РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 681 209**(13) **C2**

(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 471/04 (2018.08); A61K 31/4738 (2018.08); A61P 35/00 (2018.08)

(21)(22) Заявка: **2013130739, 04.07.2013**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.08.2007

Дата регистрации:
05.03.2019

Приоритет(ы):
(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки, из которой данная заявка выделена:
2009111854 31.08.2007

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2015** Бюл. № 1

(45) Опубликовано: **05.03.2019** Бюл. № **7**

Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент"

(72) Автор(ы):
ЧУА Питер К. (US),
ПЬЕР Фабрис (US),
ВИТТЕН Джеффри П. (US)

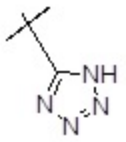
(73) Патентообладатель(и):
СЕНХВА БАЙОСАЙЕНСИЗ,ИНК. (TW)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2001090077 A1, 29.11.2001. EA 1551 B1, 23.04.2001.**

(54) МОДУЛЯТОРЫ СЕРИН-ТРЕОНИНПРОТЕИНКИНАЗ И PARP

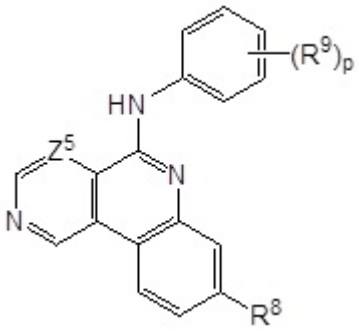
(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к гетероциклическому соединению формулы XV или его фармацевтически приемлемой натриевой соли, где Z^5 представляет собой N или CH; R^8 представляет собой H; (C1-C3)алкил, необязательно замещенный OH; оксадиазол, необязательно замещенный (C1-C3)алкилом; OR; NR_2; SR; SO_2R; NRCOR; CN; COOR; $CONR_2$ или



; каждый R^9 представляет собой, независимо, (C1-C3)алкил, необязательно замещенный до трех галогенами, (C2-C3)алкинил, галоген, OR или CN; где каждый R представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную группу, выбранную из (C1-C3) алкила, циклопропила, пиперидинила, C2-алкинила, C6-арила, пиразолила, (C6-арил)(C1-C3алкила)-, (пиридил)(C1-C4алкила) или N(C1-C3алкил)$_2$; p равен 0, 1 или 2; и где необязательные заместители выбраны из: (C1-C3) алкила, галогена, OH, -O(C1-C3алкила), COOH или $CONH_2$. Также изобретение относится к конкретным соединениям, способу ингибирования клеточной пролиферации, способу лечения состояния, связанного с аберрантной клеточной пролиферацией, способу модуляции серин-треонинпротеинкиназной активности, фармацевтической активности на основе указанных соединений. Технический результат: получены новые гетероциклические соединения, полезные при лечении рака. 19 н. и 42 з.п. ф-лы, 28 табл., 11 пр.

RU 2681209 C2



XV

RU 2681209 C2

RU 2681209 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 681 209**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07D 471/04 (2018.08); A61K 31/4738 (2018.08); A61P 35/00 (2018.08)

(21)(22) Application: **2013130739, 04.07.2013**

(24) Effective date for property rights:
31.08.2007

Registration date:
05.03.2019

Priority:
(62) Number and date of filing of the initial application, from which the given application is allocated:
2009111854 31.08.2007

(43) Application published: **10.01.2015** Bull. № 1

(45) Date of publication: **05.03.2019** Bull. № 7

Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):
CHUA Piter K. (US),
PER Fabris (US),
VITTEN Dzheffri P. (US)

(73) Proprietor(s):
SENKHVA BAJOSAJENSIZ,INK. (TW)

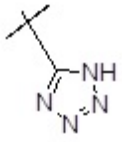
RU 2681209 C2

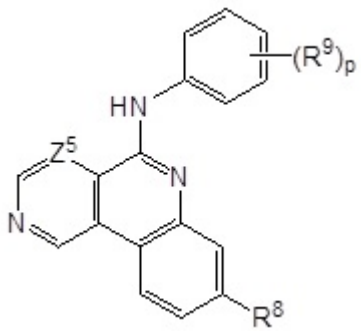
RU 2681209 C2

(54) SERINE-THREONINE PROTEIN KINASE AND PARP MODULATORS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry, namely, to a heterocyclic compound of the formula XV or its pharmaceutically acceptable sodium salt, where Z^5 represents N or CH; R^8 represents H; (C1-C3)alkyl, optionally substituted with OH; oxadiazole, optionally substituted with (C1-C3)alkyl; OR; NR_2; SR; SO_2R; NRCOR; CN; COOR; $CONR_2$ or  ; every R^9 is, independently, (C1-C3) alkyl, optionally substituted with up to three halogens, (C2-C3)alkynyl, halogen, OR or CN; where each R represents, independently, H or an optionally substituted group selected from (C1-C3)alkyl, cyclopropyl, piperidinyl, C2-alkynyl, C6-aryl, pyrazolyl, (C6-aryl)(C1-C3alkyl)-, (pyridyl)(C1-C4alkyl) or N(C1-C3alkyl)$_2$; p is 0, 1 or 2; and where optional substituents are selected from: (C1-C3)alkyl, halogen, OH, -O(C1-C3alkyl), COOH or $CONH_2$. Invention also relates to specific compounds, method of inhibiting cell proliferation, method of treating a condition associated with aberrant cell proliferation, method of modulating serine-threonine protein kinase activity, pharmaceutical activity based on these compounds.



XV.

EFFECT: new heterocyclic compounds have been obtained that are useful in the treatment of cancer.

61 cl, 11 ex, 28 tbl

МОДУЛЯТОРЫ СЕРИН-ТРЕОНИНПРОТЕИНКИНАЗ И PARP

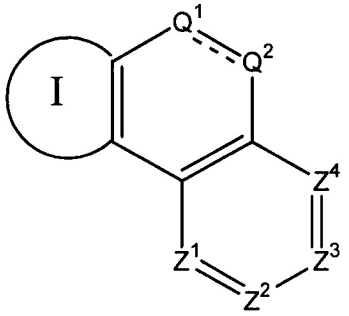
Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение частично относится к молекулам, обладающим определенной биологической активностью, которая включает, но не ограничивается перечисленным, ингибирование клеточной пролиферации, модуляцию серин-треонинпротеинкиназной активности и модуляцию полимеразной активности. Молекулы по изобретению могут модулировать активность казеинкиназы (СК) (например, активность СК2) и/или активность поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP). Изобретение также частично относится к способам применения таких молекул.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение частично относится к химическим соединениям, обладающим определенной биологической активностью, которая включает, но не ограничивается перечисленным, ингибирование клеточной пролиферации, включая ангиогенез, модуляцию протеинкиназной активности и модуляцию полимеразной активности. Некоторые молекулы могут модулировать активность казеинкиназы 2 (СК2) и/или активность поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP) и могут воздействовать на биологические функции, которые включают, но не ограничивается перечисленным, ингибирование переноса гамма-фосфата из АТФ в белковый или пептидный субстрат, ингибирование ангиогенеза, ингибирование клеточной пролиферации и индукцию апоптоза клеток, например. Настоящее изобретение частично относится также к способам получения новых химических соединений и их аналогов и способам применения вышеуказанных соединений. Изобретение также относится к композициям, включающим вышеописанные молекулы в сочетании с другими веществами, и способам применения таких молекул в сочетании с другими веществами.

Соединения по изобретению имеют общую формулу (А)



(А)

в которой группа, отмеченная а, представляет собой 5-6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, конденсированное с кольцом, содержащим Q^1, и где α представляет собой 6-членное арильное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов азота в кольце, или пятичленное арильное кольцо, выбранное из тиофена и тиазола;

Q^1 представляет собой C=X, Q^2 представляет собой NR^5, и связь между Q^1 и Q^2 представляет собой простую связь; или Q^1 представляет собой C-X-R^5, Q^2 представляет собой N, и связь между Q^1 и Q^2 представляет собой двойную связь; и

где X представляет собой O, S или NR^4, и Z^1-Z^8 и R^4 и R^5 имеют значения, указанные ниже;

при условии, что когда Q^1 в формуле (А) представляет собой C-NHФ, где Ф представляет собой необязательно замещенный фенил:

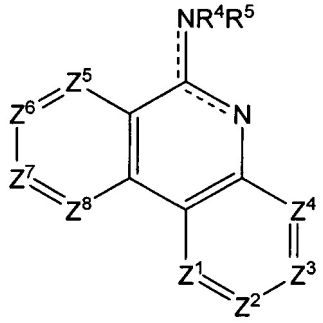
если кольцо, отмеченное α, представляет собой шестичленное кольцо, содержащее,

по меньшей мере, один атом N в кольце, по меньшей мере, один присутствующий R^3 должен представлять собой полярный заместитель, или если каждый R^3 представляет собой H, тогда Ф должен быть замещенным; и

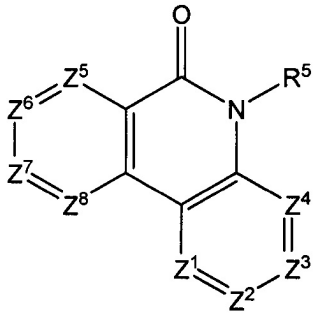
если кольцо, отмеченное a, представляет собой фенил, и три из Z^1-Z^4 представляют собой CH, тогда Z^2 не может представлять собой C-OR", и Z^3 не может представлять собой NH_2, NO_2, NHC(=O)R" или NHC(=O)-OR", где R" представляет собой (C1-C4)алкил.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям соединений формулы (A). Таким образом, для каждого соединения по изобретению формула (A) представляет собой конденсированную циклическую систему, которая соединяется или через Q^1 или через Q^2 с группой R^5, которая будет описана дополнительно ниже.

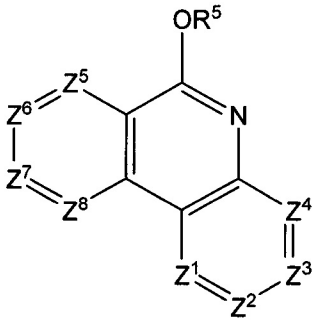
Таким образом, изобретение относится к соединениям формул I, II, III и IV



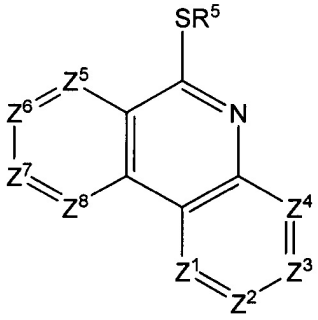
Формула I



Формула II



Формула III



Формула IV

и их фармацевтически приемлемым солям, эфирам, пролекарствам и таутомерам; где в указанных формулах

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой N или CR^3;

каждый Z^5, Z^6, Z^7 и Z^8 представляет собой CR^6 или N;

каждый R^3 и каждый R^6 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^3 и каждый R^6 могут представлять собой галоген, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8)

гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8) гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, -N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S,

R^4 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (C1-C6)алкила, (C2-C6)гетероалкила и (C1-C6)ацила;

каждый R^5 представляет собой независимо H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^5 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом; и

в каждом $-NR^4R^5$ R^4 и R^5 вместе с N могут образовывать необязательно замещенный 3-8-членное кольцо, которое может необязательно содержать кольца дополнительный гетероатом, выбранный из атомов N, O и S,

при условии, что когда $-NR^4R^5$ в формуле (I) представляет собой -NHФ, где Ф представляет собой необязательно замещенный фенил,

если, по меньшей мере, один из Z^5-Z^8 представляет собой N, по меньшей мере, один присутствующий R^3 должен представлять собой полярный заместитель, или если каждый R^3 представляет собой H, тогда Ф должен быть замещенным; и

если каждый из Z^5-Z^8 представляет собой CR^6, и три из Z^1-Z^4 представляют собой CH, тогда Z^2 не может представлять собой C-OR", и Z^3 не может представлять собой NH_2, NO_2, NHC(=O)R" или NHC(=O)-OR", где R" представляет собой (C1-C4)алкил.

Некоторые воплощения относятся к соединениям со структурой формул I, II, III и IV и их фармацевтически приемлемым солям, эфирам и таутомерам, в которых

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой N или CR^3;

каждый из Z^5, Z^6, Z^7 и Z^8 представляет собой N или CR^6;

ни одного, один или два из Z^1-Z^4 представляет собой N, и ни одного, один или два из Z^5-Z^8 представляет собой N;

каждый R^3 и каждый R^6 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^3 и каждый R^6 представляет собой, независимо, галоген, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR, полярный заместитель, карбоксибиоизостеру, COOH или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8)гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR',=NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (C1-C6)алкила, (C2-C6)гетероалкила и (C1-C6)ацила;

каждый R^5 представляет собой независимо H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^5 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом; и

в каждом $-NR^4R^5$ R^4 и R^5 вместе с N могут образовывать необязательно замещенное 3-8-членное кольцо, которое может необязательно содержать в кольце дополнительный гетероатом, выбранный из атомов N, O и S,

при условии, что когда $-NR^4R^5$ в формуле (I) представляет собой -NHФ, где Ф представляет собой необязательно замещенный фенил:

если все из Z^5-Z^8 представляют собой CH или один из Z^5-Z^8 представляет собой N, по меньшей мере, один из Z^1-Z^4 представляет собой CR^3, и, по меньшей мере, один R^3 не должен представлять собой водород; или если каждый R^3 представляет собой H,

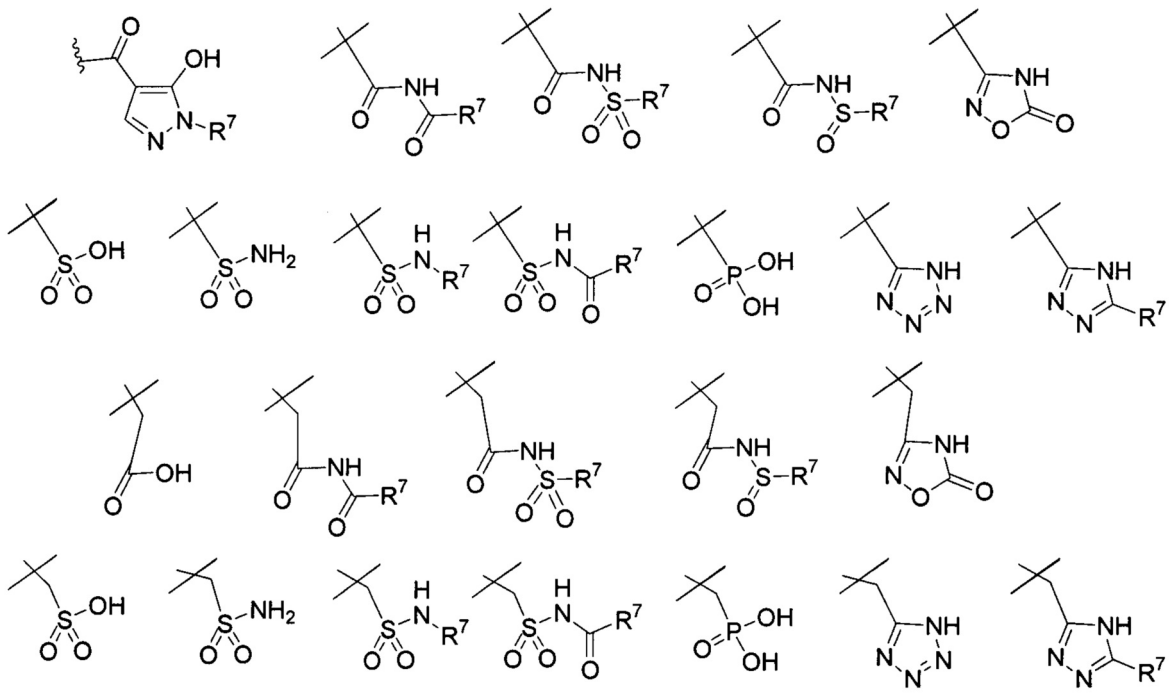
тогда Ф должен быть замещенным; или

если все Z^5-Z^8 представляют собой CH, или один из Z^5-Z^8 представляет собой N, тогда Z^2 не представляет собой C-OR", и Z^3 не представляет собой NH_2, NO_2, NHC(=O) R" или NHC(=O)-OR", где R" представляет собой (C1-C4)алкил.

В некоторых воплощениях один, два, три или четыре из Z^5, Z^6, Z^7 и Z^8 представляют собой N. В случае воплощений, в которых два из Z^5, Z^6, Z^7 и Z^8 представляют собой N, циклические атомы азота могут быть соседними (например, атомы азота в Z^5 и Z^6, Z^6 и Z^7 или Z^7 и Z^8) или разделяться одним или двумя положениями в кольце (например, атомы азота в Z^5 и Z^7, Z^6 и Z^8 или Z^5 и Z^8). В некоторых воплощениях, по меньшей мере, один заместитель R^3 представляет собой полярный заместитель, такой как карбоксигруппа или ее соль или эфир или биоизостера. В некоторых воплощениях, по меньшей мере, один заместитель R^3 представляет собой заместитель, содержащий остаток карбоновой кислоты или ее соли.

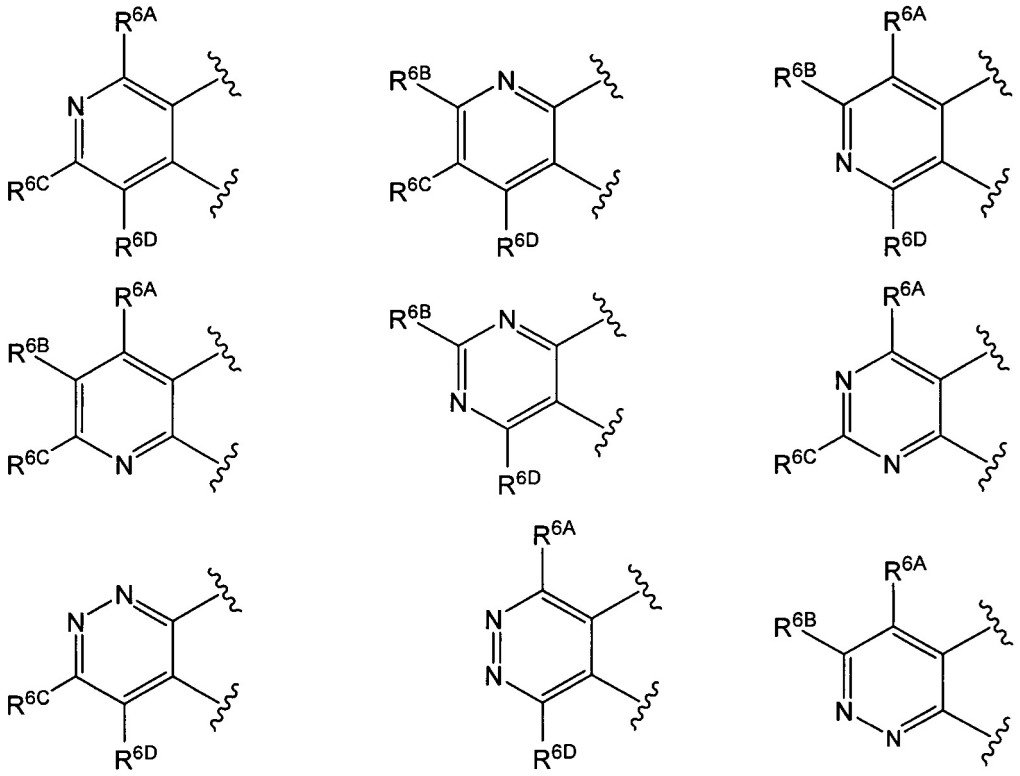
Термин «полярный заместитель», используемый в данном описании, относится к любому заместителю, имеющему электрический диполь и, необязательно, дипольный момент (например, асимметричный полярный заместитель имеет дипольный момент, а симметричный полярный заместитель дипольного момента не имеет). Полярные заместители включают заместители, которые служат акцепторами или донорами водородной связи, и группы, которые могут нести, по меньшей мере, парциальный положительный или отрицательный заряд в водном растворе при физиологических уровнях pH. В некоторых воплощениях полярный заместитель представляет собой заместитель, который может служить акцептором или донором электронов в нековалентной водородной связи с другой химической группой. В некоторых воплощениях полярный заместитель выбирают из карбокси, карбоксибиоизостеры или другой группы, образованной от кислоты, которая существует преимущественно в виде аниона при pH примерно 7-8. Другие полярные заместители включают, но не ограничиваются перечисленным, группы, содержащие OH или NH, кислород простой эфирной группы, азот амина, окисленный атом серы или азота, карбонил, нитрил и азотсодержащий или кислородсодержащий ароматический или неароматический гетероциклил. В некоторых воплощениях полярный заместитель, представленный R^3, представляет собой карбоксилат или карбоксилатбиоизостеру.

Термины «карбоксилатбиоизостера» или «карбоксибиоизостера», используемые в данном описании, относятся к группе, которая, как ожидается, является отрицательно заряженной до некоторой степени при физиологическом pH. В некоторых воплощениях карбоксилатбиоизостера представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из



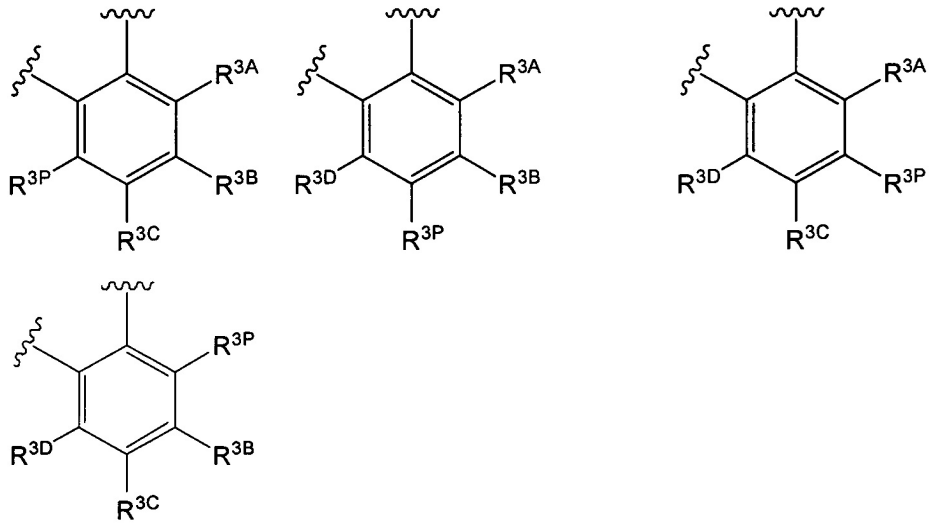
и солей и пролекарств по вышеуказанным группам, в которых каждый R^7 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^7 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом. В некоторых воплощениях полярный заместитель выбирают из группы, состоящей из остатка карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, карбоксамида, тетразола, триазола, карбоксиметансульфонамида, оксадиазола, оксотиадиазола, тиазола, аминотиазола и гидрокситиазола. В некоторых воплощениях, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляет собой остаток карбоновой кислоты или ее соли или эфира или биоизостеру. В некоторых воплощениях, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляет собой заместитель, содержащий остаток карбоновой кислоты или ее соли или эфира или биоизостеру. В последних воплощениях заместитель R^3 может представлять собой (C1-C10)алкил или (C1-C10) алкенил, соединенный с остатком карбоновой кислоты (или ее соли, эфира или биоизостерой), например, и в некоторых воплощениях заместитель R^3 не является $-NHCOOCH_2CH_3$.

В некоторых воплощениях, по меньшей мере, один из Z^1-Z^4 и Z^5-Z^8 представляет сбой атом азота, и один или несколько циклических атомов азота могут располагаться в кольце, содержащем Z^1-Z^4, или в кольце, содержащем Z^5-Z^8, так что каждое кольцо представляет собой независимо необязательно замещенное пиридиновое, пиримидиновое или пиридазиновое кольцо. Например, один или несколько циклических атомов азота в кольце, содержащем Z^5-Z^8, могут располагаться следующим образом:



где каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{6C} и R^{6D} выбирают независимо из заместителей R^6, имеющих значения, указанные выше в отношении соединений формул I, II, III или IV. В некоторых воплощениях два соседних Z^1-Z^4 или Z^5-Z^8 не являются оба N.

Полярный заместитель может находиться в любом положении в кольце, содержащем Z^1-Z^4 в формулах I, II, III или IV, и кольцо может включать один, два, три или четыре полярных заместителя. В некоторых воплощениях каждый из Z^1-Z^4 может представлять собой CR^3, и один из заместителей R^3 может представлять собой полярный заместитель (например, карбоксилат, остаток эфира карбоновой кислоты или тетразола), расположенный в любом положении кольца, содержащего Z^1-Z^4



где R^{3P} представляет собой полярный заместитель, и каждый R^{3A}, R^{3B}, R^{3C} и R^{3D} выбирают независимо из заместителей R^3, имеющих значения, указанные выше в

отношении соединений формул I, II, III или IV.

В некоторых воплощениях соединений вышеуказанных формул R^4 представляет собой H. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой необязательно замещенный 3-8-членное кольцо, которое может быть ароматическим, неароматическим и карбоциклическим или гетероциклическим, или R^5 представляет собой C_{1-10}-алкильную группу, замещенную таким необязательно замещенным 3-8-членным кольцом. В специфических воплощениях R^5 представляет собой необязательно замещенный пяти-, шести- или семичленный карбоциклил или гетероциклил и иногда представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо.

В некоторых воплощениях, относящихся к соединениям формулы I, R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl) или ацетиленовыми заместителями, которые иногда находятся в фенильном кольце в положении 3, положении 4 или положении 5 или их сочетаниях (например, положении 3 и 5).

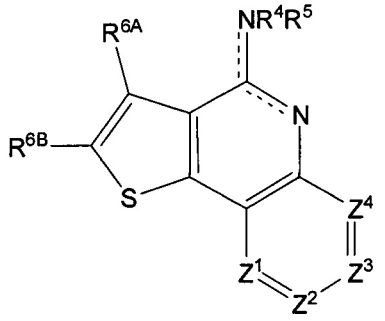
В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{1-2}-алкил, замещенный необязательно замещенным фенилом, пиридилом или морфолино, или замещенный $-NR^4R^4$, где R^4 имеет значения, указанные выше (например, R^5 может представлять собой $-N(CH_3)_2$). Полярная группа, представленная R^3, в некоторых воплощениях представляет собой карбокси, карбоксиалкил (например, карбоксиметил), тетразол или амид (например, $-CONH_2$). В других воплощениях R^3 представляет собой карбоксилатбиоизостеру.

Заместитель R^6 в некоторых воплощениях, таких как R^{6B}, иногда представляет собой группу $-NR^4R^5$, такую как -NH-(C_{1-6}-алкил) (например, $-NH-CH_3$), например. В некоторых воплощениях соединение имеет структуру формулы I; R^4 представляет собой H или CH_3; R^5 представляет собой необязательно замещенный пяти-, шести- или семичленный карбоциклил или гетероциклил и иногда представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо; и один R^3 представляет собой остаток карбоновой кислоты, эфира или карбоксилатбиоизостеру. В некоторых воплощениях соединение имеет структуру формулы I; R^4 представляет собой H или CH_3; R^5 представляет собой необязательно замещенный пяти-, шести- или семичленный карбоциклил или гетероциклил и иногда представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо; и один или два из Z^5, Z^6, Z^7 и Z^8 представляют собой N.

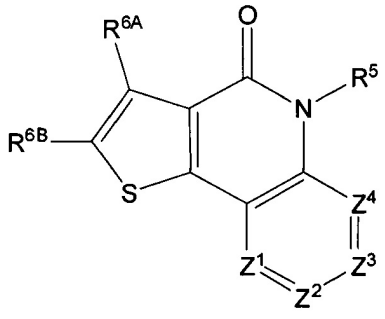
В некоторых воплощениях соединений формул I, II, III или IV каждый из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой CR^3, и, по меньшей мере, один R^3 представляет собой H. Часто, по меньшей мере, один R^6 представляет собой H, или, по меньшей мере, два R^6 представляют собой H. В некоторых воплощениях (i) каждый Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 и Z^8 представляет собой CR^3, и Z^7 представляет собой азот; или (ii) каждый Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^6, Z^7 и Z^8 представляет собой CR^3, и Z^5 представляет собой азот; или (iii) каждый Z^1,

Z^2, Z^3, Z^4, Z^6 и Z^8 представляет собой CR^3, и каждый из Z^5 и Z^7 представляет собой азот. Каждый присутствующий R^3 и/или каждый R^6 в некоторых воплощениях представляет собой водород, за исключением того, что, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляет собой полярный заместитель. В некоторых воплощениях каждый R^{3A}, R^{3C}, R^{3D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C} и R^{6D} представляет собой H, и R^{3B} представляет собой полярный заместитель (например, карбоксилат, остаток карбоновой кислоты, тетразола).

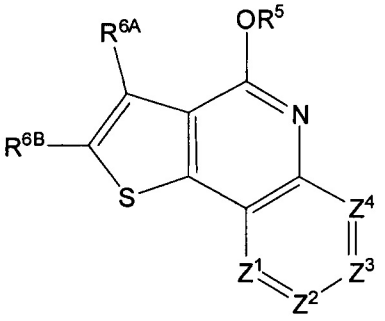
Изобретение также относится к соединениям формулы (A), представленным одной из формул V, VI, VII или VIII



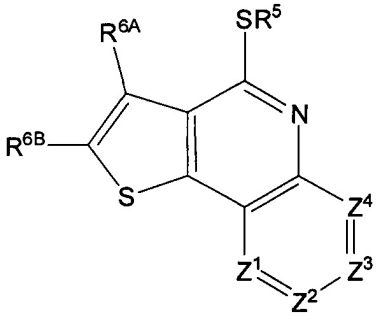
Формула V



Формула VI



Формула VII



Формула VIII

и их фармацевтически приемлемым солям, эфирам, пролекарствам и таутомерам; где в указанных формулах Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^4 и R^5 имеют значения, указанные выше в связи с соединениями формул I, II, III и IV, и каждый R^{6A} и R^{6B} выбирают, независимо, из заместителя R^6, имеющего значения, указанные выше в связи с соединениями формул I, II, III и IV. Как и в соединениях формул I, II, III и IV, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляет собой полярный заместитель, такой как полярный заместитель, описанный выше. Воплощения, описанные в связи с соединениями формул I, II, III и IV, также можно применить к соединениям формул V, VI, VII и VIII.

Некоторые воплощения относятся к соединениям, имеющим структуру формул V, VI, VII и VIII, и их фармацевтически приемлемым солям, эфирам, пролекарствам и таутомерам, в которых

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой независимо, независимо, N или CR^3, и ни один, один или два из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляют собой N;

каждый R^3, R^{6A} и R^{6B} представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8) ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-

C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^3, R^{6A} и R^{6B} представляет собой, независимо, галоген, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, полярный заместитель, карбоксибиоизостеру, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8)гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR'=NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S,

R^4 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (C1-C6)алкила, (C2-C6)гетероалкила и (C1-C6)ацила;

каждый R^5 представляет собой независимо H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^5 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом; и

в каждом $-NR^4R^5$ R^4 и R^5 вместе с N могут образовывать необязательно замещенное 3-8-членное кольцо, которое может необязательно содержать в кольце дополнительный гетероатом, выбранный из атомов N, O и S,

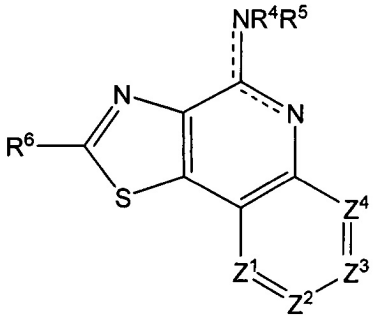
при условии, что если R^5 в формуле IV представляет собой фенил, замещенный фенил, $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-NEt_2$, $-(CH_2)_3$-пиперазин-$(CH_2)_3-NH_2$, циклогексил или бутил, тогда один или несколько присутствующих R^3 не представляют собой водород.

В некоторых воплощениях, относящихся к соединениям формул V, VI, VII и VIII, каждый из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой CR^3, и, по меньшей мере, один R^3 представляет собой H. Часто, по меньшей мере, один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой H, и иногда каждый из R^{6A} и R^{6B} представляет собой H. В некоторых воплощениях каждый присутствующий R^3 и/или каждый из R^{6A} и R^{6B} представляет собой H, за исключением того, что, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляет собой

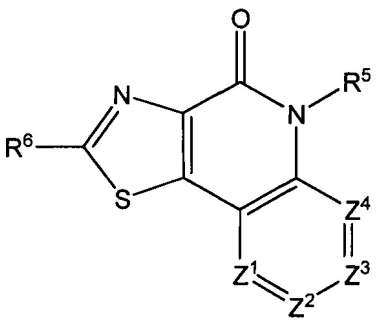
полярный заместитель. В некоторых воплощениях каждый R^{3A}, R^{3C}, R^{3D}, R^{6A} и R^{6B} представляет собой H, и R^{3B} представляет собой полярный заместитель (например, карбоксилатбиоизостеру, остаток карбоновой кислоты, тетразола).

В некоторых воплощениях, относящихся к соединениям формулы V, R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой необязательно замещенный пяти-, шести- или семичленный карбоциклил или гетероциклил (например, необязательно замещенное фенильное кольцо). В некоторых воплощениях, относящихся к соединениям формулы V, R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой фенильное кольцо, замещенное одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl) или ацетиленовыми заместителями, которые иногда находятся в положении 3, положении 4 или положении 5 или их сочетаниях (например, положении 3 и 5). В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{1-3}-алкил, замещенный необязательно замещенным фенилом, пиридилом, морфолино или пирролилом, или C_{1-3}-алкил, замещенный гидроксилом, или замещенный $-NR^4R^4$, где R^4 имеет значения, указанные выше (например, R^5 может представлять собой $-N(CH_3)_2$). Заместитель R^6 в некоторых воплощениях, таких как R^{6A} или R^{6B}, иногда представляет собой группу $-NR^4R^5$, такую как -NH-(C_{1-6}-алкил) (например, $-NH-CH_3$), например.

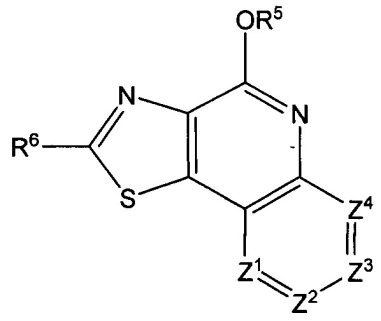
Изобретение также относится к соединениям формул IX, X, XI и XII



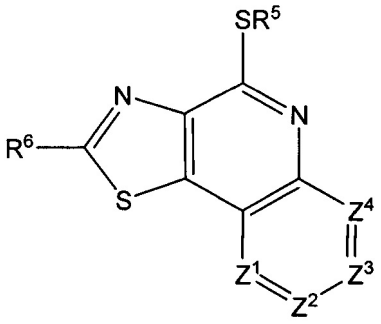
Формула IX



Формула X



Формула XI



Формула XII

и их фармацевтически приемлемым солям, эфирам, пролекарствам и таутомерам; где в указанных формулах Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^4, R^5 и R^6 имеют значения, указанные выше в связи с соединениями формул I, II, III и IV. Как и в соединениях формул I, II, III и IV, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляет собой полярный заместитель, такой как полярный заместитель, описанный выше (например, остаток карбоновой

кислоты, карбоксилата, тетразола). В случае соединений формулы IX R^4 и R^5 оба не являются атомами водорода, и представляют собой, независимо, H, $-Y^0$ или $-LY^1$, где Y^0 представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо или необязательно замещенное 6-членное кольцо (например, гетероциклическое или карбоциклическое кольцо, причем каждый является арильным или неарильным), Y^1 представляет собой необязательно замещенное 5-членное арильное кольцо или необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, и L представляет собой (C1-C20)алкильный линкер или (C1-C20)алкиленовый линкер. Некоторые воплощения относятся к соединениям, имеющим структуру формул IX, X, XI и XII, и их фармацевтически приемлемым солям, эфирам, пролекарствам и таутомерам, в которых

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой N или CR^3, и ни один, один или два из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляют собой N;

каждый R^3 и R^6 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8) гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12) арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^3 и R^6 может представлять собой галоген, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, полярный заместитель, карбоксибиоизостеру, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8) гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8) гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (C1-C6)алкила, (C2-C6)гетероалкила и (C1-C6)ацила;

каждый R^5 представляет собой независимо H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с

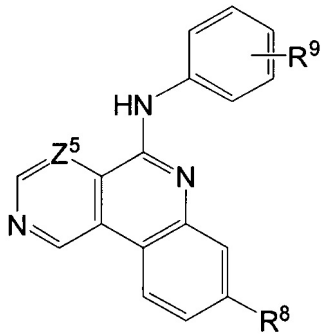
дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^5 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом; и

в каждом $-NR^4R^5$ R^4 и R^5 вместе с N могут образовывать необязательно замещенное 3-8-членное кольцо, которое может необязательно содержать в кольца дополнительный гетероатом, выбранный из атомов N, O и S.

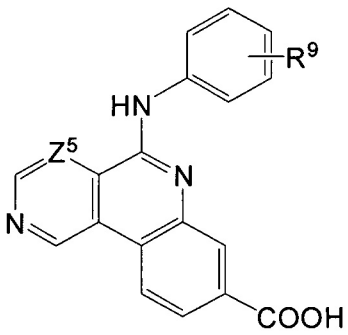
Воплощения, описанные в связи с соединениями формулы I, II, III, IV, V, VI, VII и VIII, также можно применить к соединениям формул IX, X, XI и XII. В некоторых воплощениях, относящихся к соединениям формул IX, X, XI и XII, каждый из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой CR^3, и, по меньшей мере, один R^3 представляет собой H, или, по меньшей мере, два R^3 представляют собой H. Часто R^6 представляет собой H, и в некоторых воплощениях каждый присутствующий R^6 и R^3 представляет собой H, за исключением того, что, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляет собой полярный заместитель. В некоторых воплощениях каждый R^{3A}, R^{3C}, R^{3D} и R^6 представляет собой H, и R^{3B} представляет собой полярный заместитель (например, карбоксилат, остаток карбоновой кислоты, тетразола).

В некоторых воплощениях, относящихся к соединениям формулы IX, R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой необязательно замещенный пяти-, шести- или семичленный карбоциклил или гетероциклил (например, необязательно замещенное фенильное кольцо). В некоторых воплощениях, относящихся к соединениям формулы IX, R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой фенильное кольцо, замещенное одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl) или ацетиленовыми заместителями, которые иногда находятся в положении 3, положении 4 или положении 5 или их сочетаниях (например, положении 3 и 5). В некоторых воплощениях R^5 представляет собой C_{1-3}-алкил, замещенный необязательно замещенным фенилом, пиридилом, морфолино или пирролилом, или C_{1-3}-алкил, замещенный гидроксилом, или замещенный группой $-NR^4R^4$ (например, $-N(CH_3)_2$). R^6 в некоторых воплощениях иногда представляет собой группу $-NR^4R^5$, такую как $-NH-(C_{1-6}$-алкил) (например, $-NH-CH_3$), например.

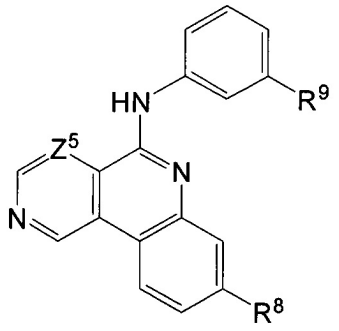
Изобретение также относится к соединениям формул XIII, XIV, XV и XVI



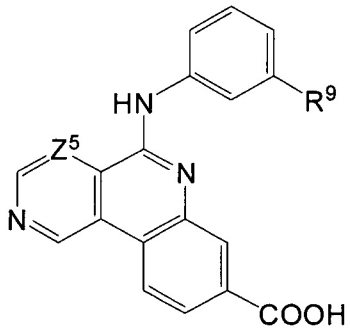
Формула XIII



Формула XIV



Формула XV



Формула XVI

и их фармацевтически приемлемым солям, эфирам, пролекарствам и таутомерам; где в указанных формулах

Z^5 представляет собой N или CR^{6A};

каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{6C} и R^8 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8) ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{6C} и R^8 представляет собой, независимо, галоген, CF_3, CFN, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, карбоксибиоизостеру, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

R^9 представляет собой, независимо, необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8) алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12) гетероарилалкильную группу,

или R^9 представляет собой, независимо, галоген, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8) гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8) гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S;

n равен 0-4; и

p равен 0-4.

В некоторых воплощениях для соединений формул XIII, XIV, XV и XVI Z^5 представляет собой N. В некоторых воплощениях R^8 представляет собой карбоксигруппу, такую как карбоксилатная или остаток карбоновой кислоты. В некоторых воплощениях R^9 выбирают из -C≡CR, -C≡CH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, -CFN, -C≡N, -OR или галогена. В некоторых воплощениях R^9 выбирают из галогена, -C≡CR или -C≡CH. В некоторых воплощениях R^9 выбирают из галогена или -C≡CH, и в некоторых воплощениях R^9 представляет собой галоген, представляет собой хлор, представляет собой бром или представляет собой -C≡CH.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, описанное в данном описании, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции можно использовать в способах лечения, описанных в данном описании.

Изобретение также относится к способам идентификации молекулы-кандидата, которая взаимодействует с белком CK2 или PARP, которые включают контактирование композиции, содержащей белок CK2 или PARP, и соединения, описанного в данном описании, с молекулой-кандидатом в условиях, в которых соединение и белок взаимодействуют, и определение того, является ли количество соединения, которое взаимодействует с белком, модулированным относительно контрольного взаимодействия между соединением и белком без молекулы-кандидата, посредством чего молекулу-кандидат, которая модулирует количество соединения, взаимодействующего с белком, относительно контрольного взаимодействия, идентифицируют как молекулу-кандидат, которая взаимодействует с белком. В некоторых воплощениях белок представляет собой белок CK2, такой как белок CK2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3, или по существу ее идентичный вариант, например.

SEQ ID NO: 1 (NP_001886; изоформа a субъединицы альфа 1 казеинкиназы II [Homo sapiens])

1 msgpvpsrar vytdvnthrp reywdyeshv vewgnqddyq lvrklgrgky sevfeainit

61 nnekvvvkil kpvkkkkikr eikilenlrg gpniitladi vkdpvsrtpa lvfehvnntd

121 fkqlyqtltd ydirfymyei lkaldychsm gimhrdvkph nvmidhehrk lrlidwglae

181 fyhpgqeynv rvasryfkgp ellvdyqmyd ysldmwslgc mlasmifrke pffhghdnyd

241 qlvriakvlg tedlydyidk ynieldprfn dilgrhsrkr werfVhsenq hlvspealdf

301 ldkllrydhq srltareame hpyfytvvkd qarmgsssmp ggstpvssan mmsgissvpt

361 psplgplags pviaaanplg mpvpaaagaq q

SEQ ID NO: 2 (NP_808227; изоформа a субъединицы альфа 1 казеинкиназы II [Homo sapiens])

1 msgpvpsrar vytdvnthrp reywdyeshv vewgnqddyq lvrklgrgky sevfeainit

61 nnekvvvkil kpvkkkkikr eikilenlrg gpniitladi vkdpvsrtpa lvfehvnntd

121 fkqlyqtltd ydirfymyei lkaldychsm gimhrdvkph nvmidhehrk lrlidwglae

181 fyhpgqeynv rvasryfkgp ellvdyqmyd ysldmwslgc mlasmifrke pffhghdnyd

241 qlvriakvlg tedlydyidk ynieldprfn dilgrhsrkr werfVhsenq hlvspealdf

301 ldkllrydhq srltareame hpyfytvvkd qarmgsssmp ggstpvssan mmsgissvpt

361 psplgplags pviaaanplg mpvpaaagaq q

SEQ ID NO: 3 (NP_808228; изоформа b субъединицы альфа 1 казеинкиназы II [Homo sapiens])

1 myeilkaldy chsmgimhrd vkphnvmidh ehrklrlidw glaefyhpgq eynvrvasry
61 fkgpellvdy qmydysldmw slgcmlasmi frkepffhgh dnydqlvria kvlgtedlyd
121 yidkynield prfndilgrh srkrwerfvh senqhlvspe aldfldkllr ydhqsrltar
181 eamehpyfyt vvkdqarmgs ssmpggstpv ssanmmsgis svptpsplgp lagspviaaa
241 nplgmpvpaa agaqq

В некоторых воплощениях белок представляет собой белок PARP, такой как белок PARP, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или по существу ее идентичный вариант, например.

SEQ ID NO: 4 (NP_001609; член 1 семейства поли(АДФ-рибозо)полимеразы [Homo sapiens])

1 maessdklyr veyaksgras ckkcsesipk dslrmaimvq spmfdgkvph wyhfscfwkv
61 ghsirhpdve vdgfselrwd dqqkvkktae aggvtgkgqd gigskaektl gdfaaeyaks
121 nrstckgcme kiekgqvrls kkmvdpekpq lgmidrwyhp gcfvknreel gfrpeysasq
181 lkgfsllate dkealkkqlp gvksegkrkg devdgvdeva kkkskkekdk dsklekalka
241 qndliwnikd elkkvcstnd lkellifnkq qvpsgesail drvadgmvfg allpceecsg
301 qlvfksdayy ctgdvtawtk cmvktqtpnr kewvtpkefr eisylkklkv kkqdrifppe
361 tsasvaatpp pstasapaav nssasadkpl snmkiltlgk lsrnkdevka mieklggklt
421 gtankaslci stkkevekmn kkmeevkean irvvsedflq dvsastkslq elflahilsp
481 wgaevkaepv evvaprgksg aalskkskgq vkeeginkse krmkltlkgg aavdpdsgle
541 hsahvlekgg kvfsatlglv divkgtnsyy klqlleddke nrywifrswg rvgtvigsnk
601 leqmpskeda ieqfmklyee ktgnawhskn ftkypkkfyp leidygqdee avkkltvnpg
661 tksklpkpvq dlikmifdve smkkamveye idlqkmplgk lskrqiqaay silsevqqav
721 sqgssdsqil dlsnrfytli phdfgmkkpp llnnadsvqa kvemldnlld ievaysllrg
781 gsddsskdpi dvnyeklktd ikvvdrdsee aeiirkyvkn thatthsayd levidifkie
841 regecqrykp fkqlhnrrll whgsrttnfa gilsqglria ppeapvtgym fgkgiyfadm
901 vsksanyyht sqgdpiglil lgevalgnmy elkhashisr lpkgkhsvkg lgkttpdpsa
961 nisldgvdvp lgtgissgvi dtsllyneyi vydiaqvnlk yllklkfnfk tslw

В некоторых воплощениях белок находится в клеточной или бесклеточной системе. Белок, соединение или молекула в некоторых воплощениях ассоциированы с твердой фазой. В некоторых воплощениях взаимодействие между соединением и белком обнаруживают через детектируемую метку, при этом в некоторых воплощениях белок включает детектируемую метку, и в некоторых воплощениях соединение включает детектируемую метку. Взаимодействие между соединением и белком иногда обнаруживают без детектируемой метки.

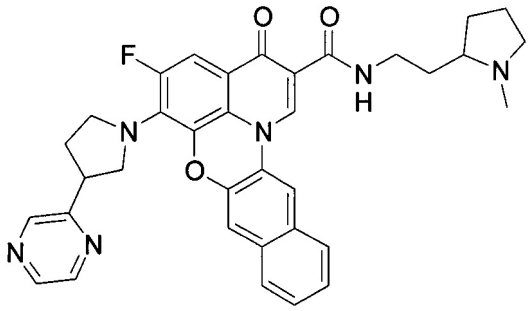
Изобретение также относится к способам модуляции активности белка СК2 или белка PARP, включающим контактирование системы, включающей белок, с соединением, описанным в данном описании, в количестве, эффективном для модуляции активности белка. В некоторых воплощениях активность белка ингибируют, и иногда белок представляет собой белок СК2, такой как белок СК2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3, или по существу ее идентичный вариант, например. В некоторых воплощениях белок представляет собой белок PARP, такой как белок PARP, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или по существу ее идентичный вариант, например. В некоторых воплощениях система представляет собой клетку, а в других воплощениях система представляет собой бесклеточную систему. Белок или соединение в некоторых воплощениях могут быть

ассоциированы с твердой фазой.

