietил)аміно]карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксietил)аміно]карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

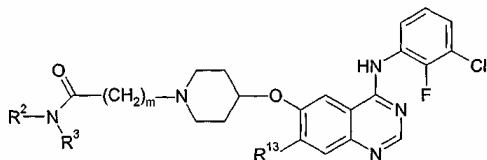
4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(3-метоксипропіл)аміно]карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(N-метил-N-3-метоксипропіл)аміно]карбоніл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін;

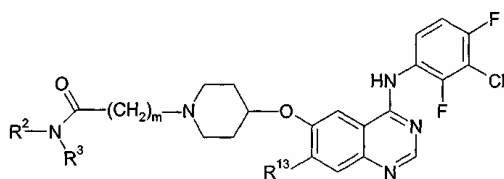
4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілетил]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін; або

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбонілпропіл]-піперидин-4-іл-окси}-7-метокси-хіназолін; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Іншими переважними прикладами сполук формули I є сполуки формул IB й IC:



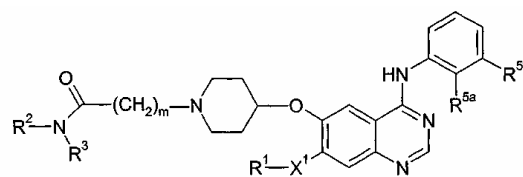
IB



IC

у які R^2 , R^3 й m мають значення, вказані вище, і R^{13} вибирають із водню, метокси, етокси й 2-метоксietокси, і особливо метокси.

Іншими переважними прикладами сполук формули I є сполуки формули ID:



ID

у якій:

R^{5a} й R^{5b} незалежно вибирають із галогену (наприклад, фтору та/або хлору);

X^1 являє собою простий зв'язок або O;

R^1 вибирають із водню й C_1 - C_6 -алкілу, де C_1 - C_6 -алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з гідрокси й галогену, і/або замісник, вибраний з аміно, нітро, карбокси, ціано, галогену, C_1 - C_6 -алкокси, гідрокси- C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_6 -алкілію, C_1 - C_6 -алкілсульфінату, C_1 - C_6 -алкілсульфонілу, C_1 - C_6 -алкіламіно, ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл]аміно, карбамоїлу, N- C_1 - C_6 -алкілкарбамоїлу, N,N ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл]карбамоїлу, C_2 - C_6 -алканолілу, C_2 - C_6 -алканолілокси, C_2 - C_6 -алканоліламіно, N- C_1 - C_6 -алкіл- C_2 - C_6 -алканоліламіно, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, сульфамілу, N- C_1 - C_6 -алкілсульфамілу, N,N-ди- $[C_1$ - C_6 -алкіл]сульфамілу, C_1 - C_6 -алкансульфоніламіно й N- C_1 - C_6 -алкіл- C_1 - C_6 -алкансульфоніламіно;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

R^2 являє собою водень або C_1 - C_6 -алкіл; і

R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де C_1 - C_6 -алкільна група необов'язково заміщена біля атома вуглецю C_1 - C_6 -алкокси, аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, ди- C_1 - C_6 -алкіламіно, або групу $S(O)_n$ - C_1 - C_6 -алкіл, де s являє собою 0, 1 або 2, або насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, сірки або NR^8 , де R^8 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкілсульфоніл; або його фармацевтично прийнятна сіль.

або якщо m являє собою 0, то R^2 й R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, S, SO або $S(O)_2$ або NR^8 , де R^8 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкілсульфоніл; або його фармацевтично прийнятна сіль.

В одному варіанті здійснення сполук формули ID, група R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, переважно незаміщений C_1 - C_6 -алкіл. Наприклад, група R^3 може являти собою метил або етил, переважно метил.

В іншому варіанті здійснення сполук формули ID, m являє собою 0 й R^2 й R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, S, SO або $S(O)_2$ або NR^8 , де R^8 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкілсульфоніл. Наприклад, R^2 разом з R^3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати морфолінове кільце. Іншими прикладами є піролідин, піперидин, піперазин або N-

метилпіперазин, переважно піперазин або N-метилпіперазин.

Для фахівця в даній галузі техніки очевидно, що переважними новими сполуками за винаходом є ті сполуки формули I (включаючи I A, IB, IC й ID), у яких, якщо спеціально не вказано інакше, кожний з R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , X^1 , m й n має будь-яке зі значень, вказаних вище.

Прикладами похідних хіназоліну формули I є одна або декілька наступних сполук:

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]-окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N,N-диметилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(морфолін-4-ілкарбонілметил)піперидин-4-іл]окси]-хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N-(2-диметиламіноетил)карбамоїл)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N,N-диметилкарбамоїл)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-[2-піролідін-1-ілетил]карбамоїл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N-етилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-[2-піролідін-1-іл]етил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-(2-метоксietил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N-(2-диметиламіноетил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(2-(піперазин-1-іл)-2-оксоетил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін; i

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Переважними прикладами похідних хіназоліну формули I є одна або декілька наступних сполук:

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]-окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-[2-піролідін-1-ілетил]карбамоїл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N-етилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-[2-піролідін-1-іл]етил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-(2-метоксietил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N-(2-диметиламіноетил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(2-(піперазин-1-іл)-2-оксоетил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін; i

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Переважна група прикладів похідних хіназоліну формули I включає одну або декілька наступних сполук:

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін; i

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Переважна група прикладів похідних хіназоліну формули IB включає одну або декілька наступних сполук:

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]-окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N,N-диметилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(морфолін-4-ілкарбонілметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін;

Іншим переважним прикладом сполуки формули І є

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-({1-[2-(піперазин-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}окси)хіназолін або його фармацевтично прийнятна сіль.

Синтез похідних хіназоліну формули I

Відповідно до подальшого варіанта здійснення, даний винахід забезпечує спосіб одержання похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі. Також слід врахувати, що при здійсненні деяких наступних способів певні замінники можуть мати потребу в захисті для запобігання небажаних реакцій.

Фахівцеві в даній галузі хімії є очевидним, коли такий захист необхідний, а також відомі способи введення таких захисних груп й їх наступного видалення.

Приклади захисних груп наведені в багатьох посібниках з даної тематики, наприклад, "Захисні групи в органічному синтезі" [Protective Groups in Organic Synthesis] Theodora Green (опубл.: John Wiley & Sons). Захисні групи можуть бути вилучені за допомогою будь-якого підходящого способу, описаного в літературі або відомого фахівцеві в даній галузі хімії, якщо він є підходящим для видалення даної захисної групи, ці способи вибирають таким чином, щоб видалення захисної групи супроводжувалося мінімальним пошкодження груп, які знаходяться в іншій частині молекули.

Таким чином, якщо реагуючі речовини містять, наприклад, такі групи, як аміногрупа, карбоксильна група або гідроксильна група, може бути бажаним захищати таку групу в деяких реакціях, описаних у даному винаході.

Підходящою захисною групою для аміногрупи або алкіламіногрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбоніл, або ароїльна група, наприклад, бензоїл. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп головним чином залежать від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або алкоксикарбонільна група або ароїльна група можуть бути відщеплені, наприклад, шляхом гідролізу з підходящою основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Альтернативно, ацильна група, така як трет-бутоксикарбонільна група, може бути відщеплена, наприклад, шляхом обробки підходящою кислотою, такою як соляна, сірчана або фосфорна кислота або трифтороцтова кислота, і арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, або шляхом обробки кислотою Л'юїса, наприклад, трис(трифторацетатом) бору. Підходящою альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталойльна група, яка може бути відщеплена шляхом обробки алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном, або гідразином.

Підходящою захисною групою для гідроксильної групи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетил, ароїльна група, наприклад, бензоїл, або арилметильна група, наприклад, бензил. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп головним чином будуть залежати від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або ароїльна група, може бути відщеплена, наприклад, за допомогою гідролізу з підходящою основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію, натрію або аміак. Альтернативно, арилметильна група, така як бензильна група, може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі.

Підходящою захисною групою для карбоксильної групи є, наприклад, естерифікована група, наприклад, метильна або етильна група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідролізу з основою, такою як гідроксид натрію, або, наприклад, трет-бутпльпа, група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом обробки кислотою, наприклад, органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, або, наприклад, бензильна група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі.

Також як захисна група можуть застосовуватися полімери.

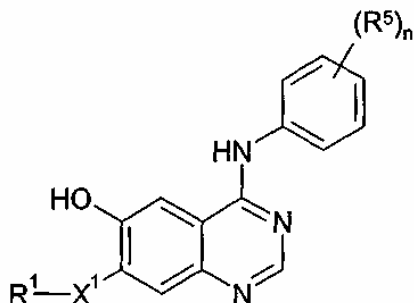
Захисні групи можуть бути відщеплені на будь-якій підходящій стадії синтезу за допомогою звичайних методик, добре відомих в галузі хімії.

Похідне хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятна сіль можуть бути отримані за допомогою будь-якого відомого способу, який є придатним для одержання споріднених хімічних сполук. Такі способи, коли застосовуються для одержання похідного хіназоліну формули I, або його фармацевтично прийнятної солі, являють собою додатковий варіант здійснення винаходу й ілюструються наступними характерними прикладами. Необхідні вихідні речовини можуть бути отримані за допомогою стандартних методик органічної хімії (див., наприклад, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). Одержання такі вихідних матеріалів описано в супровідних прикладах, які не обмежують винахід. Альтернативно, необхідні вихідні речовини одержують за допомогою методик, аналогічних до наведених, які є звичайними для середнього фахівця в даній галузі органічної хімії. Відомості про одержання необхідних вихідних матеріалів або родинних сполук (які можуть бути адаптовані для одержання необхідних вихідних матеріалів) також можна знайти в наступних патентах й опублікованих патентних заявках, зміст подібних процесів яких включено в дану заяву шляхом посилання: WO 94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO 01/66099, US 5,252,586, EP 520 722, EP 566 226, EP 602 851 й EP 635 507.

Даний винахід також забезпечує, що похідні хіназоліну формули I або їх фармацевтичні солі можуть бути отримані за допомогою способу (a) -

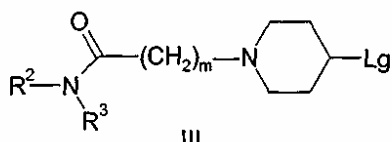
(н), описаного нижче (де змінювані групи мають вищевказані значення, якщо спеціально не вказано інакше):

Спосіб (а) Шляхом взаємодії сполуки формули II:



II

у якій R^1 , X^1 , R^5 й n має будь-яке зі значень, вказаних у даному описі вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, зі сполукою формули III:



III

у якій R^2 , R^3 й m має будь-яке зі значень, вказаних у даному описі вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена й Lg являє собою групу, яка витісняється, де взаємодію сприятливо здійснюють у присутності підходящої основи, і потім будь-яку наявну захисну групу видаляють за допомогою звичайних способів.

Підходяща група Lg , яка витісняється, являє собою, наприклад, галоген, алкансульфонілокси або арилсульфонілокси групу, наприклад хлор, бром, метансульфонілокси, 4-нітробензолсульфонілокси або толуол-4-сульфонілокси групу (підходяще метансульфонілокси, 4-нітробензолсульфонілокси або толуол-4-сульфонілокси групу).