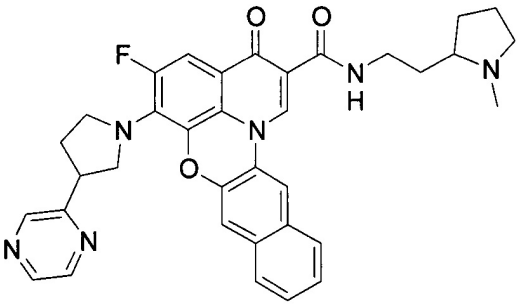
Изобретение также относится к способам ингибирования клеточной пролиферации, включающим контактирование клеток с соединением, описанным в данном описании, в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации клеток. Клетки иногда находятся в клеточной линии, такой как раковая клеточная линия (например, клеточная линия рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легких, гемопоэтического рака, колоректального рака, рака кожи, рака яичников), например. В некоторых воплощениях раковая клеточная линия представляет собой клеточную линию рака молочной железы, рака предстательной железы или рака поджелудочной железы. Клетки иногда находятся в ткани, могут находиться в организме субъекта, иногда находятся в опухоли и иногда находятся в опухоли у субъекта. В некоторых воплощениях способ также включает индукцию клеточного апоптоза. Иногда клетки являются клетками от субъекта с дегенерацией желтого пятна.

Изобретение также относится к способам лечения состояния, связанного с аберрантной клеточной пролиферацией, включающему введение соединения, описанного в данном описании, субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, эффективном для лечения состояния, связанного с пролиферацией клеток. В некоторых воплощениях состояние, связанное с пролиферацией клеток, представляет собой опухолевый рак. Рак иногда представляет собой рак молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, колоректума, кожи или яичников. В некоторых воплощениях состояние, связанное с пролиферацией клеток, представляет собой неопухолевый рак, такой как, например, гемопоэтический рак. Состояние, связанное с пролиферацией клеток, в некоторых воплощениях представляет собой дегенерацию желтого пятна.

Изобретение также относится к способам лечения рака или воспалительного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества терапевтического средства, описанного в данном описании, и введение субъекту молекул, ингибирующих PARP или CK2, в количестве, эффективном для усиления нужного действия терапевтического средства. Терапевтическое средство иногда представляет собой соединение формулы TA1-1, TA2, TA3-1, TA4-1, TA5-1 или TA6-1, описанное в данном описании, или фармацевтически приемлемую соль одного из таких соединений. В некоторых воплощениях молекула, ингибирующая PARP или CK2, представляет собой соединение формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI или XII, описанное в данном описании, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях молекула, ингибирующая PARP или CK2, представляет собой известное соединение, указанное выше, или соединение, указанное в одной из таблиц, приведенных в данном описании, или фармацевтически приемлемую соль одного из таких соединений. В некоторых воплощениях нужное действие терапевтического средства, которое усиливается молекулой, ингибирующей PARP или CK2, представляет собой уменьшение клеточной пролиферации. В некоторых воплощениях нужное действие терапевтического средства, которое усиливается молекулой, ингибирующей PARP или CK2, представляет собой усиление апоптоза, по меньшей мере, одного типа клеток. Терапевтическое средство в некоторых воплощениях представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль или его определенный изомер или смесь изомеров. В некоторых воплощениях терапевтическое средство и молекулы, ингибирующие PARP или СК2, вводят, по существу, в одно и то же время. Терапевтическое средство и молекулы, ингибирующие PARP или СК2, иногда используются субъектом совместно. Терапевтическое средство и молекулы, ингибирующие PARP или СК2, в некоторых воплощениях объединяют в одну фармацевтическую композицию. Некоторые воплощения относятся к фармацевтической композиции, включающей терапевтическое средство любой из формул ТА1-1, ТА2, ТА3-1, ТА4-1, ТА5-1 или ТА6-1 в смеси с молекулами, ингибирующими PARP или СК2, или его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых фармацевтических композициях молекулы, ингибирующие PARP или СК2, представляют собой ингибитор PARP и являются известным соединением, указанным выше, или представляют собой GPI 15427, GPI 16539. В некоторых воплощениях молекулы, ингибирующие PARP или СК2, представляют собой соединение формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI или XII, описанное в данном описании, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях терапевтическое средство представляет собой соединение формулы ТА2 или его фармацевтически приемлемую соль. Терапевтическая композиция в некоторых воплощениях включает терапевтически эффективное количество терапевтического средства формулы ТА2



или его фармацевтически приемлемой соли или его определенного изомера или смеси изомеров, в смеси с некоторым количеством ингибитора PARP или фармацевтически приемлемой соли ингибитора PARP, где ингибитор PARP выбирают из группы, состоящей из GPI 15427, GPI 16539 и известных соединений, указанных выше; и где количество ингибитора PARP или фармацевтически приемлемой соли ингибитора PARP является количеством, эффективным для усиления нужного действия терапевтического средства.

Изобретение также относится к композициям, включающим соединение, описанное в данном описании, и изолированный белок. Белок иногда представляет собой белок СК2, такой как белок СК2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 2 или 3, или по существу ее идентичный вариант, например. В некоторых воплощениях белок представляет собой белок PARP, такой как белок PARP, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или по существу ее

идентичный вариант, например. Некоторые композиции включают соединение, описанное в данном описании, в сочетании с клетками. Клетки могут представлять собой клетки из клеточной линии, такой как раковая клеточная линия. В последних воплощениях раковая клеточная линия иногда представляет собой клеточную линию рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легких, гемопоэтического рака, колоректального рака, рака кожи, рака яичников.

Указанные и другие воплощения изобретения описываются в описании, которое следует далее.

Краткое описание чертежей

Фигура 1 отображает данные анализа, показывающие ингибирование активности СК2.

Фигуры 2А и 2В показывают средние концентрации в плазме соединений, описанных в данном описании, со временем после внутривенного и перорального введения мышам ICR.

Фигуры 3А и 3В показывают объем опухоли со временем и массу тела со временем, соответственно, у животных с опухолевыми ксенотрансплантатами, которым вводили соединение, описанное в данном описании. Фигуры 3С и 3D иллюстрируют действие соединения на опухоли у отдельных животных.

Фигуры 4А и 4В показывают объем опухоли со временем и массу тела со временем, соответственно, у животных с опухолевыми ксенотрансплантатами, которым вводили соединение, описанное в данном описании.

Наилучший способ осуществления изобретения

Соединения формул I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV и XVI могут проявлять различную биологическую активность, которая включает, но не ограничивается перечисленным, ингибирование клеточной пролиферации, модуляцию протеинкиназной активности и модуляцию полимеразной активности. Соединения указанных формул могут модулировать, например, активность СК2 и/или активность PARP. Поэтому такие соединения могут использоваться специалистами в данной области техники во многих применениях. Например, соединения, описанные в данном описании, могут найти применение для (i) модуляции протеинкиназной активности (например, активности СК2), (ii) модуляции полимеразной активности (например, активности PARP), (iii) модуляции клеточной пролиферации, (iv) модуляции апоптоза и (v) лечения расстройств, связанных с клеточной пролиферацией (например, введения одних соединений или совместного введения с другими молекулами), и другие применения.

Определение «необязательно замещенный», используемое в данном описании, показывает, что определенная описываемая группа или группы могут не иметь неводородных заместителей, или группа или группы могут иметь один или несколько неводородных заместителей. Если не указано иное, общее число таких заместителей, которые могут присутствовать, равно числу атомов Н, присутствующих в незамещенной форме описываемой группы. Когда необязательный заместитель присоединяется через двойную связь, как кислород карбонила (=О), группа приобретает до двух доступных валентностей, так что общее число заместителей, которые могут быть включены, уменьшается в соответствии с числом доступных валентностей.

Соединения по изобретению часто содержат группы, которые могут образовывать ионы, так что возможно образование солей. В таком случае, когда упоминается соединение, в технике имеется в виду, что также можно использовать фармацевтически приемлемую соль. Такие соли могут представлять собой соли присоединения кислот, включая неорганические или органические кислоты, или соли могут быть получены, в

случае кислотных форм соединений по изобретению, с органическими или неорганическими основаниями. Зачастую соединения получают или применяют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных как продукты присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания хорошо известны в технике, например, кислоты хлороводородная, серная, бромоводородная, уксусная, молочная, лимонная или винная для образования солей присоединения кислот, и гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид аммония, кофеин, различные амины и т.п. для образования солей присоединения оснований. Способы получения соответствующих солей в технике хорошо установлены. В некоторых случаях соединения могут содержать как кислотные, так и основные функциональные группы, в таком случае они могут содержать две ионизируемые группы и еще не иметь общего заряда.

В некоторых случаях соединения по изобретению содержат один или несколько хиральных центров. Изобретение включает каждую из отдельных стереоизомерных форм, а также смеси стереоизомеров с различной степенью хиральной чистоты, в том числе рацемические смеси. Изобретение также охватывает различные диастереомеры и таутомеры, которые могут образовываться. Соединения по изобретению также могут существовать в более чем одной таутомерной форме; описание в данном описании одного таутомера делается только для удобства, и также предполагается, что охватываются другие таутомеры показанной формы.

Используемые в данном описании термины «алкил», «алкенил» и «алкинил» включают линейные, разветвленные и циклические одновалентные углеводородные радикалы и их сочетания, которые содержат только C и H, когда являются незамещенными. Примеры включают метил, этил, изобутил, циклогексил, циклопентилэтил, 2-пропенил, 3-бутинил и т.п. Общее число атомов углерода в каждой такой группе в данном описании иногда описывается, например, когда группа может содержать до десяти атомов углерода, ее можно представить в виде (1-10)C или в виде (C1-C10). Когда гетероатомы (типично N, O и S) заменяют атомы углерода, как, например, в гетероалкильных группах, числа, описывающие группу, хотя еще пишутся в виде, например, (C1-C6), представляют сумму числа атомов углерода в группе плюс число таких гетероатомов, которые включены как замены атомов углерода в скелете цикла или цепи, которые описываются.

Типично алкильные, алкенильные и алкинильные заместители по изобретению содержат 1-10 C (алкил) или 2-10 C (алкенил или алкинил). Предпочтительно, они содержат 1-8 C (алкил) или 2-8 C (алкенил или алкинил). Иногда они содержат 1-4 C (алкил) или 2-4 C (алкенил или алкинил). Отдельная группа может включать более одного типа кратной связи или более одной кратной связи; такие группы включены в определение термина «алкенил», когда они содержат, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь, и включены в определение термина «алкинил», когда они содержат, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь.

Алкильные, алкенильные и алкинильные группы часто необязательно замещены до степени, когда такое замещение имеет смысл с химической точки зрения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются перечисленным, галоген, =O, =N-CN, =N-OR, =NR, OR, NR_2, SR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, C≡CR, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR и NO_2, где каждый R представляет собой, независимо, H, (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8)гетероалкинил, (C6-C10)арил или (C5-C10)гетероарил, и каждый R необязательно замещен галогеном, =O, =N-CN, =N-OR',

=NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, C≡CR', COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2, где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил или (C5-C10)гетероарил. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы также могут быть замещены (C1-C8)ацилом, (C2-C8)гетероацилом, (C6-C10)арилом или (C5-C10)гетероарилом, каждый из которых может быть замещен заместителями, подходящими для определенной группы.

«Ацетиленовые» заместители представляют собой алкинильные группы (2-10)C, которые являются необязательно замещенными и имеют формулу $-C\equiv C-R^a$, где R^a представляет собой H или (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8)гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и каждая группа R^a необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2, где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O; и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S. В некоторых воплощениях R^a из $-C\equiv C-R^a$ представляет собой H или Me.

«Гетероалкил», «гетероалкенил» и «гетероалкинил» и т.п. имеют значения, подобные соответствующим углеводородным (алкильным, алкенильным и алкинильным) группам, но термины с «гетеро» относятся к группам, содержащим 1-3 гетероатома O, S или N или их сочетание в остатке основной цепи; таким образом, по меньшей мере, один атом углерода соответствующей алкильной, алкенильной или алкинильной группы заменен одним из определенных гетероатомов с образованием гетероалкильной, гетероалкенильной или гетероалкинильной группы. Типичные и предпочтительные размеры содержащих гетероатомы алкильных, алкенильных и алкинильных групп, как правило, такие же, как для соответствующих углеводородных групп, и заместители, которые могут присутствовать в гетероформах, такие же, как заместители, описанные выше для углеводородных групп. По причинам химической устойчивости также понятно, что, если не указано иное, такие группы не включают более двух гетероатомов подряд за исключением того случая, когда оксогруппа присутствует у N или S как в нитро или сульфонильной группе.

Хотя используемый в данном описании термин «алкил» включает циклоалкильные и циклоалкилалкильные группы, в данном описании может быть использован термин «циклоалкил» для описания карбоциклической неароматической группы, которая присоединена через атом углерода, и термин «циклоалкилалкил» может быть использован для описания карбоциклической неароматической группы, которая присоединена к молекуле через алкильный линкер. Подобным образом, термин «гетероциклил» может быть использован для описания неароматической циклической группы, содержащей, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, которая присоединена к молекуле через атом кольца, который может быть C или N; и «гетероциклилалкил»

может быть использован для описания такой группы, которая присоединена к остальной части молекулы через алкильный линкер. Размеры и заместители, подходящие для циклоалкильных, циклоалкилалкильных, гетероциклильных и гетероциклилалкильных групп являются такими же, какие описаны выше для алкильных групп. Используемые в данном описании указанные термины также включают кольца, которые содержат двойную связь или две, пока кольцо не является ароматическим.

Используемый в данном описании термин «ацил» охватывает группы, включающие алкильный, алкенильный, алкинильный, арильный или алкиларильный радикал, присоединенный в одном или двух доступных валентных положениях атома углерода карбонила, и «гетероацил» относится к соответствующим группам, в которых, по меньшей мере, один атом углерода иной, чем атом углерода карбонила, заменен на гетероатом, выбранный из N, O и S. Таким образом, гетероацил включает, например, -C(=O)OR и -C(=O)NR_2, а также -C(=O)-гетероарил.

Ацильные и гетероацильные группы связываются с любой группой или молекулой, к которой они присоединены, через свободную валентность атома углерода карбонила. Типично они представляют собой (C1-C8)ацильные группы, которые включают формил, ацетил, пивалоил и бензоил, и (C2-C8)гетероацильные группы, которые включают метоксиацетил, этоксикарбонил и 4-пиридиноил. Углеводородные группы, арильные группы и гетероформы таких групп, включающие ацильную или гетероацильную группу, могут быть замещены заместителями, описанными в данном описании как вообще подходящие заместители для каждого соответствующего компонента ацильной или гетероацильной группы.

Термин «ароматическая» или «арильная» группа относится к моноциклической или конденсированной бициклической группе, имеющей хорошо известные характеристики ароматичности; примеры включают фенил и нафтил. Подобным образом, определения «гетероароматическая» и «гетероарильная» относятся к моноциклической или конденсированной бициклической системам, содержащим в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов O, S и N. Включение гетероатома допускает ароматичность 5-членных, а также 6-членных колец. Типичные гетероароматические системы включают моноциклические (C5-C6)ароматические группы, такие как пиридил, пиримидил, пиразинил, тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, тиазолил, оксазолили имидазолил, и конденсированные бициклические группы, образованные конденсацией одной из моноциклических групп с фенильным кольцом или с любой из гетероароматических моноциклических групп, когда образуется (C8-C10)бициклическая группа, такая как индолил, бензимидазолил, индазолил, бензотриазолил, изохинолил, хинолил, бензотиазолил, бензофуранил, пиразолопиридил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил и подобные группы. Любая моноциклическая или конденсированная бициклическая система, которая имеет характеристики ароматичности в смысле распределения электронов в циклической системе, включается в данное определение. Оно также включает бициклические группы, в которых, по меньшей мере, кольцо, которое непосредственно соединяется с остальной частью молекулы, имеет характеристики ароматичности. Типично циклические системы содержат 5-12 атомов. Предпочтительно моноциклические гетероарилы содержат 5-6 членов, и бициклические гетероарилы содержат 8-10 членов.

Арильные и гетероарильные группы могут быть замещены различными заместителями, включая (C1-C8)-алкил, (C2-C8)-алкенил, (C2-C8)-алкинил, (C5-C12) арил, (C1-C8)-ацил и их гетероформы, каждый из которых сам может также являться замещенным; другие заместители для арильных и гетероарильных групп включают

галоген, OR, NR_2, SR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, C≡CR, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR и NO_2, где каждый R представляет собой, независимо, H, (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8) алкинил, (C2-C8)гетероалкинил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, и каждый R необязательно замещен, как описано для алкильных групп. Заместители арильной или гетероарильной группы, конечно, могут также быть замещенными группами, описанными в данном описании как подходящие для каждого типа таких заместителей или для каждого компонента заместителя. Так, например, арилалкильный заместитель может быть замещен в арильной части заместителями, описанными в данном описании как типичные для арильной группы, и он также может быть замещен в алкильной части заместителями, описанными в данном описании как типичные для алкильных групп.

Подобным образом, термины «арилалкил» и «гетероарилалкил» относятся к ароматическим и гетероароматическим циклическим системам, которые соединяются с точкой своего присоединения через линкерную группу, такую как алкилен, включая замещенные или незамещенные, насыщенные или ненасыщенные, циклические или ациклические линкеры. Типично линкер представляет собой (C1-C8)алкил или его гетероформу. Такие линкеры также могут включать карбонильную группу, что делает их способными обеспечивать такие заместители, как ацильная или гетероацильная группа. Арильное или гетероарильное кольцо в арилалкильной или гетероарилалкильной группе может быть замещено теми же заместителями, какие описаны выше для арильных групп. Предпочтительно, арилалкильная группа включает фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, указанными выше для арильных групп, и (C1-C4)алкилен, который является незамещенным или замещен одной или двумя (C1-C4) алкильными группами или гетероалкильными группами, где алкильные или гетероалкильные группы могут, необязательно, циклизоваться с образованием кольца, такого как циклопропан, диоксолан или оксациклопентан. Подобным образом, гетероалкильная группа предпочтительно включает моноциклическую (C5-C6) гетероарильную группу, которая необязательно замещена группами, описанными выше как заместители, типичные для арильных групп, и (C1-C4)алкилен, который является незамещенным или замещен одной или двумя (C1-C4)алкильными группами или гетероалкильными группами, или она включает необязательно замещенное фенильное кольцо или моноциклический (C5-C6)гетероарил и (C1-C4)гетероалкилен, который является незамещенным или замещен одной или двумя (C1-C4)алкильными группами или гетероалкильными группами, где алкильные или гетероалкильные группы могут, необязательно, циклизоваться с образованием кольца, такого как циклопропан, диоксолан или оксациклопентан.

Когда арилалкильная или гетероарилалкильная группа описывается как необязательно замещенная, заместители могут находиться или в алкильной или гетероалкильной части или в арильной или гетероарильной части группы. Заместители, необязательно присутствующие в алкильной или гетероалкильной части, являются теми же, какие описаны выше вообще для алкильных групп; заместители, необязательно присутствующие в арильной или гетероарильной части, являются теми же, какие описаны выше вообще для арильных групп.

«Арилалкильные» группы, как используется в данном описании, представляют собой углеводородные группы, если они являются незамещенными, и описываются общим числом атомов углерода в кольце и алкиленовом или подобном линкере. Таким образом, бензильная группа представляет собой C7-арилалкильную группу, и фенилэтил

представляет собой С8-арилалкил.

Термин «гетероарилалкил», как описано выше, относится к группе, включающей арильную группу, которая присоединяется через линкерную группу и отличается от «арилалкила» тем, что, по меньшей мере, один циклический атом арильной группы или один атом в линкерной группе представляет собой гетероатом, выбранный из атомов N, O и S. Гетероарилалкильные группы описываются в данном описании в соответствии с общим числом атомов в кольце и линкере вместе, и они включают арильные группы, присоединенные через гетероалкильный линкер; гетероарильные группы, присоединенные через углеводородный линкер, такой как алкилен; и гетероарильные группы, присоединенные через гетероалкильный линкер. Таким образом, например, С7-гетероарилалкил может включать пиридилметил, фенокси и N-пирролилметокси.

Термин «алкилен», используемый в данном описании, относится к двухвалентной углеводородной группе; поскольку группа является двухвалентной, она может присоединять две другие группы. Типично термин относится к -$(CH_2)_n$-, где n равен 1-8, и предпочтительно, n равен 1-4, хотя в определенных случаях алкилен также может быть замещен другими группами и также может иметь другую длину, и свободные валентности необязательно находятся на противоположных концах цепи. Так, -CH(Me)- и -$C(Me)_2$- также можно отнести к алкиленам, как это можно сделать в отношении циклической группы, такой как циклопропан- 1,1-диил. Когда алкиленовая группа является замещенной, заместители включают заместители, типично имеющиеся в алкильных группах, описанные в данном описании.

Вообще, любая алкильная, алкенильная, алкинильная, ацильная или арильная или арилалкильная группа или любая гетероформа любой из указанных групп, содержащаяся в заместителе, сама необязательно может быть замещена другими заместителями. Природа таких заместителей схожа с заместителями, указанными в отношении самих основных заместителей, если заместители не описываются иначе. Таким образом, когда воплощением, например, R^7 является алкил, такой алкил может быть, необязательно, замещен остальными заместителями, перечисленными как воплощения R^7, где это химически разумно, и где это не нарушает предел по размеру, предоставленный для алкила самого по себе; например, алкил, замещенный алкилом или алкенилом, будет просто увеличиваться до верхнего предела числа атомов углерода для таких воплощений и не включаться. Однако алкил, замещенный арилом, амино, алкокси, =O и т.п., может входить в объем изобретения, и атомы таких заместителей не входят в число, используемое для описания алкильной, алкенильной и т.п. группы, которое приводится. Когда число заместителей не конкретизировано, каждая такая алкильная, алкенильная, алкинильная, ацильная или арильная группа может быть замещена рядом заместителей согласно ее доступным валентностям; в частности, любая из указанных групп может быть замещена, например, атомами фтора по любой или всем доступным валентностям.

Термин «гетероформа», используемый в данном описании, относится к производному группы, такой как алкил, арил или ацил, в котором, по меньшей мере, один атом углерода обозначенной карбоциклической группы заменен гетероатомом, выбранным из атомов N, O и S. Таким образом, гетероформы алкила, алкенила, алкинила, ацила, арила и арилалкила представляют собой гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероацил, гетероарил и гетероарилалкил, соответственно. Следует иметь в виду, что обычно не более двух атомов N, O или S соединены последовательно, за исключением того, когда к атому N или S присоединена оксогруппа с образованием нитрогруппы или сульфонильной группы..

Термин «галоген», используемый в данном описании, включает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными часто являются фтор и хлор.

Термин «амино», используемый в данном описании, относится к NH_2, но когда амино описывается как «замещенный» или «необязательно замещенный», термин включает NR'R", где каждый R' и R" представляет собой, независимо, H, или представляет собой алкильную, алкенильную, алкинильную, ацильную, арильную или арилалкильную группу или гетроформу одной из таких групп, и каждая из алкенильных, алкинильных, ацильных, арильных или арилалкильных групп или гетероформ одной из таких групп необязательно замещена заместителями, описанными в данном описании как подходящие для соответствующей группы. Термин также включает формы, в которых R' и R" соединены вместе с образованием 3-8-членного кольца, которое может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим, и который содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов N, O или S, в кольце, и который необязательно замещен заместителями, описанными как подходящие для алкильных групп, или, если NR'R" представляет собой ароматическую группу, необязательно замещен заместителями, описанными как типичные для гетроарильных групп.

Используемый в данном описании термин «карбоцикл» относится к циклическому соединению, содержащему в цикле только атомы углерода, в то время как термин «гетероцикл» относится к циклическому соединению, содержащему в цикле гетероатом. Карбоциклические и гетероциклические структуры охватывают соединения, имеющие моноциклические, бициклические или полициклические системы.

Используемый в данном описании термин «гетероатом» относится к любому атому, который не является атомом углерода или водорода, такому как атом азота, кислорода или серы.

Характерные примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются перечисленным, тетрагидрофуран, 1,3-диоксолан, 2,3-дигидрофуран, пиран, тетрагидропиран, бензофуран, изобензофуран, 1,3-дигидроизобензофуран, изоксазол, 4,5-дигидроизоксазол, пиперидин, пирролидин, пирролидин-2-он, пиррол, пиридин, пиримидин, октагидропирроло[3,4-b]пиридин, пиперазин, пиразин, морфолин, тиоморфолин, имидазол, имидазолидин-2,4-дион, 1,3-дигидробензимидазол-2-он, индол, тиазол, бензотиазол, тиадиазол, 1,1-диоксид тетрагидротиофена, диазепин, триазол, гуанидин, диазабицикло[2.2.1]гептан, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 2,3,4,4a,9,9a-гексагидро-1H-β-карболин, оксиран, оксетан, диоксан, лактоны, азиридин, азетидин, лактамы, и также могут охватывать гетероарилы. Другие характерные примеры гетероарилов включают, но не ограничиваются перечисленным, фуран, пиррол, пиридин, пиримидин, имидазол, бензимидазол и триазол.

Используемый в данном описании термин «неорганический заместитель» относится к заместителям, которые не содержат атомы углерода или содержат атомы углерода, связанные с элементами иными, чем водород (например, в элементарном углероде, монооксиде углерода, диоксиде углерода и карбонате). Примеры неорганических заместителей включают, но не ограничиваются перечисленным, группы нитро, галоген, азидо, циано, сульфонилы, сульфинилы, сульфонаты, фосфаты и т.д.

Термины «лечить» и «лечение», используемые в данном описании, относятся к ослаблению, облегчению, уменьшению и устранению симптомов заболевания или состояния. Молекула-кандидат или соединение, описанные в данном описании, могут находиться в препарате или лекарственном средстве в терапевтически эффективном количестве, которое представляет собой количество, которое может привести к биологическому эффекту, такому как апоптоз некоторых клеток (например, раковых

клеток), уменьшению пролиферации некоторых клеток, или привести, например, к ослаблению, облегчению, уменьшению или устранению симптомов заболевания или состояния. Термины также могут относиться к уменьшению скорости клеточной пролиферации или ее прекращению (например, замедлению или остановке роста опухоли) или уменьшению числа пролиферирующих раковых клеток (например, удалению части или всей опухоли). Указанные термины также применимы в случае уменьшения титра микроорганизма в системе (т.е., клетке, ткани или у субъекта), инфицированной микроорганизмом, уменьшения скорости размножения микробов, уменьшения числа симптомов или действия симптома, ассоциированного с микробной инфекцией, и/или уменьшения детектируемых количеств микробов в системе. Примеры микроорганизма включают, но не ограничиваются перечисленным, вирус, бактерию и гриб.

Используемый в данном описании термин «апоптоз» относится к собственному саморазрушению или программе гибели клеток. В ответ на триггерный раздражитель клетки претерпевают каскад событий, включая сжатие клеток, образование пузырей в клеточных мембранах и хроматическую конденсацию и фрагментацию. Такие события завершаются конверсией клеток в кластеры мембрансвязанных частиц (апоптозные тельца), которые затем поглощаются макрофагами.

Изобретение частично относится к фармацевтическим композициям, включающим, по меньшей мере, одно соединение, входящее в объем изобретения, описанное в данном описании, и способам применения соединений, описанных в данном описании. Например, изобретение частично относится к способам идентификации молекулы-кандидата, которая взаимодействует с белком CK2 или PARP, который включает контактирование композиции, содержащей белок CK2 или PARP, и молекул, описанных в данном описании, с молекулами-кандидатами и определение того, модулируется ли количество молекул, описанных в данном описании, которые взаимодействуют с белком, посредством чего молекулы, которые модулируют количество молекул, описанных в данном описании, взаимодействующих с белком, идентифицируют как молекул-кандидатов, которые взаимодействуют с белком.

Изобретение также относится к способам модуляции активности белка CK2 или белка PARP, включающему контактирование системы, включающей белок, с соединением, описанным в данном описании, в количестве, эффективном для модуляции (например, ингибирования) активности белка. Система в таких воплощениях может представлять собой бесклеточную систему или систему, включающую клетки.

Изобретение также относится к способам уменьшения клеточной пролиферации и, необязательно, индукции апоптоза, включающему контактирование клеток с соединением, описанным в данном описании, в количестве, эффективном для уменьшения пролиферации клеток. Клетки в таких воплощениях могут находиться в клеточной линии, в ткани или в организме субъекта (например, при исследовании животного или человека).

В родственных воплощениях изобретение относится к композициям, включающим соединение, описанное в данном описании, в сочетании с белком или клетками, например, изолированным белком (например, изолированным CK2 или другим белком серин-треонинпротеинкиназой или белком PARP) или клетками в клеточной линии (например, клеточной линии HCT-116).

Изобретение также относится к способам модуляции серин-треонинпротеинкиназной активности. Серин-треонинпротеинкиназы катализируют перенос гамма-фосфата из аденозинтрифосфата в серии- или треонинаминокислоту в пептидном или белковом

субстрате. Таким образом, в изобретение входят способы, включающие контактирование системы, включающей белок серин-треонинпротеинкиназу, с соединением, описанным в данном описании, в количестве, эффективном для модуляции (например, ингибирования) активности белка. В некоторых воплощениях активность серин-треонинпротеинкиназы представляет собой каталитическую активность белка (например, катализирующую перенос гамма-фосфата из аденозинтрифосфата в пептидный или белковый субстрат). В некоторых воплощениях изобретение относится к способам идентификации молекул, взаимодействующих с серин-треонинпротеинкиназой, включающим контактирование композиции, содержащей серин-треонинпротеинкиназу, и соединения, описанного в данном описании, с молекулами-кандидатами в условиях, в которых соединение и белок взаимодействуют, и определение того, модулируется ли количество соединения, описанного в данном описании, которое взаимодействует с белком, относительно контрольного взаимодействия между соединением и белком без молекул-кандидатов, посредством чего молекулы, которые модулируют количество соединения, взаимодействующего с белком, относительно контрольного, идентифицируют как молекул-кандидатов, которые взаимодействуют с белком. Системы в таких воплощениях могут представлять собой бесклеточную систему или систему, включающую клетки (например, in vitro). Белок, соединение или молекулы в некоторых воплощениях находятся в ассоциации с твердой фазой. В некоторых воплощениях взаимодействие между соединением и белком детектируют через детектируемую метку, где в некоторых воплощениях белок включает детектируемую метку, и в некоторых воплощениях детектируемую метку включает соединение. Взаимодействие между соединением и белком иногда детектируют без детектируемой метки.

Серин-треонинпротеинкиназа может быть из любого источника, такого как млекопитающее, например, обезьяна или человек. Примеры серин-треонинпротеинкиназ, которые могут быть ингибированы соединениями, раскрытыми в данном описании, включают, без ограничения, человеческие варианты CK2, CK2α2, Pim-1, CKD1/циклинB, c-PAF, Mer, MELK, DYRK2, Flt3, Flt3 (D835Y), Flt4, HIPK3, HIPK2, ZIPK и ZIPK. Серин-треонинпротеинкиназа иногда представляет собой члена подсемейства, содержащего одну или несколько из следующих аминокислот в позициях, соответствующих позициям, указанным в человеческой CK2: лейцин в позиции 45, метионин в позиции 163 и изолейцин в позиции 174. Примеры таких протеинкиназ включают, без ограничения, человеческие варианты CK2, STK10, HIPK2, HIPK3, DAPK3, DYK2 и PIM-1. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности для серин-треонинпротеинкиназ и реагенты широко доступны (например, во Всемирной сети URLs ncbi.nlm.gov/sites/entrez/ и Invitrogen.com).

Изобретение также частично относится к способам лечения состояния, связанного с аберрантной клеточной пролиферацией. Например, изобретение относится к способам лечения состояния с клеточной пролиферацией у субъекта, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в данном описании, в количестве, эффективном для лечения состояния с клеточной пролиферацией. Субъект может представлять собой подопытное животное (например, грызуна, собаку, кошку, обезьяну), необязательно имеющее опухоль, такую как внесенная ксенотрансплантацией (например, человеческая опухоль), например, или может представлять собой человека. Состояние с клеточной пролиферацией иногда представляет собой опухолевый или неопухолевый рак, включая, но не ограничиваясь перечисленным, онкозаболевания колоректума, молочной железы, легких, печени, поджелудочной железы, лимфатических

узлов, толстой кишки, предстательной железы, головного мозга, головы и шеи, кожи, почек, крови и сердца (например, лейкоз, лимфому, карциному).

Изобретение также относится к способам лечения состояния, связанного с воспалением или болью. Например, изобретение относится к способам лечения боли у субъекта, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в данном описании, в количестве, эффективном для лечения боли. Изобретение также относится к способам лечения воспаления у субъекта, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в данном описании, в количестве, эффективном для лечения воспаления. Субъект может представлять собой подопытное животное (например, грызуна, собаку, кошку, обезьяну) или может представлять собой человека. Состояния, связанные с воспалением и болью, включают, без ограничения, кислотный рефлюкс, изжога, акне, аллергии и раздражения, болезнь Альцгеймера, астму, атеросклероз, бронхит, кардит, глютеновую болезнь, хроническую боль, болезнь Крона, цирроз, колит, деменцию, дерматит, диабет, сухость глаз, водянку, эмфизему, экзему, фибромиалгию, гастроэнтерит, гингивит, болезнь сердца, гепатит, повышенное кровяное давление, инсулинорезистентность, интерстициальный цистит, боль в суставах/артрит/ревматоидный артрит, метаболический синдром (синдром X), миозит, нефрит, ожирение, остеопению, остеопороз, болезнь Паркинсона, болезнь периодонта, полиартрит, воспаление нескольких хрящей, псориаз, склеродерму, синусит, синдром Шегрена, синдром раздраженной толстой кишки, системный кандидоз, тендонит, инфекции мочевых путей, вагинит, воспалительный рак (например, воспалительный рак молочной железы) и подобные заболевания. Способы определения действия соединений по данному описанию на боль или воспаления известны. Например, для оценки лечения боли можно проконтролировать вызванное формалином болевое поведение подопытных животных после введения соединения, описанного в данном описании (например, по Li et al., Pain, 115(1-2): 182-90 (2005)). Также для оценки лечения воспаления можно проконтролировать, например, модуляцию провоспалительных факторов (например, IL-8, GRO-альфа, MCP-1, TNF-альфа и iNOS) после введения соединения, описанного в данном описании (например, по Parhar et al., Int. J. Colorectal Dis., 22(6): 601-9 (2006)). Таким образом, изобретение также относится к способам определения того, уменьшает ли соединение, описанное в данном описании, воспаление или боль, включающим контактирование системы с соединением, описанным в данном описании, в количестве, эффективном для модуляции (например, ингибирования) активности болевого сигнала или сигнала воспаления. Изобретение также относится к способам идентификации соединения, которое уменьшает воспаление или боль, включающим контактирование системы с соединением формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI и детекцию болевого сигнала или сигнала воспаления, посредством чего соединение, которое модулирует болевой сигнал относительно контрольной молекулы, идентифицируют как соединение, которое уменьшает воспаление или боль. Неограничительными примерами болевых сигналов являются вызванные формалином болевые поведенческие реакции, и примеры сигналов воспаления включают, без ограничения, уровень провоспалительного фактора.

Изобретение также частично относится к способам модуляции ангиогенеза у субъекта и способам лечения состояния, связанного с аберрантным ангиогенезом у субъекта. Таким образом, изобретение относится к способам определения того, модулирует ли соединение по данному описанию ангиогенез, включающим контактирование системы с соединением, описанным в данном описании, в количестве, эффективном для модуляции (например, ингибирования) ангиогенеза или сигнала, связанного с ангиогенезом.

Сигналы, связанные с ангиогенезом, представляют собой уровни проангиогенезного фактора роста, такого как VEGF. Способы оценки модуляции ангиогенеза также известны, например, анализ образования человеческих эндотелиальных трубочек (система BD BioCoat™ Angiogenesis System от BD Biosciences). Изобретение также относится к способам идентификации соединения, модулирующего ангиогенез, включающим контактирование системы с соединением формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI и детекцию ангиогенеза в системе или сигнала ангиогенеза, посредством чего соединение, которое модулирует ангиогенез или сигнал ангиогенеза относительно контрольного фактора, идентифицируют как соединение, которое модулирует ангиогенез. Изобретение также относится к способам лечения состояния ангиогенеза, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в данном описании, в количестве, эффективном для лечения состояния ангиогенеза. Состояния ангиогенеза включают, без ограничения, солидные опухоли, варикозную болезнь и т.п.

Можно получить любой подходящий для введения препарат соединения, описанного в данном описании. Можно использовать любой подходящий способ введения, включая, но не ограничиваясь перечисленным, пероральный, парентеральный, внутривенный, внутримышечный, трансдермальный, местный и подкожный способы. В зависимости от субъекта, которого лечат, типа введения и типа нужного лечения -например, предупреждения, профилактики, терапии - соединения включают в композиции способами, соответствующими указанным параметрам. Получение подходящих композиций для каждого способа введения известно в технике. Такие способы и методы получения композиций сведены в работе Remington's Pharmaceutical Sciences, последнее издание, Mack Publisching Co., Easton. PA, включенной в данное описание в качестве ссылки. Композиция с каждым веществом или сочетанием двух веществ, как правило, будет включать разбавитель, а также, в некоторых случаях, адъюванты, буферы, консерванты и т.п. Вещества, которые вводят, также можно вводить в липосомных композициях или в виде микроэмульсий.

Для инъекции композиции можно получить в удобных формах в виде жидких растворов или суспензий, или в твердых формах, подходящих для получения раствора или суспензии в жидкости перед инъекцией, или в виде эмульсий. Подходящие эксципиенты включают, например, воду, физиологический раствор, декстрозу, глицерин и т.п. Такие композиции также могут содержать некоторые количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие вещества или эмульгаторы, буферирующие вещества для регулирования pH и т.п., такие как, например, ацетат натрия, монолаурат сорбитана и так далее.

Также разработаны различные системы с пролонгированным высвобождением лекарственных средств, и они могут применяться для соединений по изобретению. См., например, патент США №5624677, способы из которого включены в данное описание в качестве ссылки.

Системное введение также может включать относительно неинвазивные способы, такие как применение суппозиториев, трансдермальных пэтчей, трансмукозальную доставку и интраназальное введение. Пероральное введение также подходит для соединений по изобретению. Подходящие формы включают сиропы, капсулы, таблетки, что известно в технике.

Для введения животным или людям соответствующая дозировка соединения, описанного выше, часто составляет 0,01-15 мг/кг и иногда 0,1-10 мг/кг. Уровни дозировки зависят от природы состояния, эффективности лекарственного средства,

состояния пациента и предписания лечащего врача и частоты и способа введения; однако оптимизация указанных параметров находится в компетенции специалиста в данной области техники.

Терапевтические сочетания

Изобретение относится к способам лечения состояний, таких как рак и воспаление, посредством введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества терапевтического средства, которое связывается с некоторыми сегментами ДНК, и введения тому же субъекту модулятора PARP или CK2 в количестве, которое эффективно для усиления активности терапевтического средства. Модулятор PARP или CK2 представляет собой средство, которое ингибирует или усиливает биологическую активность белка PARP или белка CK2, и в общем далее в данном описании называется «модулятором». Терапевтическое средство и модулятор можно вводить вместе или в виде отдельных фармацевтических композиций или смешанными в единой фармацевтической композиции. Терапевтическое средство и модулятор также можно вводить по отдельности, в том числе, в различное время и с различной частотой, так долго, пока модулятор вводят время от времени, что усиливает силу терапевтического средства. Модулятор можно вводить любым известным способом, например, перорально, внутривенно, внутримышечно, назально и т.п.; и терапевтическое средство также можно вводить любым удобным способом. В нескольких воплощениях, по меньшей мере, что-то одно и, необязательно, как модулятор, так и терапевтическое средство можно вводить перорально.

В некоторых воплощениях модулятор и терапевтическое средство вводят в одно и то же время или в раздельных формах или смешанными в единой форме. Когда частоту введения двух материалов можно отрегулировать до удовлетворительной, модулятор и терапевтическое средство предпочтительно объединяют в единую фармацевтическую композицию, так что пациент, которого лечат, может получать, например, однократную пероральную дозировку или однократную инъекцию.

Количество каждого из таких вводимых материалов будет изменяться со способом введения, состоянием субъекта, другими лечениями, назначенными субъекту, и другими параметрами. Терапевтические средства по изобретению могут, конечно, вызывать ряд нужных действий; и количество модулятора, используемого в сочетании с терапевтическим средством, должно составлять количество, которое усиливает одно или несколько таких нужных действий. Модулятор следует вводить в количестве, которое эффективно для усиления нужного действия терапевтического средства. Количество является «эффективным для усиления нужного действия терапевтического средства», как это используется в данном описании, если оно усиливает, по меньшей мере, на примерно 25%, по меньшей мере, одно из нужных действий одного терапевтического средства. Предпочтительно, оно является количеством, которое усиливает нужное действие терапевтического средства на, по меньшей мере, 50% или на, по меньшей мере, 100% (т.е., удваивает эффективную активность терапевтического средства). В некоторых воплощениях оно является количеством, которое усиливает нужное действие терапевтического средства на, по меньшей мере, 200%.

Количество модулятора, которое усиливает нужное действие терапевтического средства, можно определить с использованием способов in vitro, таких как анализы клеточной пролиферации. Терапевтические средства по изобретению применимы для противодействия гиперпролиферативным расстройствам, таким как рак, так, они уменьшают клеточную пролиферацию. Таким образом, например, подходящее количество модулятора может являться количеством, необходимым для усиления

антипролиферативного действия терапевтического средства на, по меньшей мер, 25% при определении в анализе клеточной пролиферации.

Модулятор, используемый в настоящем изобретении, усиливает, по меньшей мере, одно нужное действие, производимое терапевтическим средством, с которым его используют, таким образом, сочетания по изобретению обеспечивают синергический эффект, а не только аддитивный эффект. Сами модуляторы иногда применимы для лечения тех же типов состояний, и, таким образом, также могут оказывать некоторое прямое действие при таких анализах. В таком случае «количество, эффективное для усиления нужного действия», должно производить синергическое усиление активности терапевтического средства, которое можно приписать усилению модулятором действия терапевтического средства, а не простой эффект сложения, который можно было бы ожидать при отдельном введении двух материалов. Во многих случаях модулятор можно использовать в количестве (концентрации), от которого нельзя было бы ожидать явного действия на субъекта, которого лечат, или в анализе in vitro, так что усиленное действие, достигаемое сочетанием, непосредственно можно приписать синергическому эффекту.

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения пациента с расстройством клеточной пролиферации или воспалительным расстройством терапевтическим средством, описанным в данном описании, и «модулятором», описанным выше, где выбор времени введения модулятора позволяет ему усиливать нужное действие терапевтического средства.

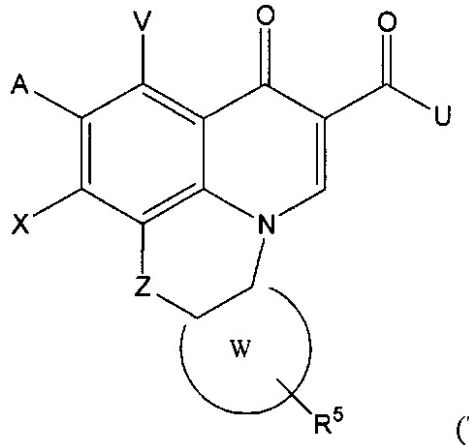
Модуляторы PARP и CK2 известны. Ингибиторы PARP хорошо известны в технике, и показано, что некоторые из них потенцируют активность других лекарственных средств в случае некоторых применений. Например, сообщается, что обработка колонии клеток карциномы ингибитором PARP в концентрации, которая в отдельности не имеет существенного ингибирующего влияния на рост или токсичность клеток, существенно повышает активность цитотоксических средств темозоломида и топотекана (C.R. Calabrese et al., Clin. Cancer Res., vol. 9, 2711-18 (July 2003)). Полагают, что такое действие связано с ролью PARP, которую она играет в репарации ДНК: поскольку PARP промотирует репарацию поврежденной ДНК, считается, что она усиливает действия соединений, которые действуют путем повреждения ДНК. Такие соединения включают соединения, алкилирующие ДНК, которые могут включать темозоломид, и ингибиторы топоизомеразы, такие как топотекан. См. выше.

Настоящее изобретение относится к применению «модулятора», описанного выше, в сочетании с терапевтическим средством, которое может действовать посредством связывания с участками ДНК, которые могут образовывать некоторые квадруплексные структуры; терапевтические средства обладают противораковой активностью сами по себе, но их активность усиливается, когда их используют в сочетании с модулятором. Такой синергический эффект позволяет вводить терапевтическое средство в меньшей дозировке, причем в то же время достигаются эквивалентные или более высокие уровни, по меньшей мере, одного нужного действия.

Терапевтические средства по изобретению представляют собой соединения, которые связываются с некоторыми мотивами в нуклеиновых кислотах. Используемое терапевтическое средство можно выбрать из нескольких различных классов соединений, таких как соединения, которые связываются с квадруплексобразующими участками ДНК. Терапевтические средства применимы для лечения рака и при других показаниях, таких как воспалительные расстройства, и способы их получения и применения известны в технике. Некоторые предпочтительные классы таких терапевтических средств описаны

ниже. Каждый класс терапевтических средств можно использовать в сочетании с любым активным ингибитором PARP, включая ингибиторы, раскрытые в данном описании, и другие.

В одном аспекте терапевтическое средство может представлять собой соединение формулы (TA1-1)



(TA1-1)

и его фармацевтически приемлемые соли, эфиры и пролекарства;

где в указанной формуле V представляет собой H, галоген или NR^1R^2;

A представляет собой H, фтор или NR^1_2;

Z представляет собой O, S, NR^1 или CH_2;

U представляет собой OR^2 или NR^1R^2;

X представляет собой OR^2, NR^1R^2, галоген, азидо или SR^2;

n равен 1-3;

где в NR^1R^2 R^1 и R^2 могут образовывать двойную связь или цикл, каждый из которых является необязательно замещенным;

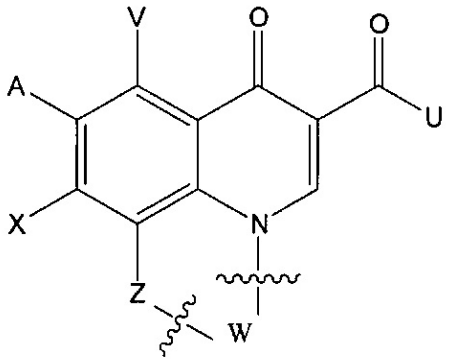
R^1 представляет собой H или C_{1-6}-алкил;

R^2 представляет собой H или C_{1-10}-алкил или C_{2-10}-алкенил, необязательно содержащий один или несколько несоседних гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, и необязательно замещенный карбоциклилом или гетероциклилом; или R^2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой заместитель в любом положении W и представляет собой H, OR^2, C_{1-6}-алкил, C_{2-6}-алкенил, каждый, необязательно, замещенный галогеном, =O или одним или несколькими гетероатомами; или R^5 представляет собой неорганический заместитель; и

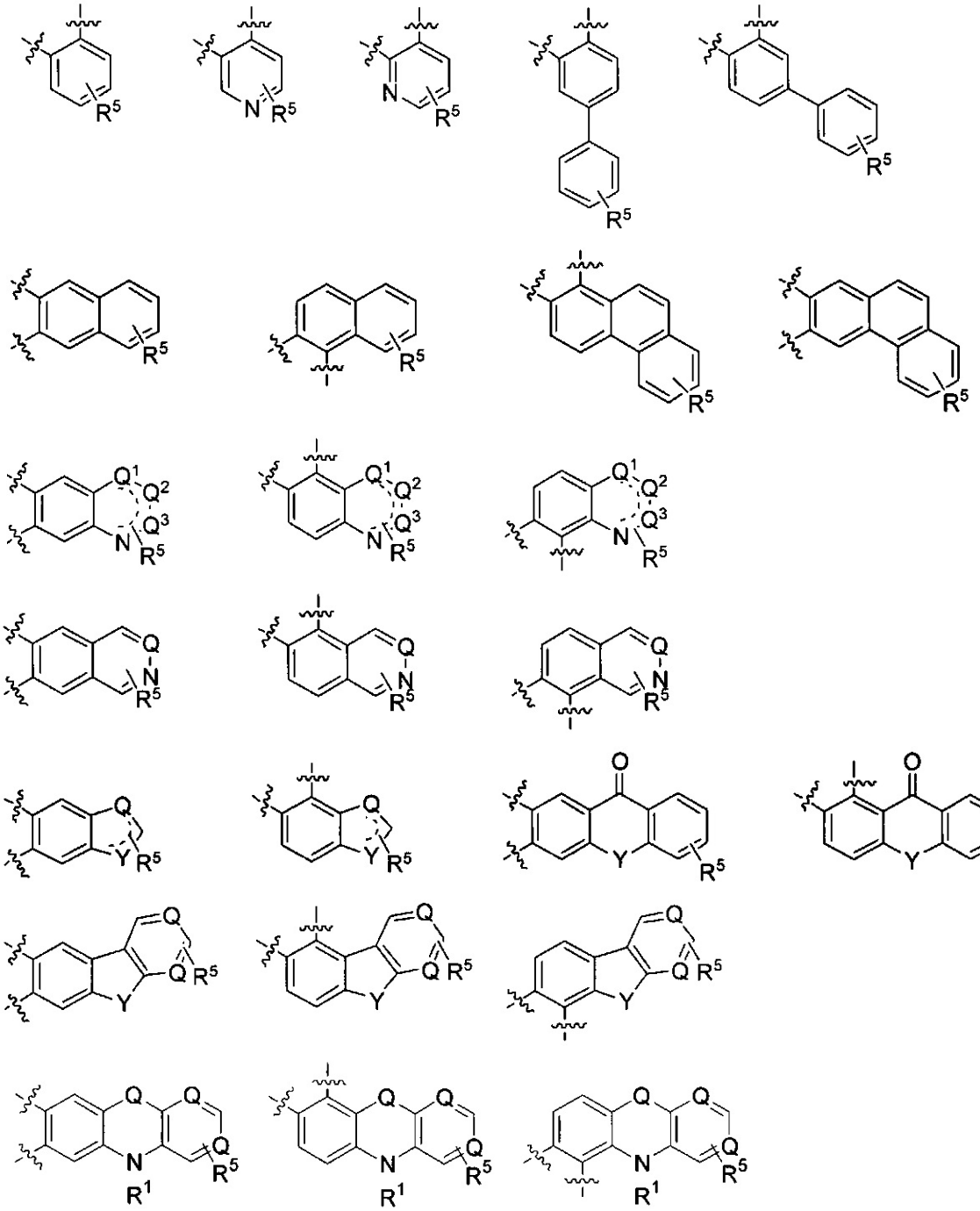
W представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил, который может являться моноциклическим или конденсированным с одним или несколькими циклами, и содержащим, необязательно, гетероатом;

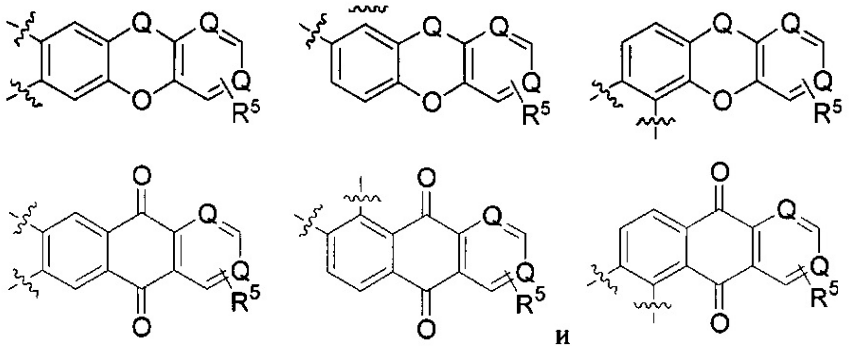
или соединение формулы (TA1-2)



(TA1-2)

где V, A, X, Z и U имеют значения, указанные для формулы TA1-1, и W выбирают из группы, состоящей из





и

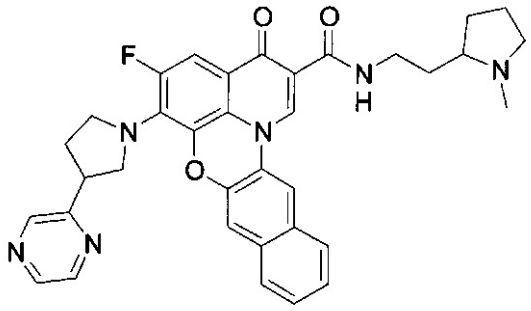
где Q, Q^1, Q^2 и Q^3 представляют собой, независимо, CH или N;

Y представляет собой, независимо, O, CH, =O или NR^1; и

R^5 имеет значения, указанные для формулы 1.

Соединения такой структуры и способы их получения и применения описаны в заявке на патент США, регистрационный №11/106999, Whitten et al., озаглавленной «Замещенные аналоги хинобензоксазина и способы их применения», и зарегистрированной 15 апреля 2005.

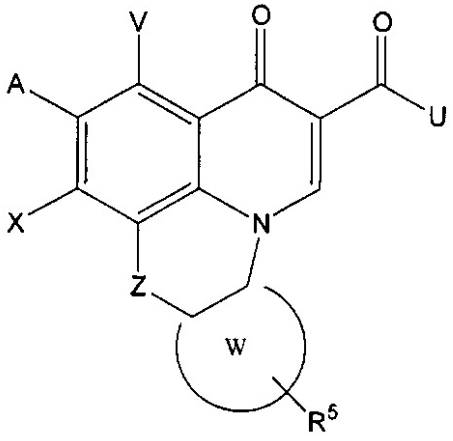
В конкретном воплощении терапевтических средств формулы (TA1-1) терапевтическое средство представляет собой соединение формулы (TA1-1A)



(TA2)

или его фармацевтически приемлемую соль, эфиры или пролекарство или его определенный изомер или смесь изомеров.

В другом аспекте терапевтическое средство в сочетаниях по изобретению представляет собой соединение формулы



(TA3-1)

или его фармацевтически приемлемые соли, эфиры или пролекарства,

где в указанной формуле V представляет собой H, галоген или NR^1R^2;

A представляет собой H, фтор или $NR^1{}_2$;

Z представляет собой O, S, NR^1 или CH_2;

U представляет собой OR^2 или NR^1R^2;

X представляет собой OR^2, NR^1R^2, галоген, азидо или SR^2;

n равен 1-3;

где в NR^1R^2 R^1 и R^2 могут образовывать двойную связь или цикл, каждый из которых является необязательно замещенным;

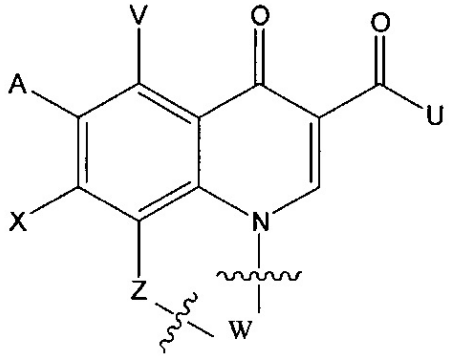
R^1 представляет собой H или C_{1-6}-алкил;

R^2 представляет собой H или C_{1-10}-алкил или C_{2-10}-алкенил, необязательно содержащий один или несколько несоседних гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, и необязательно замещенный карбоциклилом или гетероциклилом; или R^2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, арил или гетероарил;

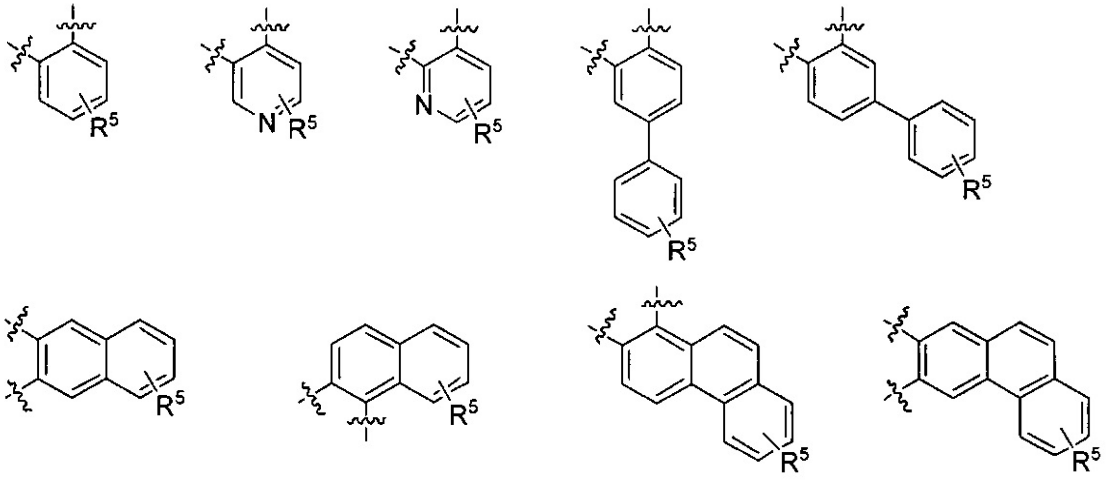
R^5 представляет собой заместитель в любом положении W и представляет собой H, OR^2, C_{1-6}-алкил, C_{2-6}-алкенил, каждый, необязательно, замещенный галогеном, =O или одним или несколькими гетероатомами; или R^5 представляет собой неорганический заместитель; и

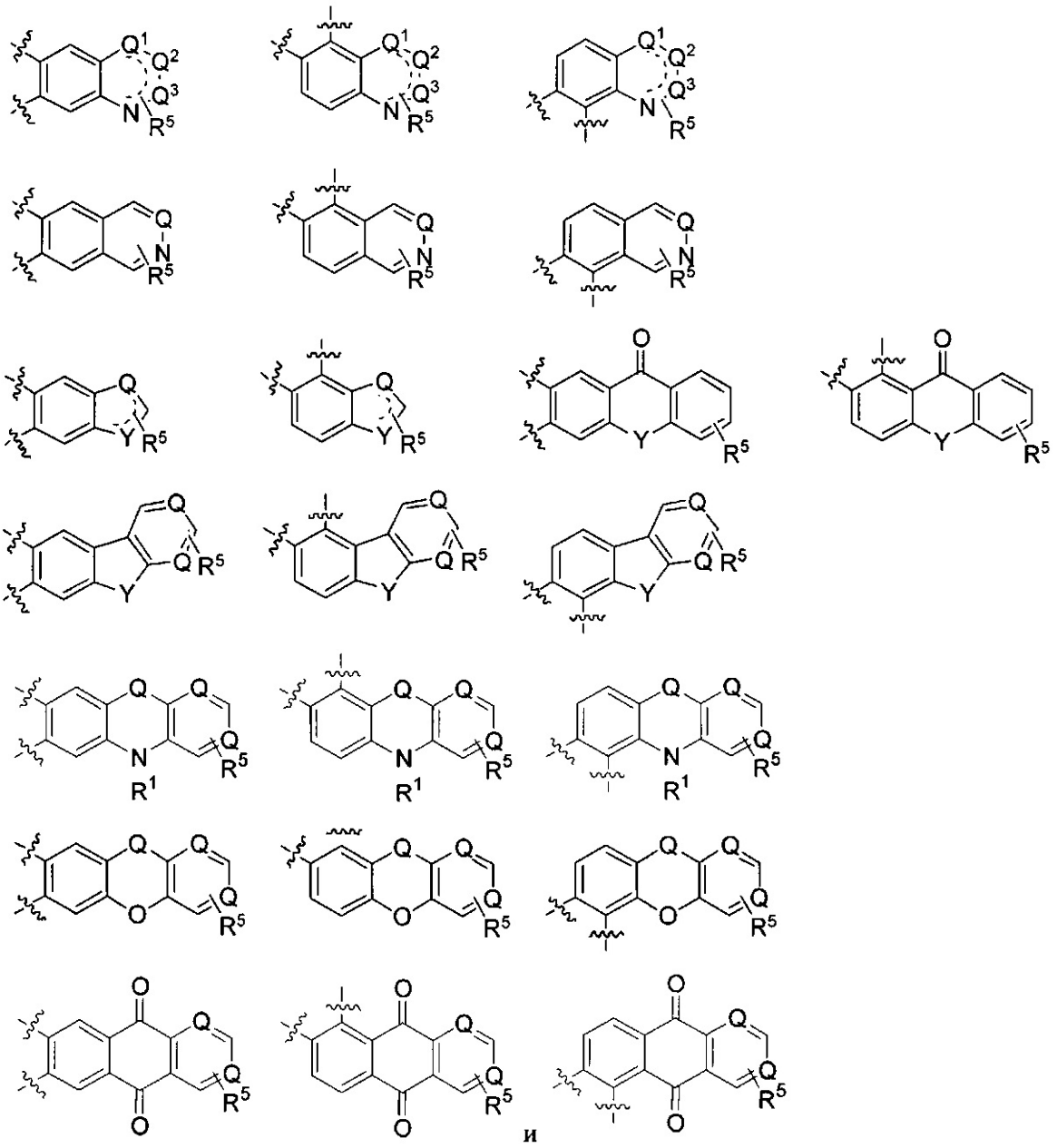
W представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил, который может являться моноциклическим или конденсированным с одним или несколькими циклами, и содержащим, необязательно, гетероатом;

или соединение формулы (ТА3-2)



где V, A, X, Z и U имеют значения, указанные для формулы 1, и W выбирают из группы, состоящей из





и

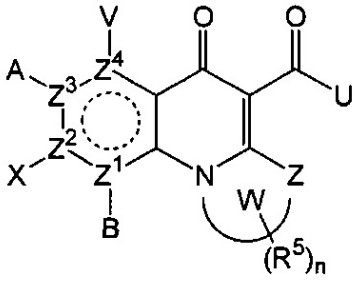
где Q, Q^1, Q^2 и Q^3 представляют собой, независимо, CH или N;

Y представляет собой, независимо, O, CH, =O или NR^1; и

R^5 имеет значения, указанные для формулы 1.

Получение и активность таких соединений формулы (TA3-1) описаны в заявке на патент США, регистрационный №60/811992, зарегистрированной 8 июня 2006, Nagasawa et al., озаглавленной «Аналоги хинолона, дериватизированные сульфоновой кислотой, сульфонатом или сульфонамидом».

В другом аспекте терапевтическое средство в сочетаниях по изобретению представляет собой соединение формулы



(TA4-1)

и его фармацевтически приемлемые соли, эфиры и пролекарства;

где в указанной формуле B, X, A или V отсутствует, если Z^2, Z^3 или Z^4, соответственно, представляет собой N, и, независимо, H, галоген, азидо, R^2, CH_2R^2, SR^2, OR^2 или NR^1R^2, если Z^2, Z^3 или Z^4, соответственно, представляет собой C; или

A и V, A и X или X и B могут образовывать карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен и/или конденсирован с некоторым циклом;

Z представляет собой O, S, NR^1, CH_2 или C=O;

Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляют собой C или N, при условии, что любые два N не являются соседними;

W вместе с N и Z образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный цикл, конденсированный с необязательно замещенным насыщенным или ненасыщенным циклом; указанный насыщенный или ненасыщенный цикл может содержать гетероатом и является моноциклическим или конденсированным с одно- или полиядерными карбоциклилами или гетероциклилами;

U представляет собой R^2, OR^2, NR^1R^2, NR^1-$(CR^1_2)_n$-NR^3R^4 или $N=CR^1R^2$, где в $N=CR^1R^2$ R^1 и R^2 вместе с C могут образовывать цикл,

при условии, что U не является H, и когда U представляет собой OH, OR^2 или NH_2, тогда, по меньшей мере, один из Z^1-Z^4 представляет собой N;

в каждом NR^1R^2 R^1 и R^2 вместе с N могут образовывать необязательно замещенный цикл;

в NR^3R^4 R^3 и R^4 вместе с N могут образовывать необязательно замещенный цикл;

R^1 и R^3 представляют собой, независимо, H или C_{1-6}-алкил;

каждый R^2 представляет собой H или C_{1-10}-алкил или C_{2-10}-алкенил, каждый необязательно замещенный галогеном, одним или несколькими несоседними гетероатомами, карбоциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый цикл является необязательно замещенным; или R^2 представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R^4 представляет собой H, C_{1-10}-алкил или C_{2-10}-алкенил, необязательно содержащий один или несколько несоседних гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, и необязательно замещенный карбоциклилом или гетероциклилом; или R^3 и R^4 вместе с N могут образовывать необязательно замещенный цикл;

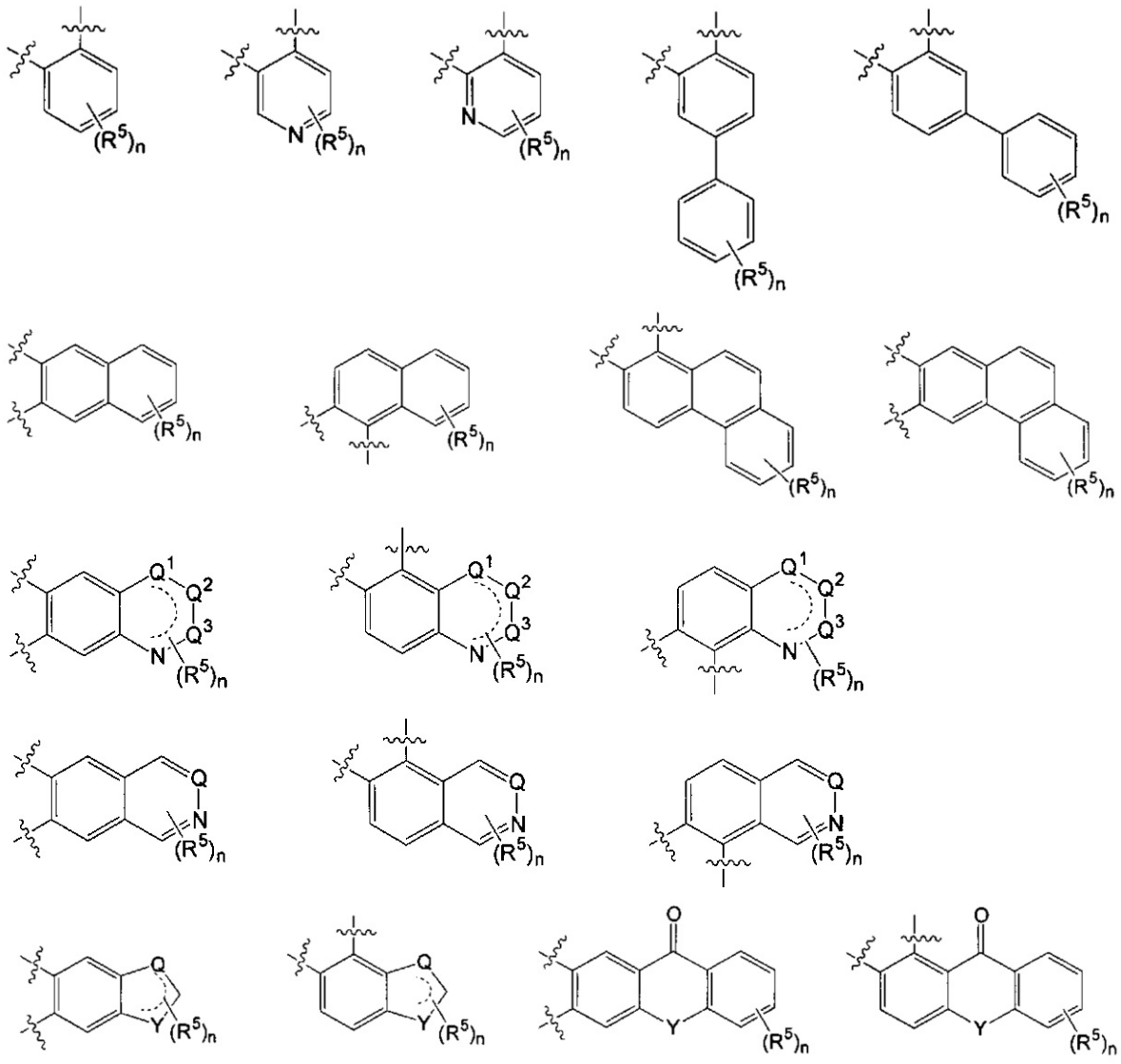
каждый R^5 представляет собой заместитель в любом положении в цикле W и

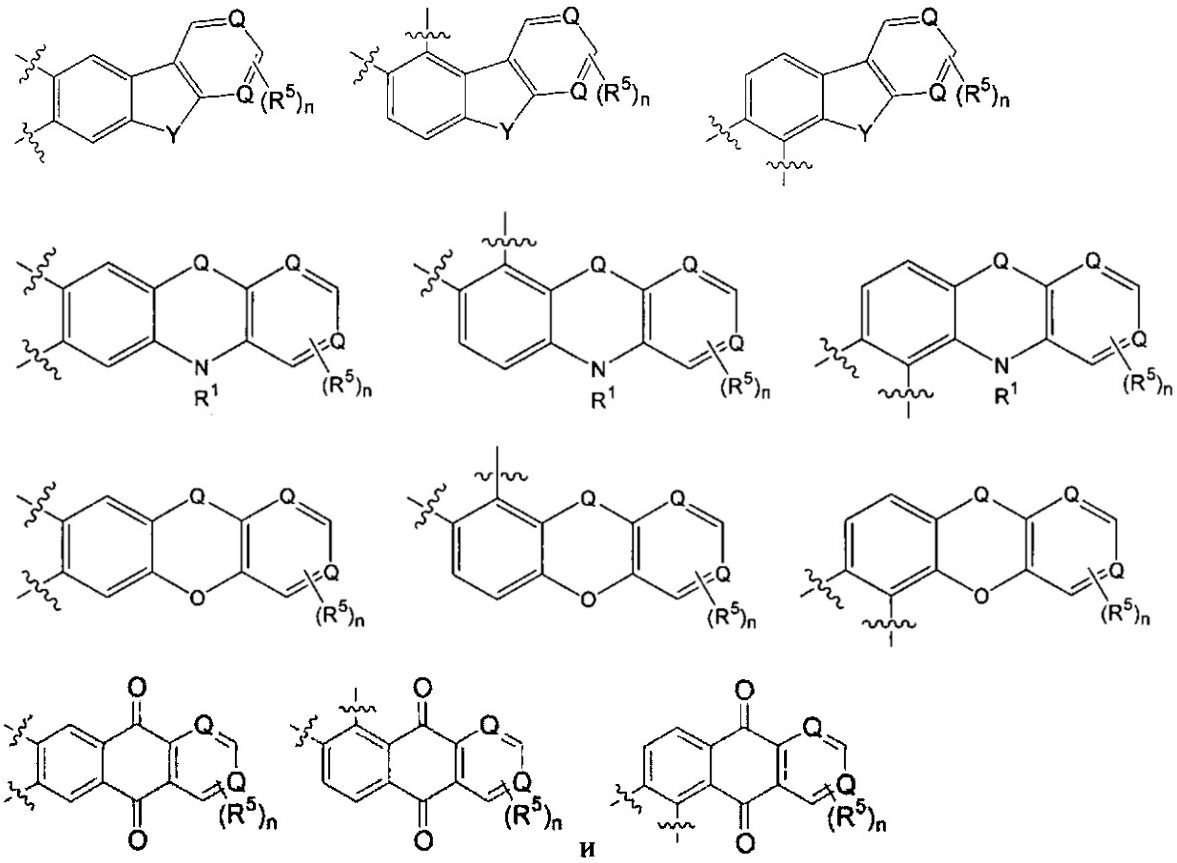
представляет собой H, OR^2, амино, алкокси, амидо, галоген, циано или неорганический заместитель; или R^5 представляет собой C_{1-6}-алкил, C_{2-6}-алкенил, C_{2-6}-алкинил, -$CONHR^1$, каждый необязательно замещенный галогеном, карбонилом или одним или несколькими несоседними гетероатомами; или два соседних R^5 соединяются с образованием 5-6-членного необязательно замещенного карбоциклила или гетероциклила, который может быть конденсирован с другим необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; и

n равен 1-6.

В приведенной выше формуле (TA4-1) B может отсутствовать, когда Z^1 представляет собой N, или представляет собой H или галоген, когда Z^1 представляет собой C.

В приведенной выше формуле (TA4-1) W вместе с N и Z образует необязательно замещенный 5- или 6-членный цикл, конденсированный с необязательно замещенным арилом или гетероарилом, выбранным из группы, состоящей из



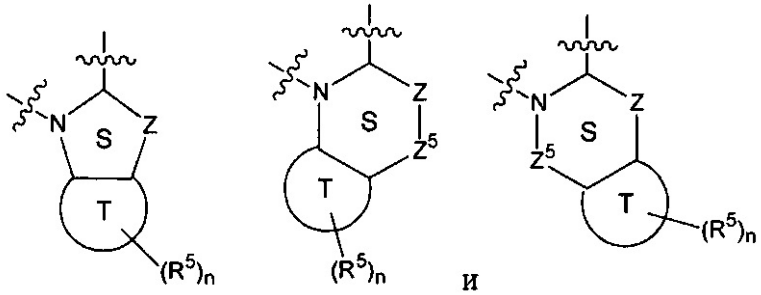


где каждый Q, Q^1, Q^2 и Q^3 представляет собой, независимо, CH или N;

Y представляет собой, независимо, O, CH, =O или NR^1; и

n и R^5 имеют значения, указанные выше.

В других воплощениях W вместе с N и Z образует группу, имеющую формулу, выбранную из группы, состоящей из



где Z представляет собой O, S, CR^1, NR^1 или C=O;

каждый Z^5 представляет собой CR^6, NR^1 или C=O, при условии, что Z и Z^5, если являются соседними, не представляют собой оба NR^1;

каждый R^1 представляет собой H, C_{1-6}-алкил, COR^2 или $S(O)_pR^2$, где p равен 1-2;

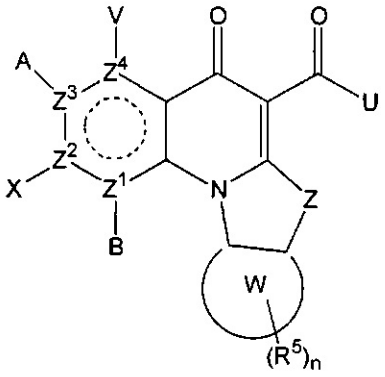
R^6 представляет собой H или заместитель, известный в технике, в том числе, но без ограничения, гидроксил, алкил, алкокси, галоген, амино или амидо; и

цикл S и цикл T могут быть насыщенными или ненасыщенными.

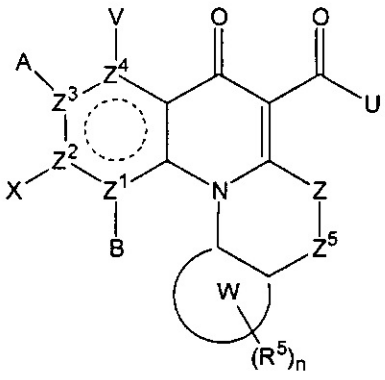
В некоторых воплощениях W вместе с N и Z образует 5- или 6-членный цикл, конденсированный с фенилом. В других воплощениях W вместе с N и Z образует 5- или 6-членный цикл, необязательно конденсированный с другим циклом, когда U

представляет собой NR^1R^2, при условии, что U не является NH_2. В некоторых воплощениях W вместе с N и Z образует 5- или 6-членный цикл, неконденсированный с другим циклом, когда U представляет собой NR^1R^2 (например, NH_2).

В еще одном воплощении соединения по настоящему изобретению имеют общую формулу (TA4-2A) или (TA4-2B)



(TA4-2A)



(TA4-2B)

где A, B, V, X, U, Z, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 и n имеют значения, указанные для формулы TA4-1;

Z^5 представляет собой O, NR^1, CR^6 или C=O;

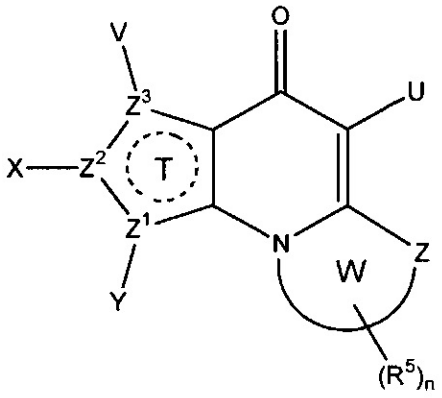
R^6 представляет собой H, C_{1-6}-алкил, гидроксил, алкокси, галоген, амино или амидо; и

Z и Z^5 могут, необязательно, образовывать двойную связь.

В приведенных выше формулах (TA4-1), (TA4-2A) и (TA4-2B) U может представлять собой NR^1R^2, где R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой C_{1-10}-алкил, необязательно замещенный гетероатомом, C_{3-6}-циклоалкилом, арилом или 5-14-членным гетероциклилом, содержащим один или несколько атомов N, O или S. Например, R^2 может представлять собой C_{1-10}-алкил, замещенный необязательно замещенным морфолином, тиоморфолином, имидазолом, аминотиадиазолом, пирролидином, пиперазином, пиридином или пиперидином. В других примерах R^1 и R^2 вместе с N образуют необязательно замещенный пиперидин, пирролидин, пиперазин, морфолин, тиомофролин, имидазол или аминотиадиазол.

Соединения формулы (TA4-1) и способы их получения и применения описаны в заявке на патент США №11/228636, Whitten et al., озаглавленной «Аналоги хинолона» и зарегистрированной 16 сентября 2005.

В еще одном аспекте терапевтическое средство, объединяемое с ингибитором PARP, можно выбрать из соединений формулы



(TA5-1)

и их фармацевтически приемлемых солей, эфиров и пролекарств;

где в указанной формуле V, X и Y отсутствуют, если присоединены к иному гетероатому, чем атом азота, и представляют собой, независимо, H, галоген, азидо, R^2, CH_2R^2, SR^2, OR^2 или NR^1R^2, когда присоединены к C или N; или

где V и X или X и Y могут образовывать карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен и/или конденсирован с некоторым циклом;

Z^1, Z^2 и Z^3 представляют собой C, N, O или S;

Z представляет собой O, S, NR^2, CH_2 или C=O;

W вместе с N и Z образует необязательно замещенный 5- или 6-членный цикл, конденсированный с необязательно замещенным арилом или гетероарилом, где указанный арил или гетероарил может являться моноциклическим или конденсированным с одно- или полиядерным циклом, и где указанный цикл необязательно содержит гетероатом;

U представляет собой $-C(=O)R^2$, $-COOR^2$, $-CONR^1R^2$, $-CONR^1-(CR^1_2)_n-NR^3R^4$, SO_3R^2, $SO_2NR^1R^2$, $SO_2R^1NR^1R^1R^2$, $SO_2NR^1OR^2$, $SO_2NR^1-(CR^1_2)_n-NR^3R^4$ или $SO_2NR^1NR^1-(CR^1_2)_n-NR^3R^4$ или $SO_2NR^1-O-(CR^1_2)_n-NR^3R^4$;

где в каждом NR^1R^2 R^1 и R^2 вместе с N могут образовывать необязательно замещенный цикл;

в NR^3R^4 R^3 и R^4 вместе с N могут образовывать необязательно замещенный цикл;

R^1 и R^3 представляют собой, независимо, H или C_{1-6}-алкил;

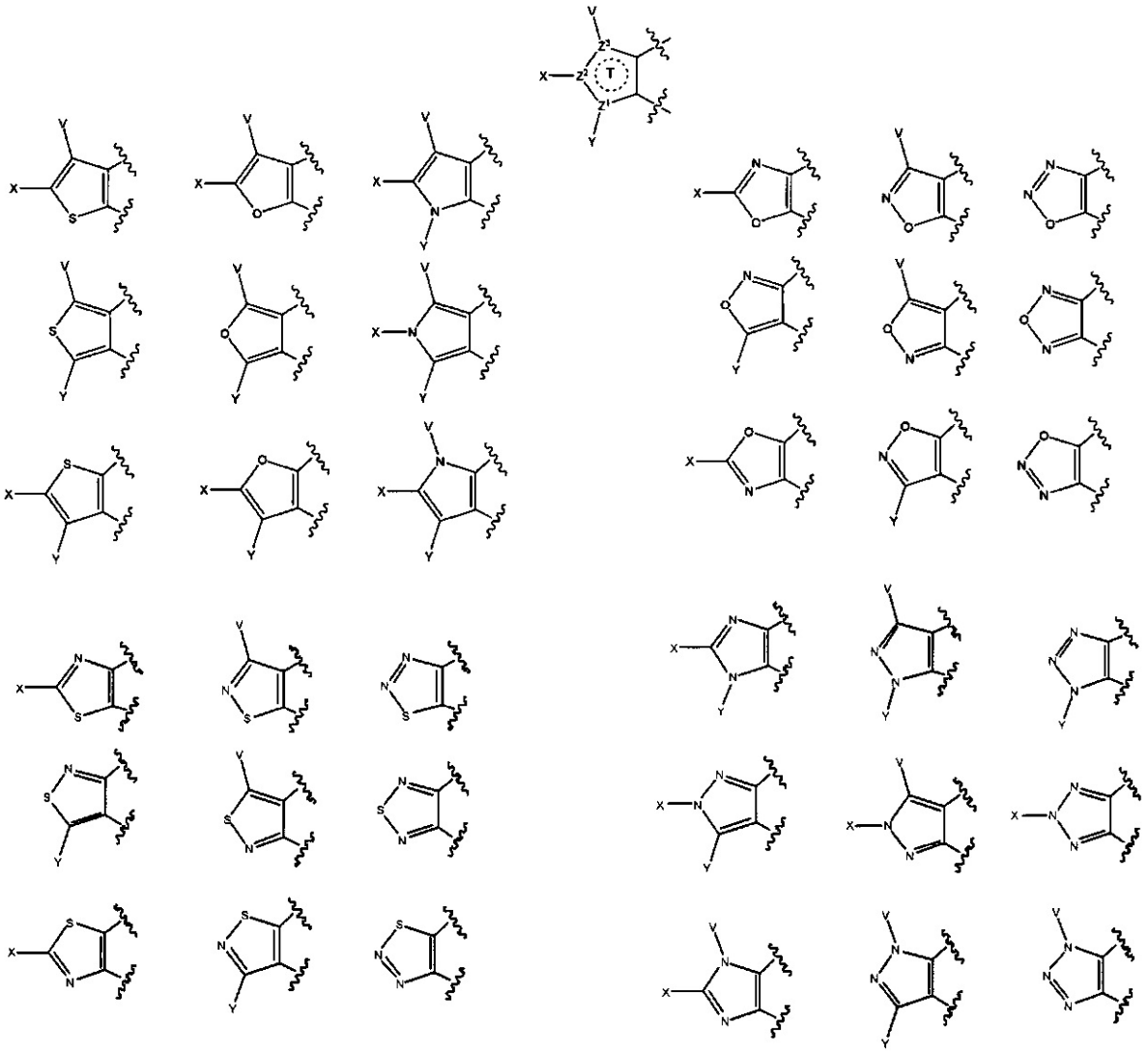
каждый R^2 представляет собой H или C_{1-10}-алкил или C_{2-10}-алкенил, каждый необязательно замещенный галогеном, одним или несколькими несоседними гетероатомами, выбранными из атомов N, O и S, карбоциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый цикл является необязательно замещенным; или R^2 представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил; или R^2 представляет собой COR^1 или $S(O)_xR^1$, где x равен 1-2;

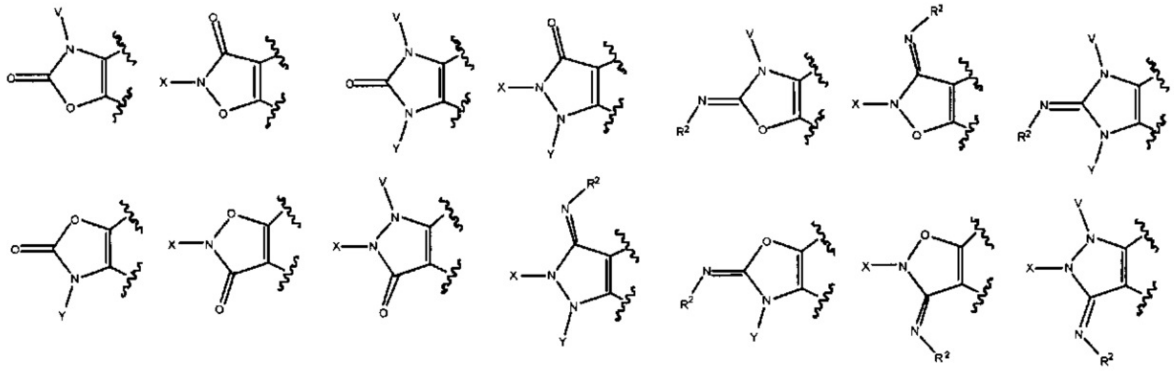
R^4 представляет собой H, C_{1-10}-алкил или C_{2-10}-алкенил, необязательно содержащий один или несколько несоседних гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, и необязательно замещенный карбоциклилом или гетероциклилом; или R^3 и R^4 вместе с N могут образовывать необязательно замещенный цикл;

каждый R^5 представляет собой заместитель в любом положении в цикле W и представляет собой H, OR^2, амино, алкокси, амидо, галоген, циано или неорганический заместитель; или R^5 представляет собой C_{1-6}-алкил, C_{2-6}-алкенил, -$CONHR^1$, каждый необязательно замещенный галогеном, карбонилом или одним или несколькими несоседними гетероатомами; или два соседних R^5 соединяются с образованием 5-6-членного необязательно замещенного карбоциклила или гетероциклила, необязательно конденсированного с другим необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом;

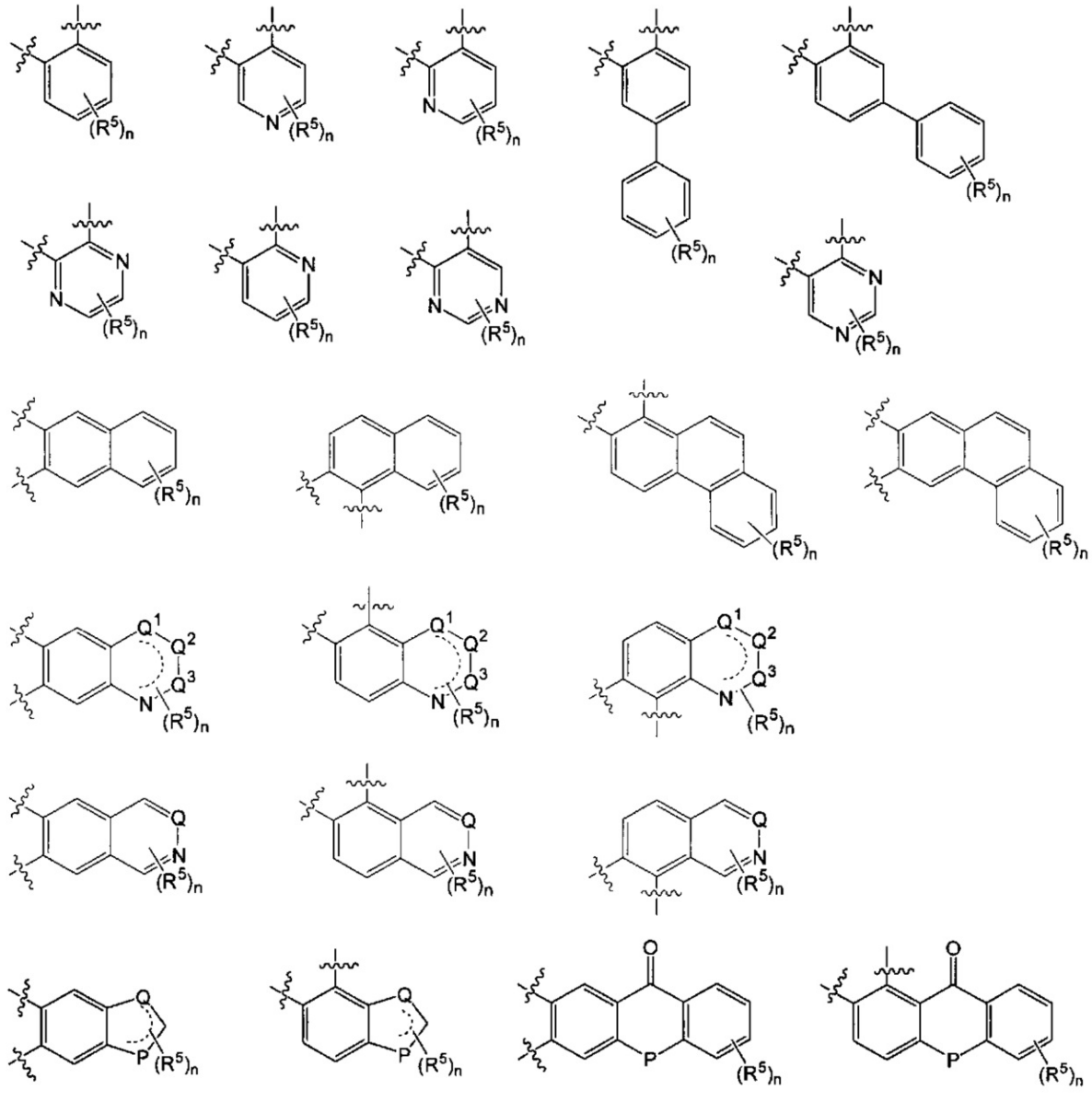
n равен 1-6.

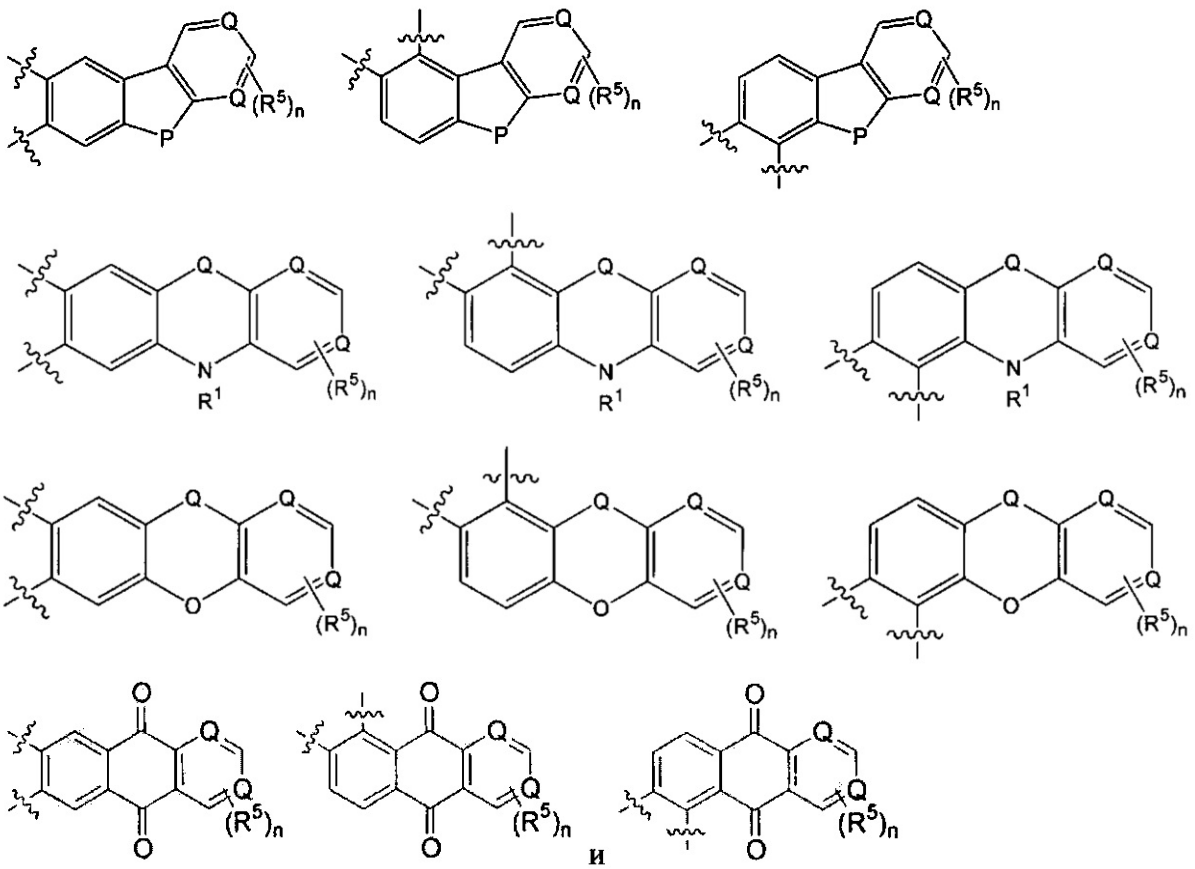
В приведенной выше формуле (TA5-1) цикл T может образовывать необязательно замещенный 5-членный цикл, выбранный из группы, состоящей из





В приведенной выше формуле (TA5-1) W вместе с N и Z может образовывать необязательно замещенный 5- или 6-членный арильный или гетероарильный цикл, конденсированный с необязательно замещенным арилом или гетероарилом, выбранным из группы, состоящей из





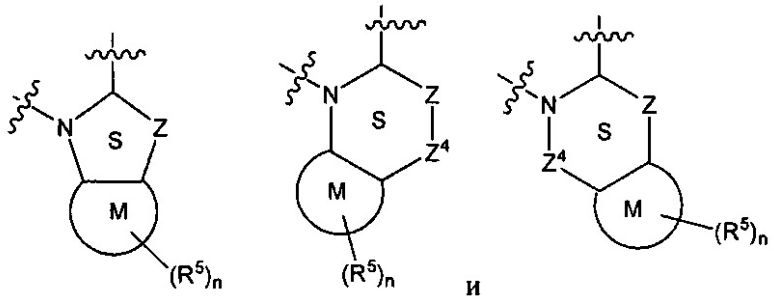
и

где каждый Q, Q^1, Q^2 и Q^3 представляет собой, независимо, CH или N;

P представляет собой, независимо, O, CH, C=O или NR^1;

n и R^5 имеют значения, указанные выше.