Реакцію сприятливо здійснюють у присутності основи. Підходящою основою є, наприклад, органічна амінова основа, така як, наприклад, діізопропілетиламін, піридин, 2,6-лутидин, колідин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін, N-метилморфолін або діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, або, наприклад, карбонат або гідроксид лужного або лужноземельного металу, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, карбонат кальцію, гідроксид натрію або гідроксид калію. Альтернативно, такою основою є, наприклад, гідрид лужного металу, наприклад гідрид натрію, амід лужного металу або лужноземельного металу, наприклад, амід натрію або біс(триметилсиліл)амід натрію, або достатньо лужний галогенід лужного металу, наприклад фторид цезію або йодид натрію. Реакцію підходяще здійснюють у присутності інертного розчинника або

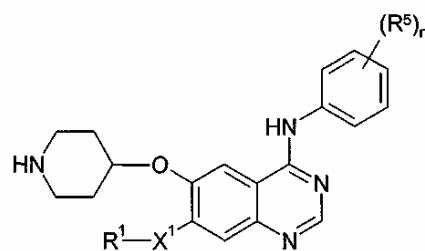
розріджувача, наприклад, спирту або складного ефіру, такого як метанол, етанол, 2-пропанол або етилацетат, галогенованого розчинника, такого як метиленхлорид, трихлорметан або тетрахлорид вуглецю, простого ефіру, такого як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, ароматичного вуглеводневого розчинника, такого як толуол, або (підходяще) полярного апротонного розчинника, такого як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он або диметилсульфоксид. Реакцію підходяще здійснюють при температурі в інтервалі, наприклад, 10 - 150°C (або точці кипіння розчинника), підходяще в інтервалі 20 - 90°C.

Переважаюча підходяща основа являє собою фторид цезію. Цю реакцію підходяще здійснюють в інертному полярному апротонному розчиннику, такому як N,N-диметилацетамід або N,N-диметилформамід. Реакцію підходяще здійснюють при температурі від 25 до 85°C.

Спосіб (б) Шляхом модифікації замісника в або введення замісника в інше похідне хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, і потім будь-яку наявну захисну групу видаляють за допомогою звичайних способів.

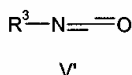
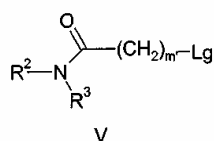
Способи перетворення замісників в інші замісники відомі з рівня техніки. Наприклад, алкілтіогрупа може бути окислена до алкілсульфінільної або алкілсульфонільної групи, ціаногрупа відновлена до аміногрупи, нітрогрупа відновлена до аміногрупи, гідрокси група алкілована до метокси групи, бромвмісна група перетворена в алкілтіогрупу, аміногрупа може бути ацетильована, утворюючи алканоліламіногрупу (наприклад, шляхом взаємодії з підходящим хлорангідридом кислоти або ангідридом кислоти) або алканоліокси група може бути гідролізована до гідрокси групи (наприклад ацетилкіліацетильна група може бути перетворена в гідроксіацетильну групу) Підходяще, одна група R^1 може бути перетворена в іншу групу R^1 як заключна стадія при одержанні сполуки формули I.

Спосіб (в) Шляхом взаємодії сполуки формули IV:



IV

у якій R^1 , X^1 , R^5 й n мають значення, вказані для формули I, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, зі сполукою формули V або V':



де R^2 й R^3 мають значення, вказані вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена й m' являє собою 0, 1, 2 або 3, за умови, що він не дорівнює 0, якщо R^2 являє собою водень, і Lg являє собою групу, яка витісняється (наприклад, галоген, такий як хлор або бром).

Реакції, описані вище, сприятливо здійснюються у присутності підходящої основи (такої як основа, описана вище для способу (а), наприклад карбонат калію, триетиламін, 4-диметиламінопіридин або ди-ізопропілетиламін) і підходяще у присутності інертного розчинника або розріджувача (наприклад, інертних розчинників і розріджувачів, описаних у способі (а), таких як N-метилпіролідін-2-он, ацетонітрил, N,N-диметилацетамід, метанол, етанол або метиленхлорид).

Якщо m' являє собою 1, 2 або 3, то взаємодію підходяще здійснюють у присутності джерела йодиду, такого як йодид натрію або йодид калію, і при температурі в інтервалі, наприклад, від 10 до 150°C (або при температурі кипіння розчинника), підходяще в інтервалі від 20 до 90°C. Наприклад, якщо m являє собою 1, то взаємодію можна здійснювати, використовуючи триетиламін як підходящу основу, йодид калію як підходяще джерело йодиду й N,N-диметилацетамід як підходящий розчинник або розріджувач при температурі близько 80°C.

Якщо m являє собою 0, то джерела йодиду не потрібно й звичайно температура взаємодії становить від 0°C до кімнатної температури.

Взаємодія сполуки формули IV зі сполукою формули V придатна для одержання сполук, у яких R^2 являє собою водень й m являє собою 0.

Спосіб (г) Шляхом видалення захисної групи з похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі.

Підходящі способи видалення захисних груп добре відомі й розглядалися в даному винаході. Наприклад, для одержання тих сполук формули I, у якій R^1 містить первинну або вторинну аміногрупу, розщеплення відповідної сполуки формули I, у якій R^1 містить первинну або вторинну аміногрупу.

Підходящими захисними групами для аміногруп є, наприклад, будь-які захисні групи, описані вище для аміногруп. Підходящі способи відщеплення таких амінозахисних груп також описані вище. Зокрема, підходящою захисною групою є нижча алкоксикарбонільна група, така як трет-бутоксикарбонільна група, яка може бути відщеплена у звичайних умовах реакції, таких як каталізований кислотою гідроліз, наприклад у присутності трифтороцтової кислоти.

Спосіб (д) Шляхом взаємодії сполуки формули II, як визначено, вище зі сполукою формули III, як визначено вище, за винятком того, що Lg являє собою OH, в умовах Міцунобу, і потім будь-яку

наявну захисну групу видаляють за допомогою звичайних способів.

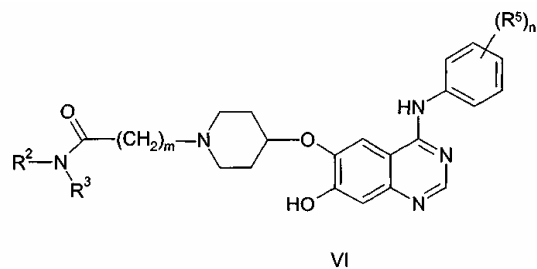
Підходящими умовами Міцунобу є, наприклад, реакція в присутності підходящої третинної фосфіну й ди-алкілазодикарбоксилату в органічному розчиннику, такому як ТГФ, або підходяще дихлорметану й при температурі в інтервалі 0°C - 60°C, але підходяще при температурі навколишнього середовища. Підходящим третинним фосфіном є, наприклад три-н-бутилфосфін або підходяще трифенілфосфін. Підходящим ди-

алкілазодикарбоксилатом є, наприклад, діетилазодикарбоксилат (DEAD) або підходяще ди-трет-бутил азодикарбоксилат. Більш докладно реакція Міцунобу описана в Tet. Letts., 31, 699, (1990); [The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, том 42, 335-656 й Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, том 28, 127-164].

Спосіб (е) Для одержання тих сполук формули I, у якій R^1-X^1 являє собою гідрокси групу, шляхом розщеплення похідного хіназоліну формули I, у якій R^1-X^1 являє собою C_1-C_6 -алкокси групу.

Реакцію розщеплення підходяще можна здійснювати за допомогою будь-якої з методик, відомих для такого перетворення. Реакцію розщеплення сполуки формули I, у якій R^1 являє собою C_1-C_6 -алкокси групу, можна здійснювати, наприклад, шляхом взаємодії похідного хіназоліну із C_1-C_6 -алкіл сульфідом лужного металу, таким як етантілат натрію, або, наприклад, шляхом взаємодії з діарилфосфідом лужного металу, таким як дифенілфосфід літію. Альтернативно, реакцію розщеплення підходяще можна здійснювати, наприклад, шляхом взаємодії похідного хіназоліну із тригалогенідом бору або алюмінію, таким як трибромід бору, або шляхом взаємодії з органічною або неорганічною кислотою, наприклад, трифтороцтовою кислотою. Такі реакції підходяще здійснювати в присутності підходящого інертного розчинника або розріджувача, як визначено вище. Переважною реакцією розщеплення є взаємодія похідного хіназоліну формули I з гідрохлоридом піридину. Реакцію розщеплення підходяще здійснюють при температурі в інтервалі, наприклад, від 10 до 150°C, наприклад від 25 до 80°C.

Спосіб (ж) Для одержання тих сполук формули I, у якій X^1 являє собою O й R^1 не представляє собою водень, шляхом взаємодії сполуки формули VI:



у якій R^2 , R^3 , R^5 , m й n мають будь-яке зі значень, вказаних у даному описі вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, зі сполукою формули R^1-Lg , де R^1 має будь-яке зі значень, вказаних вище, крім

водню, і за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена й Lg являє собою групу, яка витісняється, де взаємодію сприятливо здійснюють у присутності підходящої основи;

і потім будь-яку наявну захисну групу видаляють за допомогою звичайних способів.

Підходящі групи Lg, які витісняються, мають значення, вказані вище для способу (а), наприклад хлор або бром. Взаємодію підходяще здійснюють у присутності підходящої основи. Підходящими розчинниками, розріджувачами й основами є, наприклад, ті, які описані вище для способу (а). Альтернативно, якщо Lg являє собою гідрокси групу, то взаємодію можна здійснювати в умовах Міцунобу, як описано вище для способу (д).

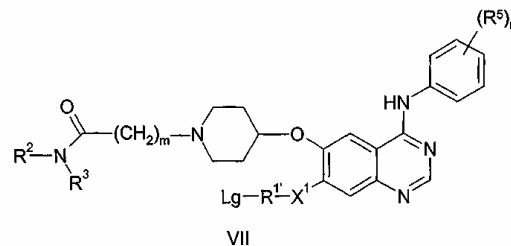
Спосіб (з) Для одержання тих сполук формули I, у якій R¹ містить C₁-C₆-алкокси або заміщену C₁-C₆-алкокси групу або C₁-C₆-алкіламіно або заміщену C₁-C₆-алкіламіно групу, алкілювання, підходяще у присутності прийнятої основи, як визначено вище для способу (а), похідного хіназоліну формули I, у якій R¹ містить гідрокси групу або первинну або вторинну аміногрупу, якщо це є прийнятним.

Підходящий алкілювальний засіб являє собою, наприклад, будь-який засіб, відоме в даній галузі, для алкілювання гідроксильної групи в алкоксигрупу або заміщену алкоксигрупу, або для алкілювання аміногрупи в алкіламіногрупу або заміщену алкіламіногрупу, наприклад, алкіл- або заміщений алкілгалогенід, наприклад C₁-C₆-алкіл хлорид, бромід або йодид або заміщений C₁-C₆-алкіл хлорид, бромід або йодид, підходяще у присутності підходящої основи, як вказано вище, у підходящому інертному розчиннику або розріджувачі, як вказано вище, і при температурі в інтервалі, наприклад, 10 - 140°C, підходяще при температурі навколишнього середовища або приблизно при температурі навколишнього середовища. Аналогічна методика може застосовуватися для введення необов'язково заміщених C₂-C₆-алканоліокси, C₂-C₆-алканоліламіно й C₁-C₆-алкансульфоніламіно груп в R¹.

Підходяще для одержання тих сполук формули I, у якій R¹ містить C₁-C₆-алкіламіно або заміщену C₁-C₆-алкіламіно групу, реакція відновного амінування може здійснюватися за допомогою формальдегіду або C₂-C₆-алканолальдегіду (наприклад, ацетальдегіду або пропіональдегіду). Наприклад, для одержання тих сполук формули I, у якій R¹ містить N-метильну групу, відповідну сполуку, яка містить N-H групу, можна піддавати взаємодії з формальдегідом у присутності підходящого відновника. Підходящої відновником є, наприклад, гідридний відновник, наприклад, мурашина кислота, алюмінійгідрид лужного металу, такий як літійалюмінійгідрид, або, підходяще, борогідрид лужного металу, такий як борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, триетилборогідрид натрію, триметоксидборогідрид натрію й триацетоксидборогідрид натрію. Реакцію, як правило, здійснюють у підходящому інертному розчиннику або розріджувачі, наприклад тетрагідрофурані й діетиловому ефірі для більш сильних відновників, таких

як літійалюмінійгідрид, і, наприклад, метиленхлорид, або в протонному розчиннику, такому як метанол й етанол для менш сильних відновників, таких як триацетоксидборогідрид натрію й ціаноборогідрид натрію. Якщо відновником є мурашина кислота, то реакцію підходяще здійснюють за допомогою водного розчину мурашиної кислоти. Реакцію здійснюють при температурі в інтервалі, наприклад, 10 - 100°C, такий як 70 - 90°C або, підходяще, при температурі навколишнього середовища або приблизно при температурі навколишнього середовища. Підходяще, якщо відновником є мурашина кислота, то захисні групи, такі як трет-бутоксикарбоніл на групі NH для алкілювання (наприклад, яка знаходиться внаслідок синтезу вихідної речовини) можуть бути відщеплені in-situ при реакції.