В других воплощениях указанных соединений W вместе с N и Z может образовывать группу, имеющую формулу, выбранную из группы, состоящей из



и

где Z представляет собой O, S, NR^2, CH_2 или C=O;

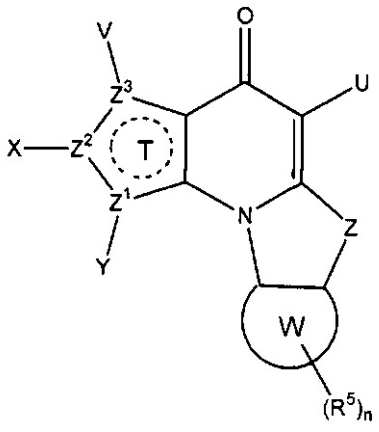
каждый Z^4 представляет собой CR^6, NR^2 или C=O;

R^6 представляет собой H или заместитель, известный в технике, в том числе, но без ограничения, гидроксил, алкил, алкокси, галоген, амино или амидо; и

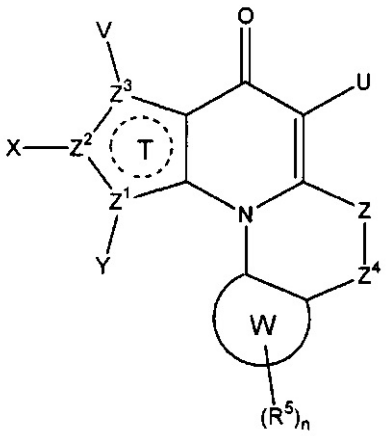
цикл S и цикл M могут быть насыщенными или ненасыщенными.

В некоторых воплощениях W вместе с N и Z может образовывать 5- или 6-членный цикл, конденсированный с фенилом.

В еще одном воплощении соединения по настоящему изобретению имеют общую формулу (TA5-2A) или (TA5-2B)



(TA5-2A)



(TA5-2B)

где U, V, W, X, Y, Z, Z^1, Z^2, Z^3, R^5 и n имеют значения, указанные выше для формулы TA5-1;

Z^4 представляет собой CR^6, NR^2 или C=O; и

Z и Z^4 могут, необязательно, образовывать двойную связь.

В приведенных выше формулах (TA5-1), (TA5-2A) и (TA5-2B) U может представлять собой $SO_2NR^1R^2$, где R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой C_{1-10}-алкил, необязательно замещенный гетероатомом, C_{3-6}-циклоалкилом, арилом или 5-14-членным гетероциклилом, содержащим один или несколько атомов N, O или S. Например, R^2 может представлять собой C_{1-10}-алкил, замещенный необязательно замещенным морфолином, тиоморфолином, имидазолом, аминотиадиазолом, пирролидином, пиперазином, пиридином или пиперидином. В других примерах R^1 и R^2 вместе с N образуют необязательно замещенный пиперидин, пирролидин, пиперазин, морфолин, тиомофролин, имидазол или аминотиадиазол.

В других воплощениях указанных соединений U представляет собой SO_2NR^1-$(CR^1_2)_n$-NR^3R^4; n равен 1-4; каждый R^1 представляет собой H или алкил; и R^3 и R^4 в NR^3R^4 вместе образуют необязательно замещенный пиперидин, пирролидин, пиперазин, морфолин, тиомофролин, имидазол или аминотиадиазол. В некоторых примерах U представляет собой SO_2NH-$(CH_2)_n$-NR^3R^4, где R^3 и R^4 вместе с N образуют необязательно замещенный пирролидин, который может соединяться с $(CH_2)_n$ в любом положении пирролидинового цикла. В одном воплощении R^3 и R^4 вместе с N образуют N-метилзамещенный пирролидин.

В одном воплощении настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (TA5-1), (TA5-2A) или (TA5-2B), в которых

каждый из V и Y, если присутствует, представляет собой, независимо, H или галоген (например, хлор или фтор);

X представляет собой -$(R^5)R^1R^2$, где R^5 представляет собой C или N, и где в каждом -$(R^5)R^1R^2$ R^1 и R^2 вместе могут образовывать необязательно замещенный арильный или гетероарильный цикл;

Z представляет собой NH или N-алкил (например, N-CH_3);

W вместе с N и Z образует необязательно замещенный 5- или 6-членный цикл,

конденсированный с необязательно замещенным арильным или гетероарильным циклом; и

U представляет собой $-SO_2R^5R^6-(CH_2)_n-CHR^2-NR^3R^4$, где R^5 представляет собой CR^1 или N; R^1 представляет собой H или алкил; R^6 представляет собой H или C_{1-10}-алкил, и где в группе $-CHR^2-NR^3R^4$ каждый R^3 или R^4 вместе с C может образовывать необязательно замещенный гетероциклил или гетероарильный цикл, или где в группе $-CHR^2-NR^3R^4$ каждый R^3 или R^4 вместе с N может образовывать необязательно замещенный карбоциклил, гетероциклил, арильный или гетероарильный цикл.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (TA5-1), (TA5-2A) или (TA5-2B), в которых

V и Y, если присутствуют, представляют собой, независимо, H или галоген (например, хлор или фтор);

X, если присутствует, представляет собой $-(R^5)R^1R^2$, где R^5 представляет собой C или N, и где в каждом $-(R^5)R^1R^2$ R^1 и R^2 вместе могут образовывать необязательно замещенный арильный или гетероарильный цикл;

Z представляет собой NH или N-алкил (например, $N-CH_3$);

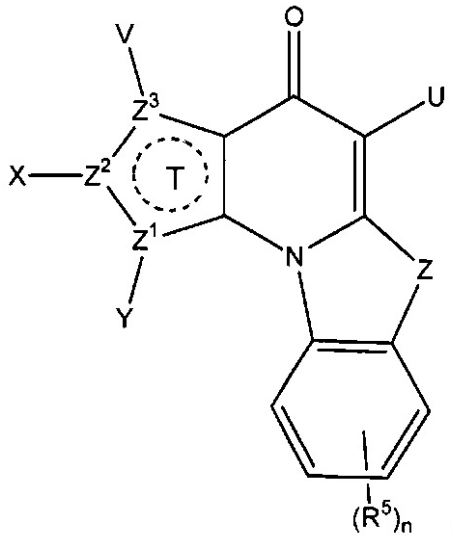
W вместе с N и Z образует необязательно замещенный 5- или 6-членный цикл, конденсированный с необязательно замещенным арильным или гетероарильным циклом; и

U представляет собой $-SO_2R^5R^6-(CH_2)_n-CHR^2-NR^3R^4$,

R^5 представляет собой CR^1 или N;

R^6 представляет собой H или алкил, и где в группе $-CHR^2-NR^3R^4$ каждый R^3 или R^4 вместе с C может образовывать необязательно замещенный гетероциклил или гетероарильный цикл, или где в группе $-CHR^2-NR^3R^4$ каждый R^3 или R^4 вместе с N может образовывать необязательно замещенный карбоциклил, гетероциклил, арильный или гетероарильный цикл.

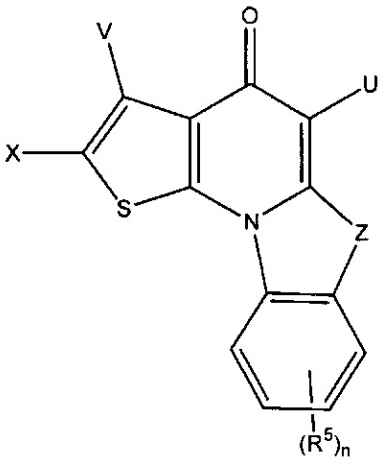
В еще одном воплощении соединения по настоящему изобретению имеют общую формулу (TA5-3)



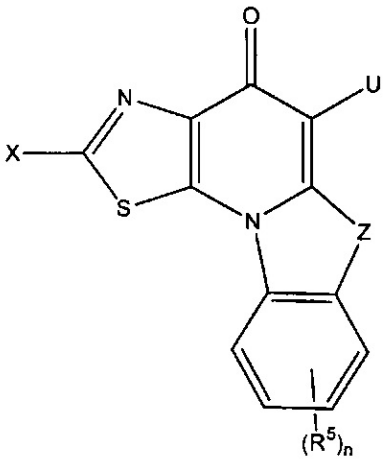
(TA5-3)

где U, V, X, Y, Z, Z^1, Z^2, Z^3, R^5 и n имеют значения, указанные выше.

В еще одном воплощении соединения по настоящему изобретению имеют общую формулу (TA5-4A) или (TA5-4B)



(TA5-4A)

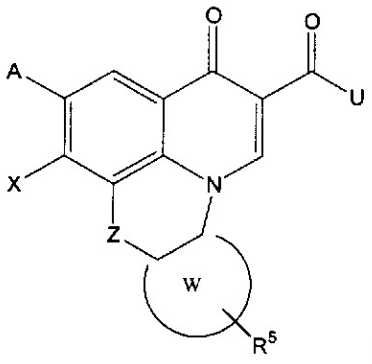


(TA5-4B)

где U, V, X, Y, Z, R^5 и n имеют значения, указанные выше для формулы TA5-1.

Соединения формулы (TA5-1) и способы их получения и применения описаны в заявке на патент США, регистрационный №60/811990, Pierre et al., озаглавленной «Аналоги пиридинона», и зарегистрированной 8 июня 2006, и в предварительной заявке на патент США, Nagasawa et al., зарегистрированной 1 марта 2007, реестр поверенного №53223-3003001.

В еще одном аспекте терапевтическое средство для сочетаний по изобретению может представлять собой соединение формулы



(TA6-1)

и его фармацевтически приемлемые соли, эфиры и пролекарства,

где в указанной формуле X представляет собой H, OR^2, NR^1R^2, галоген, азидо, SR^2 или CH_2R;

A представляет собой H, галоген, NR^1R^2, SR^2, OR^2, CH_2R^2, азидо или NR^1-$(CR^1{}_2)_nNR^3R^4$;

Z представляет собой O, S, NR^1 или CH_2;

U представляет собой R^2, OR^2, NR^1R^2 или NR^1-$(CR^1{}_2)_n$-NR^3R^4, при условии, что U не представляет собой H;

W представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил, который может являться моноциклическим или конденсированным с одно- или полиядерным циклом, необязательно содержащим гетероатом;

где в NR^1R^2 R^1 и R^2 вместе с N и в NR^3R^4 R^3 и R^4 вместе с N могут образовывать, независимо, необязательно замещенный 5-6-членный цикл, содержащий N, и,

необязательно, O или S;

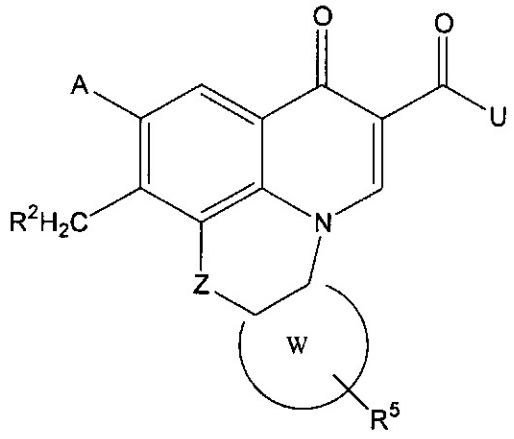
R^1 и R^3 представляют собой, независимо, H или C_{1-6}-алкил; и

R^2 и R^4 представляют собой, независимо, H или C_{1-10}-алкил или C_{2-10}-алкенил, необязательно содержащий один или несколько несоседних гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, и необязательно замещенный замещенным или незамещенным арилом, гетероарилом, карбоциклилом или гетероциклилом; или R^2 представляет собой необязательно циклоалкил, замещенный гетероциклил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой заместитель в любом положении W и представляет собой H, галоген, циано, азидо, -$CONHR^1$, OR^2 или C_{1-6}-алкил или C_{2-6}-алкенил, каждый необязательно замещенный галогеном, =O или одним или несколькими гетероатомами;

при условии, что X и A оба не являются H, и также при условии, что R^5 представляет собой циано или -$CONHR^1$, когда A представляет собой H, галоген или NR^1R^2;

или соединение формулы (TA6-1A)



(TA6-1A),

и его фармацевтически приемлемые соли, эфиры и пролекарства,

где в указанной формуле

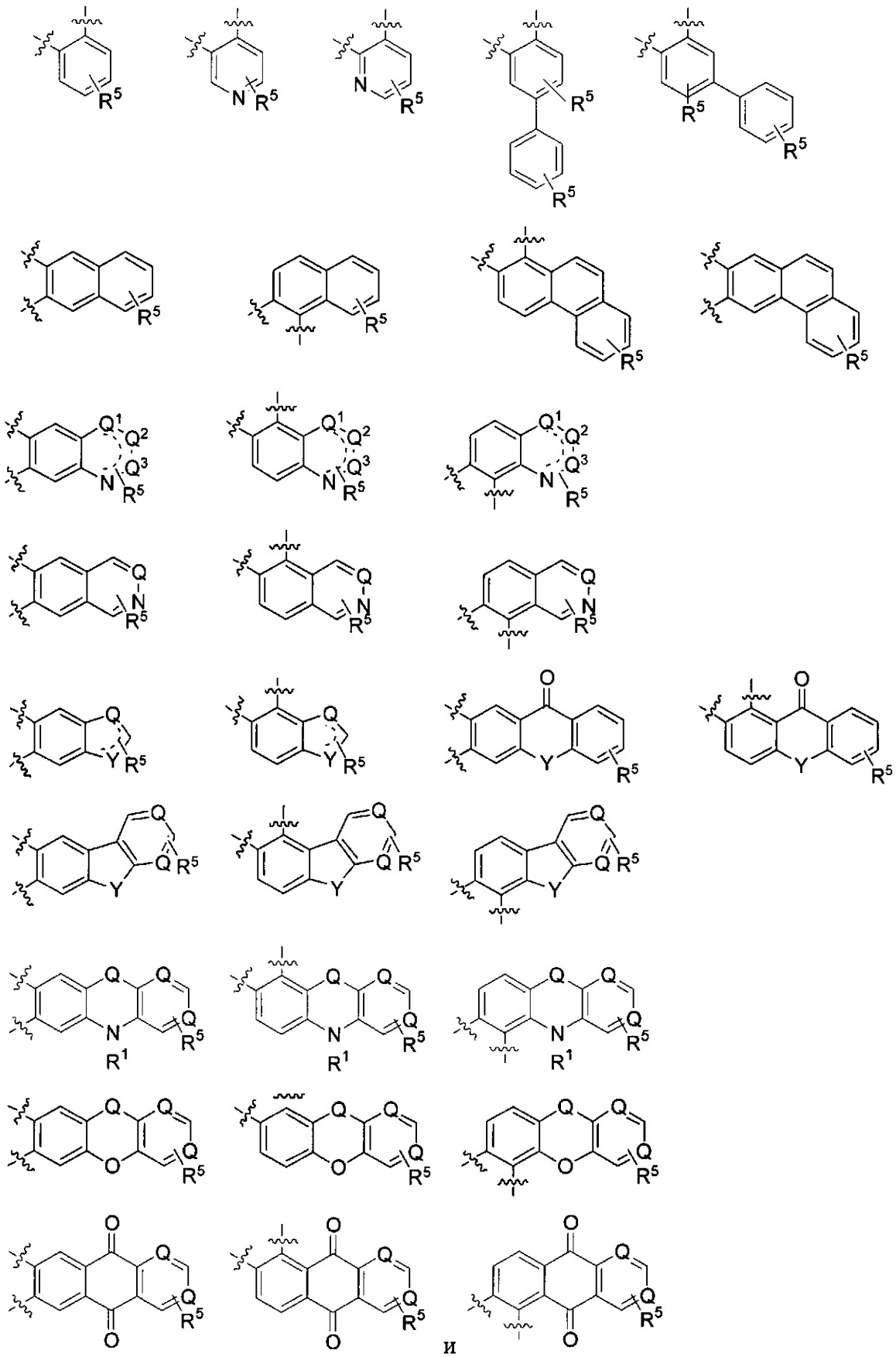
A представляет собой H, галоген, азидо, SR^2, OR^2, CH_2R^2, NR^1R^2 или NR^1-$(CR^1_2)_n$-NR^3R^4;

Z, U, W, R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют значения, указанные для формулы TA6-1; и

R^5 представляет собой заместитель в любом положении W и представляет собой H, галоген, циано, азидо, -$CONHR^1$, OR^2 или C_{1-6}-алкил или C_{2-6}-алкенил, каждый необязательно замещенный галогеном, =O или одним или несколькими гетероатомами;

где каждая необязательно замещенная группа в формуле TA6-1 и -1A замещена одним или несколькими атомами галогена, циано, азидо, ацетилами, амидо, OR^2, NR^1R^2, карбаматами, C_{1-10}-алкилами, C_{2-10}-алкенилами, из которых каждый необязательно замещен галогеном, =O, арилом или одним или несколькими гетероатомами, выбранными из атомов N, O и S; или замещена арилом, карбоциклилом или гетероциклилом.

В приведенной выше формуле TA6-1 или TA6-1A W может быть выбран из группы, состоящей из



где каждый Q, Q^1, Q^2 и Q^3 представляет собой, независимо, CH или N;

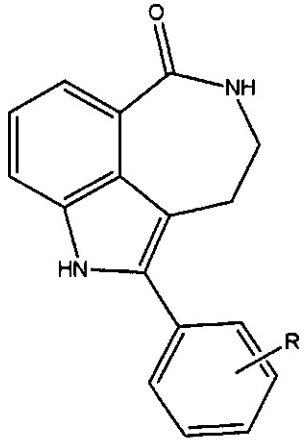
Y представляет собой, независимо, O, CH, =O или NR^1; и

R^5 имеет значения, указанные для формулы 1.

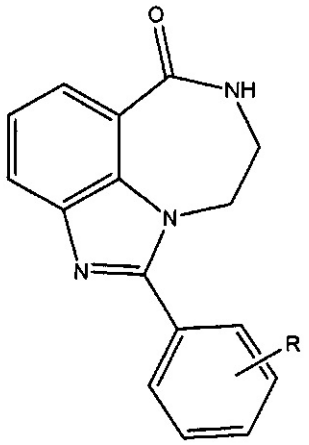
В некоторых воплощениях указанных соединений каждый W в приведенной выше формуле TA6-1 или TA6-1A может представлять собой необязательно замещенный фенил, пиридил, бифенил, нафталин, фенантрен, хинолин, изохинолин, хиназолин, циннолин, фталазин, хиноксалин, индол, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, бензофуран, антрон, ксантон, акридон, флуорен, карбазолил, пиримидо[4,3-b]фуран, пиридо[4,3-b]индол, пиридо[2,3-b]индол, дибензофуран, акридин или акридизин. В одном воплощении W представляет собой необязательно замещенный фенил.

Соединения формулы (TA6-1) и способы их получения и применения описаны в заявке на патент США, регистрационный №11/404947, Whitten et al., зарегистрированной 14 апреля 2006 и озаглавленной «Аналоги хинобензоксазина и способы их применения».

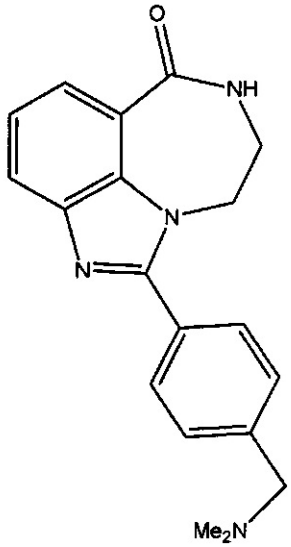
В настоящем изобретении описанные выше терапевтические средства используют в сочетании с, по меньшей мере, одним модулятором. Примеры ингибиторов PARP известны в технике и раскрыты, например, в C.R. Calebrese et al., Clin. Cancer Res., vol. 9, 2711-18 (2003); S.J. Veuger et al., Cancer Res., vol. 63, 6008-15 (2003); C.R. Calabrese et al., J. Nat'l. Cancer Inst., 96(1), 56-67 (2004); "Potent Novel PARP Inhibitors:, Expert Revies in Molecular Medicicne, vol. 7(4) (march 2005); и в P. Jagtap, Nature Rev.: Drug Discovery, vol. 4, 421-40 (2004). Ингибиторы PARP, раскрытые в указанных документах, подходят для применения в способах и композициях по настоящему изобретению. Другие ингибиторы PARP, которые можно использовать, включают, например, 10-(4-метилпиперазин-1-илметил)-2H-7-окса-1,2-диазабензо[de]антрацен-3-он (GPI 15427) и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5H-бензо[c][1,5]нафтиридин-6-он (GPI 16539). См. Di Paola et al., Eur. J. Pharmacology, 527(1-3), 163-71 (2005). Характерные, но не ограничительные, примеры ингибиторов PARP, которые подходят для применения в изобретении, включают известные соединения, указанные в данном описании далее, в том числе, их фармацевтически приемлемые соли и их отдельные изомеры или смеси изомеров.



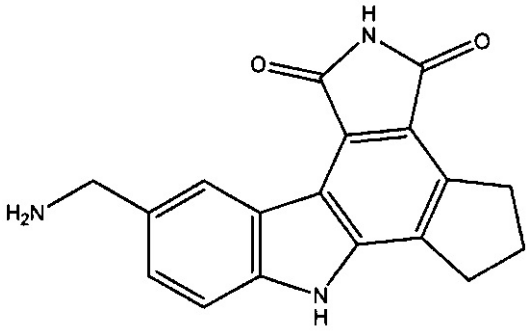
Tricyclic lactam indoles
TI3: R = 4'-F
R = H
R = 3-NH2
R = 2-OH



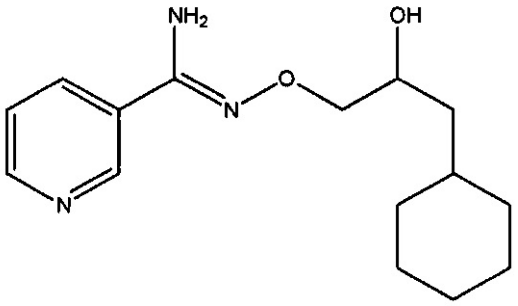
Tricyclic benzimidazoles
R = H
R = 2-Cl



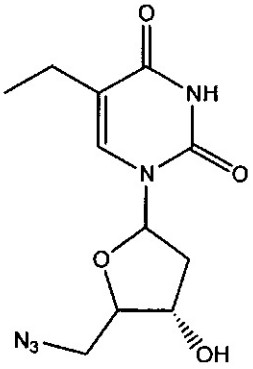
AG14361

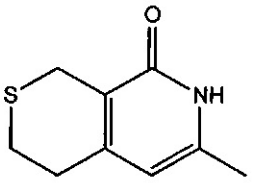


CEP-6800

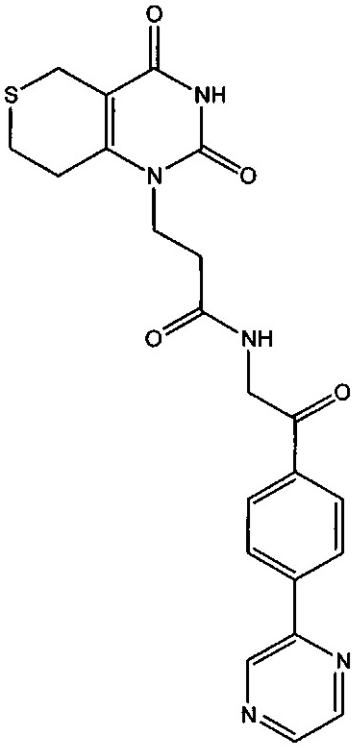


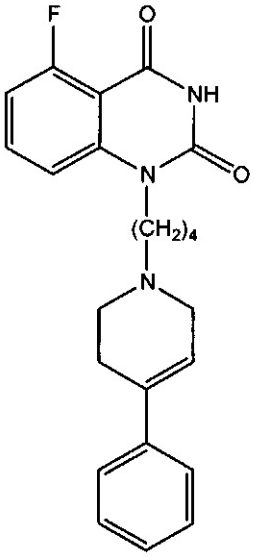
BGP-15

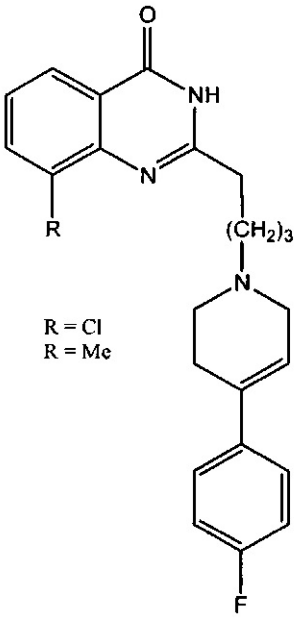




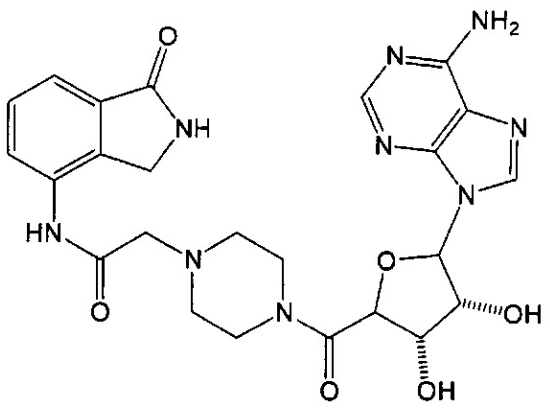
DR2313



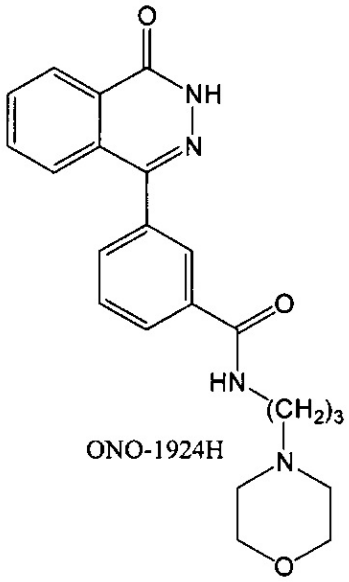




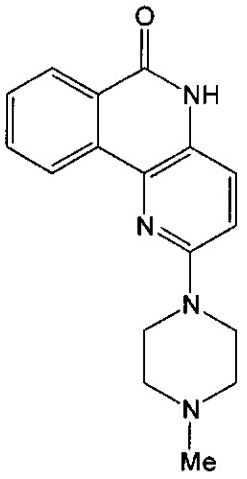
R = Cl
R = Me

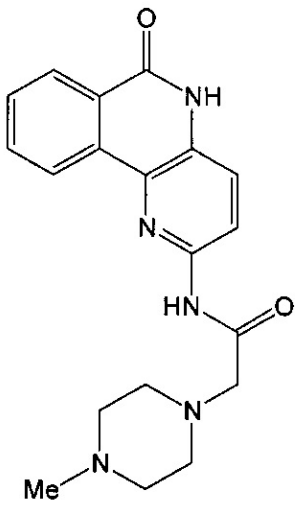


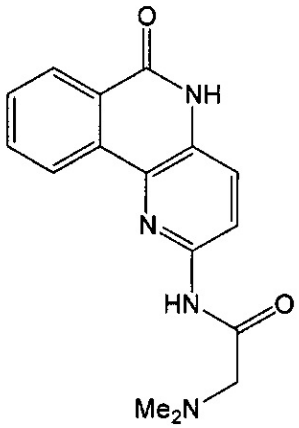
EB-47



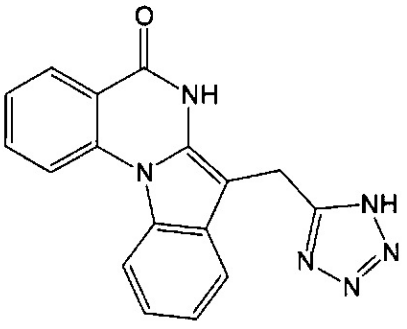
ONO-1924H

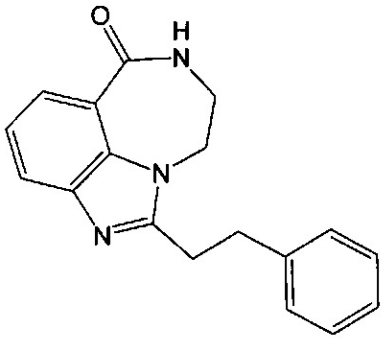


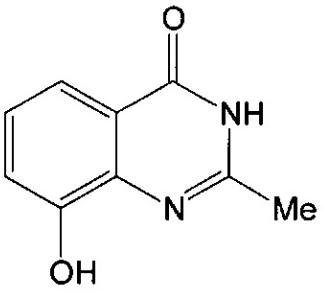




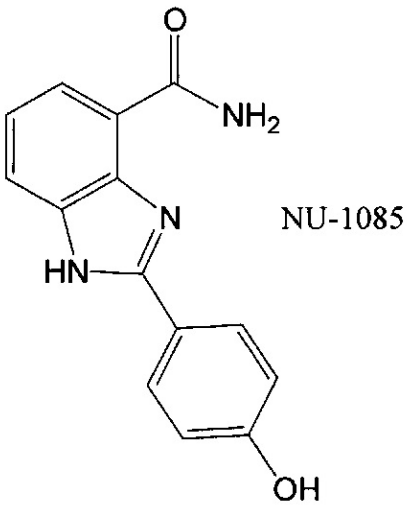
PJ-34



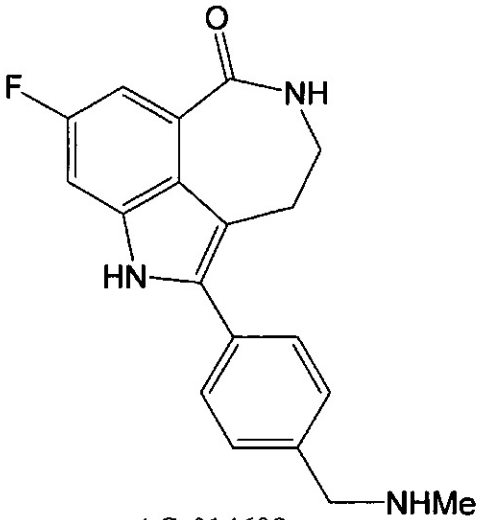




NU-1025



NU-1085



AG-014699

Модуляторы, которые можно использовать в сочетании с терапевтическим средством, описанным выше, также включают соединения, имеющие структуру формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI или XII, описанные в данном описании.

Соединение TA1-1A является предпочтительным терапевтическим средством для применения в способах и композициях по изобретению. Подробнее о подходящих способах получения и введения композиций с ним см. в предварительной заявке на патент США, регистрационный №60/803864, Lim et al., зарегистрированной 3 июня 2006.

Изобретение также частично относится к фармацевтическим композициям, включающим, по меньшей мере, одно терапевтическое средство, входящее в объем изобретения, описанное в данном описании, в сочетании с, по меньшей мере, одним модулятором. Необязательно композиция может включать разбавитель или другие фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Для введения животным или людям соответствующая дозировка терапевтического средства составляет типично 0,01-15 мг/кг, предпочтительно, 0,1-10 мг/кг. Уровни дозировки зависят от природы состояния, эффективности лекарственного средства, состояния пациента, предписаний лечащего врача и частоты и способа введения; однако оптимизация указанных параметров находится в компетенции специалиста в данной области техники.

Подобным образом, дозировка модулятора, такого как соединение формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI или XII, описанное в данном описании, типично находится

в пределах примерно 0,01-15 мг/кг и примерно 0,1-10 мг/кг. Модулятор может быть сам по себе активным для лечения рака. Для комбинированных терапий, описанных выше, для лечения одного и того же состояния или субъекта при использовании в сочетании с терапевтическим средством дозировка модулятора часто будет в два-десять раз ниже дозировки, которая требуется когда модулятор используют один. Определение подходящего количества модулятора для применения в сочетании с терапевтическим средством легко проводится способами, известными в технике.

Изобретение также относится к способам модуляции активности белка PARP, который включает контактирование системы, включающей белок PARP, с композицией, описанной в данном описании, в количестве, эффективном для модуляции (например, ингибирования) активности белка. Система в таких воплощениях может представлять собой бесклеточную систему или систему, включающую клетки. Изобретение также относится к способам уменьшения клеточной пролиферации и, необязательно, индукции апоптоза, включающим контактирование клеток с композицией или в комбинированной терапии, описанных в данном описании, где терапевтическое средство вводят в количестве, эффективном для уменьшения пролиферации клеток, и ингибитор PARP вводят в количестве, достаточном для усиления эффективности терапевтического средства. Клетки в таких воплощениях могут находиться в клеточной линии, в ткани или в организме субъекта (например, подопытного животного или человека).

Изобретение также частично относится к способам лечения состояния, связанного с аберрантной клеточной пролиферацией. Например, изобретение относится к способам лечения состояния с клеточной пролиферацией у субъекта, включающим введение терапевтического средства, описанного в данном описании, и ингибитора PARP, описанного в данном описании, субъекту, нуждающемуся в лечении от расстройства клеточной пролиферации; терапевтическое средство и ингибитор PARP вводят в количествах, эффективных для лечения состояния с клеточной пролиферацией. Субъект может представлять собой, например, подопытное животное (например, грызуна, собаку, кошку, обезьяну), необязательно имеющего опухоль, такую как внесенная ксенотрансплантацией опухоль (например, человеческая опухоль), или может являться человеком.

Состояние с клеточной пролиферацией иногда представляет собой опухолевый или неопухолевый рак, в том числе, но без ограничения, онкозаболевания колоректума, молочной железы, легких, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов, толстой кишки, предстательной железы, головного мозга, головы и шеи, кожи, почек, крови и сердца (например, лейкоз, лимфому, карциному).

Любую подходящую композицию с терапевтическим средством и ингибитором PARP можно получить для введения или совместного или раздельного. Можно использовать любой подходящий способ введения для каждого компонента, в том числе, пероральный, парентеральный, внутривенный, внутримышечный, трансдермальный, местный и подкожный способы, и другие. Два вещества, используемые вместе (ингибитор PARP и терапевтическое средство) можно вводить по отдельности или вместе. Когда их вводят вместе, они могут находиться в отдельных лекарственных формах, или их можно объединить в одном комбинированном лекарственном средстве. Таким образом, изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим терапевтическое средство, описанное в данном описании, и, по меньшей мере, один ингибитор PARP и фармацевтически приемлемый эксципиент.

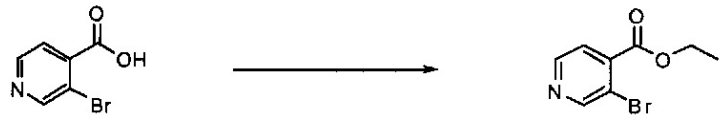
Приведенные далее примеры поясняют, но не ограничивают, изобретение.

Пример 1

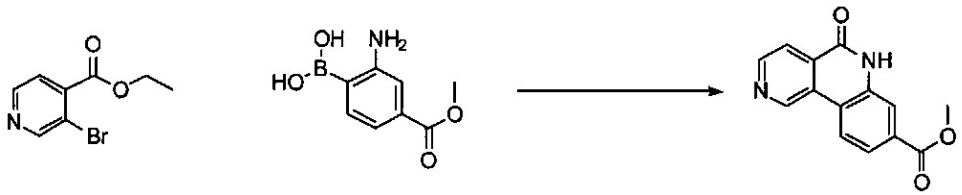
Способы синтеза соединений формул I, II, III и IV

Способ 1

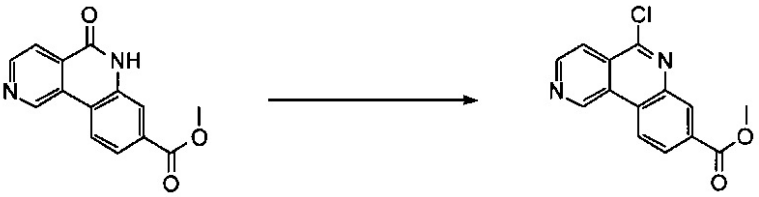
3-Бром-4-пиридинкарбоновую кислоту (3,0 г, 14,9 ммоль) в этаноле (100 мл) обрабатывают концентрированной серной кислотой (5 мл).



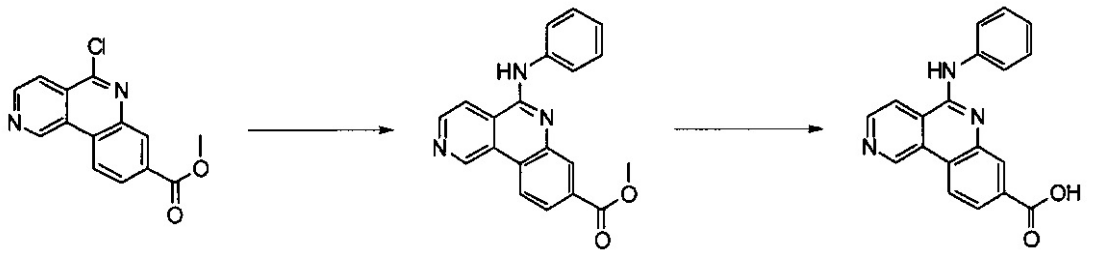
Смесь кипятят с обратным холодильником, и в это время все переходит в раствор. После кипячения с обратным холодильником в течение 12 часов ЖХМС показывает, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют на роторном испарителе до трети от ее первоначального объема. Затем смесь разбавляют 250 мл этилацетата и дважды промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Концентрирование на роторном испарителе дает 3,25 г этилового эфира в виде желтоватого масла, которое является достаточно чистым для последующего химического превращения. ЖХМС (ESI) 216,2 $(M+1)^+$.



Этил-3-бром-4-пиридинкарбоксилат (1,15 г, 5,0 ммоль), 2-амино-4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту (1,04 г, 4,5 ммоль), ацетат натрия (1,64 г, 20 ммоль), хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (в комплексе с дихлорметаном) (182 мг, 0,25 ммоль) и диметилформамид (7,5 мл) объединяют в колбе. Колбу дважды откачивают и заполняют азотом, и содержимое греют при 125°C при перемешивании в течение 12 часов или до тех пор, пока ЖХМС не покажет отсутствие какого-либо исходного вещества. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и добавляют воду (100 мл) с образованием коричневого осадка. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 637 мг метил-5-оксо-5,6-дигидробензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбоксилата. ЖХМС (ESI) 255,4 $(M+1)^+$.

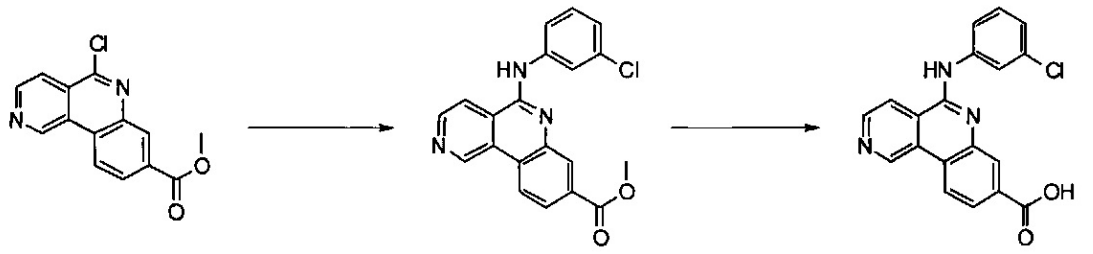


Метил-5-оксо-5,6-дигидробензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат (200 мг, 0,787 ммоль) объединяют с оксихлоридом фосфора (1 мл) и кипятят с обратным холодильником. Через 2 часа ЖХМС показывает отсутствие любого исходного вещества. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане (50 мл) и дважды промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе, и получают метил-5-хлорбензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат (140 мг) в виде сероватого твердого вещества. ЖХМС (ESI) 273,3 $(M+1)^+$.



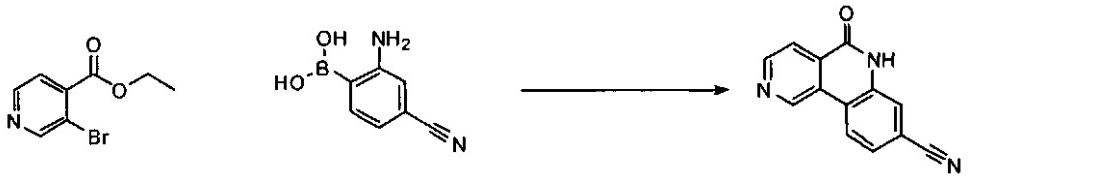
Метил-5-хлорбензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат (20 мг, 0,074 ммоль) объединяют с анилином (60 мг, 0,65 ммоль) и N-метилпирролидиноном (0,2 мл) в пробирке для микроволновой установки, и смесь греют при 120°C в течение 10 минут, когда ЖХМС показывает, что реакция завершилась, так как показывает отсутствие любого исходного вещества. Затем смесь очищают ВЭЖХ, и получают эфир (22 мг), или его можно обработать 6 N раствором гидроксида натрия и получить кислоту (19 мг). ЖХМС (ESI) 273,3 $(M+1)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 10,17 (1H, s), 9,67 (1H, уш), 8,99 (1H, d, 5,9 Гц), 8,83 (1H, d, 8,6 Гц), 8,62 (1H, d, 5,9 Гц), 8,24 (1H, d, 1,6 Гц), 8,04 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,93 (1H, dd, 8,2, 1,6 Гц), 7,43 (1H, d, 7,4 Гц), 7,41 (1H, d, 7,4 Гц), 7,10 (1H, m).



Метил-5-хлорбензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат (232 мг, 0,853 ммоль) объединяют с мета-хлоранилином (217 мг, 1,71 ммоль) и N-метилпирролидиноном (1 мл) в колбе, и смесь греют при 80°C в течение 2 часов, когда ЖХМС показывает, что реакция завершилась, так как показывает отсутствие любого исходного вещества. Смесь растворяют в CH_2Cl_2, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушат над Na_2SO_4. Вещество очищают флэш-хроматографией (SiO_2, градиент EtOAc/гексан от 1:1 до 9:1), и получают эфир. Вещество растворяют в метаноле и 6 N водном растворе NaOH, и смесь перемешивают при 50°C в течение 30 минут. Летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток в смеси уксусная кислота/ТГФ/метанол растирают с использованием смеси гексана и этилацетата. Фильтрация и сушка дают 147 мг 5-(3-хлорфениламино)бензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбоновой кислоты. ЖХМС (ESI) 350 $(M+1)^+$.

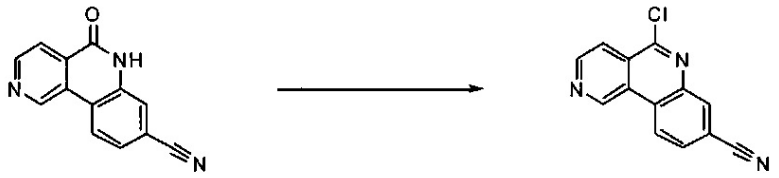
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 9,72 (ушс, 1H), 9,02 (d, J=5,6, 1H), 8,89 (d, J=8,8, 1H), 8,62 (d, J=5,6, 1H), 8,31 (ушс, 1H), 8,28 (d, J=1,6, 1H), 8,10 (br d, J=8, 1H), 7,99 (dd, J=2, J=8,4, 1H), 7,46 (t, J=8,0, 1H), 7,16 (ушд, J=7,2, 1H) м.д.



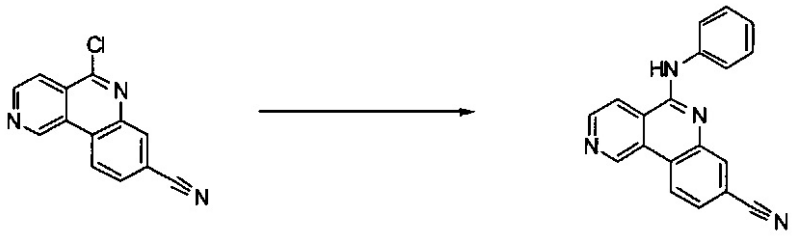
Ацетат натрия (410 мг, 5 ммоль) и хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (в комплексе с дихлорметаном) (36 мг, 0,05 ммоль) добавляют к смеси этил-3-бром-

4-пиридинкарбоксилата (230 мг, 1,0 ммоль) и соли хлороводородной кислоты 2-амино-4-цианофенилбороновой кислоты (179 мг, 0,9 ммоль). Смесь соединяют с выходом барботера и греют при 120°C в течение 18 часов, когда анализ методом ЖХМС по исчезновению исходного вещества показывает, что реакция осуществилась. После охлаждения до комнатной температуры добавляют воду, темное твердое вещество отфильтровывают и промывают дихлорметаном, и получают 5-оксо-5,6-дигидробензо [c][2,6]нафтиридин-8-карбонитрил (156 мг) в виде серого твердого вещества, которое является достаточно чистым для последующего химического превращения. ЖХМС (ESI) 222,4 $(M+1)^+$.

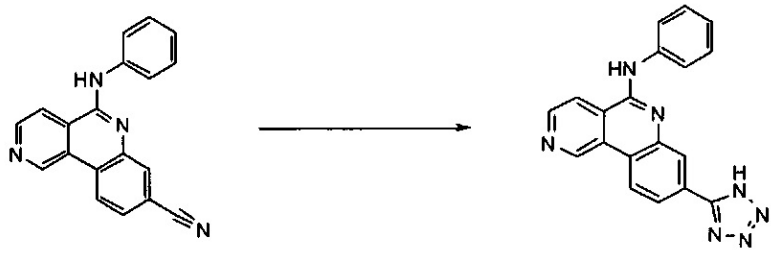
^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 12,2 (1H, s), 9,96 (1H, s), 8,90 (1H, d, 5,1 Гц), 8,77 (1H, d, 8,2 Гц), 8,13 (1H, d, 5,1 Гц), 7,73 (1H, dd 8,2, 1,6 Гц), 7,70 (1H, d, 1,6 Гц).



К 5-оксо-5,6-дигидробензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбонитрилу (150 мг, 0,66 ммоль) добавляют оксихлорид фосфора (2 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, когда анализ методом ЖХМС показывает отсутствие любого исходного вещества. Летучие вещества удаляют в вакууме, сырой продукт реакции растворяют в дихлорметане, и раствор промывают рассолом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушат над сульфатом натрия. После концентрирования в вакууме сырой продукт растирают в этилацетате и гексане, и получают 5-хлорбензо[c][2,6] нафтиридин-8-карбонитрил (125 мг). ЖХМС (ESI) 240,3 $(M+1)^+$.



Смесь 5-хлорбензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбонитрила (30 мг, 0,13 ммоль), анилина (60 мг, 0,65 ммоль) и диметилформамида (0,2 мл) греют при 120°C в микроволновом реакторе в течение 10 минут. ЖХМС показывает отсутствие исходного вещества. Смесь разбавляют водой и оставляют стоять в течение нескольких минут, когда 5-(фениламино) бензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбонитрил (25 мг) выпадает в осадок в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) 297,3 $(M+1)^+$.