Спосіб (і) Для одержання тих сполук формули I, у якій R¹ заміщений групою T, де T вибрана із C₁-C₆-алкіламіно, ди-[C₁-C₆-алкіл]аміно, C₂-C₆-алканоліламіно, C₁-C₆-алкілію, C₁-C₆-алкілсульфінілу й C₁-C₆-алкілсульфонілу, взаємодію сполуки формули VII:

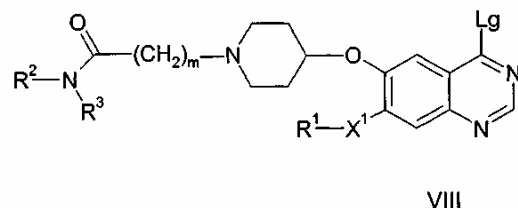


у якій R², R³, R⁵, X¹, n й m має будь-яке зі значень, вказаних у даному описі вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, R¹ являє собою групу R¹, як визначено у винаході, за винятком того, що будь-яка група T замінена Lg, і Lg являє собою групу, яка витісняється (наприклад, хлор або бром, або мезилат) зі сполукою формули TH, де T має значення, вказані вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена;

і потім будь-яку наявну захисну групу видаляють за допомогою звичайних способів.

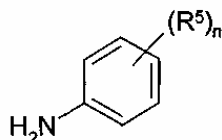
Взаємодію сприятливо здійснюють у присутності підходящої основи. Реакцію сприятливо можна здійснювати в підходящому інертному розчиннику або розріджувачі. Підходящими основами, розчинниками й розріджувачами є, наприклад, ті, які описані для способу (а). Взаємодію підходяще проводити при температурі, наприклад, від 10 до 150°C, наприклад, від 30 до 60°C.

Спосіб (к) Шляхом взаємодії сполуки формули VIII:



у якій R¹, R², R³, X¹, i m має будь-яке зі значень, вказаних у даному описі вище, за винятком

того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена й Lg являє собою групу, яка витісняється, як визначено вище, з аніліном формули IX:



IX

у якій R^5 й n має будь-яке зі значень, вказаних у даному описі вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, і де взаємодію сприятливо здійснюють у присутності підходящої кислоти,

і потім будь-яку наявну захисну групу видаляють за допомогою звичайних способів.

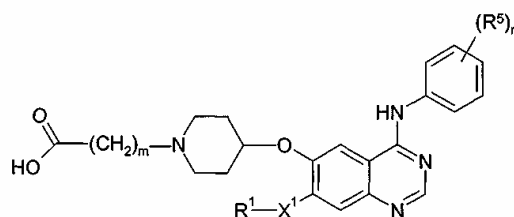
Підходящі групи, які витісняють, представлені Lg, мають значення, вказані вище, зокрема галоген, такий як хлор.

Реакцію підходяще здійснюють у присутності підходящого інертного розчинника або розріджувача, наприклад, спирту або складного ефіру, такого як метанол, етанол, ізопропанол або етилацетат, галогенованого розчинника, такого як метиленхлорид, хлороформ або чотирьохлористий вуглець, простого ефіру, такого як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, ароматичного розчинника, такого як толуол, або полярного апротонного розчинника, такого як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он, ацетонітрил або диметилсульфоксид. Взаємодію підходяще здійснюють при температурі в інтервалі, наприклад, від 10 до 250°C, сприятливо в інтервалі від 40 до 120°C або де розчинник або розріджувач використовують при температурі флегми. Підходяще, сполуку формули VIII піддають реакції зі сполукою формули IX у присутності протонного розчинника, такого як ізопропанол, сприятливо в присутності кислоти, наприклад, каталітичної кількості кислоти, в умовах, описаних вище. Підходящими кислотами є хлористоводневий газ у діетиловому ефірі або діоксані, і соляна кислота, наприклад 4M розчин хлористого водню діоксані. Альтернативно, цю реакцію підходяще можна здійснювати в апротонному розчиннику, такому як діоксан, або полярному апротонному розчиннику, такому як N,N-диметилацетамід або ацетонітрил, у присутності кислоти, наприклад хлористоводневого газу в діетиловому ефірі або діоксані, або соляної кислоти.

Сполуку формули VIII, у якій Lg являє собою галоген, можна піддавати реакції зі сполукою формули IX при відсутності кислоти. У цій реакції витіснення галогенової групи Lg, яка вилучається, утворюється кислота HLg in-situ і реакція автокаталізується. Підходяще взаємодію здійснюють у прийнятному інертному органічному розчиннику, наприклад ізопропанолі, діоксані або N,N-диметилацетаміді. Підходящі умови для цієї реакції є такими, як описано вище.

Альтернативно, сполуку формули VIII можна піддавати взаємодії зі сполукою формули IX у присутності підходящої основи. Підходящими основами для цієї реакції є такі, як вказано вище для способу (а). Наприклад, підходящими основами є амід лужноземельних металом, такі як біс(триметилсиліл)амід натрію. Цю реакцію сприятливо здійснювати в інертному розчиннику або розріджувачі, наприклад, тих, які вказані вище для цього способу (к);

Спосіб (л) Для одержання тих сполук формули I, у якій m являє собою 1, 2 або 3, сполучення сполуки формули X:

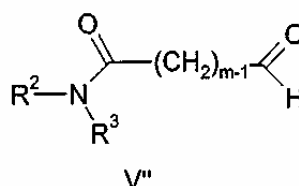


X

у якій m являє собою 1, 2 або 3 й R^1 , X^1 , R^5 й n мають значення, вказані вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, з первинним або вторинним аміном формули R^2NHR^3 , де R^2 й R^3 мають значення, вказані вище; і потім будь-яку наявну захисну групу видаляють за допомогою звичайних способів.

Реакцію сполучення підходяще здійснюють у присутності підходящої зв'язувальної речовини, такої як карбодіїмід (наприклад 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіїмід), або підходящої пептидної зв'язувальної речовини, наприклад, гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU). Взаємодія також можна здійснювати в присутності 1-гідроксибензотриазолу в комбінації з підходящою зв'язувальною речовиною, такою як карбодіїмід. Реакцію сполучення підходяще здійснюють в інертному розчиннику, такому як, наприклад, галогенований розчинник, такий як метиленхлорид, або полярному апротонному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідінон. Підходяще реакцію сполучення здійснюють у присутності підходящої основи, такої як органічний амін, наприклад ди-ізопропілетиламін або 4-диметиламінопіридин. Реакцію сполучення підходяще здійснюють при температурі від -25°C до 150°C, підходяще при температурі навколишнього середовища.

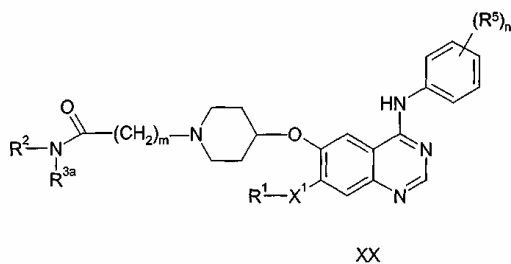
Спосіб (м) Шляхом взаємодії сполуки формули IV, як визначено вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, зі сполукою формули V":



V''

використовуючи методику відновного амінування. Підходящі умови реакції очевидні для фахівця в даній галузі та/або відомі з літератури.

Спосіб (н) Для сполук формули I, у якій R^3 являє собою C_2 - C_6 -алкіл, заміщений біля атома вуглецю аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, ди- C_1 - C_6 -алкіламіно, або насичене 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить NR^8 , де R^8 має значення, вказані для формули I, шляхом взаємодії сполуки формули XX:



у якій R^{3a} являє собою Lg - C_2 - C_6 -алкіл, де Lg являє собою групу, яка витісняється, як визначено вище, і де R^1 , R^2 , X^1 , R^5 , m й n мають будь-яке зі значень, вказаних у даному описі вище, за винятком того, що будь-яка функціональна група, при необхідності, захищена, з аміаком або з підходящим первинним або вторинним аміном, таким як піролідин, і потім будь-яку наявну захисну групу видаляють за допомогою звичайних способів.

Реакцію способу (н) сприятливо здійснюють у присутності інертного розчинника або розріджувача (наприклад, інертних розчинників і розріджувачів, описаних у способах (а) і (в), таких як ацетонітрил, N,N -диметилацетамід, метанол, етанол або метиленхлорид). Взаємодію підходяще здійснюють у присутності джерела йодиду, такого як йодид натрію або йодид калію й при температурі в інтервалі, наприклад, від 10 до 150°C (або при температурі кипіння розчинника), підходяще в інтервалі від 20 до 90°C.

Також слід врахувати, що певні різні кільцеві замісники в сполуках згідно із даним винаходом можуть бути введені за допомогою стандартних реакцій ароматичного заміщення або отримані шляхом модифікації звичайних функціональних груп як перед, так і безпосередньо після способів, описаних вище, і по суті включені в спосіб згідно із даним винаходом. Такі реакції й модифікації включають, наприклад, введення замісника за допомогою реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілювання замісників й окислення замісників. Реагенти й умови реакції для таких методик добре відомі в галузі хімії. Конкретними прикладами реакцій ароматичного заміщення є введення нітрогрупи за допомогою концентрованої азотної кислоти, введення ацильної групи за допомогою, наприклад, ацилгалогеніду й кислоти Л'юїса (такої як трихлорид алюмінію) в умовах Фріделя Крафта; введення алкільної групи за допомогою алкілгалогеніду й кислоти Л'юїса (такої як трихлорид алюмінію) в умовах Фріделя Крафта; і введення галогенової групи.

Фахівець у даній галузі техніки може врахувати, що для одержання сполук за винаходом за

допомогою альтернативних, і в деяких випадках, більш підходящих способів, конкретні стадії способів, описаних вище, можна здійснювати по-різному, і/або окремі реакції можна здійснювати на різній стадії загального шляху синтезу (тобто хімічні перетворення можуть здійснюватися на основі різних проміжних продуктів, які відрізняються від описаних раніше в конкретній реакції).

Якщо потрібна фармацевтично прийнятна сіль похідного хіназоліну формули I, наприклад, кислото-адитивна сіль, то вона може бути отримана, наприклад, шляхом взаємодії вказаного похідного хіназоліну з підходящою кислотою за допомогою звичайної методики. Для полегшення виділення сполуки при одержанні сполука може бути отримана у вигляді солі, яка не є фармацевтично прийнятною сіллю. Отримана сіль потім може бути модифікована за допомогою звичайних методик, з одержанням фармацевтично прийнятної солі сполуки. Такими методиками є, наприклад, іонообмінні методики або повторне осадження сполуки в присутності фармацевтично прийнятного протиіону. Наприклад, при повторному осадженні в присутності підходящої кислоти, такої як HCl , одержують гідрохлоридну кислото-адитивну сіль.

У вищеведеному розділі вираз "інертний розчинник" стосується розчинника, який не реагує із вихідними речовинами, реагентами, проміжними продуктами або продуктами таким чином, що він несприятливо не впливає на вихід необхідного продукту.

Одержання вихідних речовин

Сполуки формули II є комерційно доступними або можуть бути отримані за допомогою звичайних методик або способів, які аналогічні до описаних у рівні техніки. Зокрема, у тих патентах і заявках, які перераховані вище, такі як WO 96/15118, WO 01/66099 й EP 566 226. Наприклад, сполуки формули II можуть бути отримані відповідно до схеми реакцій 1:

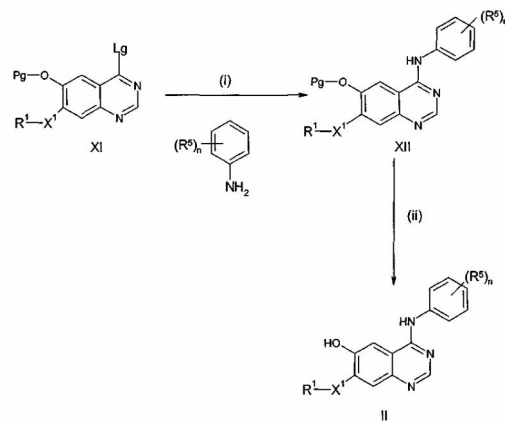


Схема реакції 1

де R^1 , X^1 , R^5 , Lg й n мають значення, вказані вище й Pg являє собою гідрокси захисну групу.