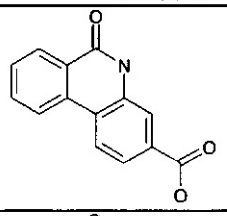
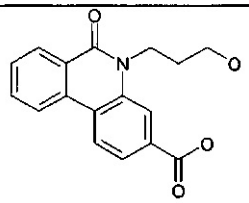
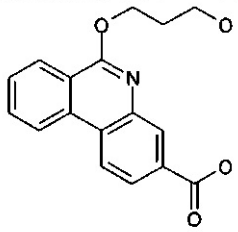
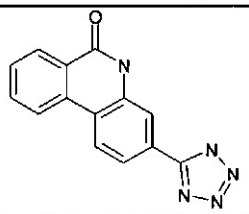
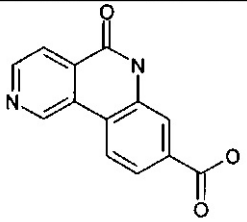
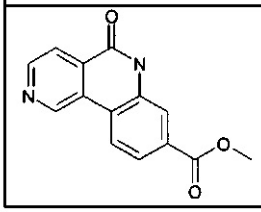
К неочищенной смеси 5-(фениламино)бензо[c][2,6]нафтиридин-8-карбонитрила (25 мг, 0,084 ммоль) и диметилформамида (0,2 мл) добавляют азид натрия (65 мг, 1 ммоль) и хлорид аммония (53 мг, 1 ммоль). Смесь греют в течение 18 час при 120°C, когда

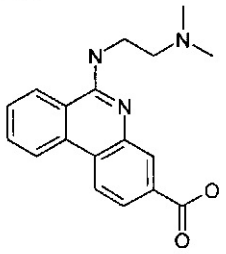
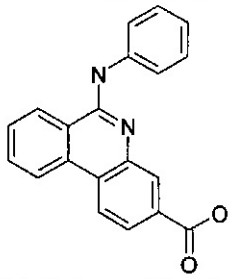
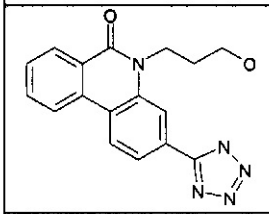
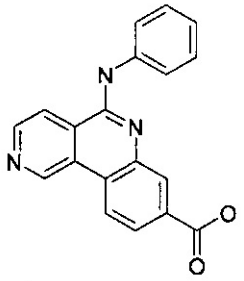
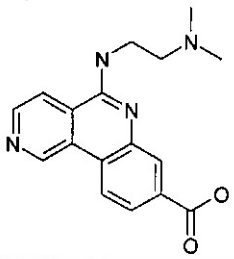
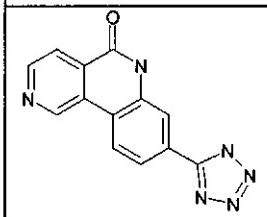
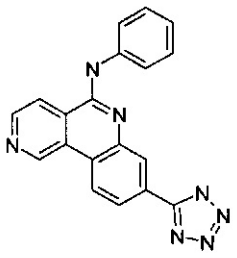
анализ методом ЖХМС показывает отсутствие любого исходного вещества. Смесь разбавляют водой и очищают препаративной ВЭЖХ, и получают N-фенил-8-(1H-тетразол-5-ил)бензо[c][2,6]нафтиридин-5-амин (14 мг). ЖХМС (ESI) 340,3 $(M+1)^+$.

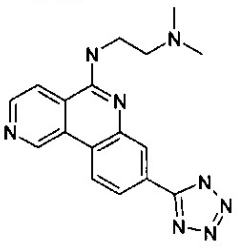
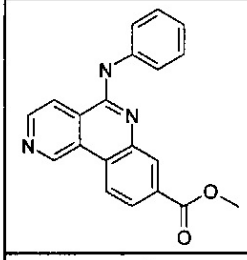
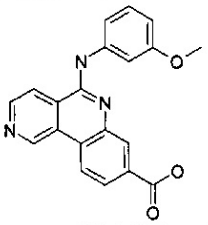
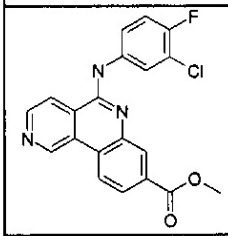
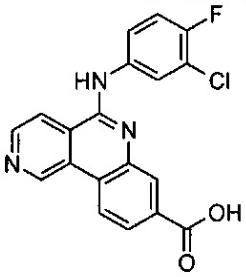
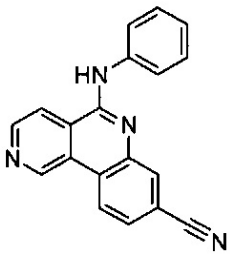
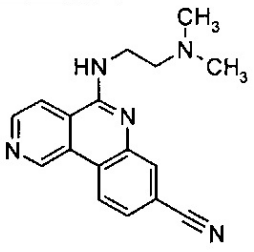
^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 10,11 (1H, s), 8,96 (1H, d, 5,9 Гц), 8,85 (1H, d, 8,2 Гц), 8,53 (1H, d, 5,5 Гц), 8,47 (1H, s), 8,16 (1H, d, 8,6 Гц), 7,88 (1H, s), 7,86 (1H, d, 0,8 Гц), 7,57-7,51 (3H, m), 7,36-7,31 (2H, m).

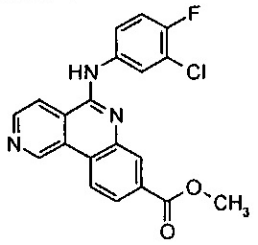
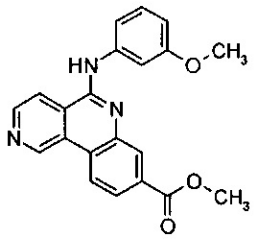
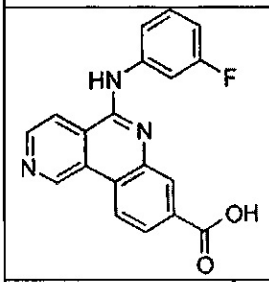
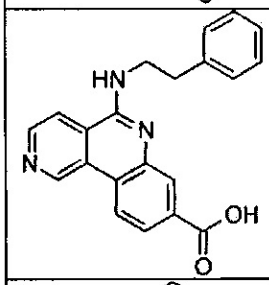
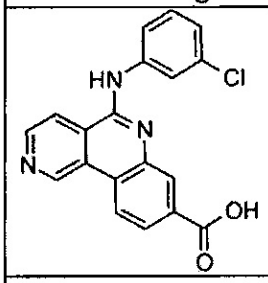
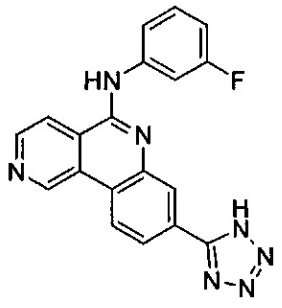
Далее в данном описании в таблице 1A приводятся характерные соединения.

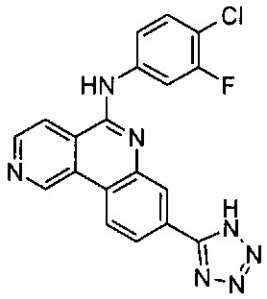
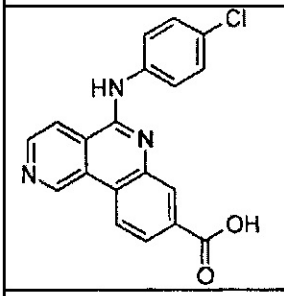
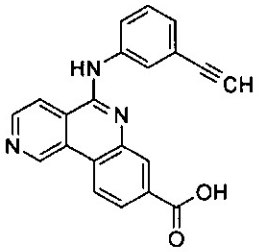
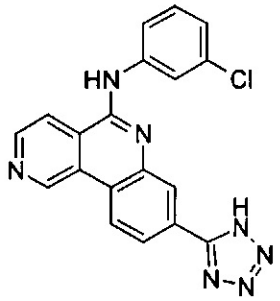
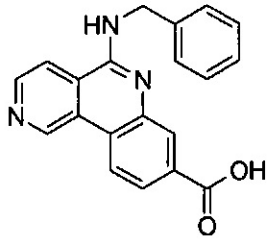
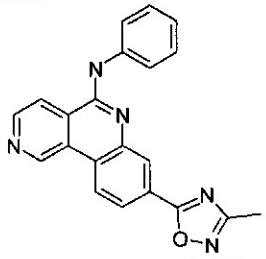
Таблица 1A

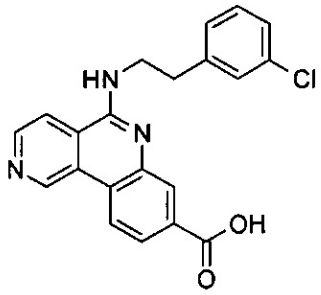
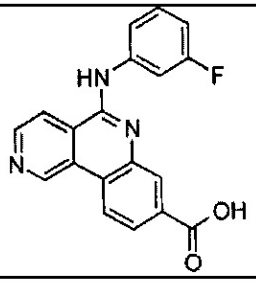
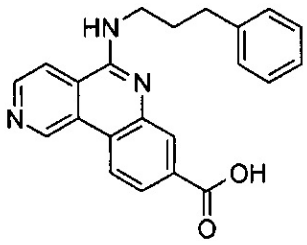
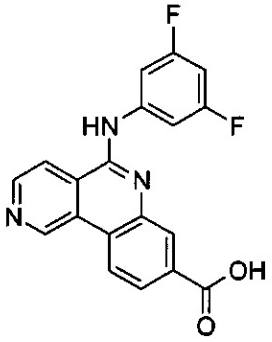
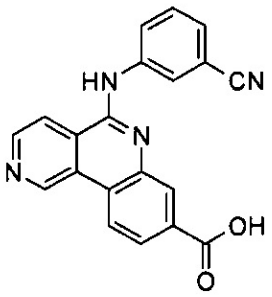
Соединение	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	239.2	240 $[M+1]^+$
	297.3	298 $[M+1]^+$
	297.3	298 $[M+1]^+$
	263.3	264 $[M+1]^+$
	240.2	241 $[M+1]^+$
	254.2	255 $[M+1]^+$

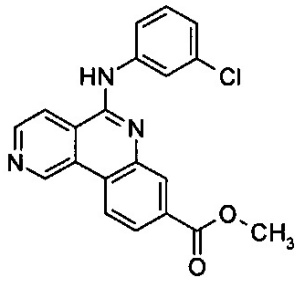
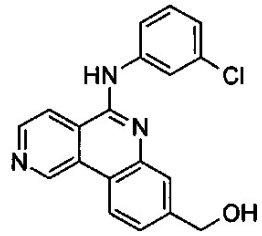
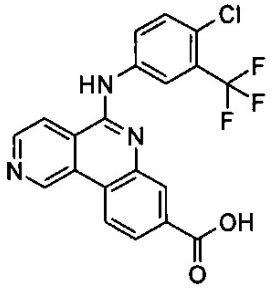
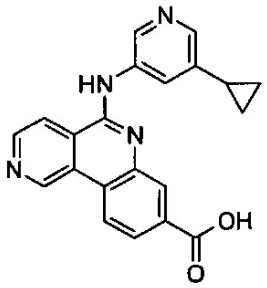
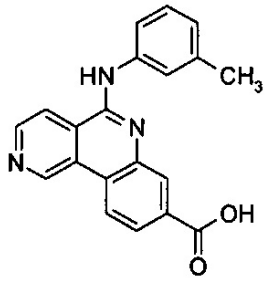
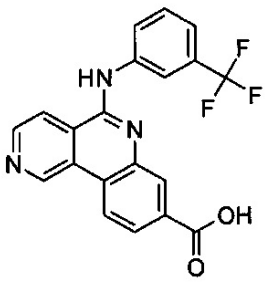
Соединение	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	309.4	310 $[M+1]^+$
	314.3	315 $[M+1]^+$
	321.3	322 $[M+1]^+$
	315.3	316 $[M+1]^+$
	310.4	311 $[M+1]^+$
	264.3	265 $[M+1]^+$
	339.4	340 $[M+1]^+$

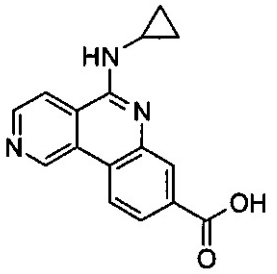
Соединение	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	334.4	335 $[M+1]^+$
	329.4	330 $[M+1]^+$
	345.4	346 $[M+1]^+$
	367.8	368 $[M+1]^+$
	367.76	368 $[M+1]^+$
	296.33	297 $[M+1]^+$
	291.35	292 $[M+1]^+$

Соединение	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	381.79	382 $[M+1]^+$
	359.38	360 $[M+1]^+$
	333.32	334 $[M+1]^+$
	343.38	345 $[M+1]^+$
	349.77	350 $[M+1]^+$
	357.34	358 $[M+1]^+$

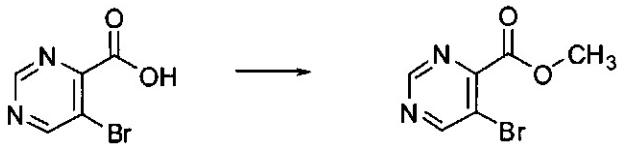
Соединение	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	391.79	392 $[M+1]^+$
	349.77	350 $[M+1]^+$
	339.35	340$[M+1]^+$
	373.80	374 $[M+1]^+$
	329.35	330 $[M+1]^+$
	353.38	354 $[M+1]^+$

Соединение	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	377.82	378 $[M+1]^+$
	361.37	362 $[M+1]^+$
	357.41	358 $[M+1]^+$
	351.31	352 $[M+1]^+$
	340.33	341 $[M+1]^+$

Соединение	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	363.80	364 $[M+1]^+$
	335.79	336 $[M+1]^+$
	417.77	418$[M+1]^+$
	356.38	357$[M+1]^+$
	329.35	330$[M+1]^+$
	383.32	384$[M+1]^+$

Соединение	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	279.29	280[M+1]$^+$

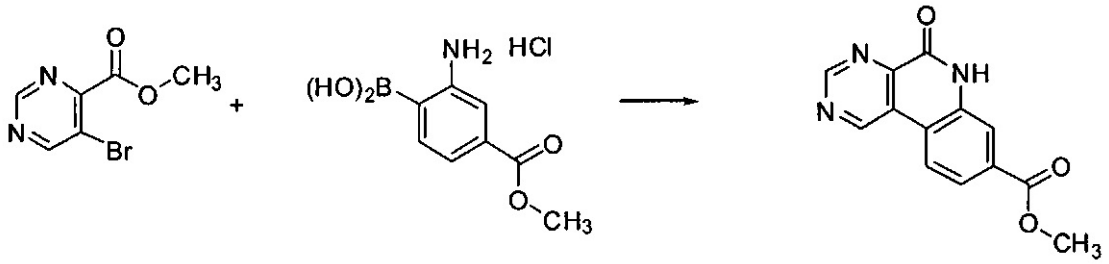
Способ 2



5-Бромпиримидин-4-карбоновую кислоту (полученную согласно процедуре, описанной в патенте США 4110450) (1,0 экв., 6,14 г, 30,2 ммоль) суспендируют в CH_2Cl_2 (100 мл). Добавляют оксалилхлорид (1,1 экв., 2,9 мл, 33,0 ммоль), а затем 2 капли ДМФА. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток растворяют в MeOH (50 мл) и греют. После выпаривания MeOH в вакууме соединение растворяют в CH_2Cl_2, и раствор выливают в колонку, предварительно заполненную силикагелем. Вещество элюируют с использованием смеси 20% этилацетата в гексане. Выпаривание растворителя дает метил-5-бромпиримидин-4-карбоксилат в виде светло-оранжевого кристаллического твердого вещества (2,54 г, выход 39%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 217 [M]$^+$; 219 [M+2]$^+$.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 4,04 (s, 3H), 9,02 (s, 1H), 9.21 (s, 1H) м.д.

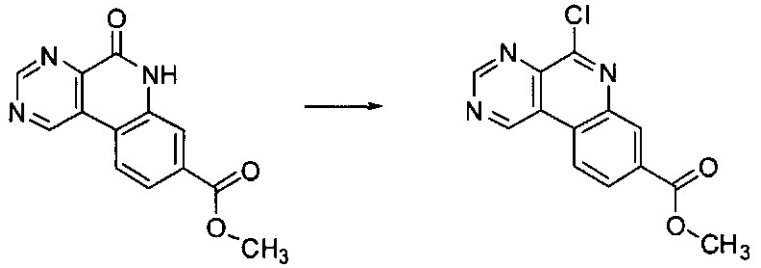
Способ 3



Ацетат натрия (4,0 экв., 1,92 г, 23,41 ммоль) и хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроценпалладия(II) (в комплексе с дихлорметаном) (0,05 экв., 214 мг, 0,29 ммоль) добавляют к смеси метил-5-бромпиримидин-4-карбоксилата (1,0 экв., 1,27 г, 5,85 ммоль) и соли хлороводородной кислоты 2-амино-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (1,0 экв., 1,35 г, 5,85 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл). Смесь перемешивают в атмосфере азота при 120°C в течение 18 часов. Добавляют воду и рассол, и образовавшиеся твердые примеси отфильтровывают. Вещество экстрагируют CH_2Cl_2 (4x), и объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4. После выпаривания CH_2Cl_2 оставшийся ДМФА выпаривают, нагревая остаток в вакууме. Полученное твердое вещество растирают с CH_2Cl_2, отфильтровывают и сушат, и получают метил-5-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат в виде бежевого твердого вещества (127 мг, выход 8,5%). ЖХМС (ES): чистота >80%, m/z 256 [M+1]$^+$.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 3,79 (s, 3H), 7,81 (d, J=8,0, 1H), 8,68 (d, J=8,8, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,37 (s, 1H) м.д.

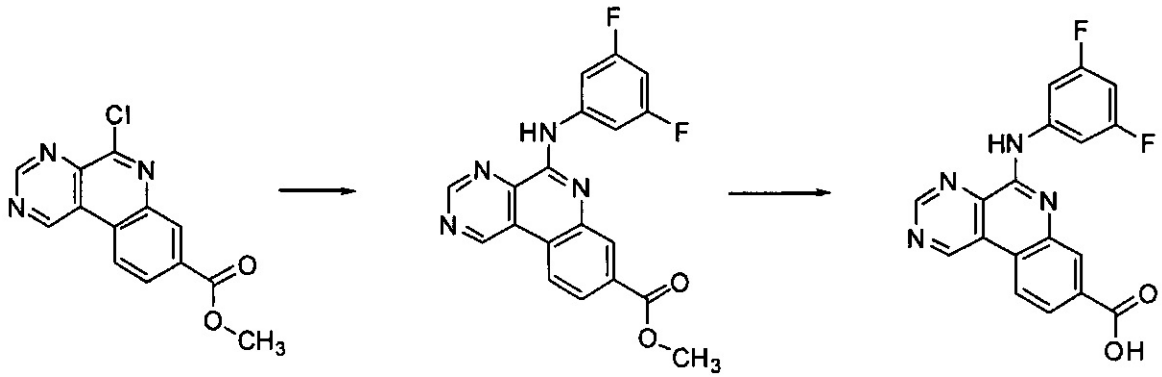
Способ 4



В пробирке метил-5-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат (1,0 экв., 151 мг, 0,59 ммоль) смешивают в толуоле (1 мл) с DIEA (1,5 экв., 155 мкл, 0,89 ммоль) и $POCl_3$ (5 экв., 270 мкл, 3,0 ммоль). Смесь перемешивают при 120°C в течение 1 часа и охлаждают до комнатной температуры. После добавления льда и воды соединение экстрагируют CH_2Cl_2 (4x). Раствор сушат над Na_2SO_4 и фильтруют через слой целита. После выпаривания летучих компонентов вещество растирают в смеси этилацетата и гексана, отфильтровывают и сушат, и получают метил-5-хлорпиримидо [4,5-c]хинолин-8-карбоксилат в виде легкого мелкокристаллического коричневого твердого вещества (115 мг, выход 71%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 274 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 3,96 (s, 3H), 8,37 (dd, J=1,6, J=8,4, 1H), 8,60 (d, J=1,6, 1H), 9,15 (d, J=8,8, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,61 (s, 1H) м.д.

Способ 5

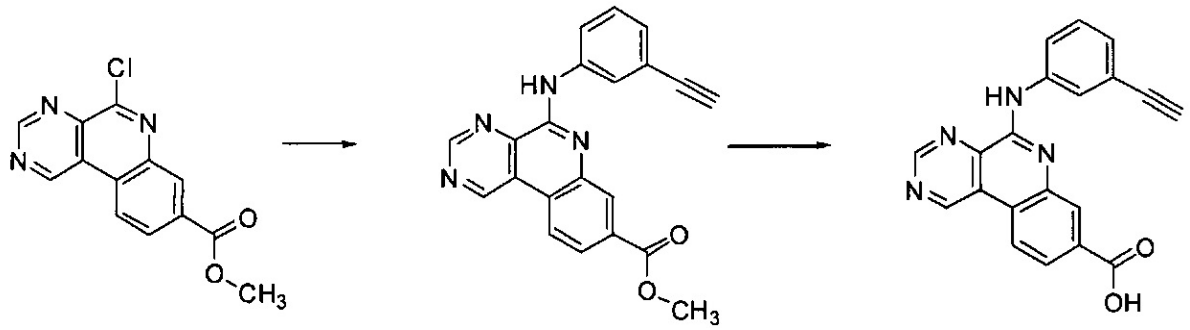


Метил-5-хлорпиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат (10 мг) смешивают с 3,5-дифторанилином (100 мг) в NMP (0,1 мл). Смесь греют при воздействии микроволнового излучения при 120°C в течение 10 минут. Добавляют воду, и вещество экстрагируют CH_2Cl_2. Растворитель удаляют. Растирание в смеси этилацетата и гексана и фильтрация дают метил-5-(3,5-дифторфениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат. Полученное вещество суспендируют в смеси ТГФ и MeOH (1:1, 2 мл), и добавляют 5 N водный раствор гидроксида лития. Смесь энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляют воду и 6 N соляную кислоту для того, чтобы вызвать осаждение экстрагированного вещества. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат и суспендируют в MeOH. Фильтрация и сушка дают 5-(3,5-дифторфениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества (4 мг, выход 31%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 353 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 6,90 (ушт, J=9,6, 1H), 8,02 (dd, J=1,6, J=8,0, 1H), 8,18

(ушд, J=10,8, 2H), 8,34 (d, J=1,6, 1H), 8,86 (d, J=8,4, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,44 (s, 1H) м.д.

Способ 6

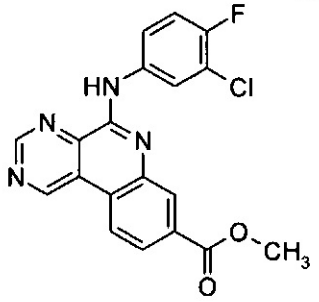
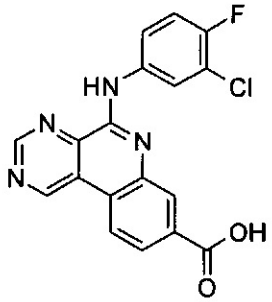
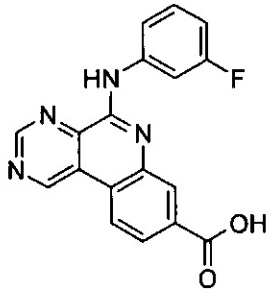
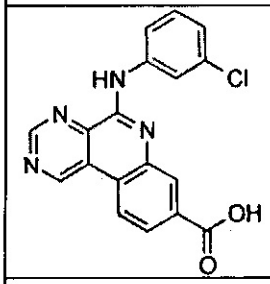
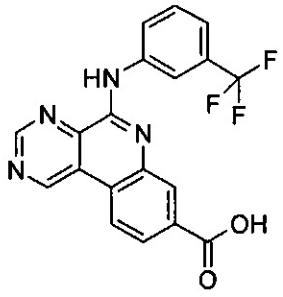


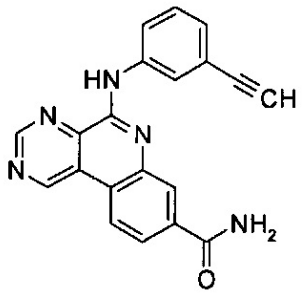
5-(3-Этинилфениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоновую кислоту получают с использованием такого же способа, исходя из метил-5-хлорпиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилата и 3-этиниланилина. ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 341 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 4,20 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,6, 1H), 7,42 (t, J=8,0, 1H), 7,99 (dd, J=1,6, J=8,4, 1H), 8,30 (d, J=1,6, 1H), 8,34 (dd, J=1,6, J=8,0, 1H), 8,49 (ушс, 1H), 8,85 (d, J=8,8, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 10,43 (s, 1H) м.д.

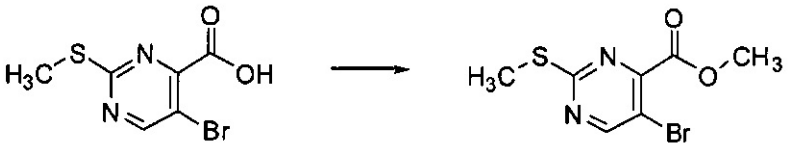
Характерные аналоги (таблица 1B) получают таким же способом с использованием метил-5-хлорпиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилата и соответствующих аминов.

Таблица 1B

Структура	MW	ЖХМС (ES) m/z
	382.78	383 [M+1]+
	368.75	369[M+1]+
	334.30	335 [M+1]+
	350.76	351 [M+1]+
	384.3114	385[M+1]+

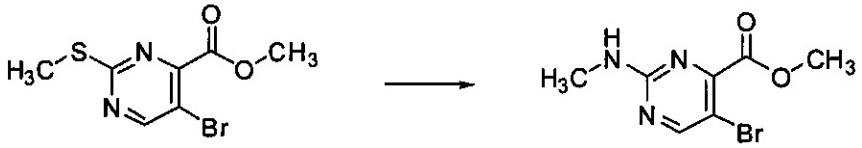
Структура	MW	ЖХМС (ES) m/z
	339.3501	340[M+1]+

Способ 7



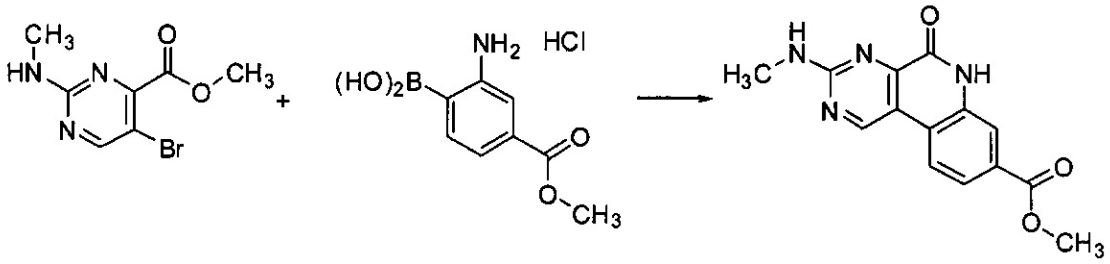
Метил-5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилат получают согласно процедуре, используемой в способе 2 для получения метил-5-бромпиримидин-4-карбоксилата. ЖХМС (ES): чистота >90%, m/z 263 $[M]^+$, 265 $[M+2]^+$. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 2,59 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 8,71 (с, 1H) м.д.

Способ 8



Метил-5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилат (1,0 экв., 661 мг, 2,52 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляют мета-хлорпербензойную кислоту (м-cpba, чистота 77%, 2,5 экв., 1,42 г, 6,34 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К полученной суспензии добавляют безводный ТГФ (10 мл), гидрохлорид метиламина (10 экв., 1,7 г, 25,18 ммоль) и DIEA (10 экв., 4,3 мл, 24,69 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляют в вакууме, и затем добавляют CH_2Cl_2 и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Обе фазы декантируют, и осуществляют еще две экстракции CH_2Cl_2. Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4, и выпаривают растворители. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (20-30% этилацетата в гексане) дает метил-5-бром-2-(метиламино)пиримидин-4-карбоксилат в виде не совсем белого твердого вещества (461 мг, выход 75%). ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 246 $[M]^+$, 248 $[M+2]^+$.

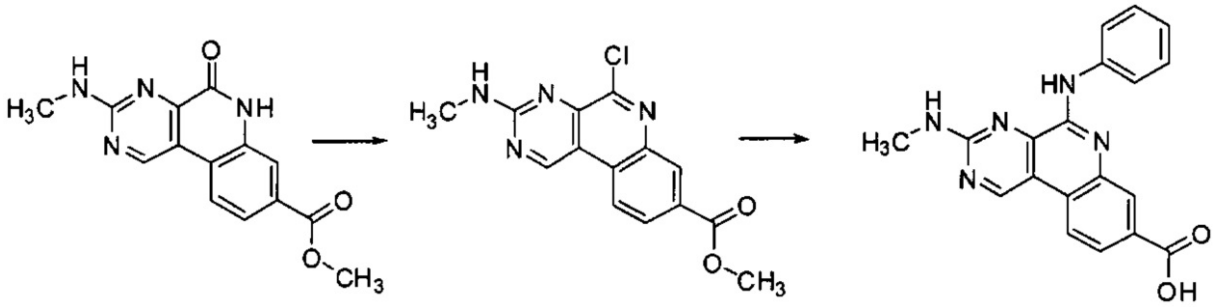
Способ 9



Ацетат натрия (3,0 экв., 240 мг, 2,93 ммоль) и хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроценпалладия(II) (в комплексе с дихлорметаном) (0,05 экв., 36 мг, 0,049 ммоль)

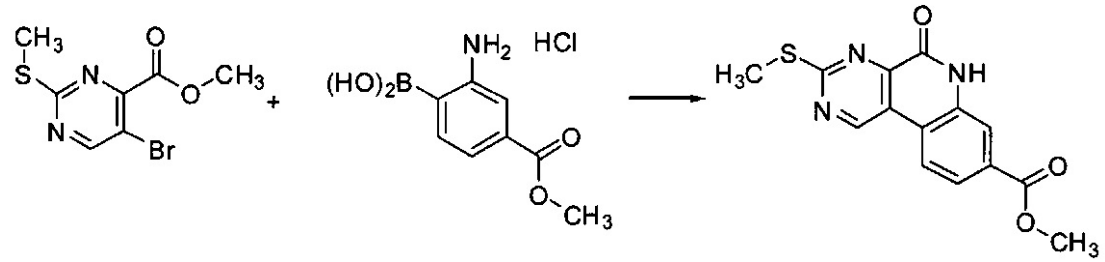
добавляют к смеси метил-5-бром-2-(метиламино)пиримидин-4-карбоксилата (1,0 экв., 240 мг, 0,975 ммоль) и гидрохлорида 2-амино-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (1,0 экв., 226 мг, 0,98 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл). Смесь перемешивают в атмосфере азота при нагревании микроволновым излучением при 120°C в течение 10 минут. Добавление воды вызывает выпадение в осадок ожидаемого соединения, которое отфильтровывают и сушат, и получают метил-3-(метиламино)-5-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат (57 мг, выход 21%). ЖХМС (ES): чистота >80%, m/z 285 $[M+1]^+$.

Способ 10



3-(Метиламино)-5-(фениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоновую кислоту получают с использованием процедур, описанных в способе 3 и 4, исходя из метил-3-(метиламино)-5-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилата. Конечный продукт очищают флэш-хроматографией и выделяют в виде желтого твердого вещества (0,35 мг. ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 341 $[M+1]^+$.

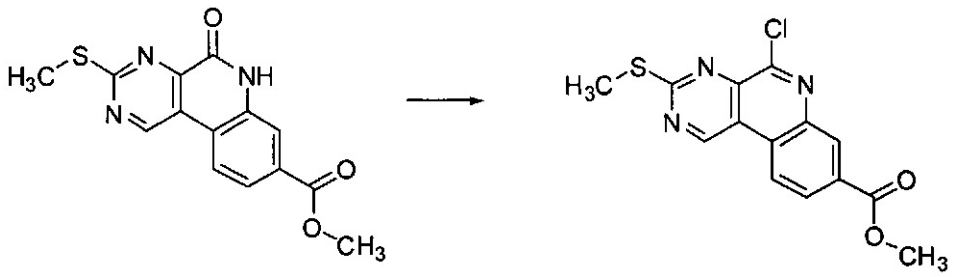
Способ 11



В пробирке для микроволнового реактора метил-5-бром-2-(метиламино)пиримидин-4-карбоксилат (1,0 экв., 274 мг, 1,18 ммоль), гидрохлорид 2-амино-4-(метоксикарбонил) фенилбороновой кислоты (1,2 экв., 329 мг, 1,42 ммоль) и ацетат натрия (3,0 экв., 291 мг, 3,55 ммоль) смешивают в безводном ДМФА (2 мл). Смесь обезгаживают барботированием азота в раствор в течение 10 мин, и реакционную смесь греют воздействием микроволнового излучения при 120°C в течение 30 мин. После охлаждения смеси ожидаемое вещество выпадает из NMP. Твердое вещество отфильтровывают, суспендируют в воде, отфильтровывают и сушат. Вещество растирают в AcOEt и отфильтровывают, и получают желтое твердое вещество. Эту процедуру повторяют 9 раз с использованием одинаковых количеств веществ, и получают метил-3-(метилтио) -5-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат (283 мг, выход 10%). ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 302 $[M+1]^+$.

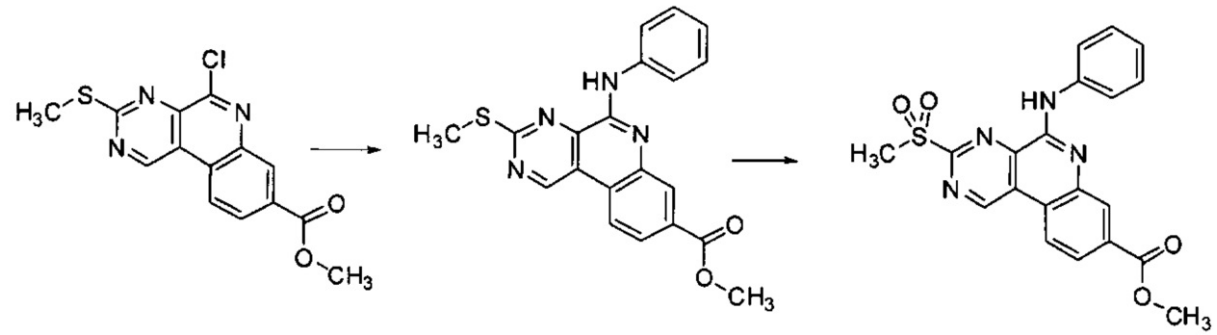
^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 2,71 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,80 (dd, J=1,6, J=8,4, 1H), 7,97 (d, J=1,6,1H), 8,59 (d, J=8,8, 1H), 9,98 (s, 1H), 12,34 (s, 1H) м.д.

Способ 12



Метил 3-(метилтио)-5-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат (1,0 экв., 279 мг, 0,926 ммоль) суспендируют в толуоле (2 мл). Добавляют $POCl_3$ (2 мл) и DIEA (0,5 мл), и смесь перемешивают при 120°C в течение 5 часов. Летучие вещества удаляют в вакууме, и добавляют CH_2Cl_2. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, промывают водой и сушат над Na2S04- Раствор фильтруют через слой целита, и растворитель удаляют в вакууме. Вещество растирают в гексане и AcOEt, отфильтровывают и сушат, и получают метил-5-хлор-3-(метилтио) пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат в виде бежевого твердого вещества (184 мг, выход 63%). ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 320 $[M+1]^+$, 322 $[M+3]^+$.

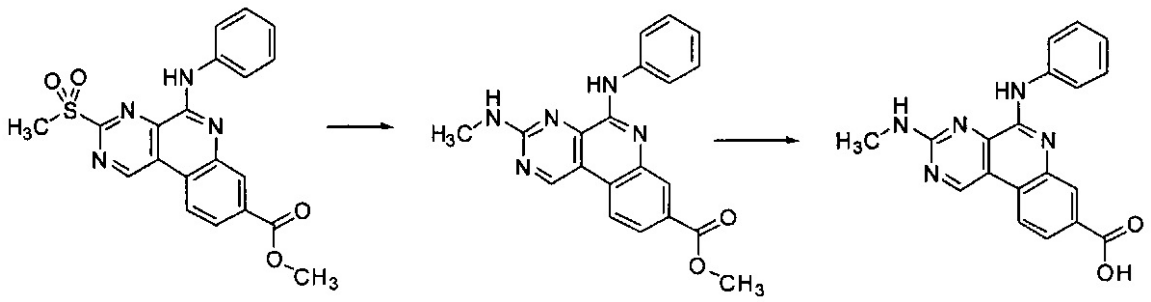
Способ 13



Метил-5-хлор-3-(метилтио)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат (1,0 экв., 182 мг, 0,57 ммоль) смешивают с анилином (0,5 мл) в NMP (1 мл). Смесь греют под воздействием микроволнового излучения в течение 10 минут при 120°C. Добавляют воду, и полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат. Соединение растирают в EtOAc и гексане и отфильтровывают, и получают метил-3-(метилтио)-5-(фениламино)пиримидо[4,5-c] хинолин-8-карбоксилат в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 377 $[M+1]^+$. Полученное вещество суспендируют в CH_2Cl_2 (4 мл), и добавляют небольшими порциями мета-хлорперобензойную кислоту (чистота 77%, 2,5 экв., 165 мг, 0,737 ммоль). Через один час добавляют еще немного м-cpba (100 мг), и смесь перемешивают в течение 1,5 часов. После добавления еще CH_2Cl_2 органическую фазу промывают водой (4x), сушат над Na_2SO_4, и раствор фильтруют через слой силикагеля с элюированием смесью MeOH/CH_2Cl_2. После выпаривания растворителей извлекают метил-3-(метилсульфонил)-5-(фениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (166 мг, выход 72%). ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 409 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 3,77 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,15 (t, J=7,2, 1H), 7,45 (t, J= 7,6, 2H), 7,99 (dd, J=2,0, J=8,4, 1H), 8,16 (d, J=7,6, 2H), 8,28 (d, J=2,0, 1H), 8,89 (d, J=8,8, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,61 (s, 1H) м.д.

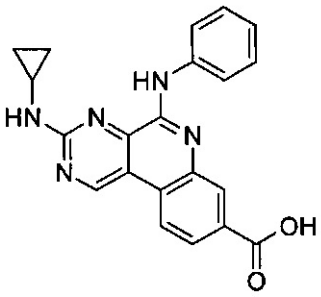
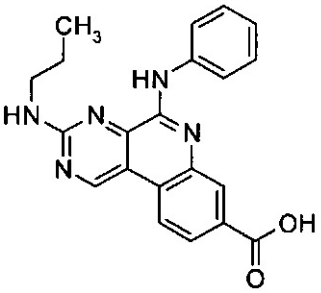
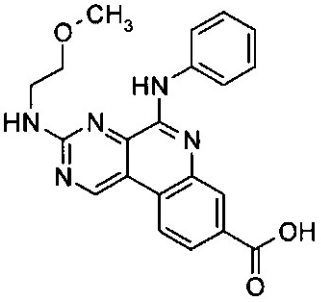
Способ 14

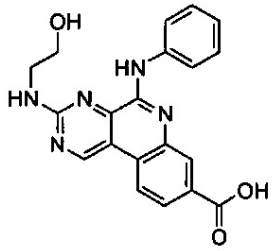
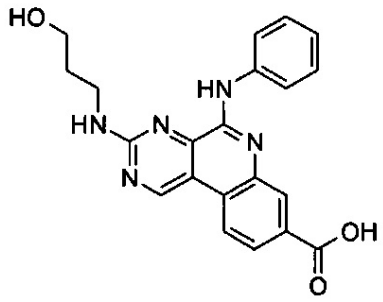
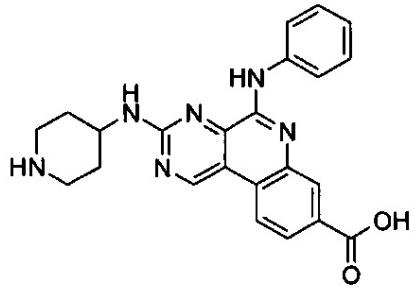
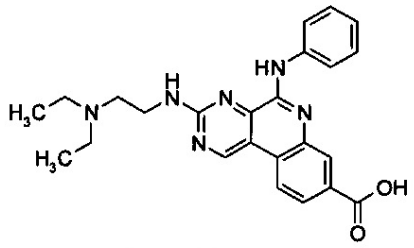
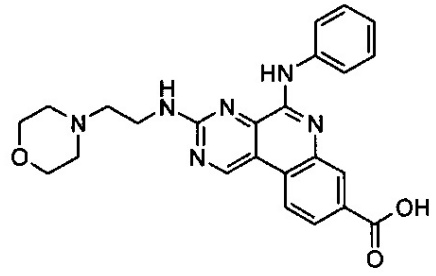
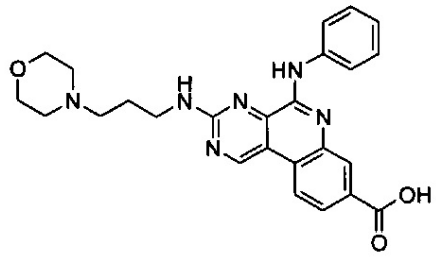


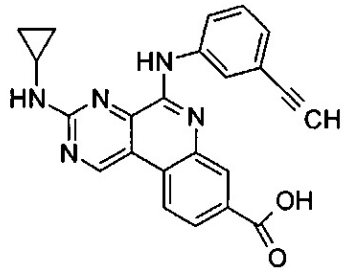
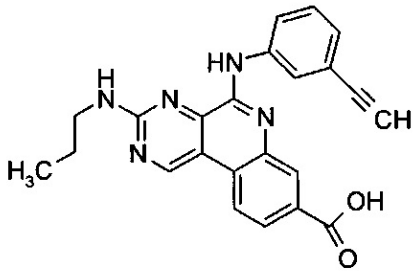
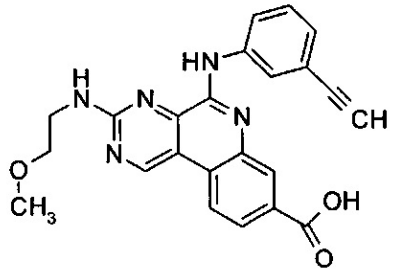
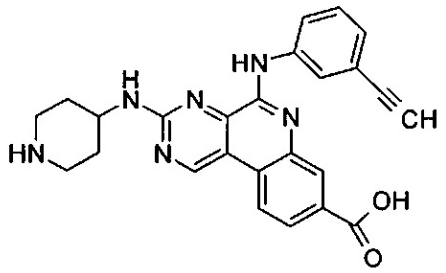
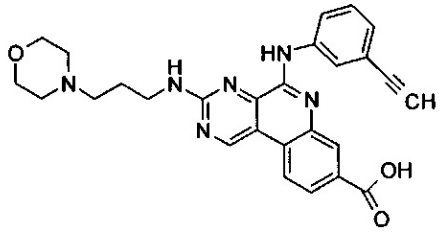
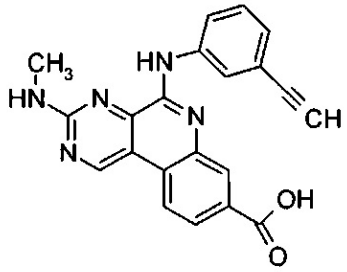
В закрытом сосуде метил-3-(метилсульфонил)-5-(фениламино)пиримидо[4,5-c] хинолин-8-карбоксилат (1,0 экв., 62 мг, 0,152 ммоль) смешивают с гидрохлоридом метиламина (100 мг) и DIEA (260 мкл) в ДМФА (1 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 40 мин. Добавление воды вызывает выпадение в осадок метил-3-(метиламино) -5-(фениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоксилата, который извлекают фильтрацией. Полученное вещество суспендируют в смеси ТГФ, MeOH и воды (1:1:1,4 мл) и энергично перемешивают при 60°C в присутствии LiOH (200 мг) в течение 1,5 часов. Добавляют воду и соляную кислоту, и достигают pH=1. Твердое вещество отфильтровывают, сушат и растирают в смеси AcOEt/гексан, и получают 3-(метиламино) -5-(фениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход 74%). ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 346 $[M+1]^+$.

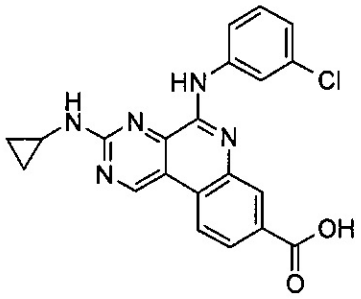
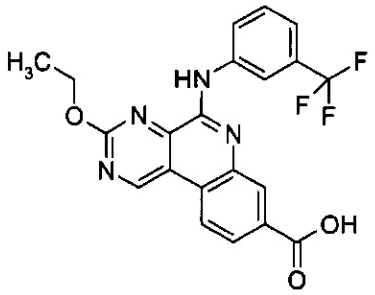
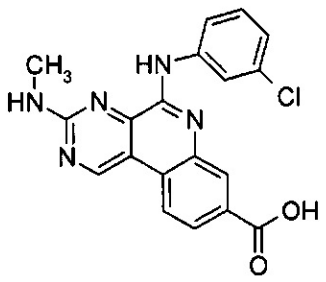
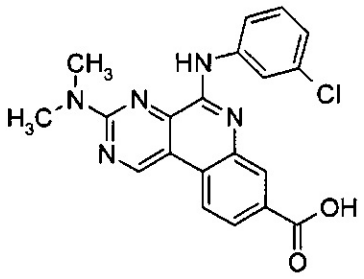
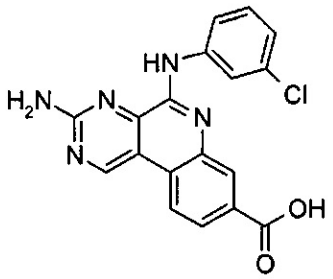
Перечисленные далее аналоги (таблица 1C) получают с использованием такого же способа. После очистки препаративной ВЭЖХ и упаривания в вакууме (genevac evaporation) продукты реакций выделяют в виде твердых веществ.

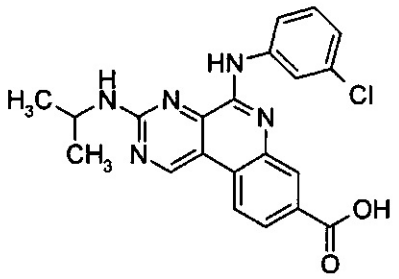
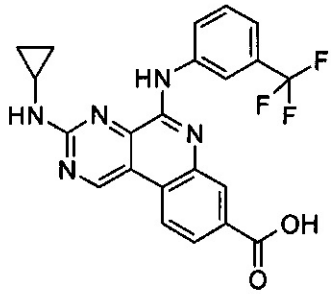
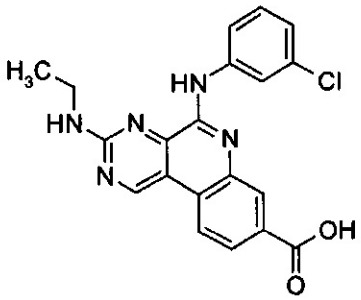
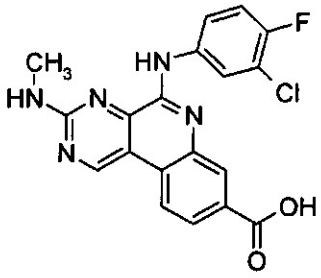
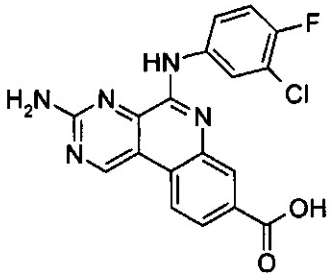
Таблица 1C

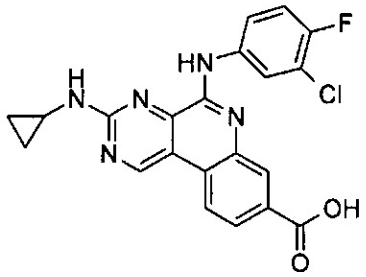
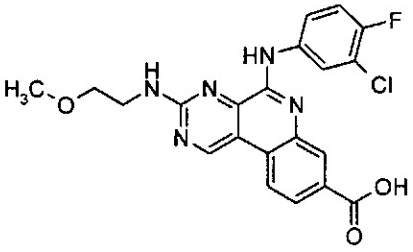
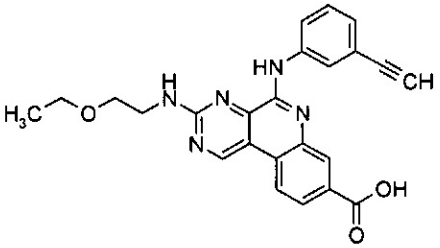
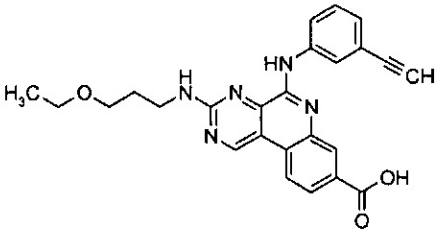
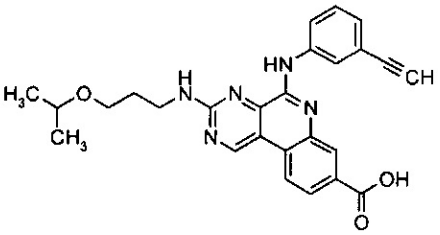
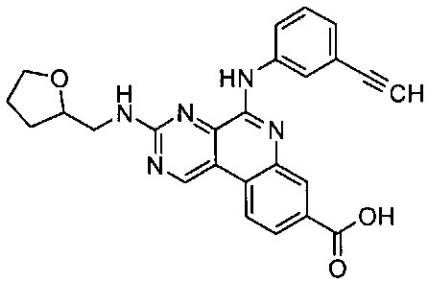
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	371.39	372 $[M+1]^+$
	373.41	374 [M+1]+
	389.41	390 [M+1]+

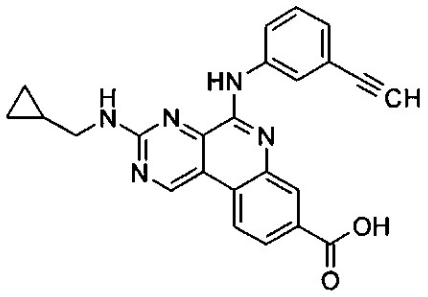
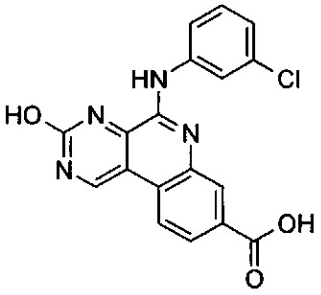
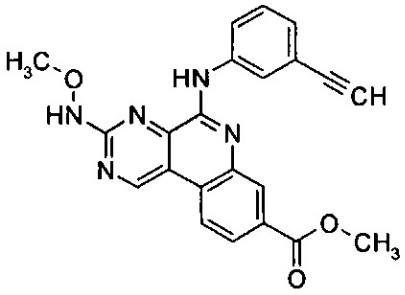
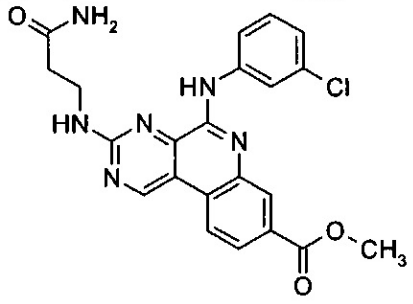
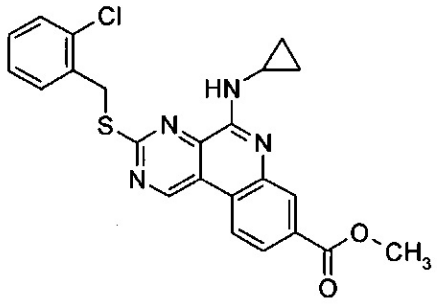
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	375.38	376 [M+1]+
	389.41	390 [M+1]+
	414.46	415 [M+1]+
	430.50	431 [M+1]+
	444.49	445 [M+1]+
	458.51	459 [M+1]+

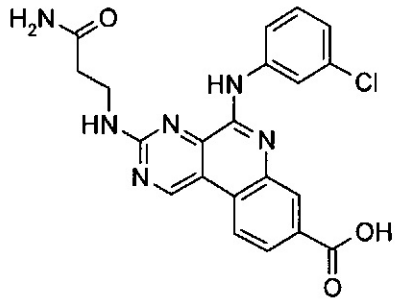
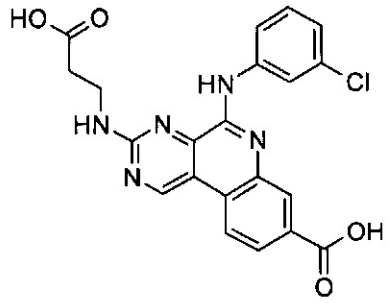
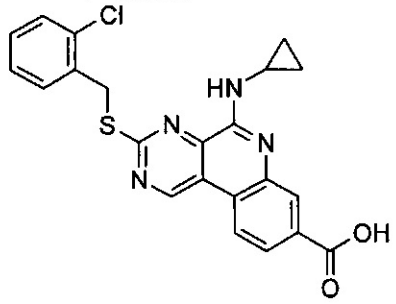
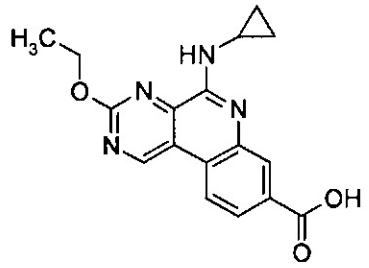
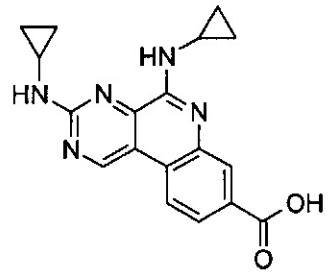
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	395.41	396 $[M+1]^+$
	397.43	398 $[M+1]^+$
	413.43	414 $[M+1]^+$
	438.48	439 $[M+1]^+$
	482.53	483 $[M+1]^+$
	369.38	370 $[M+1]^+$

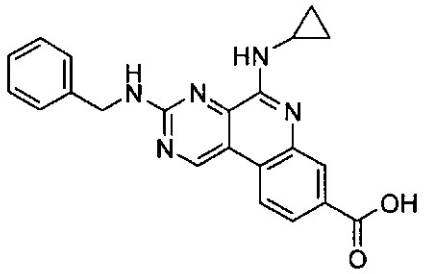
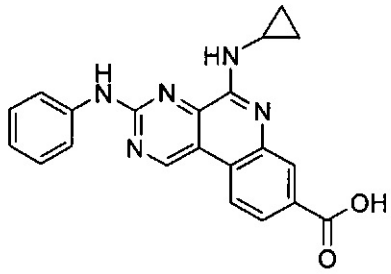
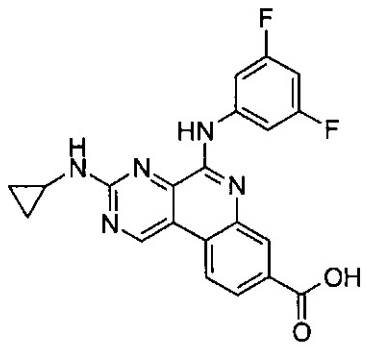
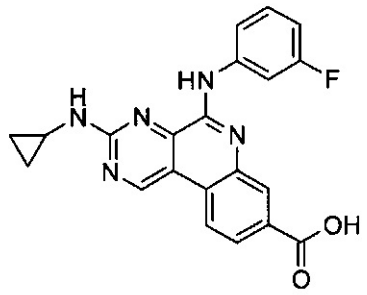
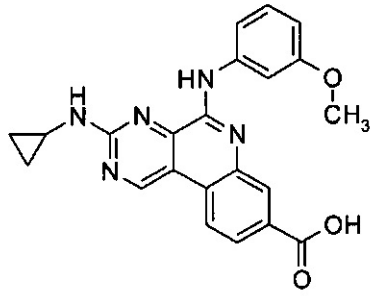
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	405.84	406[M+1]$^+$
	428.36	429 [M+1]$^+$
	379.80	380 [M+1]$^+$
	393.83	394 [M+1]$^+$
	365.77	366 [M+1]$^+$

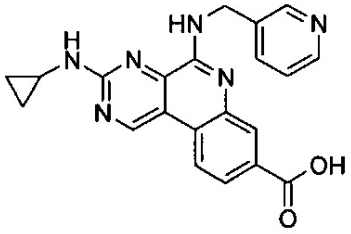
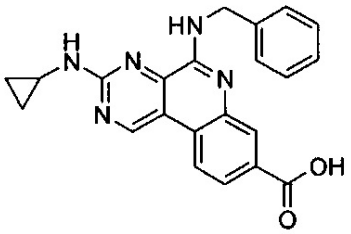
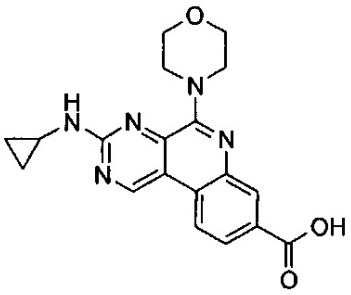
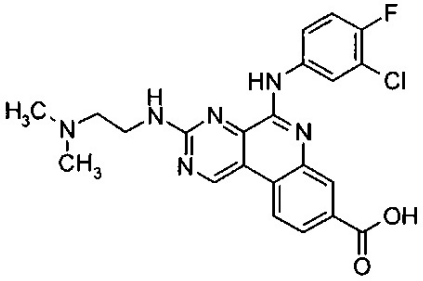
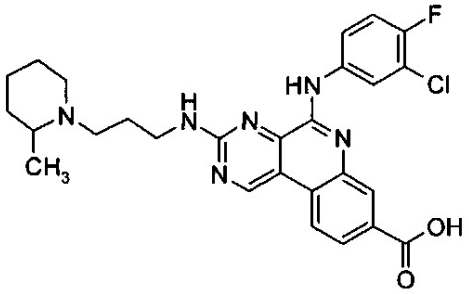
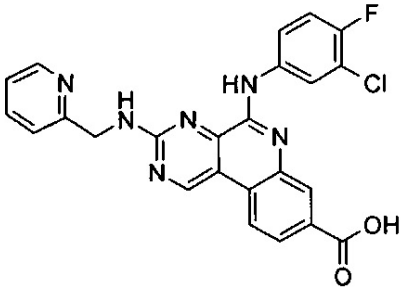
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	407.85	408 $[M+1]^+$
	439.39	440 $[M+1]^+$
	393.83	397 $[M+1]^+$
	397.79	398 $[M+1]^+$
	383.76	384 $[M+1]^+$

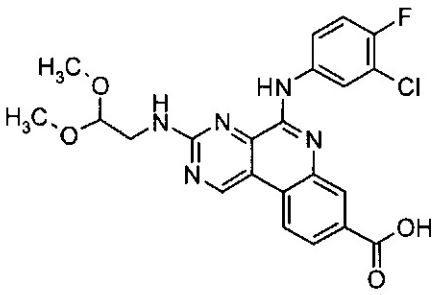
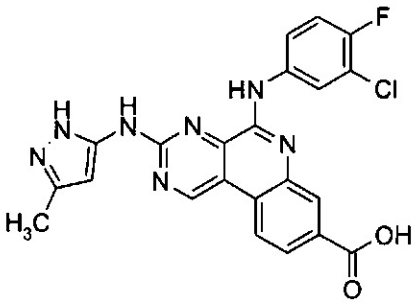
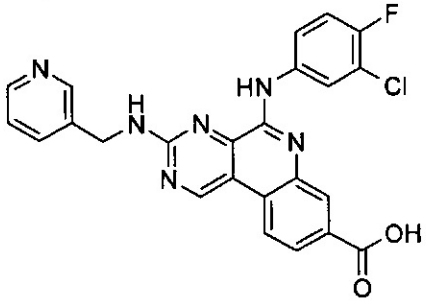
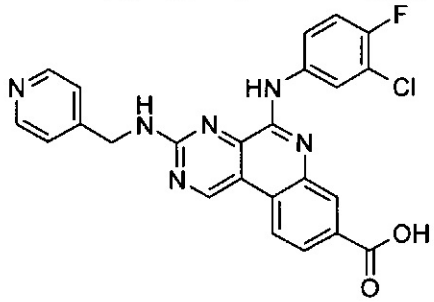
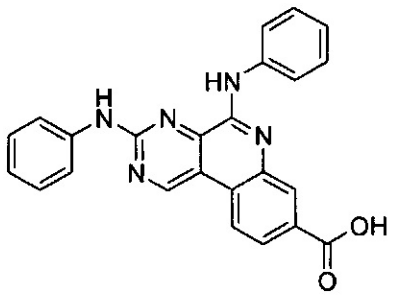
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	423.83	424 $[M+1]^+$
	441.84	442 $[M+1]^+$
	427.46	428 $[M+1]^+$
	441.48	442 $[M+1]^+$
	455.51	456 $[M+1]^+$
	439.47	440 $[M+1]^+$

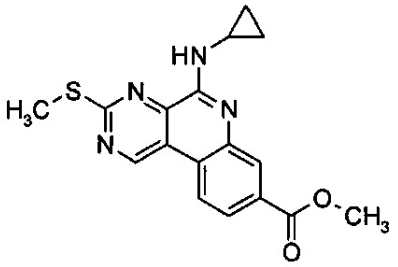
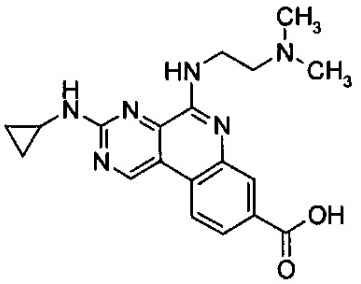
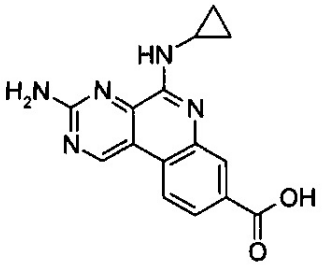
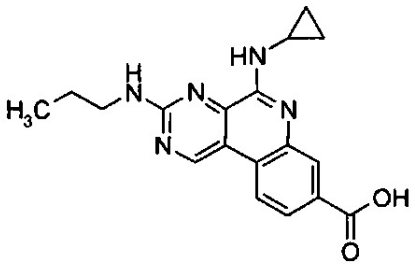
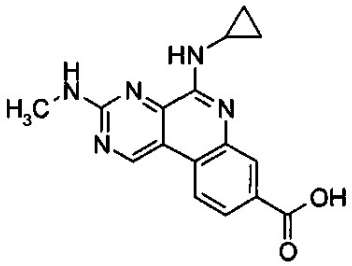
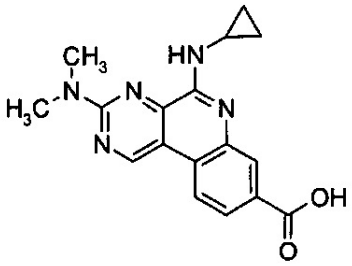
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	409.44	410 $[M+1]^+$
	366.76	367 $[M+1]^+$
	399.40	400 $[M+1]^+$
	450.88	451 $[M+1]^+$
	450.94	451 $[M+1]^+$

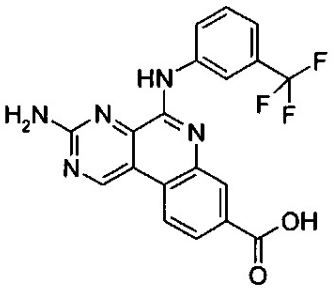
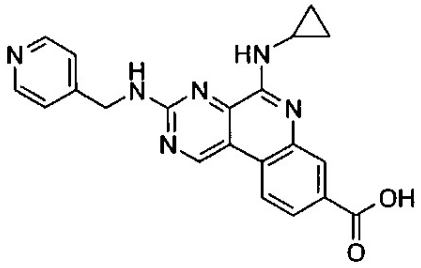
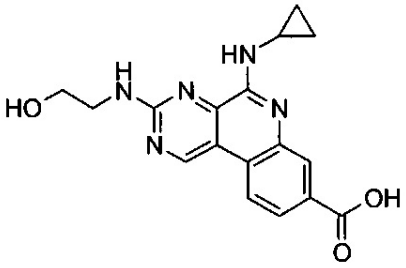
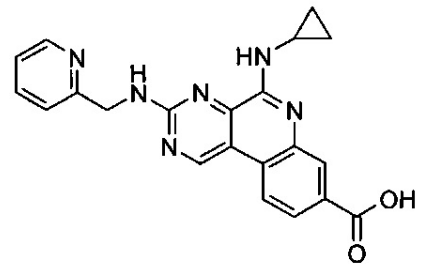
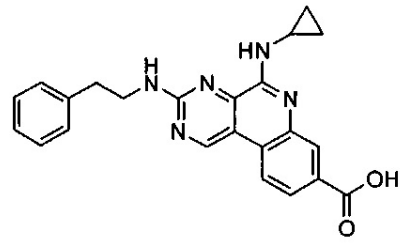
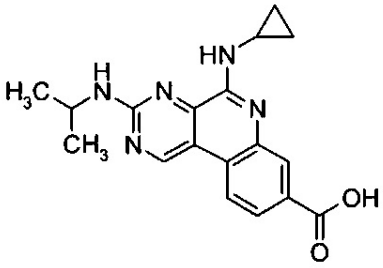
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	436.85	437[M+1]$^+$
	437.84	438 [M+1]$^+$
	436.91	437 [M+1]$^+$
	324.33	325 [M+1]$^+$
	335.36	336 [M+1]$^+$

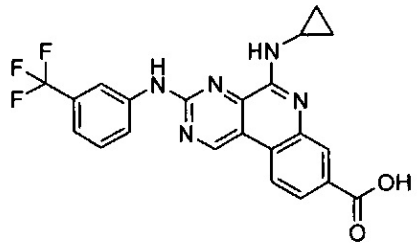
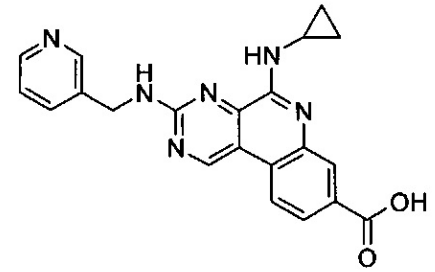
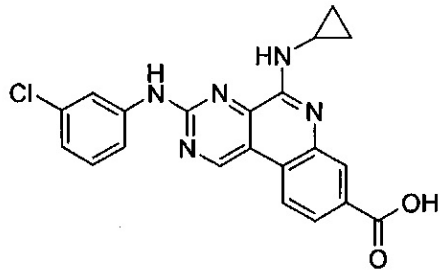
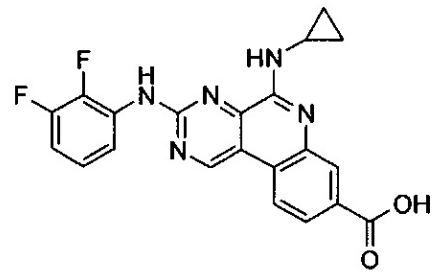
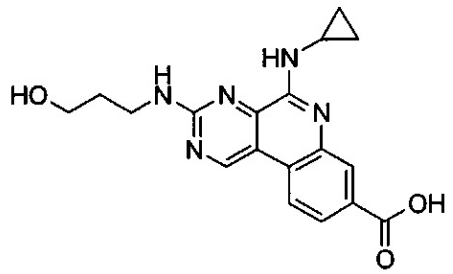
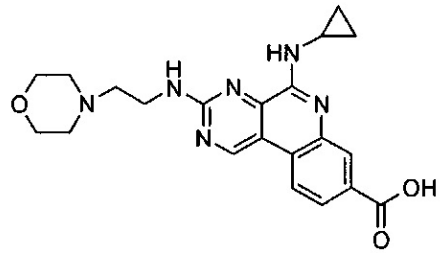
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	385.42	386 $[M+1]^+$
	371.39	372 $[M+1]^+$
	407.37	408$[M+1]^+$
	389.38	390 $[M+1]^+$
	401.42	402 $[M+1]^+$

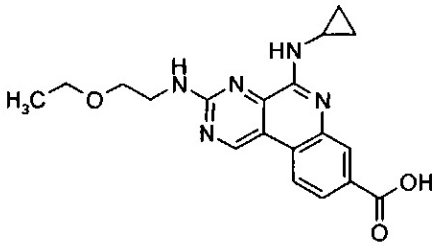
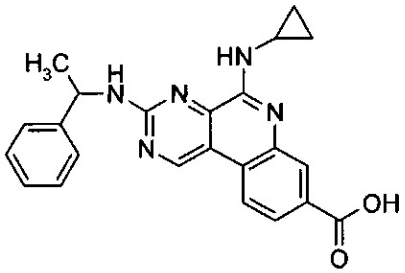
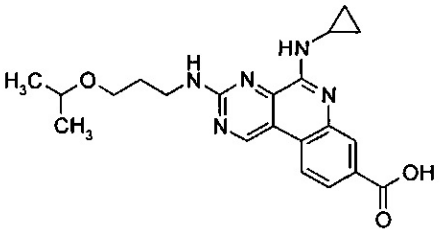
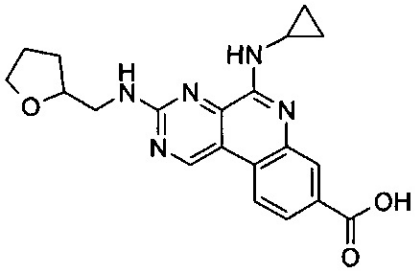
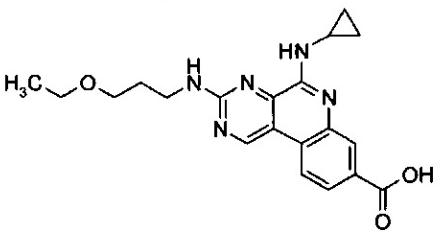
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	386.41	387 $[M+1]^+$
	385.42	386 $[M+1]^+$
	365.39	366 $[M+1]^+$
	454.88	455 $[M+1]^+$
	523.00	524 $[M+1]^+$
	474.87	475 $[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	471.87	472 $[M+1]^+$
	463.85	464 $[M+1]^+$
	474.87	475 $[M+1]^+$
	474.87	475$[M+1]^+$
	407.42	408 $[M+1]^+$

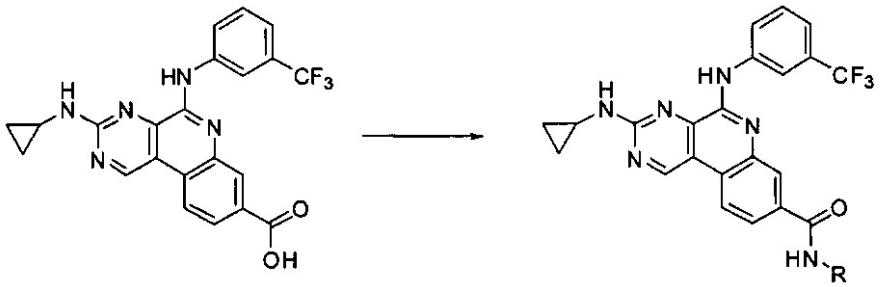
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	340.40	341[M+1]$^+$
	366.42	367 [M+1]$^+$
	295.30	296 [M+1]$^+$
	337.38	338 [M+1]$^+$
	309.32	310 [M+1]$^+$
	323.35	324 [M+1]$^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	399.33	400 $[M+1]^+$
	386.41	387 $[M+1]^+$
	339.35	340 $[M+1]^+$
	386.41	387 $[M+1]^+$
	399.45	400 $[M+1]^+$
	337.38	338 $[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	439.39	440 $[M+1]^+$
	386.41	387 $[M+1]^+$
	405.84	406 $[M+1]^+$
	407.37	408 $[M+1]^+$
	353.38	354 $[M+1]^+$
	408.45	409 $[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	367.40	368 $[M+1]^+$
	399.45	400 $[M+1]^+$
	395.45	396 $[M+1]^+$
	379.41	380 $[M+1]^+$
	381.43	382 $[M+1]^+$

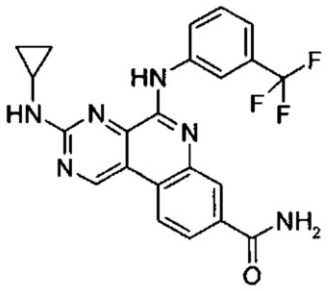
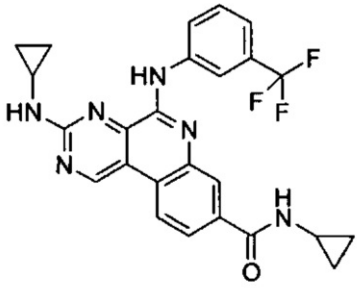
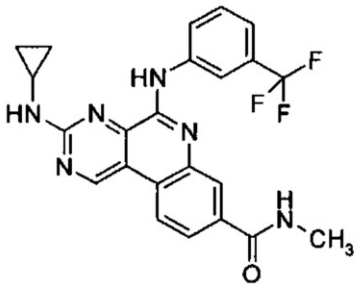
Способ 15



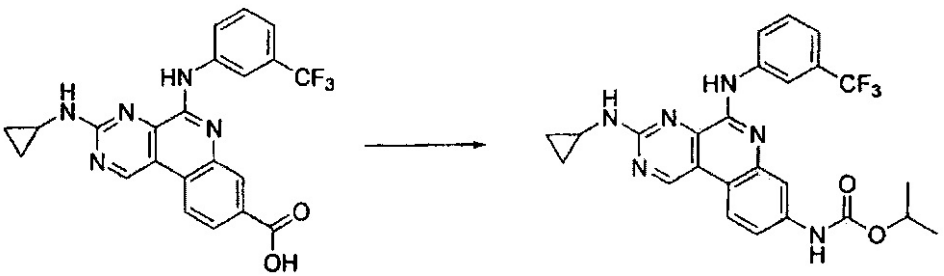
3-(Циклопропиламино)-5-(3-(трифторметил)фениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоновую кислоту (20 мг) смешивают с 2 эквивалентами соответствующего

первичного амина в NMP (0,5 мл). Добавляют HOBt (14 мг), триэтиламин (13 мкл) и EDCI (18 мг), и смесь перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Добавляют воду и HC1, и вещество извлекают фильтрацией. Полученный продукт используют для получения соединений, указанных в таблице 1D.

Таблица 1D

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	438.41	439 [M+1]+
	478.47	479 [M+1]+
	452.43	453 [M+1]+

Способ 16



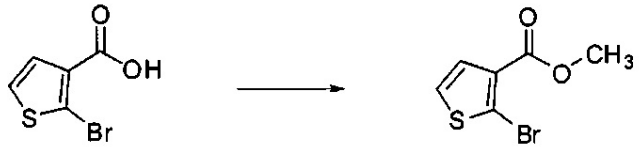
3-(Циклопропиламино)-5-(3-(трифторметил)фениламино)пиримидо[4,5-c]хинолин-8-карбоновую кислоту (100 мг, 0,23 ммоль) вводят во взаимодействие с дифенилфосфорилазидом (50 мкл, 0,23 ммоль) и триэтиламином (34 мкл, 0,23 ммоль) в изопропаноле (8 мл). Смесь перемешивают при 95°C в течение 3 часов. Растворители удаляют, и остаток обрабатывают водой и этилацетатом. Органический слой сушат над Na_2SO_4, и растворители удаляют в вакууме. Добавление CH_2Cl_2 вызывает образование твердого вещества, которое отфильтровывают и сушат, и получают изопропил-3-(циклопропиламино)-5-(3-(трифторметил)фениламино)пиримидо[4,5-c]

хинолин-8-карбамат. ЖХМС (ES): чистота 90%, m/z 497 $[M+1]^+$.

Пример 2

Способы синтеза соединений формул V, VI, VII и VIII

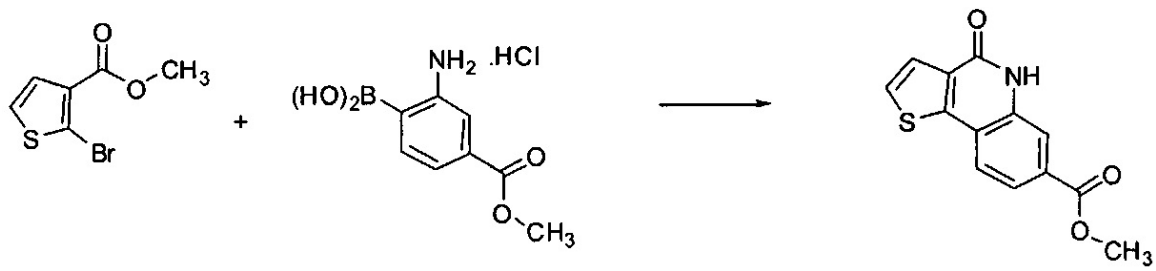
Способ 1



2-Бром-3-тиофенкарбоновую кислоту (1,0 экв., 12,56 г, 60,66 ммоль) суспендируют в CH_2Cl_2 (200 мл). Добавляют оксалилхлорид (1,1 экв., 5,9 мл, 67,16 ммоль) и 5 капель ДМФА, что вызывает образование газа. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, и летучие вещества удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество суспендируют в сухом метаноле (150 мл), и смесь нагревают до бурного кипения. Выпаривание растворителей дает метил-2-бром-3-тиофенкарбоксилат (13,16 г, выход 98%) в виде сырого коричневого масла. ЖХМС (ES): чистота 99%, m/z не детектируется.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 3,88 (s, 3H), 7,23 (d, J=5,6, 1H), 7,56 (d, J=5,6, 1H) м.д.

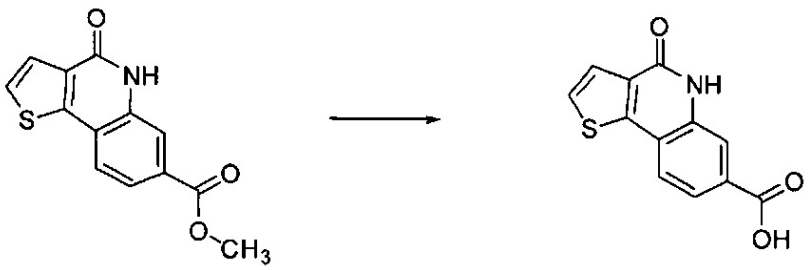
Способ 2



В пробирке для микроволнового реактора метил-2-бром-3-тиофенкарбоксилат (1,0 экв., 260 мг, 1,18 ммоль), гидрохлорид 2-амино-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (1,1 экв., 300 мг, 1,30 ммоль), ацетат натрия (3,0 экв., 292 мг, 3,56 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (0,05 экв., 31 мг, 0,059 ммоль) смешивают вместе в безводном ДМФА (2 мл). Смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Добавляют воду, и твердое вещество отфильтровывают и сушат. Вещество суспендируют в CH_2Cl_2, отфильтровывают и сушат, и получают метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (152 мг, выход 50%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 260 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 3,99 (s, 3H), 7,54 (d, J=5,2, 1H), 7,79 (d, J=4,8, 1H), 7,86 (d, J=8,4, 1H), 7,91 (dd, J=8,4, J=1,6, 1H), 8,03 (d, J=1,2, 1H) м.д.

Способ 3

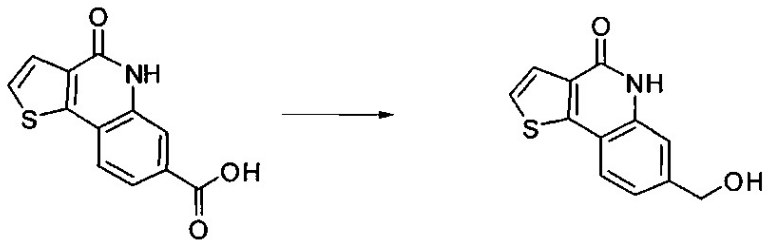


Метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (1,0 экв., 618 мг, 2,38

ммоль) суспендируют в 10 мл смеси MeOH, ТГФ и воды (1:1:1, об.:об.:об.). Добавляют LiOH (2,0 экв., 114 мг, 4,76 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляют еще LiOH (50 мг), и смесь перемешивают еще в течение 2 часов. Добавляют воду, и раствор фильтруют через слой целита. Слой целита тщательно промывают водным 1 N раствором NaOH. Раствор подкисляют 6 N соляной кислотой, что вызывает осаждение ожидаемого вещества. Фильтрация и сушка дают 4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества (562 мг, выход 96%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 246 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 7,61 (d, J=5,2, 1H), 7,73 (dd, J=1,6, J=8,0, 1H), 7,88 (d, J=5,6, 1H), 7,92 (d, J=8,4, 1H), 8,02 (d, J=1,6, 1H), 11,92 (s, 1H), 13,21 (br, s, 1H) м.д.

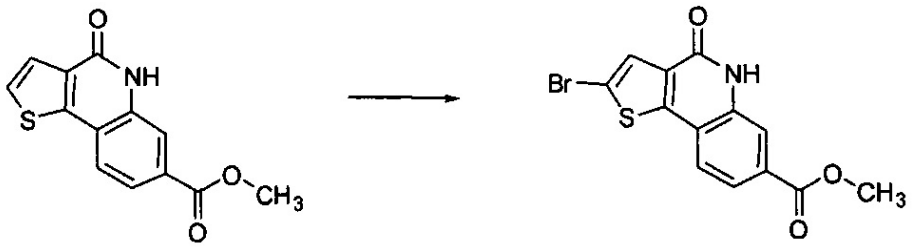
Способ 4



4-Оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту (1,0 экв., 38 мг, 0,155 ммоль) суспендируют в диоксане (1 мл). Добавляют $LiAlH_4$ (7,0 экв., 40 мг, 1,05 ммоль), и смесь перемешивают при 100°C в течение 45 мин. Добавляют воду и затем MeOH и CH_2Cl_2. Твердые соли отфильтровывают и промывают MeOH и CH_2Cl_2. После выпаривания летучих веществ в вакууме материал растворяют в смеси NMP, MeOH и воды и очищают препаративной ВЭЖХ. Упаривание в вакууме дает 7-(гидроксиметил) тиено[3,2-c]хинолин-4(5H)-он в виде не совсем белого твердого вещества (12 мг, 34%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 232 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 4,56 (s, 2H), 7,15 (d, J=7,6, 1H), 7,39 (ушс, 1H), 7,55 (d, J=5,2, 1H), 7,73 (d, J=5,2, 1H), 7,76 (d, J=8,0, 1H), 11,73 (s, 1H) м.д.

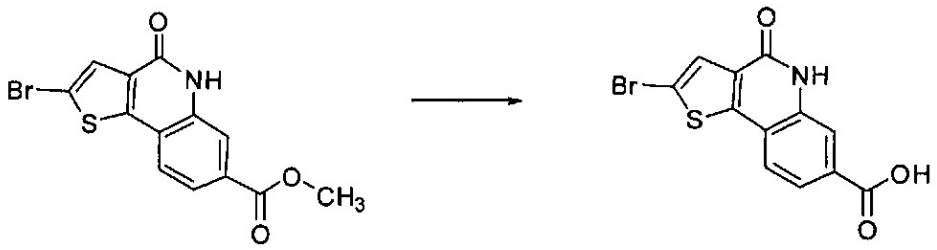
Способ 5



Метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (1,0 экв., 17 мг, 0,066 ммоль) суспендируют в смеси хлороформа (0,3 мл) и уксусной кислоты (0,1 мл). Добавляют NBS (9,5 экв., 112 мг, 0,63 ммоль), и смесь перемешивают при 70°C в течение 16 часов. Добавляют воду и водный аммиак, и вещество экстрагируют CH_2Cl_2 (2x). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4, растворитель удаляют в вакууме, и получают метил-2-бром-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (17 мг, 76%). ЖХМС (ES): чистота >85%, m/z 338 $[M]^+$, 340 $[M+2]^+$.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD, 9:1, 400 МГц) δ 3,99 (s, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,4, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,88 (ушд, J=8, 1H), 8,05 (ушс, 1H) м.д.

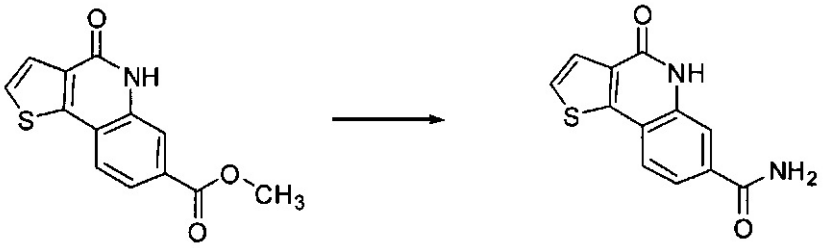
Способ 6



Метил-2-бром-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (1,0 экв., 17 мг, 0,050 ммоль) суспендируют в смеси MeOH/ТГФ/вода (1:1:1, 0,6 мл). Добавляют LiOH (39 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляют еще LiOH (50 мг), и смесь перемешивают еще в течение одного часа. Добавляют воду и 6 N HCl, и полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают. Вещество очищают препаративной ВЭЖХ. Упаривание в вакууме дает 2-бром-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту в виде твердого вещества (2,1 мг, выход 13%). ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 324 $[M]^+$, 326 $[M+2]^+$.

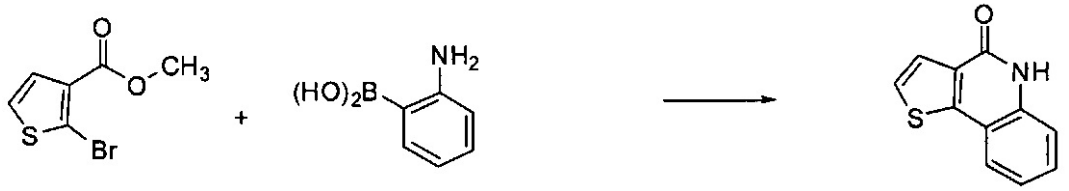
^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 7,75 (s, 1H), 7,75 (dd, J=1,6, J=8,0, 1H), 7,90 (d, J=8,4, 1H), 8,03 (d, J=1,6, 1H), 12,06 (s, 1H) м.д.

Способ 7



В закрытом сосуде метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (44 мг, 0,170 ммоль) суспендируют в концентрированном водном растворе аммиака (1 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Добавляют водный 1 N раствор NaOH, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество отфильтровывают и сушат, и получают 4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксамид в виде коричневого твердого вещества (13 мг, выход 32%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 245 $[M+1]^+$.

Способ 8

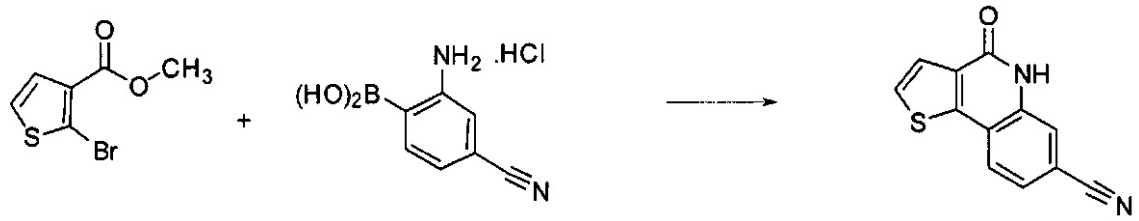


В пробирке для микроволнового реактора метил-2-бром-3-тиофенкарбоксилат (1,0 экв., 64 мг, 0,29 ммоль), 2-аминофенилбороновую кислоту (1,2 экв., 48 мг, 0,35 ммоль), ацетат натрия (3,0 экв., 71 мг, 0,86 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (0,1 экв., 15 мг, 0,028 ммоль) смешивают вместе в безводном ДМФА (0,2 мл). Смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 5 мин. Вещество очищают препаративной ВЭЖХ. Ацетонитрил выпаривают, и соединение экстрагируют CH_2Cl_2 (3x). Объединенные экстракты промывают водой, сушат над Na_2SO_4, и растворители удаляют в вакууме. Перекристаллизация из EtOH дает тиено[3,2-c]хинолин-4(5H)-он в виде желтовато-

коричневого кристаллического твердого вещества (7 мг, выход 12%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 202 $[M+1]^+$.

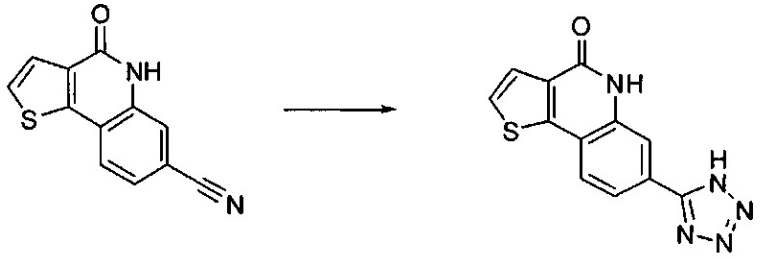
^{1}H ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$, 9:1, 400 МГц) δ 7,28 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,74 (d, J=4,4, 1H), 7,82 (d, J=7,6, 1H) м.д.

Способ 9



В пробирке для микроволнового реактора метил-2-бром-3-тиофенкарбоксилат (1,0 экв., 250 мг, 11,13 ммоль), гидрохлорид 2-амино-3-цианофенилбороновой кислоты (1,1 экв., 250 мг, 1,24 ммоль), ацетат натрия (3,0 экв., 278 мг, 3,39 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (0,007 экв., 4,3 мг, 0,0082 ммоль) смешивают вместе в безводном ДМФА (2,5 мл). Смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Добавляют воду, и вещество экстрагируют CH_2Cl_2. Органические экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4, и растворители удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество обрабатывают ультразвуком в AcOEt, отфильтровывают и сушат, и получают 4-оксо-4,5-дигидротиено [3,2-c]хинолин-7-карбонитрил в виде бежевого твердого вещества (121 мг, выход 48%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 227 $[M+1]^+$.

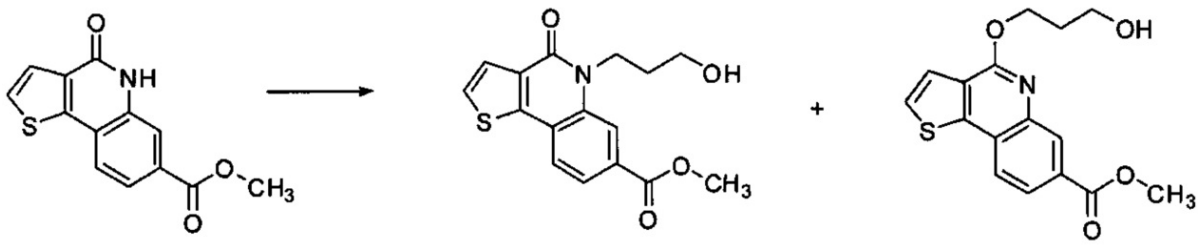
Способ 10



4-Оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил (1,0 экв., 20 мг, 0,088 ммоль) растворяют в безводном ДМФА (0,15 мл). Добавляют азид натрия (4,0 экв., 23 мг, 0,354 ммоль) и хлорид аммония (4,0 экв., 19 мг, 0,354 ммоль), и смесь перемешивают при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают, и добавляют воду. Добавление 6 N соляной кислоты вызывает образование осадка. После фильтрации и сушки в вакууме выделяют 7-(1H-тетразол-5-ил)тиено[3,2-c]хинолин-4(5H)-он в виде зеленоватого твердого вещества (18 мг, выход 76%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 270 $[M+1]^+$, 242 $[M+1-N_2]^+$.

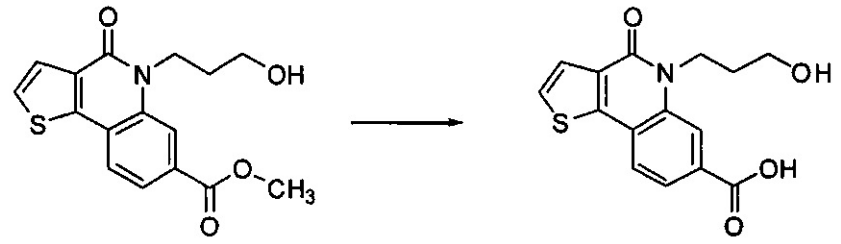
^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 7,64 (d, J=5,2, 1H), 7,86 (dd, J=1,6, J=8,4, 1H), 7,89 (d, J=5,2, 1H), 8,09 (d, J=8,0, 1H), 8,16 (d, J=1,6, 1H), 12,03 (s, 1H) м.д.

Способ 11



Метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (1,0 экв., 18 мг, 0,069 ммоль) растворяют в безводном ДМФА (0,4 мл). Добавляют K_2CO_3 (7,0 экв., 70 мг, 0,506 ммоль) и 3-бром-1-пропанол (16 экв., 100 мкл, 1,144 ммоль), и смесь перемешивают при 100°C в течение 1,5 часов. После добавления воды смесь экстрагируют CH_2Cl_2. Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4, и растворители удаляют в вакууме. Соединения 8 и 9 разделяют препаративной ТСХ на силикагеле (элюирование дважды смесью 30% AcOEt в гексане, затем один раз смесью 50% AcOEt в гексане). Менее полярное соединение представляет собой метил-4-(3-гидроксипропокси)тиено[3,2-c] хинолин-7-карбоксилат (12 мг). ЖХМС (ES): чистота 80%, m/z 318 $[M+1]^+$. Более полярное соединение представляет собой метил-5-(3-гидроксипропил)-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (19 мг). ЖХМС (ES): чистота 80%, m/z 318 $[M+1]^+$. Оба соединения используют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

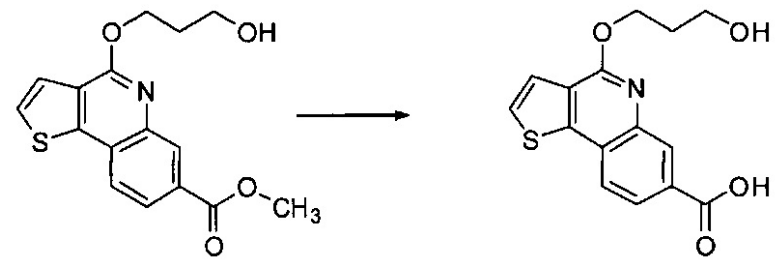
Способ 12



Метил-5-(3-гидроксипропил)-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (1,0 экв., 19 мг, 0,060 ммоль) растворяют в смеси ТГФ, MeOH и воды (1:1:1, 0,5 мл). Добавляют LiOH (40 мг), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Добавляют воду и HCl, и раствор очищают препаративной ВЭЖХ. Упаривание в вакууме дает 5-(3-гидроксипропил)-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (4 мг, выход 22%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 304 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$, 9:1, 400 МГц) δ 2,08 (кв, J=6,0, 2H), 3,61 (t, J=5,2, 2H), 4,62 (t, J=6,0, 2H), 7,53 (d, J=5,2, 1H), 7,77 (d, J=5,2, 1H), 7,93 (d, J=8,0, 1H), 7,99 (dd, J=1,2, J=8,4, 1H), 8,26 (d, J=0,8, 1H) м.д.

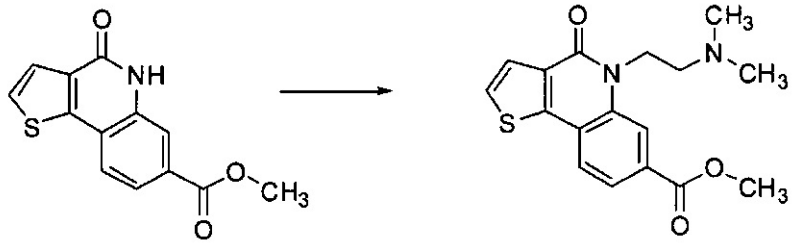
Способ 13



Метил-4-(3-гидроксипропокси)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат получают согласно

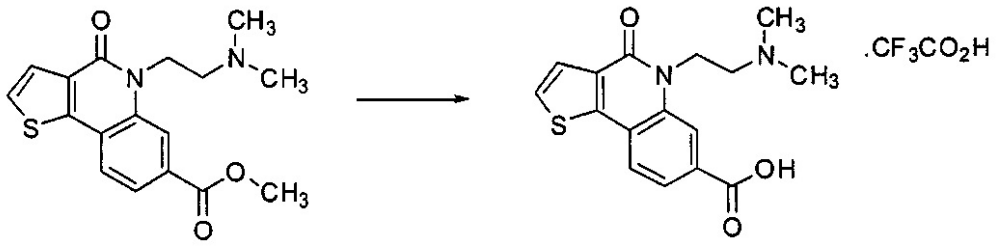
процедуре, используемой в способе 12. 4-(3-Гидроксипропокси)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту извлекают в виде твердого вещества (3 мг, выход 26%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 304 $[M+1]^+$.