(i) Реакцію підходяще здійснюють в інертному протонному розчиннику (такому як спирт, наприклад ізо-пропанол), апротонному розчиннику (такому як діоксан) або полярному апротонному розчиннику (такому як N,N -диметилацетамід) у присутності кислоти, наприклад хлористоводнево-

го газу в діетиловому ефірі або діоксані, або соляної кислоти, в умовах, аналогічних до описаних вище в способі (к).

Альтернативно, реакцію можна здійснювати в одному з перерахованих вище інертних розчинників підходяще у присутності основи, наприклад карбонату калію. Вищенаведені реакції підходяще здійснюють при температурі в інтервалі, наприклад, від 0 до 150°C, підходяще при температурі флегми розчинника реакції або приблизно при температурі флегми розчинника реакції.

(ii) Відщеплення Pg можна здійснювати в стандартних умовах для таких реакцій. Наприклад, якщо Pg являє собою алканойльну групу, таку як ацетил, то він може бути відщеплений при нагріванні в присутності метального розчину аміаку.

Сполуки формули XI відомі або можуть бути отримані за допомогою відомих способів, які використовуються для одержання аналогічних сполук. Якщо вони не є комерційно доступними, то сполуки формули XI можуть бути отримані за допомогою методик, які вибрані зі стандартних хімічних методик, методик, які аналогічні синтезу відомих, структурно-подібних сполук, або методик, які аналогічні до способів, описаних у прикладах. Наприклад, стандартними хімічними методиками є ті, які описані в Houben Weyl. Наприклад, сполука формули XI, у якій R¹-X¹ являє собою метокси, Lg являє собою хлор й Pg являє собою ацетил, може бути отримана за допомогою способу, наведеного на схемі реакцій 2:

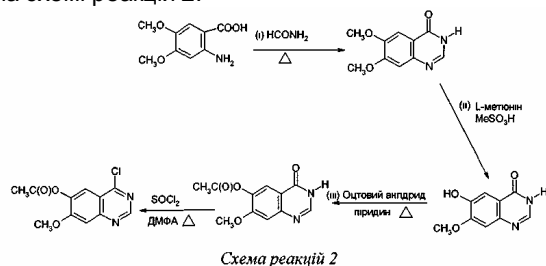
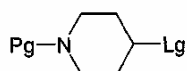


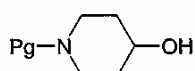
Схема реакцій 2 може бути узагальнена фахівцем у даній галузі для використання сполук у межах даного винаходу, які конкретно не описані (наприклад, для введення замісника, який не представляє собою метокси, в 7-е положенні в хіназоліновому кільці).

Сполуки формули III є комерційно доступними або можуть бути отримані за допомогою стандартних методик, наприклад, як описано в US 5,252,586 й WO 94/27965.

Сполуки формули IV можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки формули II зі сполукою XVa або XVb:



XVa



XVb

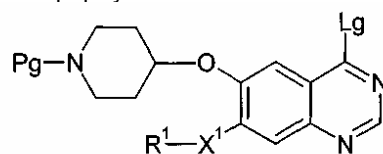
де Lg являє собою групу, яка витісняється, як визначено вище, і Pg являє собою підходящу захисну групу. Наприклад, Lg може являти собою алкансульфонілокси групу, таку як метансульфо-

нілокси, і Pg може являти собою трет-бутилкарбоксилат.

Взаємодію сполуки формули II зі сполукою формули XVa можна здійснювати в умовах, аналогічних до описаних вище в способі (а), з наступним видаленням захисної групи в стандартних умовах. Наприклад, взаємодію можна здійснювати, використовуючи карбонат калію як підходящу основу, N-метилпіролідін-2-он як підходящий розріджувач і при температурі близько 105°C.

Взаємодію сполуки формули II зі сполукою формули XVb можна здійснювати в умовах Міцунобу, як описано вище в способі (д), з наступним видаленням захисної групи в стандартних умовах.

Сполуки формули IV також можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки формули IX зі сполукою формули XVc:



XVc

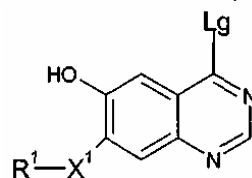
у якій Lg, X¹ й R¹ мають значення, вказані вище, і Pg являє собою підходящу захисну групу.

Взаємодію сполуки формули IX зі сполукою формули XVc можна здійснювати в умовах, аналогічних до описаних вище в способі (к), з наступним видаленням захисної групи в стандартних умовах.

Сполуки формули VI також можуть бути отримані за допомогою вищеописаного способу (а) або способу (д), використовуючи як вихідну речовину сполука, отримана, наприклад, за допомогою схеми реакцій 1.

Сполуки формули VII можуть бути отримані, наприклад, за допомогою способу (а) або способу (г) або способу (д), у яких групу, представлену R¹, що підходяще образом функціоналізують з підходящою групою Lg, яку витісняють, такою як хлор або бром.

Сполуки формули VIII також можуть бути отримані за допомогою звичайних способів, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, гідрокси захисну групу, Pg, у сполуці формули XI, як описано вище на схемі реакцій 1, видаляють, одержуючи сполуку



XIII

формули XIII.

Захисна група Pg може бути вилучена зі сполуки формули XI за допомогою звичайних методик.

Потім сполуку формули XIII можна піддавати реакції сполучення зі сполукою формули III, як визначено вище, використовуючи умови, аналогічні до описаних у способі (а) або способі (д).

Сполуки формули XX можуть бути отримані, наприклад, за допомогою вищепри описаного способу (а), способу (в) або способу (л).

Сполуки формули V, V' й IX є комерційно доступними або також можуть бути отримані за допомогою стандартних методик. Сполуки формули V'' також можуть бути отримані за допомогою стандартних методик, наприклад, як описано в *Synthesis*, 1993,12,1233 й *Tetrahedron*, 1992, 48, 5557.

Сполуки формули X, у якій *m* являє собою 1, 2 або 3, можуть бути отримані, наприклад, зі сполуки формули IV шляхом алкілювання з $R^1O_2C(CH_2)_m-Lg$, де *Lg* й R^1 мають значення, вказані вище, у присутності основи й використовуючи умови, аналогічні до описаних вище в способі (в), з наступним перетворенням складного ефіру в карбонову кислоту (наприклад, шляхом омилення або зняття захисту з кислотної групи).

Альтернативно, сполуки формули X, у якій *m* являє собою 1, 2 або 3, можуть бути отримані зі сполуки формули IV шляхом реакції Міцунобу з $R^1O_2C(CH_2)_m-OH$, використовуючи умови, аналогічні до описаних вище в способі (д), з наступним перетворенням складного ефіру в карбонову кислоту (наприклад, шляхом омилення або зняття захисту з кислотної групи).

Певні нові проміжні продукти, які використовуються у вищепри описаних способах, забезпечують подальший варіант здійснення даного винаходу спільно зі способом їх одержання.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполуки формул VI, VII, VIII, X й XX або їх солі, (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі), як визначено вище. Прикладами таких сполук є 6-[(1-(N-(2-хлоретил)карбамоїл)піперидин-4-іл)окси]-4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназолін, [4-({4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназолін-6-іл}окси)піперидин-1-іл] оцтова кислота й [4-({4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метоксихіназолін-6-іл}окси)піперидин-1-іл] оцтова кислота.

Біологічні дослідження

Інгібуючу дію сполук оцінювали за допомогою неклітинних досліджень, проведених на білкових тирозинкіназах, а також досліджень клітинної проліферації, потім їх активність оцінювали в умовах *in vivo* на моделях ксенотрансплантатів.

а) Дослідження фосфорилування білків тирозинкіназами

У цьому дослідженні визначали здатність тестованої сполуки інгібувати фосфорилування тирозину в поліпептидному субстраті за допомогою ферменту EGFR або erbB2 тирозинкінази.

Рекомбінантні внутрішньоклітинні фрагменти EGFR, erbB2 й erbB4 (реєстраційні номери X00588, X03363 й L07868 відповідно) клонували й експресували в системі бакуловірус/Sf21. Із цих клітин одержували лізати за допомогою обробки льодяним лізуючим буфером (20mM N-2-гідроксипіперидин-N'-2-етансульфонової кислоти (HEPES) pH 7,5, 150mM NaCl, 10% гліцерин, 1% тритон X-100, 1,5mM MgCl₂, 1mM етиленгліколь-біс(β-аміноетиловий ефір) N',N',N',N'-тетраоцтової кислоти (EGTA), а також інгібіторами

протеази, і потім відокремлювали шляхом центрифугування.

Конститутивну кіназну активність рекомбінантного білка оцінювали за його здатністю фосфорилувати синтетичний пептид (який являє собою довільний співполімер глутамінової кислоти, аланіну й тирозину в співвідношенні 6:3:1). Зокрема, Maxisorb™ 96-лункові імуопланшети покривали синтетичним пептидом (0,2мкг пептиду в 100мкл фосфатно-сольового буферного розчину (PBS) і інкубували при 4°C всю ніч). Планшети промивали в PBS-T (фосфатно-сольовий буферний розчин з 0,5% Твін 20), потім в 50mM HEPES pH 7,4 при кімнатній температурі для видалення надлишку незв'язаного синтетичного пептиду. Активність EGFR, ERBB2 або ERB4 тирозинкінази вимірювали при інкубації планшет, покритий пептидом, протягом 20 хвилин при 22°C в 100mM HEPES pH 7,4, з аденозинтрифосфатом (АТФ) при К_м концентрації для відповідного ферменту, 10mM MnCl₂, 0,1mM Na₃VO₄, 0,2mM DL-дитіотретоїлом (DTT), 0,1% тритоном X-100 з тестованою сполукою в ДМСО (кінцева концентрація 2,5%). Реакції зупиняли видаленням рідких досліджуваних компонентів з наступним промиванням планшет PBS-T.

Імобілізований фосфо-пептидний продукт реакції визначали імунологічними методами. Спочатку планшети інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі з первинними антифосфотирозинними антитілами, які вироблялися в організмі мишей (4G10 від Upstate Biotechnology). Потім ретельно промиті планшети обробляли пероксидазою хрому (HRP), кон'югованою із вторинними антимишиними антитілами овець (NXA931 від Amersham) протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Після додаткового промивання колориметрично визначали HRP активність у кожній лунці планшета, використовуючи кристалічну діамонієву сіль 22'-азино-ди-[3-етибензтіазолін сульфонату (6)] (ABTS™ від Roche) як субстрат.

Визначення кількості забарвлення й у такий спосіб активності ферменту здійснювали шляхом визначення оптичної густини при 405 нм на спектрофотометрі для аналізу мікропланшету Molecular Devices ThermoMax. Інгібування кінази даною сполукою виражали у вигляді значення IC₅₀. Його визначали шляхом розрахунку концентрації сполуки, необхідної для 50% інгібування фосфорилування в цьому дослідженні. Рівень фосфорилування розраховували на основі позитивних (розчинник плюс АТФ) і негативних (розчинник мінус АТФ) контрольних значень.

б) Дослідження проліферації KB клітин, яка опосередковується EGFR

За допомогою цього дослідження визначали здатність тестованої сполуки інгібувати проліферацію KB клітин (назо-фарингеальної карциноми людини, отриманих з Американської колекції типових культур (ATCC)).

KB клітини (назо-фарингеальної карциноми людини, отриманих з ATCC) культивували в живильному середовищі Ігла, модифікованому Дульбекко (DMEM), що містить 10% фетальну телячу сироватку, 2mM глутаміну й заміні амінокислоти при

37°C в 7,5% атмосфері CO₂ у термостаті при доступі повітря. Клітини збирали з колб, що містять маточну культуру, за допомогою трипси-ну/етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА). Щільність клітин визначали за допомогою гемоцитометра й життєздатність підраховували за допомогою розчину трипанового синього, перед висіванням при щільності $1,25 \times 10^3$ клітин на лунку в 96-лунковий планшет в DMEM, що містить 2,5% сироватки, пропущеної через деревне вугілля, 1мМ глютаміну й замінені амінокислоти при 37°C в атмосфері 7,5% CO₂ і залишали відстоюватися протягом 4 годин.

Після адгезії до планшету клітини обробляли EGF (кінцева концентрація 1нг/мл) або не обробляли EGF і сполукою в діапазоні концентрації в диметилсульфоксиді (ДМСО) (0,1% кінцева концентрація) або без сполуки, потім інкубували протягом 4 днів. Після періоду інкубування визначали кількість клітин шляхом додавання 50мкл броміду 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію (MTT) (маточний розчин 5мг/мл) протягом 2 годин. Потім розчин MTT видаляли, із планшету обережно відводили рідину для висушування й клітини розчиняли при додаванні 100мкл ДМСО.

Оптичну густина солубілізованих клітин вимірювали при 540нм, використовуючи зчитувальний пристрій для мікропланшет Molecular Devices ThermoMax. Інгібування проліферації виражали у вигляді значення IC₅₀. Його визначали шляхом розрахунку концентрації сполуки, необхідної для 50% інгібування проліферації. Рівень проліферації розраховували на основі позитивних (розчинник плюс EGF) і негативних (розчинник мінус EGF) контрольних значень. в) Дослідження ксенотрансплантантів в умовах in vivo

(i) LOVO

У цьому дослідженні оцінювали здатність тестованої сполуки інгібувати ріст пухлини LoVo (колоректальна аденокарцинома, отримана з ATCC) у самок безтимусних мишей Swiss (Alderley Park, генотип пі/пі).

Самок безтимусних мишей Swiss (генотип пі/пі) розводили й утримували в Alderley Park у камерах з негативним тиском (PFI Systems Ltd.). Мишей утримували в клітинах з 12 годинними періодами день/ніч і забезпечували водою й стерильною їжею ad libitum. Всі процедури здійснювали на мишах старше 8 тижнів. Ксенотрансплантовані пухлинні клітини LoVo (колоректальна аденокарцинома, отримана з ATCC) вводили в задню бокову частину тулуба миші-донора шляхом підшкірної ін'єкції 1×10^7 свіжих культивованих клітин в 100мкл живильного середовища без сироватки кожній тварині. На 5-й день після імплантації мишей розділяли на групи по 7 тварин, і потім їм 1 раз на день вводили сполуку за винаходом або контрольний розчинник у дозі 0,1мл/10г ваги тіла. Об'єм пухлини вимірювали двічі на тиждень за допомогою двостороннього вимірювального циркуля Vernier, використовуючи формулу

$$(\text{довжина} \times \text{ширина}) \times \sqrt{\frac{\text{довжина} \times \text{ширина}}{\pi/6}},$$

де довжина являє собою найбільший діаметр пухлини, і відповідно, ширина - це перпендикулярний до нього діаметр. Інгібування росту від початку дослідження визначали шляхом порівняння зміни об'єму пухлини в контрольній групі й у групах, підданих лікуванню, і статистичну обробку отриманих результатів у двох групах проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

(ii) Дослідження ксенотрансплантантів BT-474 в умовах in vivo

У цьому дослідженні оцінювали здатність тестованої сполуки інгібувати ріст кленотрансплантованих пухлинних клітин BT-474 [рак молочної залози людини, отримана від д-ра Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vail D'Hebron 119-129, Барселона 08035, Іспанія] у самок безтимусних мишей Swiss (Alderley Park, генотип пі/пі) (Baselga, J. i in. (1998) Cancer Research, 58, 2825-2831].

Самок безтимусних мишей Swiss (генотип пі/пі) розводили й утримували в Alderley Park у камерах з негативним тиском (PFI Systems Ltd.). Мишей утримували в клітинах з 12 годинними періодами день/ніч і забезпечували водою й стерильною їжею ad libitum. Всі процедури здійснювали на мишах старше 8 тижнів. Ксенотрансплантовані пухлинні клітини BT-474 вводили в задню бокову частину тулуба миші-донора шляхом підшкірної ін'єкції 1×10^7 свіжих культивованих клітин в 100мкл живильного середовища без сироватки з 50% Matrigel кожній тварині. На 14-й день після імплантації мишей розділяли на групи по 10 тварин, і потім їм 1 раз на день вводили сполуку за винаходом або контрольний розчинник у дозі 0,1мл/кг ваги тіла. Об'єм пухлини вимірювали двічі на тиждень за допомогою двостороннього вимірювального циркуля Vernier, використовуючи формулу

$$(\text{довжина} \times \text{ширина}) \times \sqrt{\frac{\text{довжина} \times \text{ширина}}{\pi/6}},$$

де довжина являє собою найбільший діаметр пухлини, і відповідно, ширина - це перпендикулярний до нього діаметр. Інгібування росту від початку лікування визначали шляхом порівняння зміни об'єму пухлини в контрольній групі й у групах, підданих лікуванню, і статистичну обробку отриманих результатів у двох групах проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

г) Дослідження інгібування калієвого каналу, який кодується hERG

У цьому дослідженні визначали здатність тестованої сполуки інгібувати залишковий струм, який проходить через калієвий канал, що кодується «ether-a-go-go»-3B'f3amiM геном людини (hERG).

Клітини нирки ембріона людини (HEK), які експресують hERG-кодований канал, вирощували в мінімально необхідному живильному середовищі Ігла (EMEM; номер каталогу Sigma-Aldrich M2279), доповненому 10% фетальною телячою сироваткою (Labtech International; номер продукту 4-101-500), з 10% M1 доповненням без сироватки (Egg Technologies; номер продукту 70916) і 0,4 мг/мл Geneticin G418 (Sigma-Aldrich; номер каталогу G7034). За один або два дні перед кожним експе-

риментом клітини ізолювали з колб із культивованою тканиною за допомогою акутази (Accutase) (TCS Biologicals), використовуючи стандартні способи культивування тканини. Потім їх поміщали на скляні покривні стекла й залишали в лунках 12-лункового планшета й покривали 2 мл ростовим живильним середовищем.

Для кожної реєстрованої клітини, скляне покривне скло, що містить клітини, поміщали на дно камери Perspex, яка містить розчин для інкубації (див. нижче) при кімнатній температурі (-20°C). Цю камеру фіксували на предметному столику інвертованого фазово-контрастного мікроскопа. Безпосередньо після приміщення покривного скла в камеру, розчин для інкубації перфузували в камеру з резервуара, що подає самопливом, протягом 2 хвилин при швидкості ~ 2мл/хв. Після цього перфузію зупиняли.

Невелику піпетку, зроблену з борсилікатної скляної трубки, (GC120F, Harvard Apparatus), використовуючи P-97 мікропіпеточний виштовхувач (Sutter Instrument Co.), наповнювали розчином для піпетки (див. далі). Піпетку приєднували до головного блоку «patch-clamp» підсилювача (Axopatch 200B, Axon Instruments) за допомогою проведення зі срібла/хлориду срібла. Заземлювач головного блоку з'єднували із заземлюючим електродом. Він складався дроти зі срібла/хлориду срібла, зануреного в 3% агар, приготовлений з 0,85% хлориду натрію.

Клітини записували в конфігурації «ціла клітина» «patch clamp» методу. Після "пробою", який здійснювали при вихідному потенціалі -80 мВ (установлюється підсилювачем), і відповідному коректуванню додаткового опору і ємнісного опору контролів, електрофізіологічне забезпечення (Clampex, Axon Instruments) застосовували для встановлення вихідного потенціалу (-80 мВ) і подачі протоколу напруги. Цей протокол застосовували кожні 15 секунд і він складався з 1 с стадії до +40 мВ із наступною 1 с стадією до -50 мВ.

Для відповідного струму на кожний протокол напруги, який накладається, відфільтровували низькі частоти за допомогою підсилювача при 1кГц. Потім оперативно одержували відфільтрований сигнал шляхом перетворення цього аналогового сигналу від підсилювача в цифровий у цифровому перетворювачі. Потім сигнал, перетворений у цифрову форму, записували за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Clampex (Axon Instruments). Протягом вихідного потенціалу й на стадії до + 40 мВ робили вибірку струму при 1кГц. Потім частоту вибірки встановлювали до 5кГц для залишку протоколу напруги.

Склад, pH й осмольність розчину для інкубації й розчину для піпетки зведені в таблицю, представлену нижче.

Сіль	Розчин для піпетки (мМ)	Розчин для інкубації (мМ)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1,8
HEPES	10	10
глюкоза	-	10
Na ₂ АТФ	5	-
EGTA	5	-

Параметр	Розчин для піпетки	Розчин для інкубації
pH	7,18 – 7,22	7,40
встановлення pH за допомогою	1М КОН	1М NaOH
осмольність (мОсм)	275- 285	285- 295

Амплітуду залишкового струму калієвого каналу, кодованого hERG, після стадії від +40мВ до -50мВ, оперативно реєстрували за допомогою програмного забезпечення Clampex (Axon Instruments). Після стабілізації амплітуди залишкового струму, розчин для інкубації, який містить розчинник для тестованої сполуки, застосовували до клітини. За умови, що застосування розчинника істотно не впливало на амплітуду залишкового струму, після цього будували загальну криву дії для сполуки залежно від концентрації.

Дію кожної концентрації тестованої сполуки кількісно визначали шляхом вираження амплітуди залишкового струму в присутності даної концентрації тестованої сполуки в процентному вираженні в порівнянні із присутністю розчинника.

Ефективність тестованої сполуки (IC_{50}) визначали шляхом обробки процентних значень інгібування, отриманих для залежності концентрація-ефект для чотирьох параметрів рівняння Хіла, використовуючи стандартний пакет для обробки даних. Якщо отриманий рівень інгібування для найбільшої досліджуваної концентрації не перевищував 50%, не одержували значень ефективності й значення інгібування у відсотках для цієї концентрації приводили в дужках.

д) Дослідження клітин клону 24 фосфо-erbB2

У цьому імунофлуоресцентному дослідженні кінцевої точки визначали здатність тестованої сполуки інгібувати фосфорилювання erbB2 у клітинній лінії, що має походження з MCF7 (рак молочної залози), яку одержували шляхом трансфекції MCF7 клітин повнорозмірним геном erbB2 за допомогою відомих способів, одержуючи клітинну лінію, яка понадекспресує повнорозмірний білок erbB2 дикий тип (надалі клітини 'клону 24').

Клітини клону 24 культивували в живильному середовищі (середовище Ігла, модифіковане Дульбекко без фенолового червоного (DMEM), що містить 10% фетальної телячої сироватки, 2мМ глутаміну й 1,2мг/мл G418) в 7,5% атмосфері CO₂ у термостаті з доступом повітря при 37°C. Клітини збирали з T75 колб, що містять маточну культуру, шляхом однократного промивання в PBS (фосфатно-сольовий буферний розчин, pH 7,4, Gibco №10010-015) і збирали за допомогою 2 mlс трипсину (1,25мг/мл) / розчину етиламіндіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) (0,8мг/мл). Клітини ресуспендували в живильному середовищі. Щільність клітин вимірювали за допомогою гемоцитометра й визначали життєздатність за допомогою розчину трипанового синього, після цього знову розводили в живильному середовищі й з висівали при щільності 1×10^4 клітин на лунку (в 100мкл) у планшети на 96 лунок із прозорим дном (Packard, №6005182).