Способ 14



Метил-5-(2-(диметиламино)этил)-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат получают согласно процедуре, используемой в способе 11, исходя из метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилата и 2-диметиламиноэтилхлорида. ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 331 $[M+1]^+$.

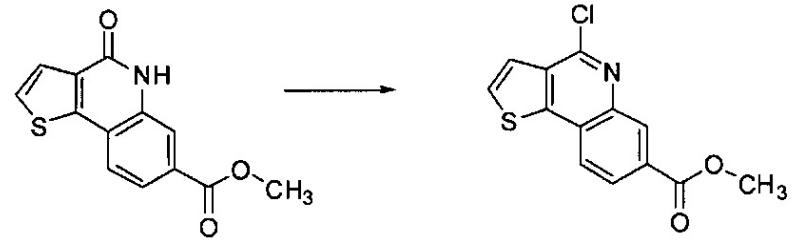
Способ 15



5-(2-(Диметиламино)этил)-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту получают согласно процедуре, используемой в способе 12. Препаративная ВЭЖХ и упаривание в вакууме дают вещество в виде соли ТФУК. ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 317 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$, 9:1, 400 МГц) δ 3,06 (s, 6H), 3,50 (t, J=7,6, 2H), 4,88 (t, J=7,6, 2H), 7,53 (d, J=5,2, 1H), 7,73 (d, J=5,6, 1H), 7,89 (d, J=8,4, 1H), 7,95 (ушд, J=8,4, 1H), 8,2 (br s, 1H) м.д.

Способ 16

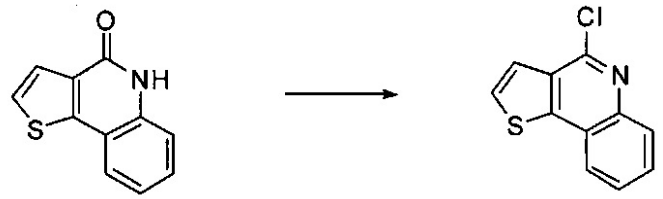


Метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (1,0 экв., 1,50 г, 5,79 ммоль) суспендируют в сухом толуоле (15 мл). Добавляют $POCl_3$ (1,2 экв., 0,64 ммоль, 6,99 ммоль) и DIEA (0,8 экв., 0,81 ммоль, 4,65 ммоль), и смесь энергично перемешивают при 120°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь гидролизуют, добавляя лед и воду. Соединение экстрагируют CH_2Cl_2 (4x). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4, и темный раствор фильтруют через слой целита. После выпаривания летучих соединений в вакууме полученное твердое вещество растирают в смеси AcOEt и гексана. Фильтрация и сушка дают метил-4-хлортиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат в виде желтого легкого мелкокристаллического твердого вещества (1,14 г, выход 71%). ЖХМС

(ES): чистота 95%, m/z 278 $[M+1]^+$.

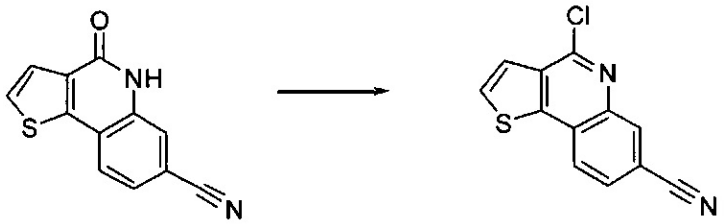
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 4,01 (s, 3H), 7,72 (d, J=4,8, 1H), 7,74 (d, J=5,2, 1H), 8,14 (d, J=8,4, 1H), 8,25 (d, J=8,4, 1H), 8,85 (d, J=1,6, 1H) м.д.

Способ 17



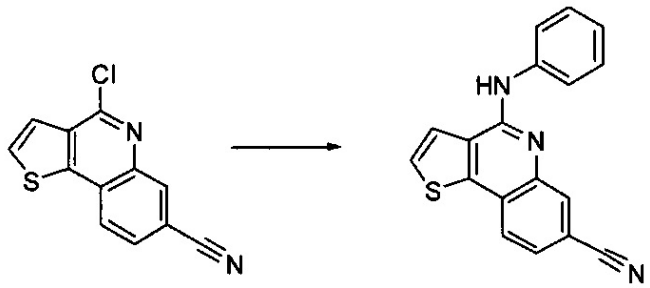
4-Хлортиено[3,2-c]хинолин получают согласно процедуре, используемой в способе 16, исходя из тиено[3,2-c]хинолин-4(5H)-она. 4-Хлортиено[3,2-c]хинолин выделяют в виде твердого вещества (71 мг, выход 93%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 220 $[M+1]^+$, 223 $[M+3]^+$.

Способ 18



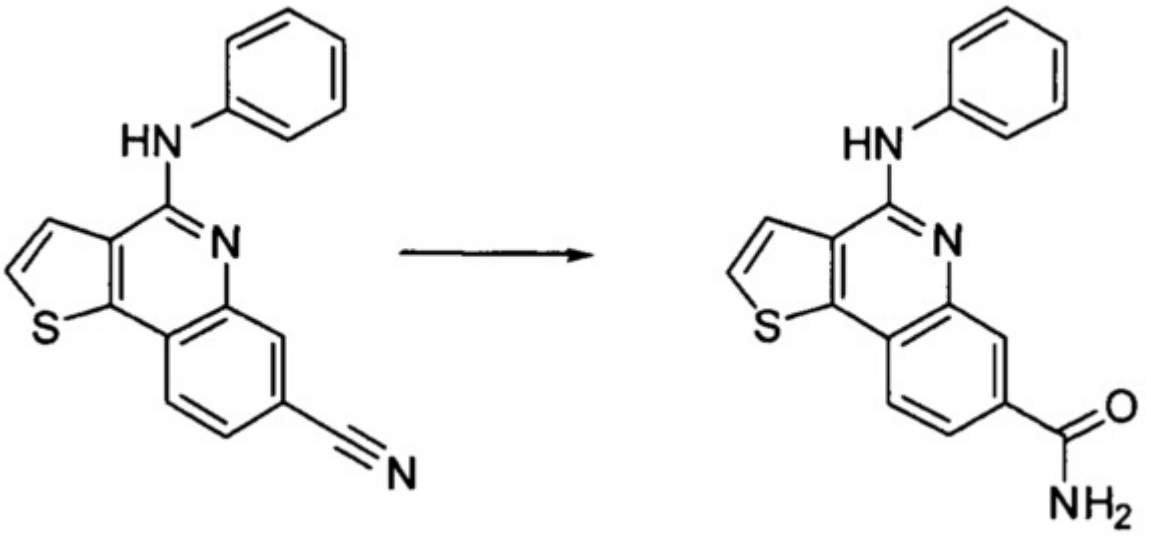
4-Хлортиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил получают согласно процедуре, используемой в способе 16. 4-Хлортиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил выделяют в виде желтого легкого мелкокристаллического твердого вещества (833 мг, выход 77%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 245 $[M+1]^+$, 247 $[M+3]^+$.

Способ 19



4-Хлортиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил (1,0 экв., 23 мг, 0,094 ммоль), анилин (0,1 мл) и NMP (0,1 мл) смешивают в пробирке. Смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Добавляют воду, и полученный твердый 4-(фениламино)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил отфильтровывают и сушат. ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 302 $[M+1]^+$.

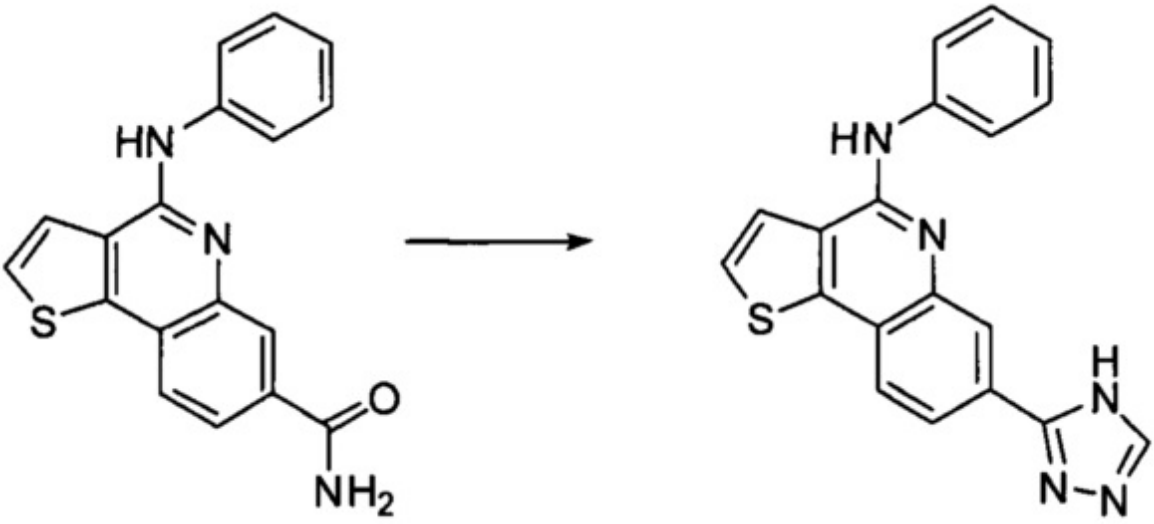
Способ 20



4-(Фениламино)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил (34 мг, 0,113 ммоль) растворяют в NMP (0,3 мл). Добавляют 30% водный раствор H_2O_2 (0,2 мл), а затем добавляют 6 N раствор NaOH (50 мкл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 часов. Добавляют большее количество 30% водного раствора H_2O_2 (0,3 мл) и 6 N раствора NaOH (100 мкл), и достигают 70%-ной конверсии через 30 мин. Добавляют воду, и твердое вещество отфильтровывают и сушат. Материал вводят в дальнейшее взаимодействие в тех же условиях для того, чтобы добиться полного превращения. 4-(Фениламино)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксамид выделяют в виде твердого вещества (30 мг, выход 83%).

ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 320 $[M+1]^+$.

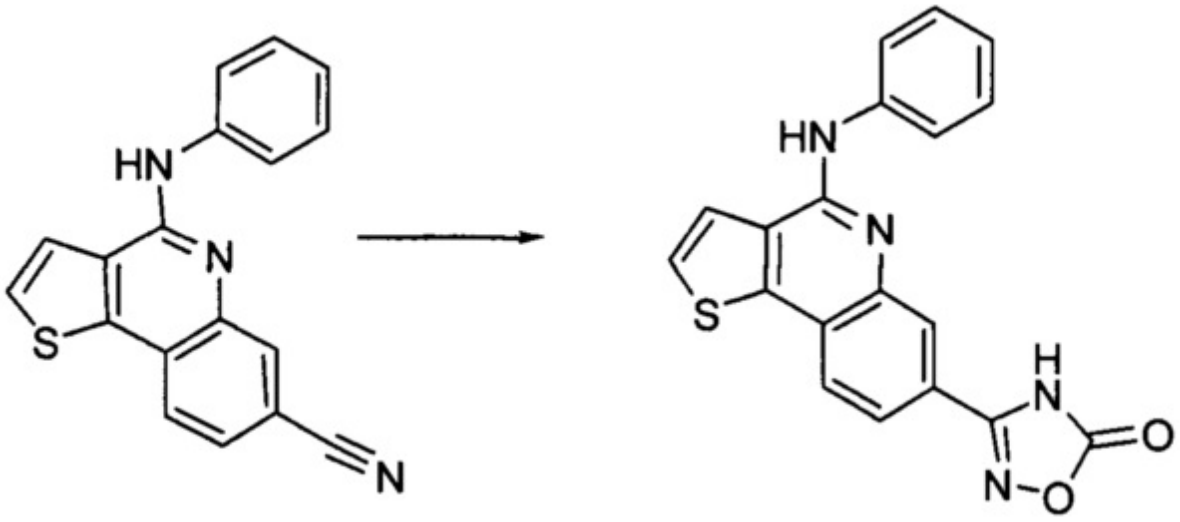
Способ 21



4-(Фениламино)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксамид (28 мг, 0,088 ммоль) суспендируют в диметилацетале N,N-диметилформамида, и смесь перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Летучие вещества удаляют в вакууме. Добавляют уксусную кислоту (0,5 мл) и безводный гидразин (0,1 мл), и смесь перемешивают при 115°C в течение 1 часа. Добавляют воду и рассол, и твердое вещество отфильтровывают. Материал очищают препаративной ВЭЖХ. Упаривание в вакууме и растирание в смеси AcOEt/гексан дает N-фенил-7-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)тиено[3,2-c]хинолин-4-амин в виде не совсем белого твердого вещества (9 мг, выход 30%). ЖХМС (ES): чистота 94%, m/z

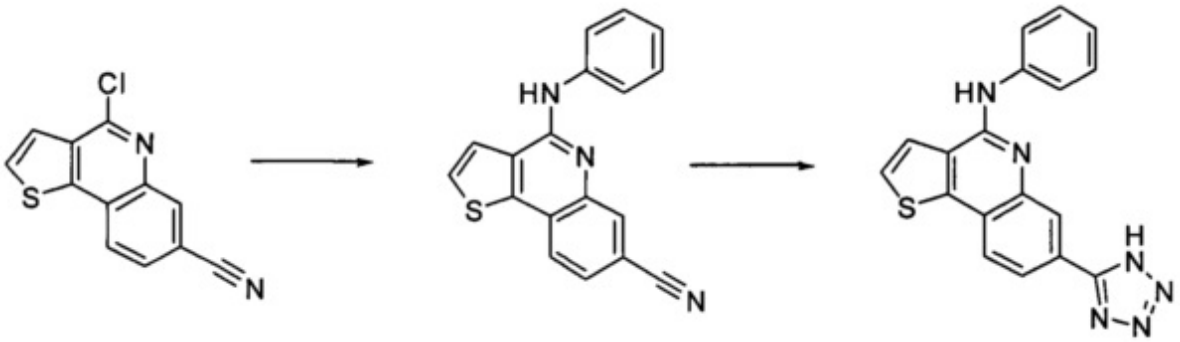
344 $[M+1]^+$.

Способ 22



4-(Фениламино)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил (1,0 экв., 27 мг, 0,0897 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (10 экв., 62 мг, 0,892 ммоль) и K_2CO_3 (10 экв., 124 мг, 0,896 ммоль) смешивают в EtOH (0,5 мл), и смесь греют микроволновым излучением при 100°C в течение 10 мин. Твердое вещество удаляют фильтрацией и промывают EtOH. Растворители удаляют в вакууме. Сырое вещество суспендируют в хлороформе (0,5 мл). Добавляют этилхлорформиат (20 мкл) и триэтиламин (20 мкл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляют CH_2Cl_2, и органическую фазу промывают рассолом. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4, и растворитель удаляют. Сырое вещество суспендируют в NMP (1 мл) и греют микроволновым излучением при 160°C в течение 10 мин. Материал очищают препаративной ВЭЖХ. Упаривание в вакууме дает 3-(4-(фениламино)тиено[3,2-c] хинолин-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он в виде не совсем белого твердого вещества (7 мг, выход 22%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 361 $[M+1]^+$.

Способ 23



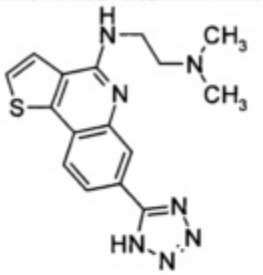
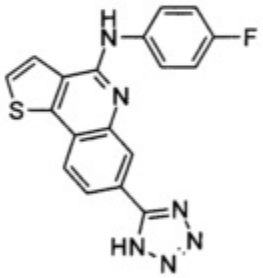
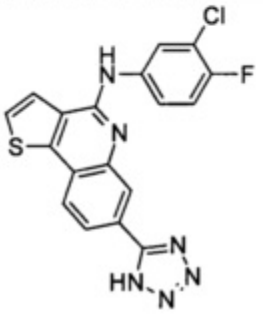
4-Хлортиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил (1,0 экв., 23 мг, 0,094 ммоль), анилин (0,1 мл) и NMP (0,1 мл) смешивают в пробирке. Смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Добавляют воду, и полученное твердое вещество 4-(фениламино) тиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрил отфильтровывают и сушат. ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 302 $[M+1]^+$. Вещество смешивают в пробирке с ДМФА (0,5 мл), NH_4Cl (50 мг) и NaN_3 (50 мг). Смесь перемешивают при 120°C в течение 3 часов. После добавления

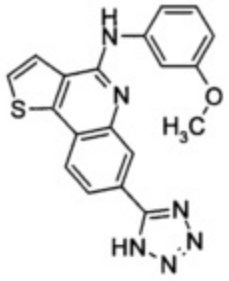
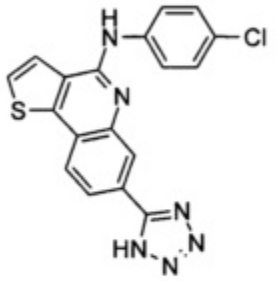
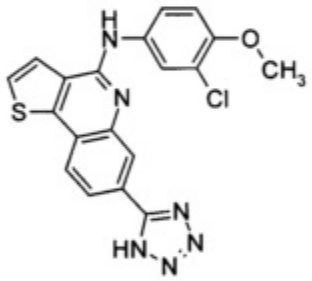
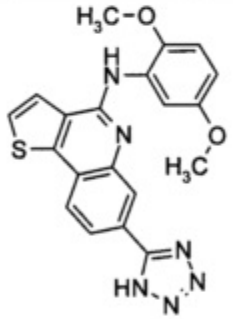
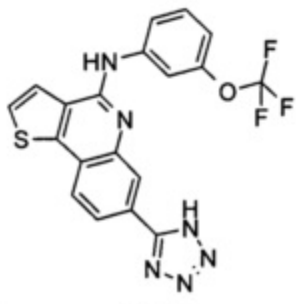
воды и фильтрации выделяют N-фенил-7-(1H-тетразол-5-ил)тиено[3,2-c]хинолин-4-амин в виде бежевого твердого вещества (13 мг, выход 41%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 345 $[M+1]^+$, 317 $[M+1-N_2]^+$.

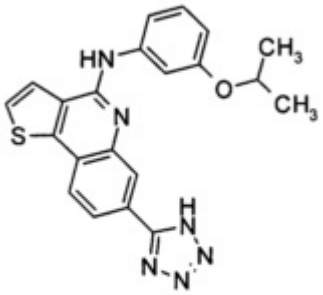
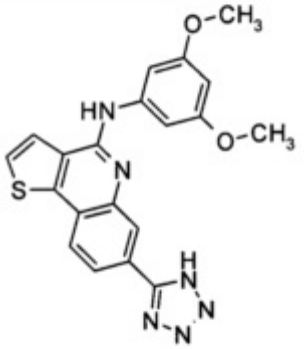
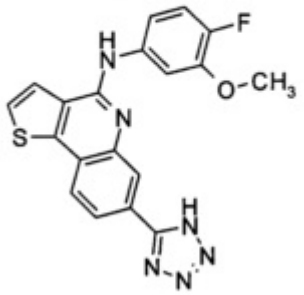
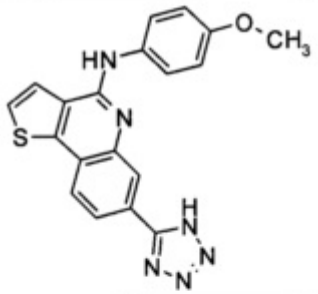
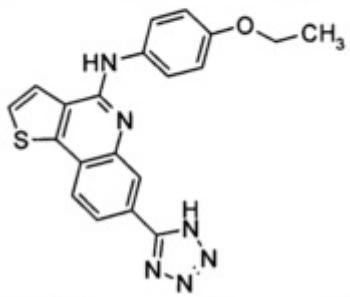
^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 7,07 (t, J=7,2, 1H), 7,40 (t, J=7,6, 2H), 8,00 (dd, J=1,6, J= 8,4, 1H), 8,04 (d, J=5,2, 1H), 8,10 (dd, J=1,2, J=8,8, 2H), 8,19 (d, J=8,0, 1H), 8,25 (d, J=5,6, 1H), 8,43 (d, J=1,6, 1H), 9,34 (s, 1H) м.д.

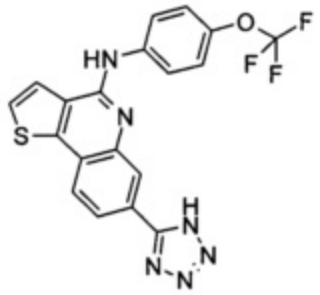
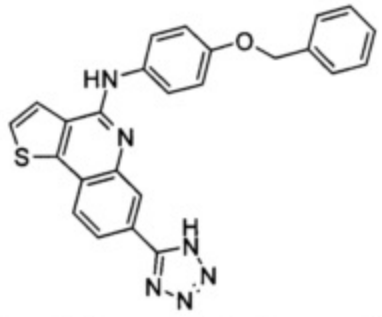
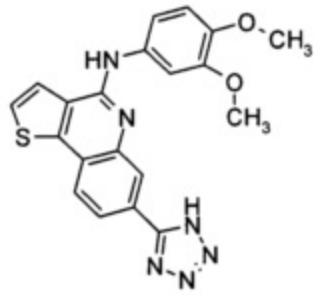
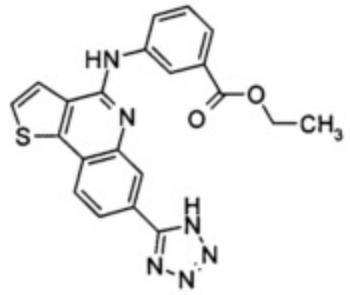
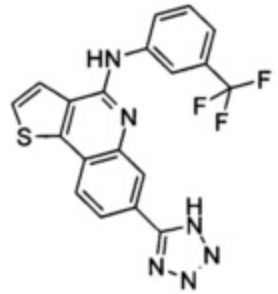
Характерные аналоги (таблица 1C) получают таким же способом с использованием 4-хлортиено[3,2-c]хинолин-7-карбонитрила и соответствующих аминов. Температуры реакций, используемые для реакций под воздействием микроволнового излучения, колеблются от 120°C до 180°C. После синтеза тетразолов вещества извлекают препаративной ВЭЖХ/упариванием в вакууме. В некоторых случаях вещества выпадают в осадок после добавления воды к реакционной смеси и извлекаются фильтрацией.

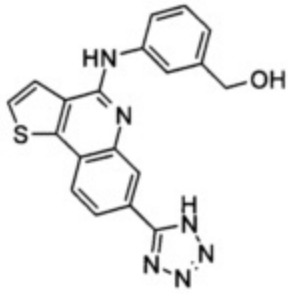
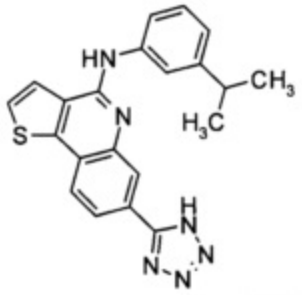
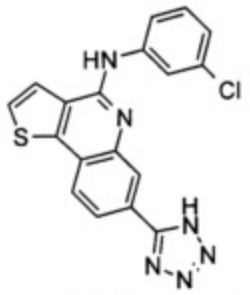
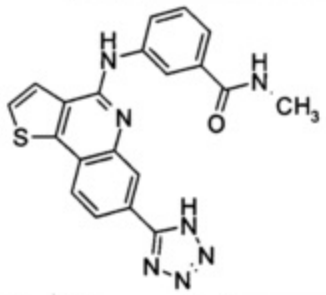
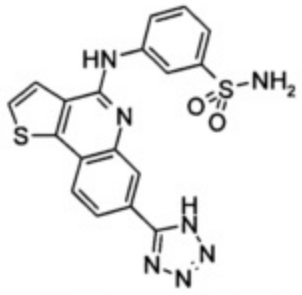
Таблица 1C

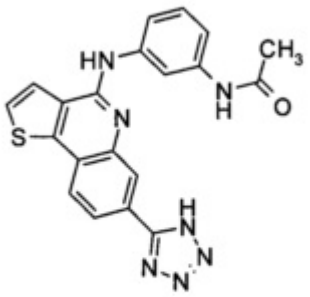
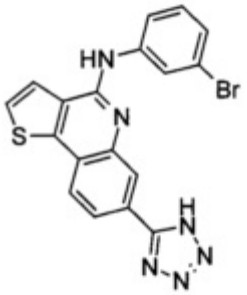
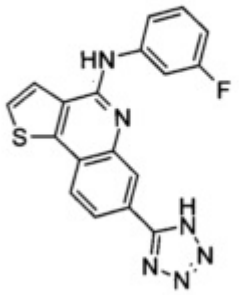
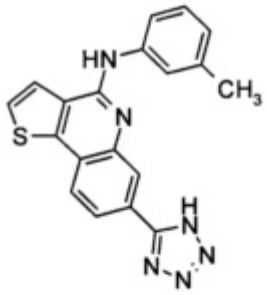
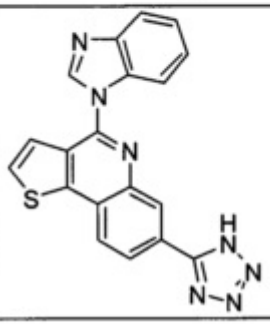
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	339.42	340 $[M+1]^+$
	362.38	363 $[M+1]^+$
	396.83	397 $[M+1]^+$

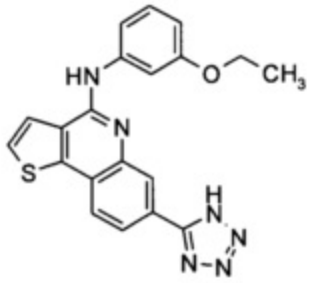
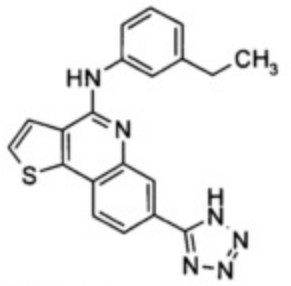
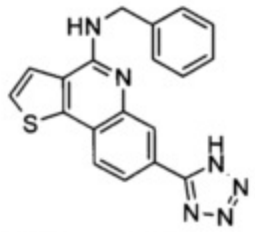
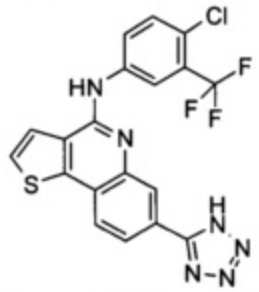
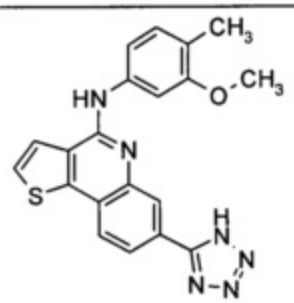
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	374.42	375 $[M+1]^+$
	378.84	379 $[M+1]^+$
	408.86	409 $[M+1]^+$
	404.45	405 $[M+1]^+$
	428.39	429 $[M+1]^+$

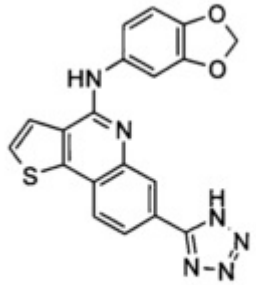
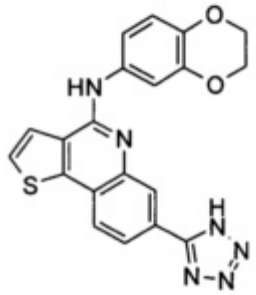
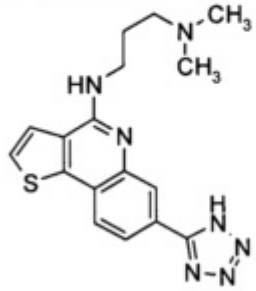
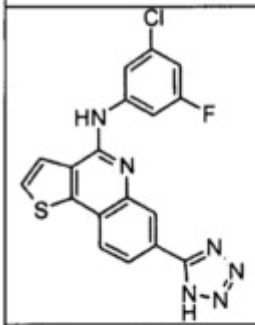
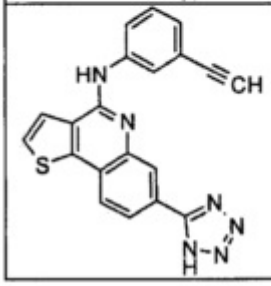
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	402.47	403 $[M+1]^+$
	404.45	405 $[M+1]^+$
	392.41	393 $[M+1]^+$
	374.42	375 $[M+1]^+$
	388.45	389 $[M+1]^+$

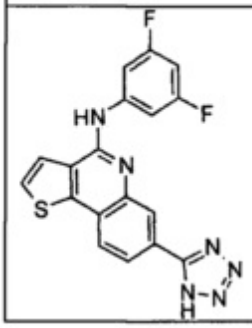
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	428.39	429 $[M+1]^+$
	450.52	451 $[M+1]^+$
	404.45	405 $[M+1]^+$
	416.46	417 $[M+1]^+$
	412.39	413 $[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	374.42	375 $[M+1]^+$
	386.47	387 $[M+1]^+$
	378.84	379 $[M+1]^+$
	401.44	402 $[M+1]^+$
	423.47	424 $[M+1]^+$

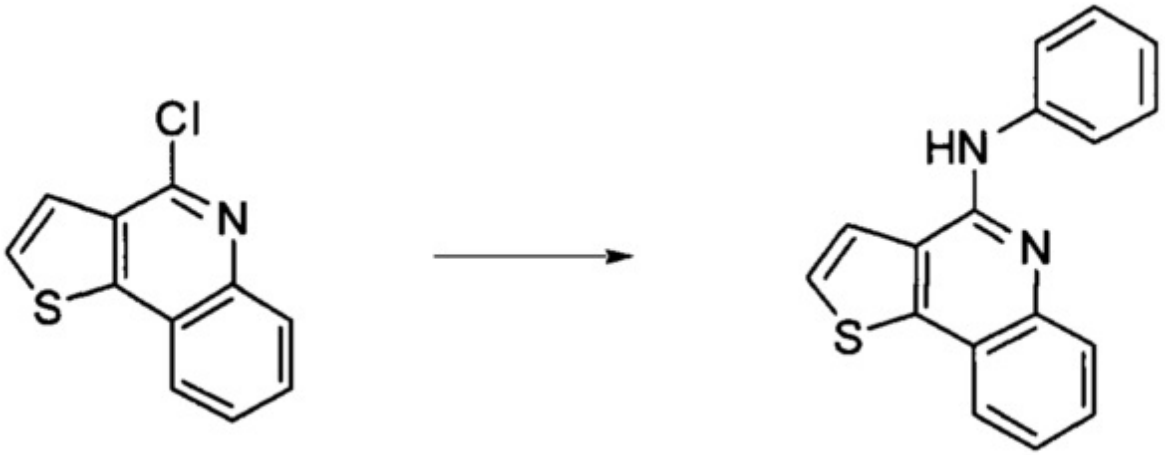
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	401.44	402 $[M+1]^+$
	423.29	424 $[M+1]^+$
	362.38	363 $[M+1]^+$
	358.42	359 $[M+1]^+$
	369.40	370$[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	388.45	389[M+1]$^+$
	372.45	373[M+1]$^+$
	358.42	359[M+1]$^+$
	446.84	447[M+1]$^+$
	388.45	389[M+1]$^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	388.40	389[M+1]$^+$
	402.43	403[M+1]$^+$
	353.44	354[M+1]$^+$
	396.83	397 [M+1]$^+$
	368.41	369[M+1]$^+$

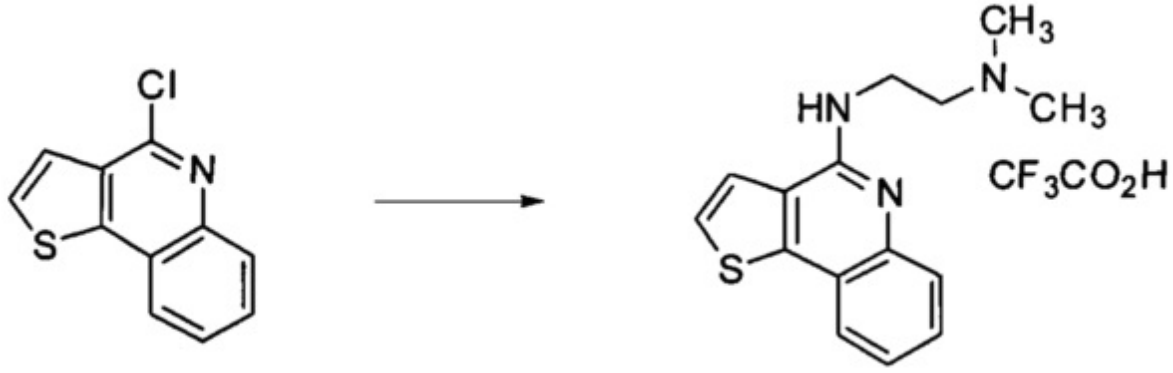
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	380.37	381[M+1]$^+$

Способ 24



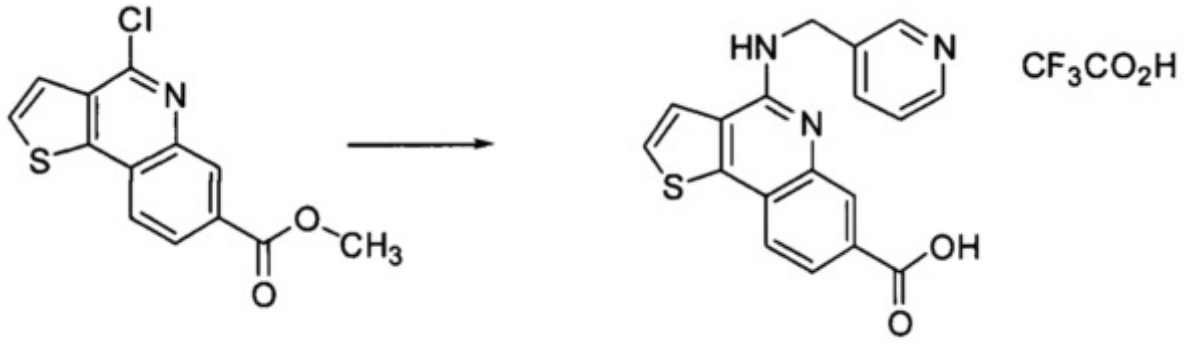
4-Хлортиено[3,2-c]хинолин (23 мг) смешивают с анилином (0,1 мл) и NMP (0,1 мл), и смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Добавляют NMP (0,8 мл), и соединение очищают препаративной ВЭЖХ. Упаривание в вакууме дает N-фенилтиено[3,2-c]хинолин-4-амин в виде розоватого твердого вещества (31 мг, колич.). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 277 [M+1]$^+$.

Способ 25



N1,N1-Диметил-N2-(тиено[3,2-c]хинолин-4-ил)этан-1,2-диамин получают согласно процедуре в способе 24 с использованием N,N-диметилэтилендиамина. Препаративная ВЭЖХ и упаривание в вакууме дают ожидаемое вещество в виде соли ТФУК. ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 272 [M+1]$^+$.

Способ 26

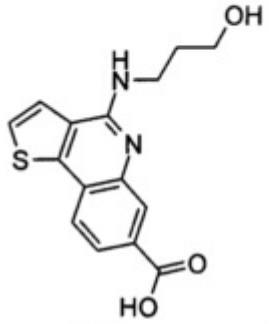
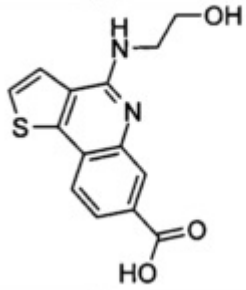


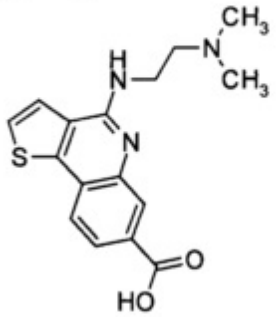
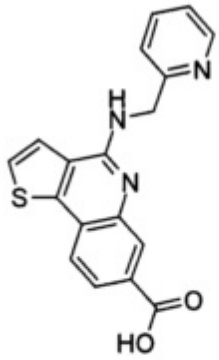
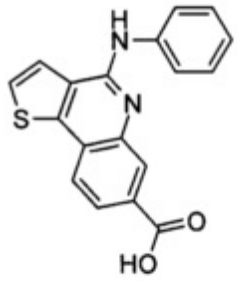
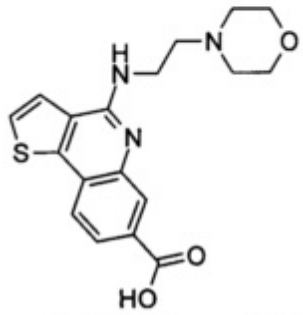
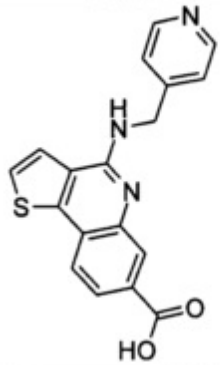
4-Хлортиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилат (10 мг, 0,036 ммоль) суспендируют в NMP (0,1 мл) и 3-аминометилпиридине (0,1 мл). Смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Реакционную смесь растворяют в смеси NMP и MeOH, и промежуточный сложный эфир очищают препаративной ВЭЖХ. После выпаривания растворителей в вакууме полученное твердое вещество растворяют в смеси ТГФ и MeOH (1:1, 0,6 мл). Добавляют 5 N водный раствор LiOH (0,2 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 17 час. Добавляют воду и соляную кислоту, и раствор 4-(пиридин-3-илметиламино)тиено [3,2-c]хинолин-7-карбоновой кислоты очищают препаративной ВЭЖХ. Удаление растворителей выпариванием в вакууме дает 4-(пиридин-3-илметиламино)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 62%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 336 $[M+1]^+$.

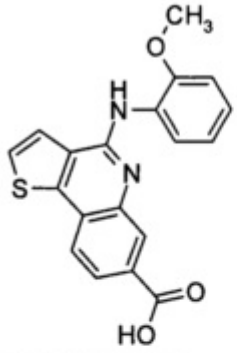
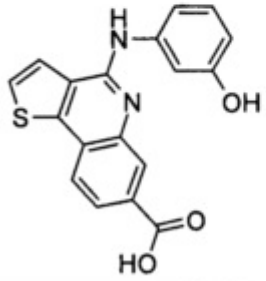
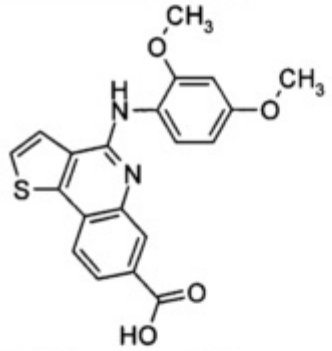
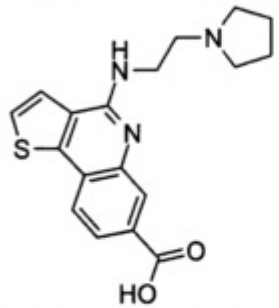
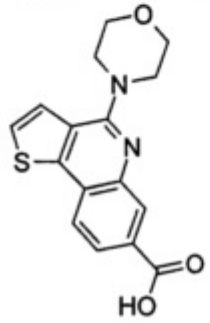
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 5,23 (s, 2H), 7,71-7,78 (m, 4H), 8,11 (d, J=5,6, 1H), 8,47 (d, J=8,0, 1H), 8,49 (d, J=0,8, 1H), 8,62 (d, J=5,2, 1H), 8,97 (s, 1H) м.д.

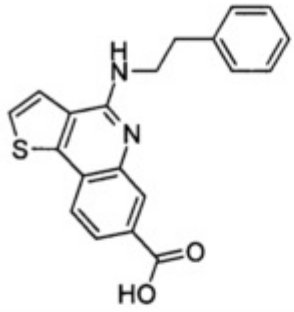
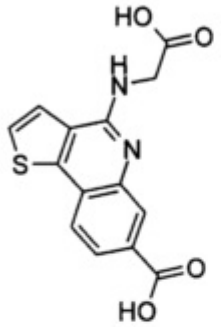
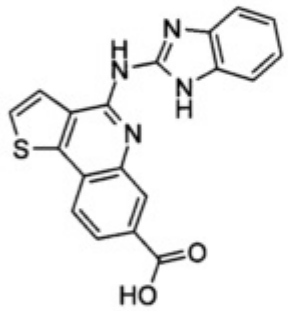
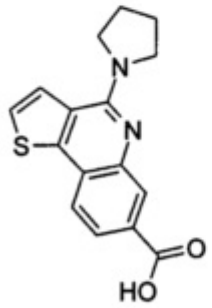
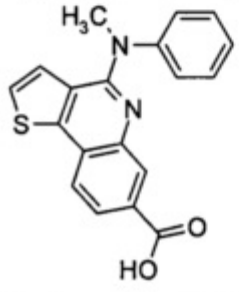
Характерные аналоги (таблица 2) получают таким же способом с использованием 4-хлортиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксилата и соответствующих аминов. Температуры реакций, используемые для реакций под воздействием микроволнового излучения, колеблются от 120°C до 180°C. После гидролиза эфиров вещества извлекают препаративной ВЭЖХ/упариванием в вакууме. В некоторых случаях вещества выпадают в осадок после подкисления гидролизуемой смеси и извлекаются фильтрацией.