Через три дні з лунок видали живильне середовище, замінюючи його на 100мкл середовища для дослідження (DMEM без фенолового червоного, 2мМ глутаміну, 1,2мг/мл G418) зі сполукою, яка інгібує erbB, або без неї. Планшети знову поміщали в термостат на 4 години й потім у кожну лунку додавали 20мкл 20% розчину формальдегіду в PBS і планшет залишали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Цей фіксуючий розчин ви-

даляли за допомогою багатоканальної піпетки, у кожну лунку додавали 100мкл PBS, після цього видаляли за допомогою багатоканальної піпетки й потім у кожну лунку додавали 50мкл PBS. Після цього планшети запечатували й зберігали до 2 тижнів при 4°C.

Здійснювали фарбування з використанням імунної мітки при кімнатній температурі. Лунки один раз промивали 200мкл PBS / Твін 20 (отриманий шляхом додавання 1 пакетика PBS / безводного порошку Твін (Sigma, № P3563) до 1л бідистильованої H₂O), використовуючи планшетний промивач, потім додавали 200 мкл блокуючого розчину (5% сухого знежиреного молока марвел (Nestle) в PBS /Твін 20) і інкубували протягом 10 хвилин. Блокуючий розчин видаляли за допомогою планшетного промивача й для проникності клітин додавали 200мкл 0,5% Тритон-100 / PBS. Через 10 хвилин планшет промивали 200мкл PBS / Твін 20 і після цього знову додавали 200мкл блокуючого розчину, і інкубували протягом 15 хвилин. Після видалення блокуючого розчину, за допомогою планшетного промивача в кожну лунку додавали 30мкл кролячого поліклонального антифосфо ErbB2 IgG антитіла (епітоп фосфо-Тур 1248, SantaCruz, № SC-12352-R), розведеного 1:250 у блокуючому розчині і інкубували протягом 2 годин. Потім з лунок видаляли цей розчин первинного антитіла за допомогою планшетного промивача, після цього два рази промивали 200мкл PBS / Твін 20, використовуючи планшетний промивач. Потім у кожну лунку додавали 30мкл Alexa-Fluor 488 цапиного антикролячого IgG вторинного антитіла (Molecular Probes, № A-11008), розведеного 1:750 у блокуючому розчині. Надалі, при будь-яких можливостях, планшети захищали від дії світла, на цій стадії запечатуючи чорною підтримуючою стрічкою. Планшети інкубували протягом 45 хвилин і потім з лунок видаляли розчин вторинного антитіла, після цього двічі промивали 200мкл PBS / Твін 20, використовуючи планшетний промивач. Потім у кожен планшет додавали 100мкл PBS, інкубували протягом 10 хвилин і після цього видаляли, використовуючи планшетний промивач. Потім до кожного планшета додатково додавали 100мкл PBS, і після цього, без тривалого інкубування, видаляли за допомогою планшетного промивача. Після цього в кожну лунку додавали 50мкл PBS і планшети знову запечатували чорною підтримуючою стрічкою й зберігали до двох днів при 4°C перед дослідженням.

У кожній лунці вимірювали флуоресцентний сигнал за допомогою Acumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.), планшет-рідер, який може застосовуватися для швидкої кількісної характеристики зображень, генерованих при лазерному скануванні. Прилад налаштовували для вимірювання кількості флуоресціюючих об'єктів вище заздалегідь установленого граничного значення, і це забезпечує вимірювання фосфорилюваного стану erbB2 білка. Отримані дані флуоресценції для залежності доза-ефект для кожної сполуки обробляли за допомогою підходящого програмного забезпечення (такого, як Origin) для проведення аналізу апроксимації кривих. Інгібування erbB2

фосфорилювання виражали у вигляді IC_{50} значень. Їх визначали шляхом обчислення концентрації сполуки, яка необхідна для забезпечення 50% інгібування erbB2 фосфорилювального сигналу.

Незважаючи на те, що фармакологічні властивості сполук формули I відрізняються у зв'язку зі структурними відмінностями, як очікувалося, у цілому сполуки формули I можуть проявляти активність у нижченаведених концентраціях або дозах в одному або більше вищевказаних дослідженнях:

Дослід (а): IC_{50} в інтервалі, наприклад, 0,001-10мкМ

Дослід (б): IC_{50} в інтервалі, наприклад, 0,001-10мкМ

Дослід (д): IC_{50} в інтервалі, наприклад, 0,001-10мкМ

Дослід (в): активність в інтервалі, наприклад, 1-200мг/кг/день;

Як приклад у таблиці А наведена активність репрезентативних сполук відповідно до винаходу. У колонці 2 таблиці А наведені дані IC_{50} з дослідів (а) інгібування фосфорилювання білків EGFR тирозинкіназою; у колонці 3 наведені дані IC_{50} з дослідів (а) інгібування фосфорилювання білків erbB2 тирозинкіназою; у колонці 4 наведені дані IC_{50} для інгібування проліферації KB у досліді (б), описаному вище; і в колонці 5 наведені дані IC_{50} інгібування фосфорилювання erbB2 у клітинах, які мають походження від MCF7, у досліді (д), описаному вище:

Таблиця А

№ прикладу	IC_{50} (мкМ) дослід (а): інгібування фосфорилювання білків EGFR тирозинкіназою	IC_{50} (мкМ) дослід (а): інгібування фосфорилювання білків erbB2 тирозинкіназою	IC_{50} (мкМ) дослід (б): дослідження проліферації KB клітин, опосередкованої EGFR	IC_{50} (мкМ) дослід (д): інгібування фосфорилювання білків erbB2 тирозинкіназою
5	0,004	0,047	0,009	0,006
7	0,003	0,013	0,017	0,014
10	0,004	0,010	-	0,013

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить похідне хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, у сполученні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Композиції за винаходом можуть знаходитися у формах, які підходять для перорального застосування (наприклад, у вигляді таблеток, коржів, твердих або м'яких капсул, водних або масляних суспензій, емульсій, диспергованих порошків або гранул, сиропів або еліксирів), для місцевого введення (наприклад, у вигляді паст, мазей, гелів, водних або масляних розчинів або суспензій), для введення шляхом інгаляції (наприклад, у вигляді тонкоподрібненого порошку або рідкого аерозолю), для введення шляхом вдихання (наприклад, у вигляді тонкоподрібненого порошку), або для парентерального введення (наприклад, у вигляді стерильного водного або масляного розчину для внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового введення, або у вигляді супозиторію для ректального введення).

Композиції за винаходом можуть бути отримані звичайними способами при використанні звичайних фармацевтичних наповнювачів, добре відомих у даній галузі. Таким чином, композиції, призначені для перорального введення, можуть містити, наприклад, один або декілька барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів та/або консервантів.

Кількість активного компонента, яка необхідна для одержання одиної лікарської форми в сполученні з одним або декількома наповнювачами, головним чином залежить від організму, який піддається лікуванню, і конкретного шляху введення. Наприклад, лікарська форма, призначена для перорального введення людині, як правило, містить, наприклад, від 0,5мг до 0,5г активної речовини (більш переважно від 0,5 до 100мг, наприклад, від 1 до 30мг) у сполученні з підходящою й прийнятною кількістю наповнювачів, що може змінюватися від приблизно 5 до приблизно 98% від загальної маси композиції.

Доза похідної сполуки формули I для лікування або профілактики звичайно змінюється залежно від природи й тяжкості станів, віку й статі тварини або людини, і шляху введення, і визначається відповідно до добре відомих підходів у медицині.

Сполука формули I, яка застосовується для лікування або профілактики, звичайно вводиться в добовій дозі в інтервалі, наприклад, від 0,1мг/кг до 75мг/кг ваги тіла пацієнта, і, при необхідності, може бути розділена на декілька прийомів. У цілому, при парентеральному введенні застосовуються більш низькі дози. Так, наприклад, для внутрішньовенного введення звичайно застосовують дозу в інтервалі, наприклад, від 0,1мг/кг до 30мг/кг ваги тіла. Подібним чином, для введення шляхом інгаляції застосовується доза в інтервалі, наприклад, від 0,05мг/кг до 25мг/кг ваги. Переважним, однак, є пероральне введення, як правило, у формі табле-

тки. Звичайно, стандартна лікарська доза містить приблизно від 0,5мг до 0,5г сполуки згідно із даним винаходом.

Нами було виявлено, що сполуки згідно із даним винаходом мають антипроліферативну дію, таку як протиракова дія, яка, як вважають, є наслідком їх інгібуючої дії по відношенню до рецепторних тирозинкіназ сімейства erbB, і, особливо, змішаним erbB2/ EGF профілем.

Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом, як очікується, є придатними для лікування захворювань або хворобливих станів, опосередковуваних тільки erbB рецепторними тирозинкіназами або частково опосередкованих цими тирозинкіназами, тобто сполуки можуть застосовуватися для одержання інгібуючої дії по відношенню до erbB рецепторної тирозинкінази в теплокровної тварини, яка має потребу в такому лікуванні. Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом забезпечують спосіб лікування злоякісних клітин, який характеризується інгібуванням однієї або декількох рецепторних тирозинкіназ сімейства erbB. Переважно сполуки за винаходом можуть застосовуватися для одержання антипроліферативної та/або проапоптотичної та/або антиінвазивної дії, опосередкованої тільки інгібуванням erbB рецепторної тирозинкінази, або частково опосередкованої інгібуванням цього ферменту. Більш переважно, сполуки згідно із даним винаходом, як очікується, є придатними для профілактики або лікування тих пухлин, які чутливі до інгібування однієї або декількох erbB рецепторних тирозинкіназ, що залучені в стадії передачі сигналів, які регулюють проліферацію й виживання цих пухлинних клітин. Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом, як очікується, є придатними для лікування псоріазу, доброякісної гіперплазії передміхурової залози (BPH), атеросклерозу й респіратору, і/або злоякісного новоутворення шляхом забезпечення антипроліферативної дії, особливо для лікування злоякісних новоутворень, чутливих до erbB рецепторної тирозинкінази. Такі доброякісні або злоякісні пухлини можуть виникати в будь-яких тканинах і включають несолідні пухлини, такі як лейкоз, множинну мієлому або лімфому, а також солідні пухлини, наприклад, рак жовчних протоків, кісток, сечового міхура, головного мозку/ЦНС, молочної залози, прямої кишки, ендометрію, шлунка, голови й шиї, печінки, легень, нервових клітин, стравоходу, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, нирок, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки й зовнішніх жіночих статевих органів.

Відповідно до цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування як лікарський засіб.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для одержання антипроліферативної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Таким чином, відповідно до цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування похідного хіназоліну формули I або його фар-

мацевтично прийнятної солі, як визначено вище, для приготування лікарського засобу для застосування для одержання антипроліферативної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого аспекту цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб забезпечення антипроліферативної дії в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище, для приготування лікарського засобу для застосування для запобігання або лікування тих пухлин, які чутливі до інгібування erbB рецепторних тирозинкіназ, таких як комбінація EGFR й erbB2, залучених у поетапну передачу сигналів, які приводять до проліферації пухлинних клітин.

Відповідно до подальшого аспекту цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб запобігання або лікування тих пухлин, які чутливі до інгібування однієї або декількох рецепторних тирозинкіназ erbB сімейства, таких як комбінація EGFR й erbB2, залучених у поетапну передачу сигналів, які приводять до проліферації та/або виживання пухлинних клітин, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до подальшого аспекту цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для запобігання або лікування тих пухлин, які чутливі до інгібування erbB рецепторних тирозинкіназ, таких як комбінація EGFR й erbB2, залучених у поетапну передачу сигналів, які приводять до проліферації пухлинних клітин.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище, для приготування лікарського засобу для застосування для забезпечення комбінованої інгібуючої дії по відношенню до EGFR й erbB2 тирозинкіназам.

Відповідно до подальшого аспекту цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб забезпечення комбінованої інгібуючої дії по відношенню до EGFR й erbB2 тирозинкіназам, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до подальшого аспекту цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для забезпечення комбінованої інгібуючої дії по відношенню до EGFR й erbB2 тирозинкіназам.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується застосування похідного хіназоліну формули I або його фар-

втично прийнятної солі, як визначено вище, для приготування лікарського засобу для застосування для лікування злоякісного новоутворення (наприклад, злоякісного новоутворення, вибраного з лейкозу, множинної мієломи, лімфоми, раку жовчних протоків, кісток, сечового міхура, головного мозку/ЦНС, молочної залози, прямої кишки, ендометрію, шлунка, голови й шиї, печінки, легень, нервових клітин, стравоходу, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, нирок, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки й зовнішніх жіночих статевих органів).

Відповідно до подальшого аспекту цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб лікування злоякісного новоутворення (наприклад, злоякісного новоутворення, вибраного з лейкозу, множинної мієломи, лімфоми, раку жовчних протоків, кісток, сечового міхура, головного мозку/ЦНС, молочної залози, прямої кишки, ендометрію, шлунка, голови й шиї, печінки, легень, нервових клітин, стравоходу, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, нирок, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки й зовнішніх жіночих статевих органів) у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості похідного хіназоліну формули I або його фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування для лікування злоякісного новоутворення (наприклад, злоякісного новоутворення, вибраного з лейкозу, множинної мієломи, лімфоми, раку жовчних протоків, кісток, сечового міхура, головного мозку/ЦНС, молочної залози, прямої кишки, ендометрію, шлунка, голови й шиї, печінки, легень, нервових клітин, стравоходу, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, нирок, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки й зовнішніх жіночих статевих органів).

Як було вказано вище, доза, необхідна для терапевтичного або профілактичного лікування конкретного хворобливого стану обов'язково залежить, зокрема, від організму, який піддається лікуванню, шляху введення й тяжкості захворювання, яке піддається лікуванню.

Антипроліферативне лікування, описане вище, може застосовуватися у вигляді мототерапії, або, додатково до похідного хіназоліну за винаходом, можна також застосовувати звичайні хірургічні методи або радіотерапію або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати один або декілька наступних класів протипухлинних засобів:

(i) антипроліферативні/протипухлинні лікарські засоби і їх сполучення, які застосовуються в онкології, такі як алкілувальні засоби (наприклад, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотний іприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан і нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як фторпіримідини, такі як 5-фторурацил і тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабінозид цитозину й гідроксисечовина; протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як адриаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауномі-

цин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиномицин і мітраміцин); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкристин, вінбластин, віндезин і вінорелбін і таксоїди, такі як таксол і таксотер); і інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан і камфотецин);

(ii) цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), інгібітори рецептора естрогену (наприклад, фульвестрант), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гозерелін, лейпрорелін і бузерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат),

інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол й ексеместан) і інгібітори 5 α -редуктази, такі як финастерид;

(iii) засоби, які інгібують інвазію злоякісних клітин (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі як маримастат, і інгібітори функції рецептора уроркиназного активатора плазміногену);

(iv) інгібітори дії фактора росту, наприклад, такі інгібітори включають антитіла до фактора росту, антитіла до рецептора фактора росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Herceptin™] й анти-erbB1 антитіло цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази й інгібітори серин/треонін кінази, наприклад, інші інгібітори сімейства епідермального фактора росту (наприклад, інгібітори тирозинкінази EGFR сімейства, такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори сімейства фактора росту похідних тромбоцитів й, наприклад, інгібітори сімейства фактора росту гепатоцитів;

(v) антиангіогенні речовини, такі як ті, які інгібують дію фактора росту ендотелію судин, (наприклад, антитіло до фактора росту клітин ендотелію судин бевацизумаб [Avastin™], сполуки, які описані в міжнародних заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 й WO 98/13354) і сполуки, які діють за іншим механізмом (наприклад, ліномід, інгібітори дії інтегрину $\alpha\beta 3$ й ангіостатин);

(vi) речовини, які пошкоджують судини, такі як комбретастатин A4 і сполуки, описані в міжнародних заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 й WO 02/08213;

(vii) антисмислова терапія, наприклад, така, яка спрямована на мішені, перераховані вище, такі як ISIS 2503, антисмислова терапія на основі гена gas;

(viii) способи генної терапії, включаючи, наприклад, способи заміни аберацій генов, такі як способи аберації p53 або аберації BRCA1 або BRCA2, GDEPT (пролікарська терапія, спрямована на ген ферменту), способи з використанням деамінази цитозину, тимідинкінази або бактеріальної нітроредуктази й способи підвищення стійкості пацієнта

до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія резистентності до багатьох лікарських засобів; і

(ix) способи імунотерапії, включаючи, наприклад, способи підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта в умовах *ex vivo* й *in vivo*, такі як трансфекція цитокинами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, способи зниження активності Т-клітин, способи з використанням трансфектованих імунних клітин, таких як цитокін-трансфектовані дендритні клітини, способи з використанням цитокін-трансфектованих ліній пухлинних клітин і способи з використанням анти-ідіотипічних антитіл.

Таке комбіноване лікування може здійснюватися шляхом одночасного, послідовного або окремого введення окремих компонентів для лікування. Такі комбіновані продукти можуть містити сполуки згідно із даним винаходом в межах застосовуваних доз, описаних раніше в даному винаході, і іншу фармацевтично активну речовину в межах застосовуваних доз.

Відповідно до цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується лікарська форма, яка містить похідне хіназоліну формули I, як вказано вище, і додатковий протипухлинний засіб, як вказано вище, для комбінованого лікування злоякісної пухлини.

Незважаючи на те, що сполуки формули I головним чином є цінними як терапевтичні засоби для застосування в теплових тварин (у тому числі в людини), вони також корисні в тих випадках, коли потрібно інгібувати дію *erbB* рецепторних білкових тирозинкіназ. Таким чином, вони корисні як фармакологічні стандарти для застосування для розвитку нових біологічних тестових систем і для пошуку нових фармакологічних засобів.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його обсяг, у яких, якщо спеціально не вказано інакше:

(i) температура наведена в градусах Цельсія ($^{\circ}\text{C}$); дії здійснюються при кімнатній температурі або при температурі навколишнього середовища, тобто при температурі в діапазоні 18-25 $^{\circ}\text{C}$;

(ii) органічні розчини висушують над безводним сульфатом магнію, випаровування розчинника здійснюють на ротаторному випарнику при зниженому тиску (600-4000 Па; 4,5-30 мм.рт.ст.) при температурі бані до 60 $^{\circ}\text{C}$;

(iii) хроматографію здійснюють за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі; тонкошарову хроматографію (ТШХ) здійснюють на силікагелевих пластинках;

(iv) у цілому, хід реакцій відслідковують за допомогою ТШХ й / або аналітичної РХМС, і час реакції наведений тільки з метою ілюстрації;

(v) структуру кінцевих продуктів підтверджували за допомогою спектра протонного ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і/або мас-спектральних даних;

(vi) виходи представлені тільки з метою ілюстрації й необов'язково, що їх можна одержати при ретельному здійсненні способу; приготування мо-

же повторюватися, якщо необхідна додаткова кількість речовини;

(vii) дані ЯМР, якщо вони наведені, представлені у вигляді дельта-значень для основних визначальних протонів, вказаних у вигляді част. на млн (ppm) відносно тетраметилсилану (ТМС) як внутрішнього еталону визначених при 400 МГц із застосуванням обробленого дейтерієм диметилсульфоксиду (DMSO-d_6) як розчинника, якщо спеціально не вказано інакше; і застосовуються наступні скорочення: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; t, мультиплет; b, широкий;

(viii) хімічні символи мають звичайні значення; застосовуються одиниці й символи SI;

(ix) співвідношення розчинників представлене у вигляді об'ємних значень (об./об.); і

(x) мас-спектрометричний аналіз (МС) здійснювали при енергії електронів 70 eV методом хімічної іонізації (CI), використовуючи зонд прямого опромінення й вказану іонізацію здійснювали шляхом електророзпилювальної іонізації; представлені значення для маси/заряду (m/z); звичайно наведені тільки для іонів, які вказані у вихідній масі й, якщо не вказане інакше, мас-іон представлений у дужках у вигляді $(\text{MH})^+$;

(xi) якщо спеціально не вказано інакше, сполуки, які містять асиметрично заміщений атом вуглецю та/або сірки, не розділяються;

(xii) якщо описуваний синтез є аналогічним до наведеного в попередньому прикладі, то застосовувані кількості являють собою мілімолярні співвідношення, еквівалентні по відношенню до застосовуваної в попередньому прикладі;

(xiii) використані наступні скорочення:

ДХМ	дихлорметан;
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамід;
ДМА	<i>N,N</i> -диметилацетамід;
ТГФ	тетрагідрофуран;

(xiv) якщо при описаному синтезі утворюється кислото-адитивна сіль (наприклад, HCl сіль), то конкретна стехіометрія солі не визначається.

(xv) у прикладах 1-12, якщо спеціально не вказано інакше, всі дані ЯМР відповідають вільно-основній речовині, виділені солі перетворюють у вільно-основну форму перед визначенням характеристик.

Приклад 1

Одержання 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(*N*-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну

2-Хлор-*N*-метилацетамід (32 мг, 0,3 ммоль) по краплях додавали до суміші 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[піперидин-4-іл]окси]хіназоліну (120 мг, 0,3 ммоль), йодиду калію (16 мг, 0,1 ммоль) і карбонату калію (50 мг, 0,36 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після упарювання розчинників у вакуумі залишок ресуспендували в дихлорметані. Органічний розчин промивали водою й сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію. Після упарювання розчинників у вакуумі залишок очи-

шали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 1% - 2% 7 н. метанольний аміак у дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (85мг, 60%).

¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,98 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,87 (d, 3H), 3,07 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Мас-спектр: MH⁺ 474

4-(3-Хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[(піперидин-4-іл)окси]хіназолін, який використовували як вихідну речовину, одержували в такий спосіб:

Етап 1

Гідрохлорид 6-Ацетокси-4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназоліну

6-Ацетокси-4-хлор-7-метоксихіназолін (отриманий, як описано в прикладі 25- 5 у заявці WO 01/66099, 6,00г, 23,8ммоль) і 3-хлор-2-фторанілін (3,46г, 23,8ммоль) суспендували в ізо-пропанолі (200мл). Суміш нагрівали до 80°C у колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник упарювали; залишок кристалізували з ацетонітрилу, одержуючи продукт (гідрохлорид) у вигляді ясно-рожевої кристалічної твердої речовини (8,16г, 92%);

¹HЯМР: 2,37 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,34 (ddd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); Мас-спектр: 362,4; 364,4.

Етап 2

4-(3-Хлор-2-фтораніліно)-6-гідрокси-7-метоксихіназолін

Гідрохлорид 6- ацетокси-4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназоліну з етапу 1 (8,72г, 21,9ммоль) розчиняли в метанолі (200мл). Додавали концентрований водний аміак (15мл), і розчин нагрівали до 50°C при перемішуванні протягом 2 годин, викликаючи осадження твердої речовини кремового кольору. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали діетиловим ефіром (3х 200мл), і висушували у вакуумі при 60°C над пентаоксидом дифосфору, одержуючи продукт у вигляді не зовсім білої твердої речовини (5,40г, 77%);

¹HЯМР: 3,95 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,67 (br.s, 1H); Мас-спектр: 320,4; 322,4.

Етап 3

6-[(1-трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]окси-4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси хіназолін

4-(3-Хлор-2-фтораніліно)-6-гідрокси-7-метоксихіназолін з етапу 2 (1870мг, 5,85ммоль) розчиняли в ДМА (50мл). Додавали трет-бутил (4-метансульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат (отриманий, як описано в Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829; 490мг, 1,76ммоль) і фторид цезію (890мг, 5,85ммоль), і суміш нагрівали до 85°C при перемішуванні. Через проміжки 2 години, 4 години й 6 годин до реакційної суміші додавали трет-бутил. 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбоксилат і фторид цезію у вищевказаних кількостях. Продовжували нагрівати при 85°C додатково протягом 6 годин після останнього додавання. Розчинник упарювали, і залишок розподіляли між ДХМ (150мл) і

H₂O (150мл). Водний шар екстрагували ДХМ (4х100мл), і екстракти об'єднували із ДХМ шаром. Об'єднані ДХМ фракції висушували над MgSO₄ й упарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії, елюючи від 0 до 2,5% (7:1 MeOH / концентрований водний NH₄OH) у ДХМ. Відповідні фракції об'єднували й упарювали, одержуючи продукт у вигляді ясно-коричневої піни (2,40г, 58%, з огляду на 2,3 еквіваленти ДМА, що залишився);

¹H ЯМР: 1,40 (s, 9H), 1,60- 1,65 (m, 2H), 1,95- 2,00 (m, 2H), 3,20- 3,25 (m, 2H), 3,65- 3,70 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Мас-спектр: 503,5; 505,5.

Етап 4

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[(піперидин-4-іл)окси]хіназолін

6-[(1-трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]окси-4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназолін з етапу 3 (350мг, 0,70ммоль) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (5мл), і розчин витримували протягом 2 годин. Надлишок трифтороцтової кислоти упарювали, і залишок два рази азеотропували із ДХМ. Залишок очищали за допомогою хроматографії, елюючи від 0 до 4% (7:1 MeOH / концентрований водний NH₄OH) у ДХМ. При розпарюванні відповідних фракцій одержували продукт у вигляді не зовсім білої твердої речовини (270мг, 96%);

¹H ЯМР: 1,53-1,64 (m, 2H), 2,00- 2,05 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 3,00- 3,07 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); Мас-спектр: 403,2; 405,2.

Приклад 2

Одержання 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[(1-(N-метилкарбамоїл) піперидин-4-іл)окси] хіназоліну

Метилізоціанат (20,4мкл, 0,33ммоль) по краплях додавали до суміші 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[(піперидин-4-іл)окси]хіназоліну (120мг, 0,3ммоль) у дихлорметані (5мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після упарювання розчинників у вакуумі залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 2% 7н. метанольний аміак у дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (100мг, 72%).

¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,98 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,83 (d, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,38 (br s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Мас-спектр: MH⁺ 460.

Приклад 3

Одержання 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[(1-(N-(2-піролідин-1-ілетил) карбамоїл)піперидин-4-іл)окси]хіназоліну

Суміш 6-[(1-(N-(2-хлоретил)карбамоїл)піперидин-4-іл)окси]-4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназоліну (204мг, 0,4ммоль), піролідину (0,14мл, 1,6ммоль) і йодиду калію (134мг, 0,8ммоль) у диметилацетаміді (3мл) нагрівали при 80°C протягом 4 годин. Після охоло-

дження й упарювання розчинників у вакуумі, залишок розподіляли у воді, дихлорметані й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою й сольовим розчином, і висушували над сульфатом магнію. Після упарювання розчинників у вакуумі, залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 3% до 4% 7н. метанольний аміак у дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (77мг, 36%).

¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,78 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (br s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Мас-спектр: MH⁺ 543.

6-[[1-(N-(2-Хлоретил)карбамоїл)піперидин-4-іл]окси]-4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназолін, який використовували як вихідну речовину, одержували аналогічно до прикладу 2 шляхом взаємодії 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[піперидин-4-іл]окси]хіназоліну (160мг, 0,4ммоль) і 2-хлоретилізоціанату (34мкл, 0,4ммоль). Вихід: 200мг, 100%. Мас-спектр: MH⁺ 508; 510.

Приклад 4

Одержання 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(морфолін-4-ілкарбоніл) піперидин-4-іл]окси]хіназоліну

4-Морфолінілкарбонілхлорид (35мкл, 0,3ммоль) по краплях додавали до охолодженого на льоді суміші 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[піперидин-4-іл]окси]хіназоліну (120мг, 0,3ммоль) і діізопропілетиламіну (63мкл, 0,36ммоль) у дихлорметані (5мл). Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розводили дихлорметаном, промивали водою й сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію. Після упарювання розчинників у вакуумі, залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 1% - 2% 7н. метанольний аміак у дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (100мг, 64%).

¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,93 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Мас-спектр: MH⁺ 516.

Приклад 5

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-метилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін

2-Хлор-N-метилацетамід (51мг, 0,47ммоль) по краплях додавали до суміші 4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[піперидин-4-іл]окси]хіназоліну (200мг, 0,47ммоль), йодиду калію (79мг, 0,47ммоль) і карбонату калію (79мг, 0,57ммоль) у диметилацетаміді (5мл). Суміш нагрівали при 70°C протягом 1 години. Після охолодження й фільтрації твердих речовин, фільтрат очищали на ВЕРХ-колони (C18, 5 мікрон, діаметр 19мм, довжина 100мм) системи для препаративної ВЕРХ-МС, елюючи сумішшю води й ацетонітрилу,

що містить 2г/л форміату амонію (градієнт), і одержували вказану в заголовку сполуку (55мг, 24%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,98 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,87 (d, 3H), 3,06 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,66 (s, 1H); Мас-спектр: MH⁺ 492.

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[піперидин-4-іл]окси]хіназолін, який використовували як вихідну речовину, одержували в такий спосіб:

3-хлор-2,4-дифторанілін (1,7г, 10,1ммоль) і 5н. хлористий водень в ізопропанолі (2мл) додавали до суспензії трет-бутил 4-[[4-хлор-7-метоксихіназолін-6-іл]окси]піперидин-1-карбоксилату (4г, 10,1ммоль, міжнародна заявка РСТ WO2003082831, AstraZeneca) в ізопропанолі (50мл). Суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин. Після упарювання розчинників залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 5-10% 7н. метанольний аміак у дихлорметані), одержуючи 4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[піперидин-4-іл]окси]хіназолін (3,63г, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃ + CD₃CO₂D) 2,15 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,91 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Мас-спектр: MH⁺ 421.

Приклади 6-10

Суспензію дигідрохлоридної солі [4-((4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксихіназолін-6-іл]окси]піперидин-1-іл]оцтової кислоти (212мг, 0,4ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (66мг, 0,48ммоль), діізопропілетиламіну (0,14мл, 0,8ммоль), що підходить аміну (0,48ммоль) і гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (92мг, 0,48ммоль) в дихлорметані (5мл) перемішували протягом 2 годин. Суміш промивали водою, 10%-ним водним розчином бікарбонату натрію й сольовим розчином, потім висушували над сульфатом магнію. Після упарювання розчинників залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 2-3% 7н. метанольний аміак у дихлорметані) і розтирали в порошок в ацетонітрилі, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 6

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N-етилкарбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксихіназолін

Як амін використовували етиламін.

Вихід: 47мг, 24%; ¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,17 (t, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,33 (s br, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Мас-спектр: MH⁺ 488.

Приклад 7

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-[2-(піролідин-1-іл)етил]карбамоїлметил]піперидин-4-іл]окси]хіназолін

Як амін використовували 1-(2-аміноетил)піролідін.

Вихід: 53мг, 24%; ¹H ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,80 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,45 (m, 2H),

2,53 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,55 (s br 1H), 8,50 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Мас-спектр: MH^+ 557.

Приклад 8

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-(N-(2-метоксietил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]хіназолін

Як амін використовували 2-метоксietиламін.

Вихід: 57мг, 28%; 1H ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,98 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,48 (s, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (s br, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Мас-спектр: MH^+ 518.

Приклад 9

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-6-[[1-(N-(2-диметиламіноетил)карбамоїлметил)піперидин-4-іл]окси]-7-метоксехіназолін

Як амін використовували N,N-диметилетилендіамін.

Вихід 79мг, 37%; 1H ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,98 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,43 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,48 (s br, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,51 (s br, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Мас-спектр: MH^+ 531.

Приклад 10

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл]окси]хіназолін

Як амін використовували N-метилпіперазин.

Вихід: 64мг, 30%; 1H ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,96 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,40 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,47 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,33 (s br, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Мас-спектр: MH^+ 543.

Приклад 11

4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[1-[2-(піперазин-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл]оксирхіназолін

Використовували методику відповідно до прикладів 6 - 10, за винятком того, що як амін застосовували 1-трет-бутоксикарбонілпіперазин і після водної звичайної обробки залишок перемішували протягом 90 хвилин у суміші 1:1 дихлорметан-трифтороцтова кислота (3мл) і потім очищали за допомогою ВЕРХ.

Вихід: (150мг із 0,56ммоль шкали, 51%); 1H ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,96 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,87 (m, 6H), 3,23 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,41 (s br, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Мас-спектр: MH^+ 529.

Дигідрохлоридну сіль [4-((4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксехіназолін-6-іл)окси)піперидин-1-іл] оцтової кислоти, яку використовували як вихідну речовину, одержували в такий спосіб:

трет-Бутил хлорацетат (1,43мл, 10ммоль) по краплях додавали до суміші 4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метокси-6-[[піперидин-4-іл]окси]хіназоліну (4,02г, 10ммоль), йодиду калію

(1,66г, 10ммоль) і карбонату калію (1,66г, 12ммоль) у диметилацетаміді (50мл). Суміш нагрівали при 70°C протягом 1 години. Після упарювання розчинників у вакуумі залишок розтирали в порошок у воді. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали водою й очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 2% 7н. метанольний аміак у дихлорметані), одержуючи трет-бутил

[4-((4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксехіназолін-6-іл)окси)піперидин-1-іл]ацетат у вигляді білої твердої речовини (3,0г, 60%).

ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,48 (s, 9H), 2,01 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,70 (s, 1H); Мас-спектр: MH^+ 517.

Суспензію трет-бутил [4-((4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксехіназолін-6-іл)окси)піперидин-1-іл]ацетату (3,0г, 5,8ммоль) у розчині 4н. хлористого водню в діоксані (40мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинники упарювали у високому вакуумі. Залишок розтирали в порошок у простому ефірі, фільтрували й промивали простим ефіром, одержуючи [4-((4-(3-хлор-2-фтораніліно)-7-метоксехіназолін-6-іл)окси)піперидин-1-іл]оцтову кислоту у вигляді дигідрохлоридної солі (3,1г, 100%). Мас-спектр: MH^+ 461.

Приклад 12

4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл]окси]хіназолін

Дигідрохлоридну сіль [4-((4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метоксехіназолін-6-іл)окси)піперидин-1-іл]оцтової кислоти й N-метилпіперазин перетворювали в вказану в заголовку сполуку (126мг, 56%), використовуючи методику відповідно до прикладів 6-10.

1H ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,94 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 6H), 2,84 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,36 (s br, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,65 (s, 1H); Мас-спектр: MH^+ 561

Дигідрохлоридну сіль [4-((4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метоксехіназолін-6-іл)окси)піперидин-1-іл]оцтової кислоти, яку використовували як вихідну речовину, одержували з 4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метокси-6-[[піперидин-4-іл]окси]хіназоліну, використовуючи методику, ідентичну до описаної в прикладі 11: трет-бутил [4-((4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метоксехіназолін-6-іл)окси)піперидин-1-іл]ацетат (2,56г, 67%); Мас-спектр: MH^+ 535.

[4-((4-(3-хлор-2,4-дифтораніліно)-7-метоксехіназолін-6-іл)окси)піперидин-1-іл]оцтова кислота (дигідрохлоридна сіль, 2,45г, 93%); Мас-спектр: MH^+ 479.

Приклад 13

Фармацевтичні композиції

Далі з метою ілюстрації наведені типові фармацевтичні лікарські форми за винаходом, як розкрито в даній заявці (активний компонент позначений як "сполука Х"), для лікувального або профілактичного застосування в людей:

(a)	Таблетка I	мг/таблетку
	сполука X.....	100
	лактоза Ph.Eur.....	182,75
	натрійкроскармелоза.....	12,0
	кукурудзяний крохмальний клейстер (5% мас./об. клейстер).....	2,25
	стеарат магнію.....	3,0

(б)	Склад для ін'єкції I	(50 мг/мл)
	сполука X.....	5,0% мас./об.

1М розчин гідроксиду натрію..... 15,0% об./об.

0,1М соляна кислота (для доведення рН до 7,6)

поліетиленгліколь 400,..... 4,5% мас./об.

вода для ін'єкцій до 100%.

Вищенаведені препарати можуть бути отримані за допомогою звичайних методик, добре відомих в галузі фармацевтики. Наприклад, таблет-

ка може бути отримана шляхом спільного змішування компонентів і пресування суміші в таблетку.