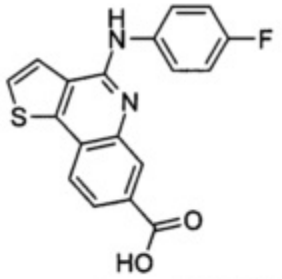
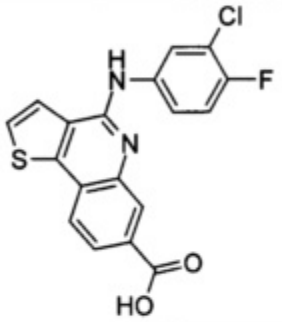
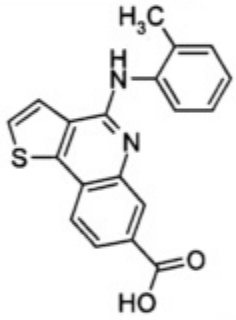
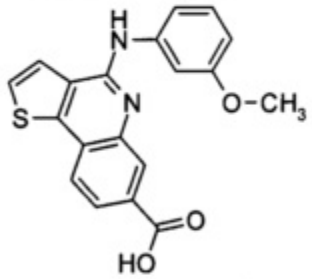
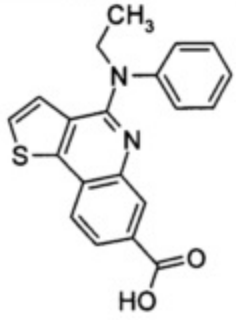
Таблица 2

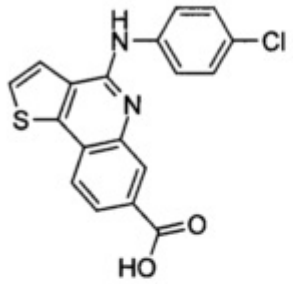
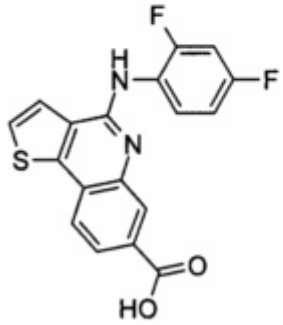
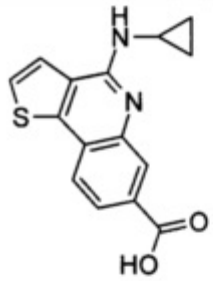
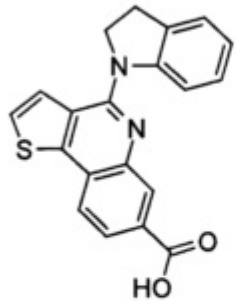
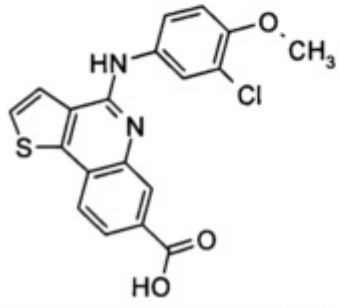
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	302.35	303 $[M+1]^+$
	288.32	289 $[M+1]^+$

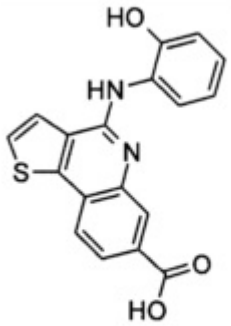
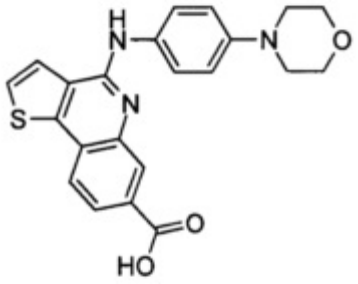
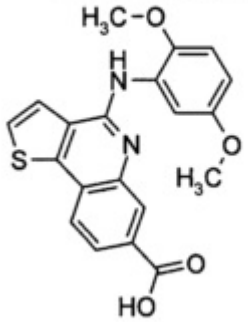
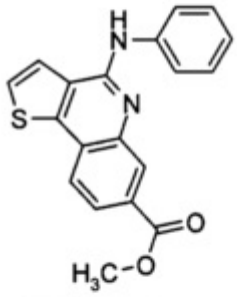
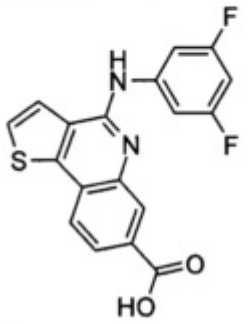
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	315.39	316 $[M+1]^+$
	335.38	336 $[M+1]^+$
	320.37	321 $[M+1]^+$
	357.43	358 $[M+1]^+$
	335.38	336 $[M+1]^+$

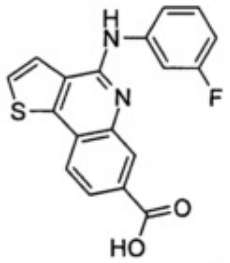
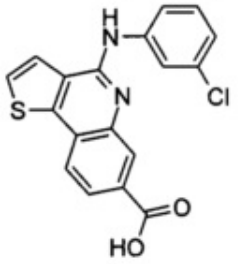
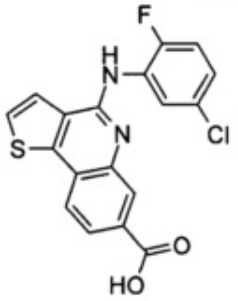
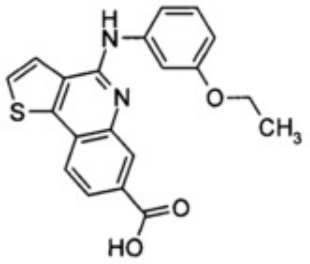
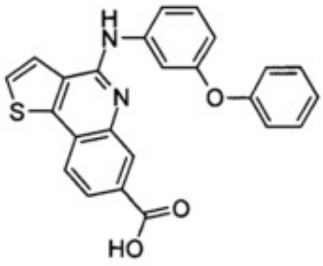
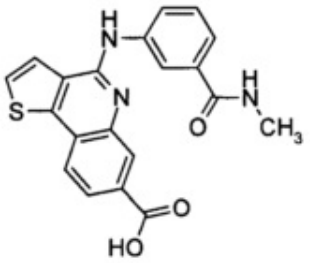
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	350.39	351 $[M+1]^+$
	336.36	337 $[M+1]^+$
	380.42	381 $[M+1]^+$
	341.43	342 $[M+1]^+$
	314.36	315 $[M+1]^+$

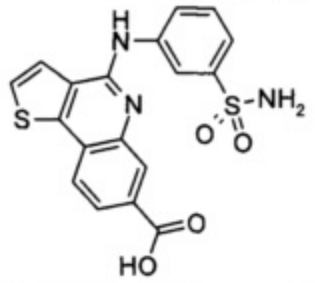
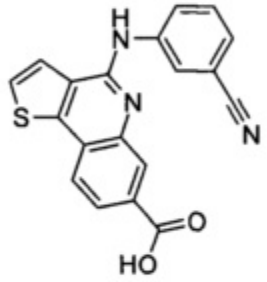
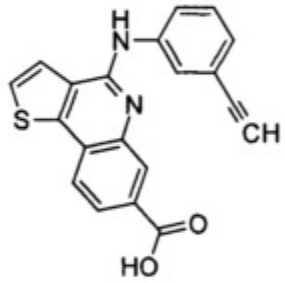
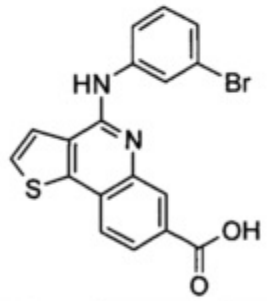
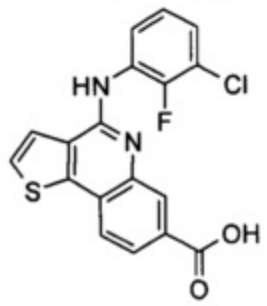
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	348.42	349 $[M+1]^+$
	302.31	303 $[M+1]^+$
	360.39	361 $[M+1]^+$
	298.36	299 $[M+1]^+$
	334.39	335 $[M+1]^+$

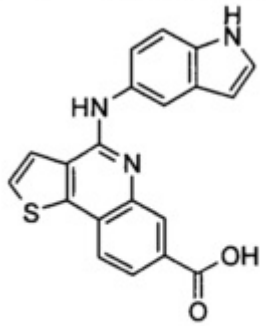
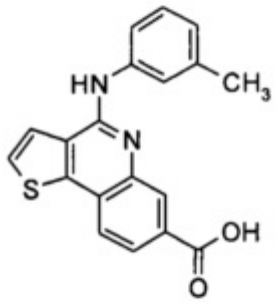
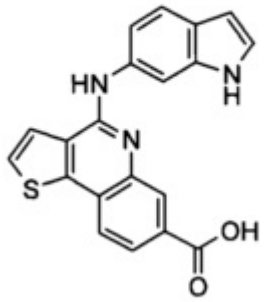
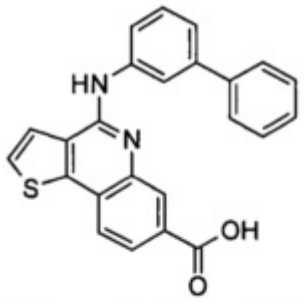
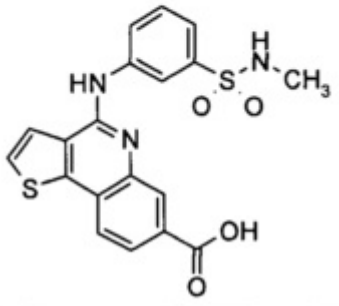
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	338.36	339 $[M+1]^+$
	372.80	373 $[M+1]^+$
	334.39	335 $[M+1]^+$
	350.39	351 $[M+1]^+$
	348.42	349 $[M+1]^+$

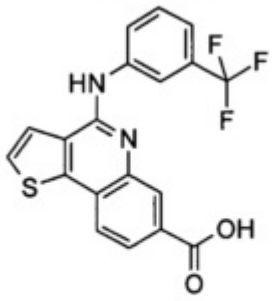
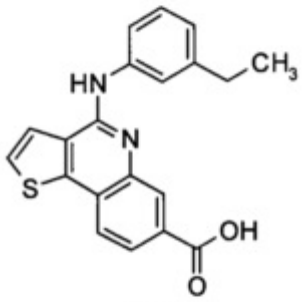
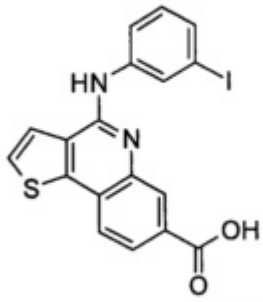
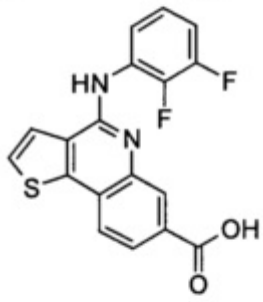
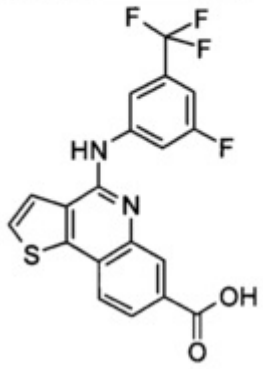
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	354.81	355 $[M+1]^+$
	356.35	357 $[M+1]^+$
	284.33	285 $[M+1]^+$
	346.40	347$[M+1]^+$
	384.84	385$[M+1]^+$

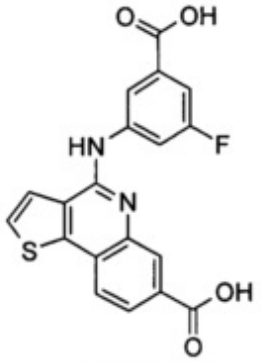
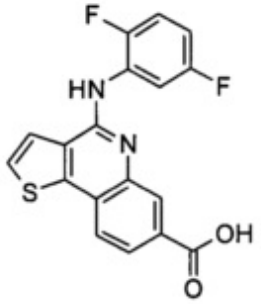
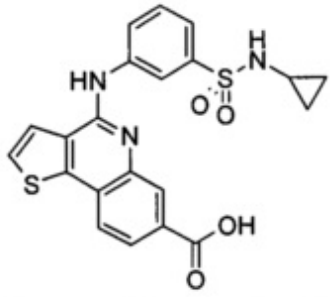
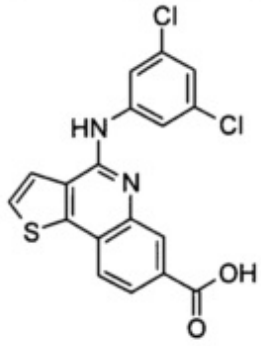
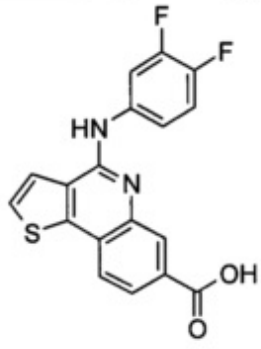
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	336.36	337[M+1]$^+$
	405.47	406[M+1]$^+$
	380.42	381[M+1]$^+$
	334.39	335[M+1]$^+$
	356.35	357[M+1]$^+$

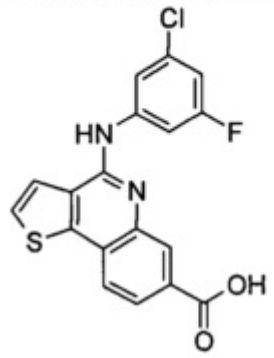
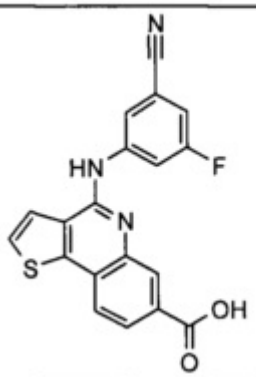
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	338.36	339[M+1]$^+$
	354.81	355[M+1]$^+$
	372.80	373[M+1]$^+$
	364.42	365[M+1]$^+$
	412.46	413[M+1]$^+$
	377.42	378[M+1]$^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	399.44	400[M+1]$^+$
	345.37	346[M+1]$^+$
	344.39	345[M+1]$^+$
	399.26	400[M+1]$^+$
	372.80	373[M+1]$^+$

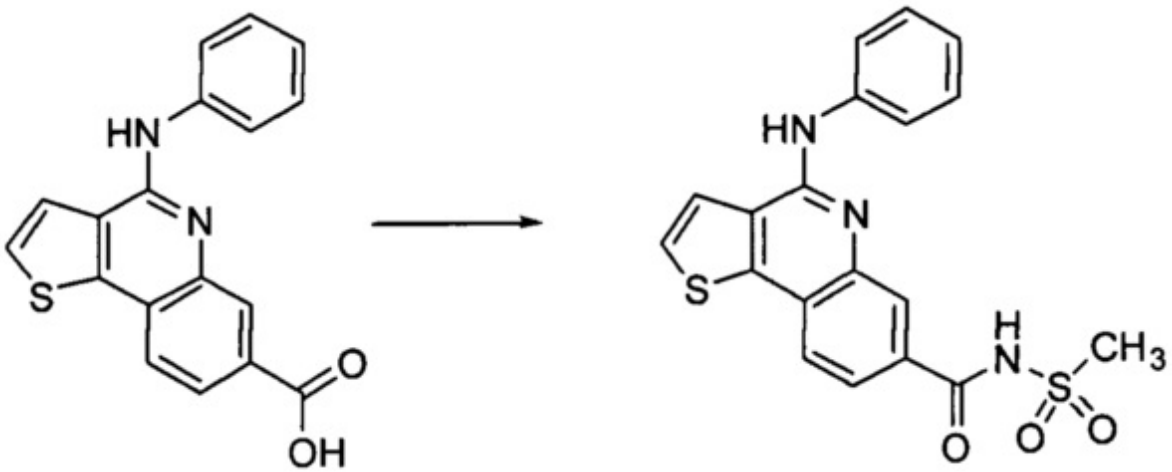
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	359.40	360[M+1]$^+$
	334.39	335[M+1]$^+$
	359.40	360[M+1]$^+$
	396.46	397[M+1]$^+$
	413.47	414[M+1]$^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	388.36	389[M+1]$^+$
	348.42	349[M+1]$^+$
	446.26	447[M+1]$^+$
	356.35	357[M+1]$^+$
	406.35	407[M+1]$^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	382.37	383[M+1]$^+$
	356.35	357[M+1]$^+$
	439.51	440[M+1]$^+$
	389.26	390[M+1]$^+$
	356.35	357[M+1]$^+$

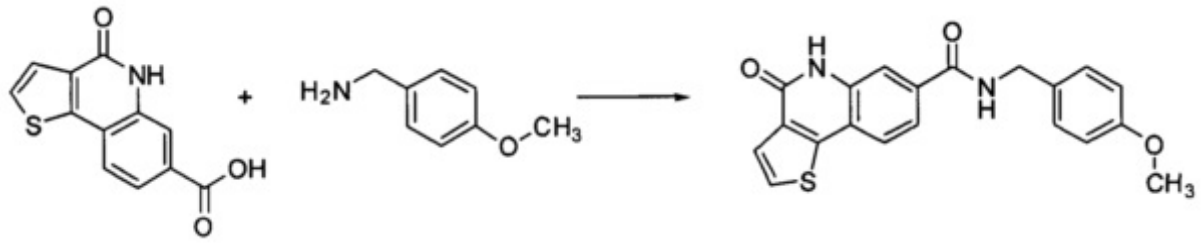
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	372.80	373[M+1]$^+$
	363.37	364[M+1]$^+$

Способ 27



4-(Фениламино)тиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту (6 мг) вводят во взаимодействие с метилсульфонамидом (120 мг), EDCI (80 мг) и DMAP (20 мг) в безводном ДМФА (0,5 мл). Через 5 часов добавляют воду, и раствор подвергают препаративной ВЭЖХ. Упаривание в вакууме дает N-(метилсульфонил)-4-(фениламино) тиено[3,2-c]хинолин-7-карбоксамид в виде твердого вещества (6 мг, выход 81%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 398 [M+1]$^+$.

Способ 28

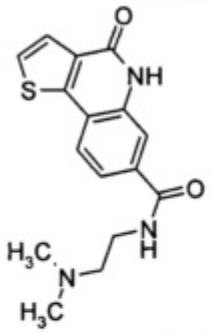
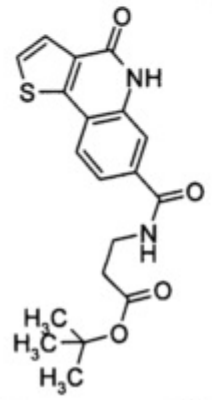


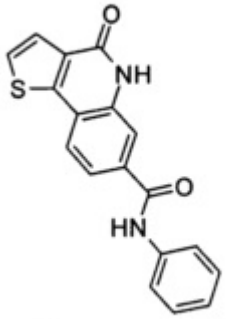
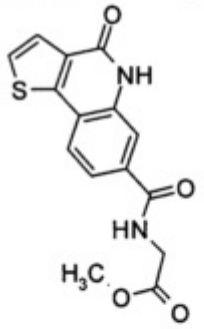
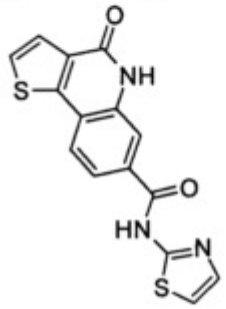
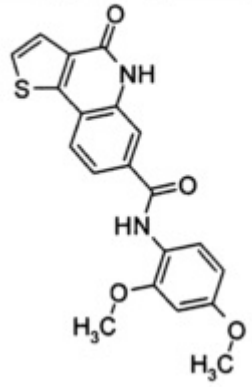
В пробирке 4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновую кислоту (1,0 экв., 20 мг, 0,081 ммоль), моногидрат N-гидроксибензотриазола (2,0 экв., 22 мг, 0,162 ммоль), пара-метоксибензиламин (2,0 экв., 21 мкл, 0,162 ммоль) и триэтиламин (2,0 экв., 23 мкл, 0,165 ммоль) растворяют в безводном ДМФА (0,5 мл). Добавляют EDCI (2,0 экв., 31 мг, 0,162 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Добавляют MeOH (0,5 мл) и воду (2 мл), и полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и сушат. Вещество растирают с AcOEt, отфильтровывают и сушат, и получают не совсем белое твердое вещество (19 мг, выход 65%). ЖХМС (ES): чистота 95%,m/z365 $[M+1]^+$.

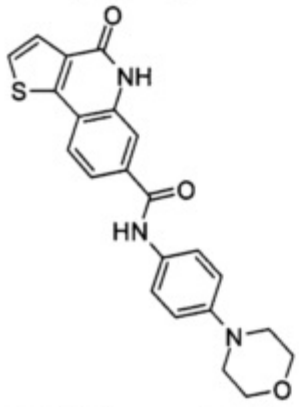
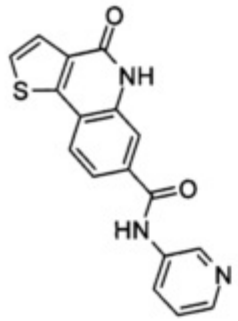
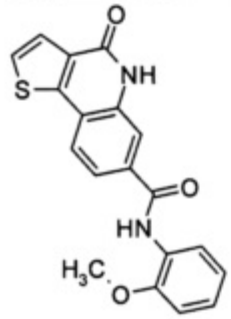
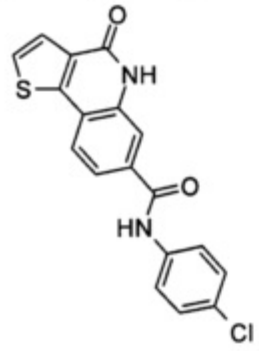
^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 3,71 (s, 3H), 4,40 (d, J=6,0, 2H), 6,88 (d, J=8,8, 2H), 7,24 (d, J=8,8, 2H), 7,60 (d, J=5,6, 1H), 7,69 (dd, J=1,6, J=8,0, 1H), 7,84 (d, J=5,6, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,8, 1H), 9,11 (t, J=5,6, 1H) м.д.

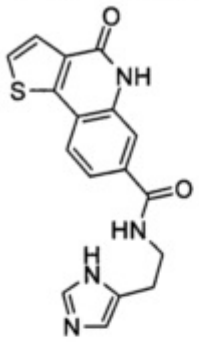
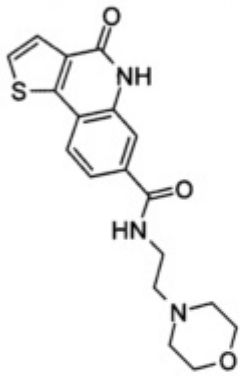
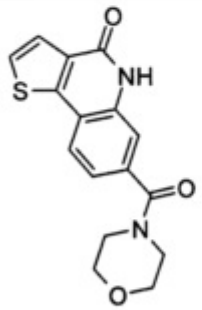
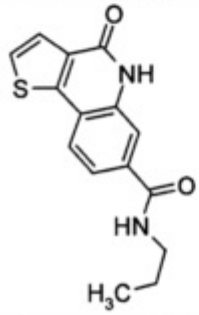
Перечисленные далее характерные аналоги (таблица 3) получают такими же способами с использованием 4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-c]хинолин-7-карбоновой кислоты и соответствующих аминов. В некоторых случаях вещества очищают препаративной ВЭЖХ и извлекают в виде сухих твердых веществ после упаривания в вакууме.

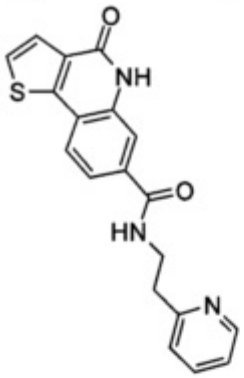
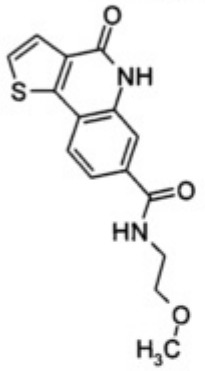
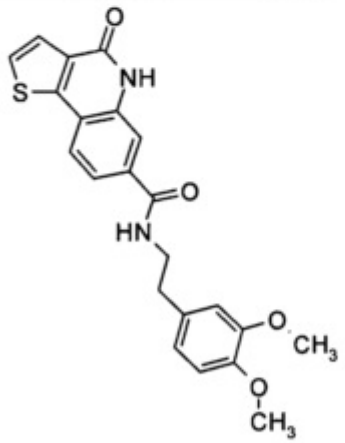
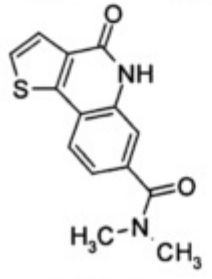
Таблица 3

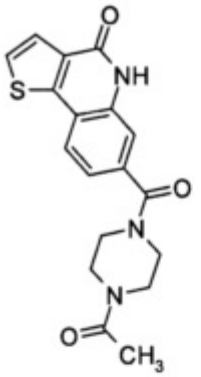
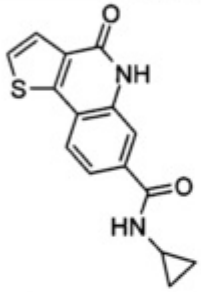
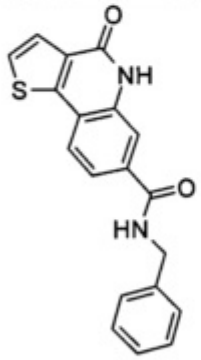
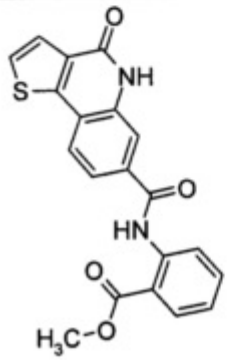
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	315.39	316 $[M+1]^+$
	372.44	373 $[M+1]^+$

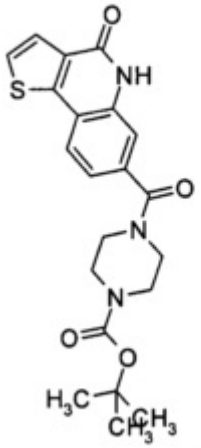
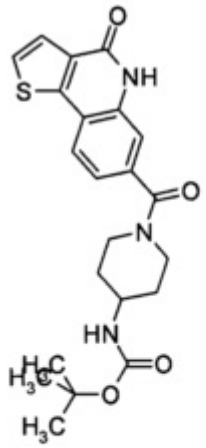
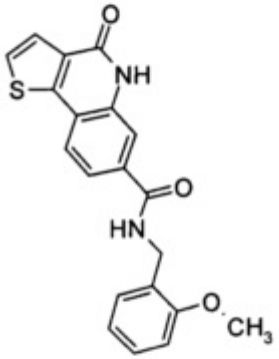
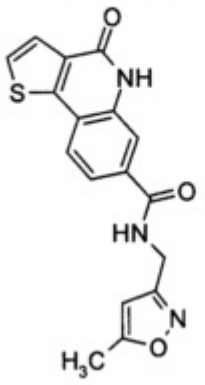
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	320.37	321 $[M+1]^+$
	316.33	316 $[M+1]^+$
	327.38	328 $[M+1]^+$
	380.42	381 $[M+1]^+$

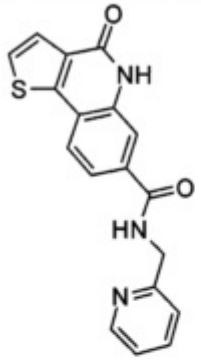
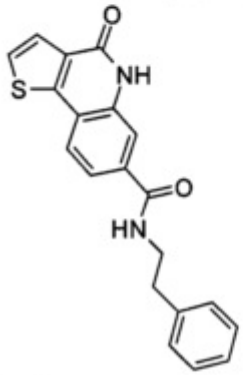
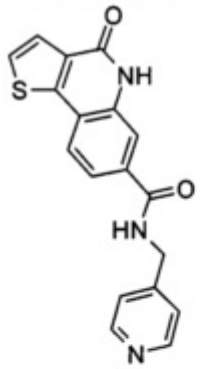
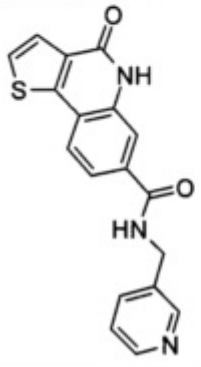
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	405.47	406 $[M+1]^+$
	321.35	322 $[M+1]^+$
	350.39	351 $[M+1]^+$
	354.81	355 $[M+1]^+$

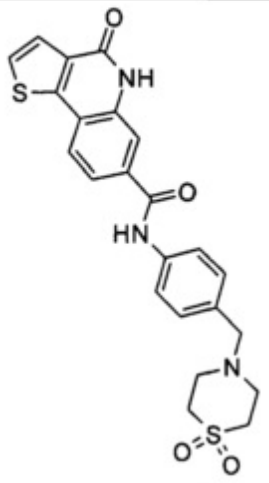
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	338.38	339 $[M+1]^+$
	357.43	358 $[M+1]^+$
	314.36	315 $[M+1]^+$
	286.35	287 $[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	349.41	350 $[M+1]^+$
	302.35	303 $[M+1]^+$
	408.47	409 $[M+1]^+$
	272.32	273 $[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	355.41	356 $[M+1]^+$
	284.33	285 $[M+1]^+$
	334.39	335 $[M+1]^+$
	378.40	379 $[M+1]^+$

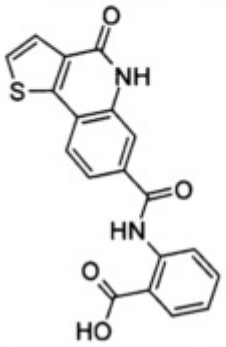
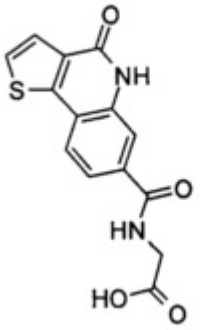
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	413.49	414 $[M+1]^+$
	427.52	428 $[M+1]^+$
	364.42	365$[M+1]^+$
	339.37	340 $[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	335.38	336 $[M+1]^+$
	348.42	349 $[M+1]^+$
	335.38	336 $[M+1]^+$
	335.38	336 $[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	467.56	468 $[M+1]^+$

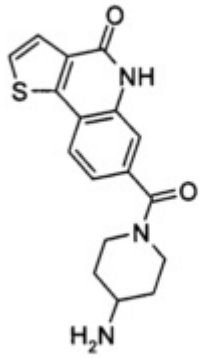
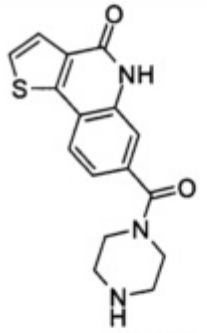
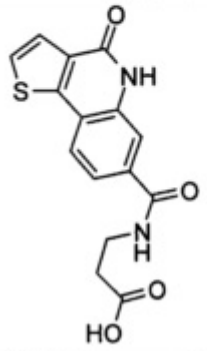
Перечисленные далее характерные аналоги (таблица 4) получают из их соответствующих метиловых эфиров, описанных в таблице 3. Соединения получают согласно процедуре гидролиза, используемой для соединения 15.

Таблица 4

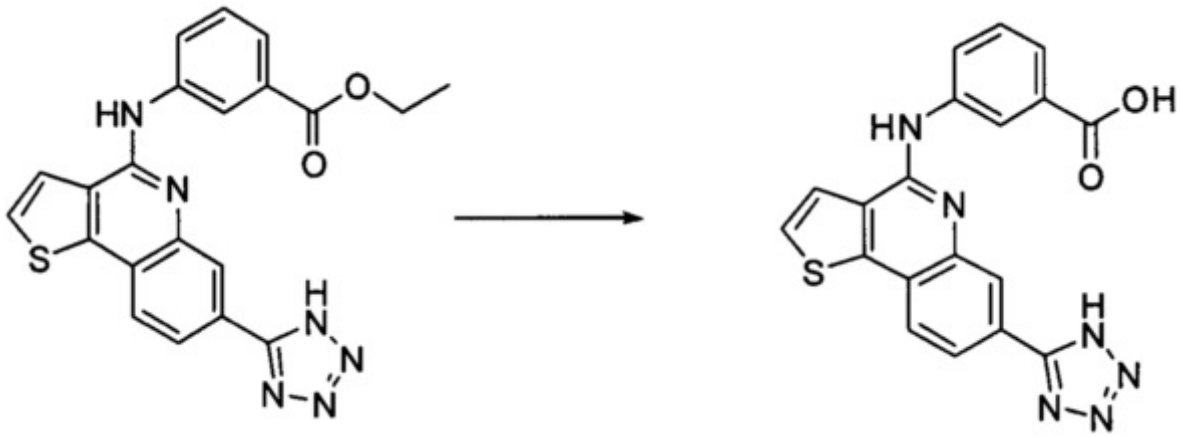
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	364.37	365 $[M+1]^+$
	302.31	303 $[M+1]^+$

Перечисленные далее характерные аналоги (таблица 5) получают из их соответствующих трет-бутиловых эфиров или предшественников, защищенных по N группой Boc, описанных в таблице 3. Предшественников обрабатывают 30% трифторуксусной кислотой в CH_2Cl_2 в течение 2 часов. Удаление летучих веществ в вакууме дает ожидаемые вещества.

Таблица 5

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	327.40	328 $[M+1]^+$
	313.37	314 $[M+1]^+$
	316.33	317$[M+1]^+$

Способ 29

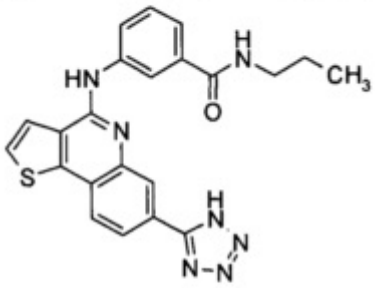
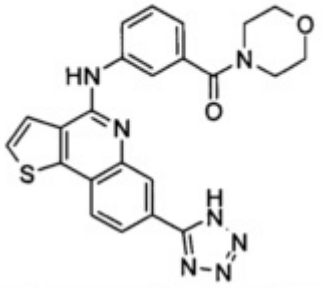
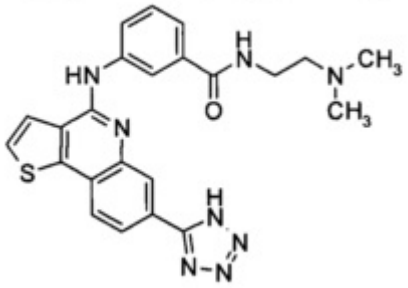


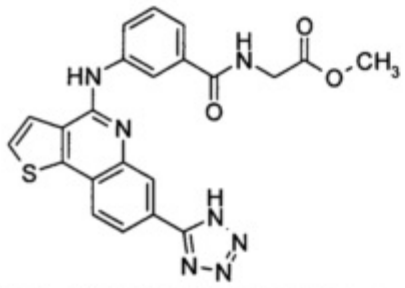
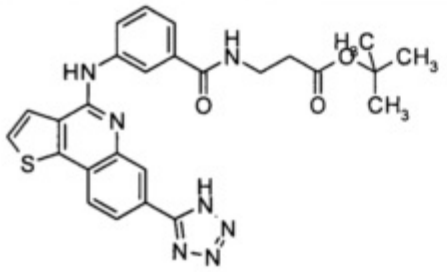
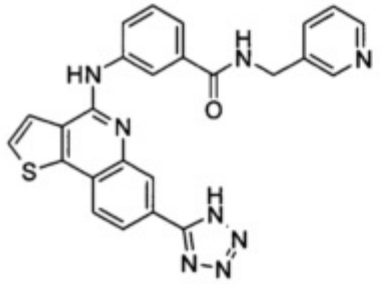
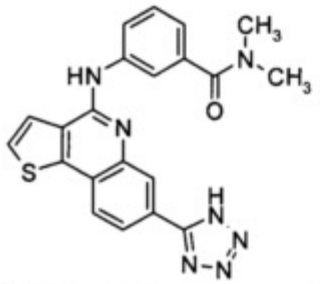
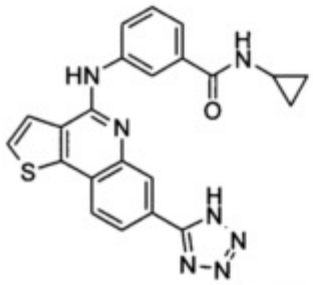
Этил-3-(7-(1Н-тетразол-5-ил)тиено[3,2-с]хинолин-4-иламино)бензоат (1,0 экв., 7,6 мг, 0,018 ммоль) суспендируют в смеси ТГФ, МеОН и воды (1:1:1). Добавляют гидроксид лития (40 мг, 1,66 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

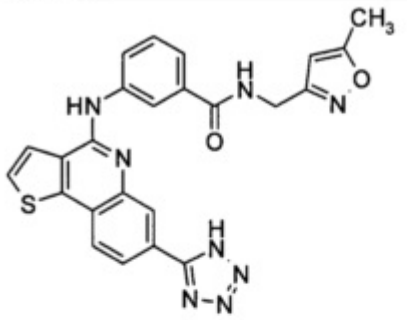
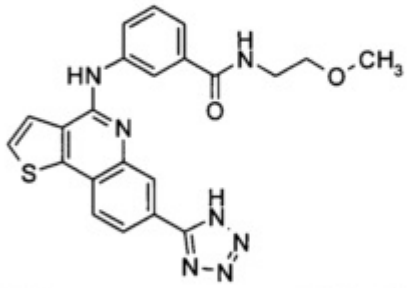
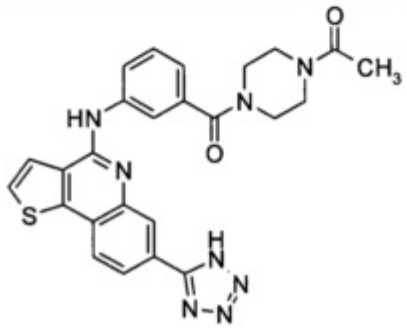
одного часа. Добавляют воду и соляную кислоту, полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат, и получают 3-(7-(1Н-тетразол-5-ил)тиено[3,2-с]хинолин-4-иламино)бензойную кислоту в виде твердого вещества. ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 389 $[M+1]^+$.

Перечисленные далее характерные аналоги (таблица 6) получают взаимодействием 3-(7-(1Н-тетразол-5-ил)тиено[3,2-с]хинолин-4-иламино)бензойной кислоты и соответствующих аминов с использованием процедуры, описанной в способе 28. Вещества очищают препаративной ВЭЖХ и выделяют в виде сухих твердых веществ после упаривания в вакууме.

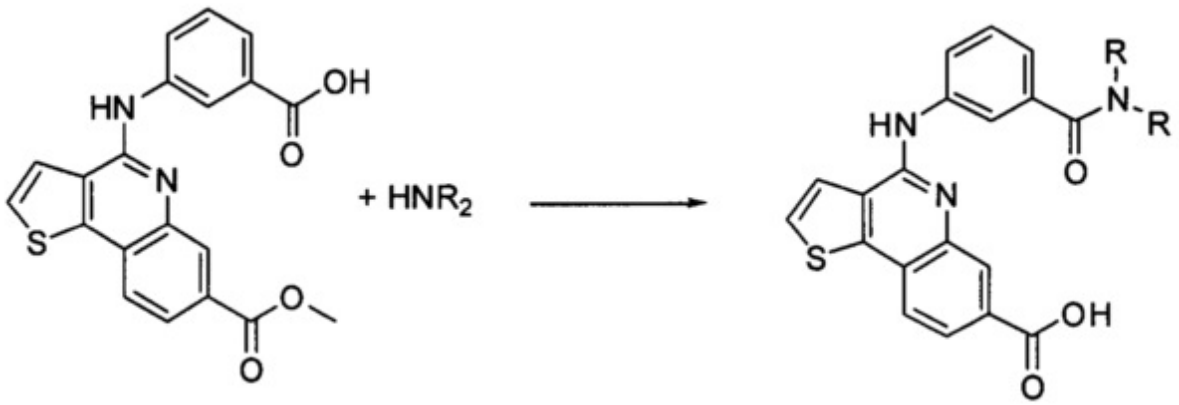
Таблица 6

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	429.50	430$[M+1]^+$
	457.51	458$[M+1]^+$
	458.54	459$[M+1]^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	459.48	460[M+1]$^+$
	515.59	516[M+1]$^+$
	478.53	479[M+1]$^+$
	415.47	416[M+1]$^+$
	427.48	428[M+1]$^+$

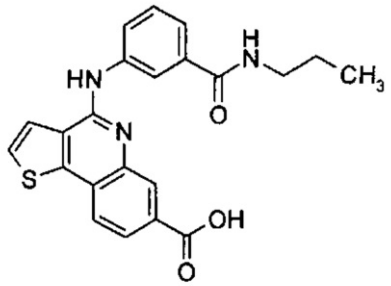
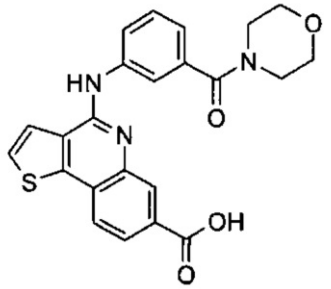
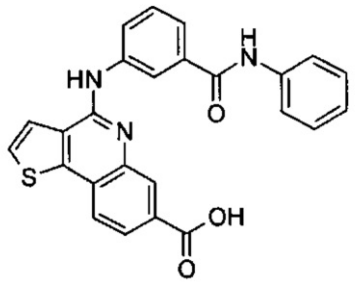
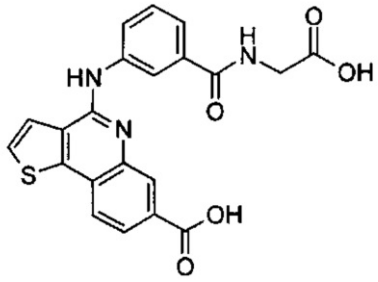
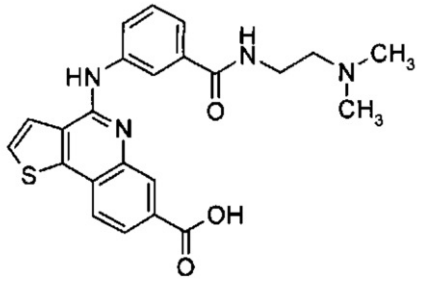
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	482.52	483[M+1]$^+$
	445.50	446[M+1]$^+$
	498.56	499[M+1]$^+$

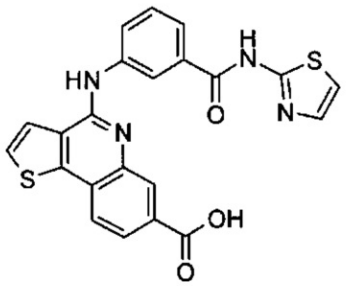
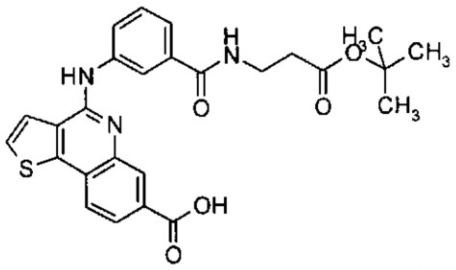
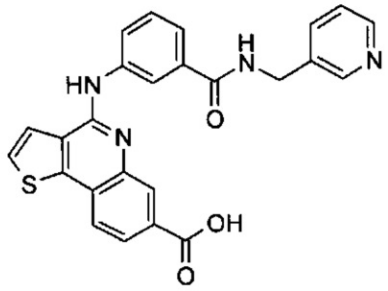
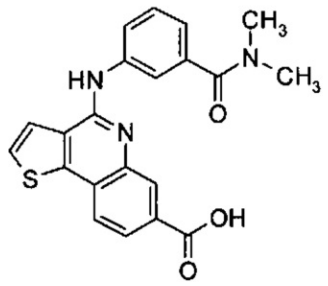
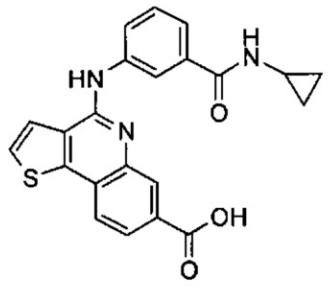
Способ 30

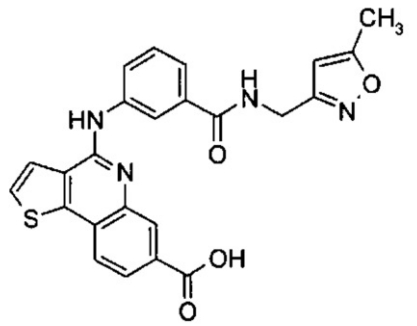
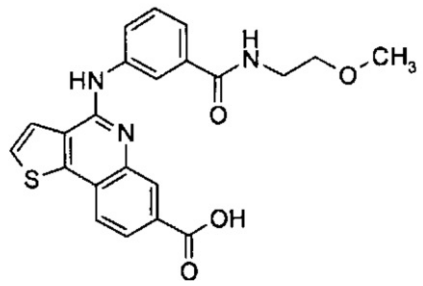
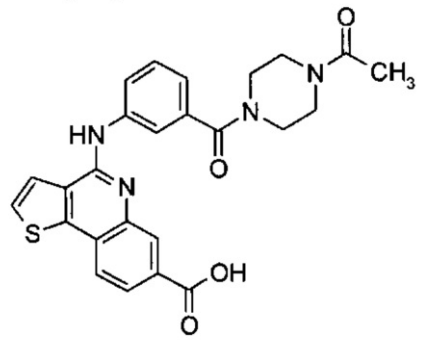


Перечисленные далее характерные аналоги (таблица 7) получают взаимодействием 3-(7-(метоксикарбонил)тиено[3,2-c]хинолин-4-иламино)бензойной кислоты и соответствующих аминов с использованием условий взаимодействия, описанных в способе 28. Гидролиз эфира с использованием условий, описанных в способе 29, дает перечисленные далее аналоги.

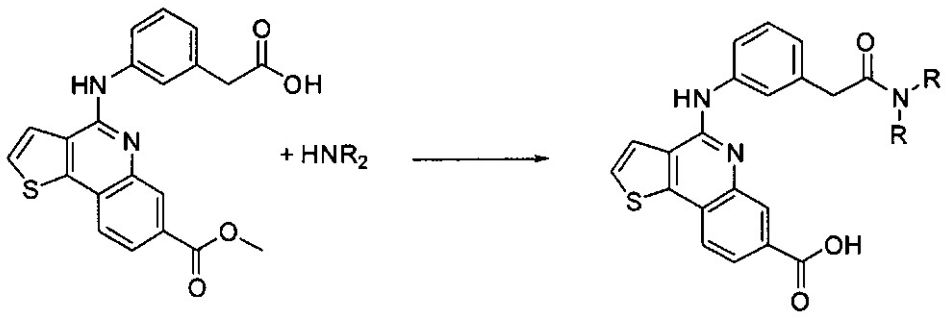
Таблица 7

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	405.47	406[M+1]$^+$
	433.48	434[M+1]$^+$
	439.49	440[M+1]$^+$
	421.43	422[M+1]$^+$
	434.51	435[M+1]$^+$

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	446.50	447[M+1]$^+$
	491.56	492[M+1]$^+$
	454.50	455[M+1]$^+$
	391.44	392[M+1]$^+$
	403.45	404[M+1]$^+$

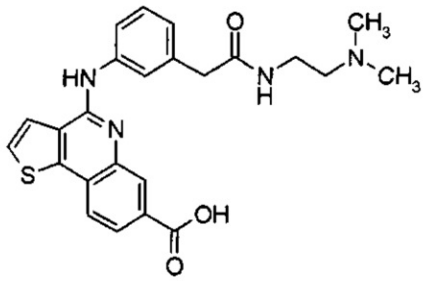
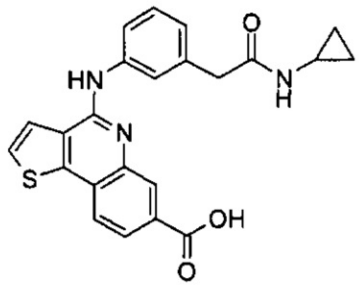
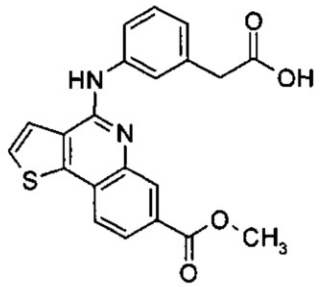
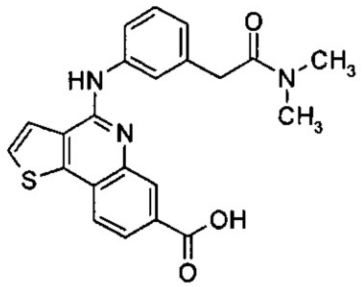
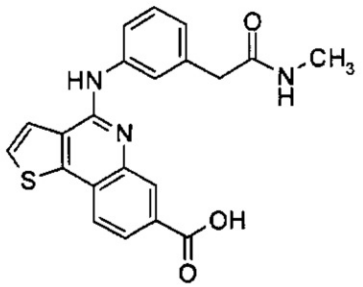
Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	458.49	459[M+1]$^+$
	421.47	422[M+1]$^+$
	474.53	475[M+1]$^+$

Способ 31



Перечисленные далее характерные аналоги (таблица 8) получают взаимодействием 2-(3-(7-(метоксикарбонил)тиено[3,2-c]хинолин-4-иламино)фенил)уксусной кислоты и соответствующих аминов с использованием условий взаимодействия, описанных в способе 30.

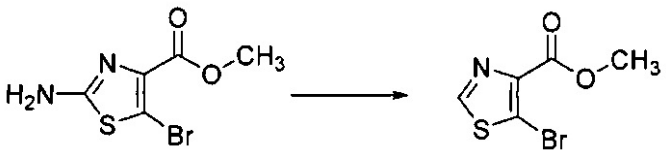
Таблица 8

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	448.54	449[M+1]$^+$
	417.48	418[M+1]$^+$
	392.43	393[M+1]$^+$
	405.47	406[M+1]$^+$
	391.44	392[M+1]$^+$

Пример 3

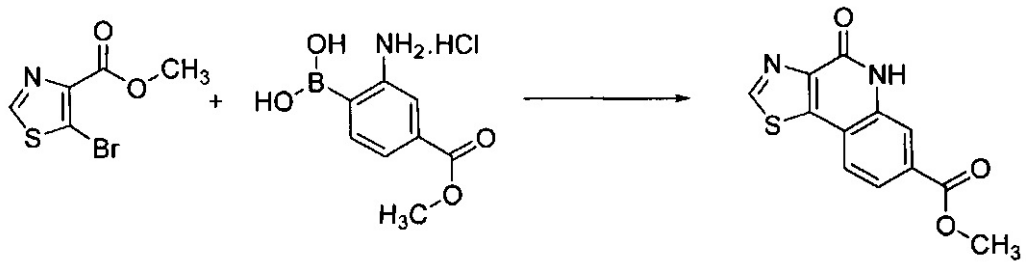
Способы синтеза соединений формул IX, X, XI и XII

Способ 1



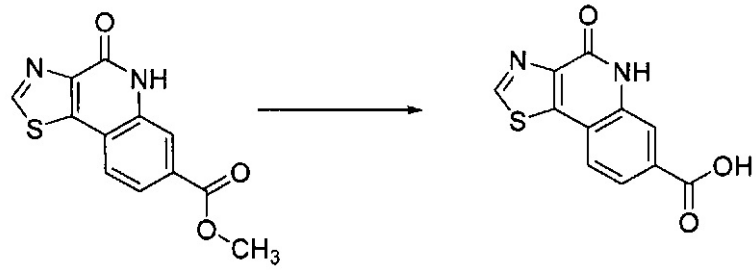
Метил-2-амино-4-бромтиазол-4-карбоксилат (1,0 экв., 100 мг, 0,42 ммоль) растворяют в безводном ДМФА (0,8 мл). Смесь нагревают до 80°C в атмосфере азота. К горячей смеси добавляют по каплям раствор трет-бутилнитрита (1,2 экв., 60 мкл, 0,50 ммоль) в ДМФА (0,8 мл). Через несколько минут отсутствие выделения газа показывает завершение реакции. Смесь охлаждают и выливают в колонку, предварительно заполненную силикагелем. Флэш-хроматография с использованием гексана, а затем смеси AxOEt/гексан (2:8) дает метил-5-бромтиазол-4-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (49 мг, выход 53%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 222 $[M]^+$, 224 $[M+2]^+$.

Способ 2



В микроволновом реакторе метил-5-бромтиазол-4-карбоксилат (1,0 экв., 97 мг, 0,44 ммоль), гидрохлорид 2-амино-3-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты (1,1 экв., 111 мг, 0,48 ммоль), ацетат натрия (3,0 экв., 107 мг, 1,31 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (0,05 экв., 11 мг, 0,022 ммоль) смешивают вместе в безводном ДМФА (1 мл). Смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Добавляют воду, и вещество экстрагируют CH_2Cl_2. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4, и растворители удаляют выпариванием. Вещество растворяют в смеси CH_2Cl_2 и MeOH, и раствор фильтруют через слой целита. Выпаривание летучих веществ дает сырой метил-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат в виде черного твердого вещества (44 мг, выход 39%). Небольшую часть соединения подвергают препаративной ВЭЖХ для цели анализа. ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 261 $[M+1]^+$.

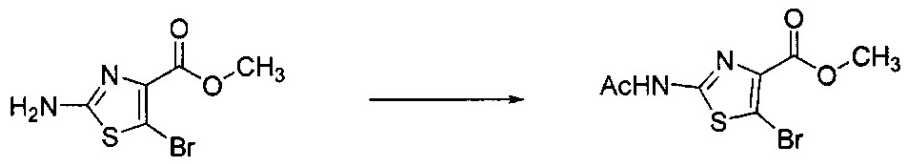
Способ 3



Метил-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (35 мг, 0,12 ммоль) и LiOH (60 мг, 0,83 ммоль) перемешивают в смеси ТГФ, MeOH и воды (1:1:1, об./об./об., 0,6 мл) в течение 2 часов. Добавляют 6 N водный раствор NaOH, и раствор фильтруют через целит. Раствор подкисляют, и полученное твердое вещество отфильтровывают. Очистка препаративной ВЭЖХ и упаривание в вакууме дают 4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоновую кислоту в виде белого твердого

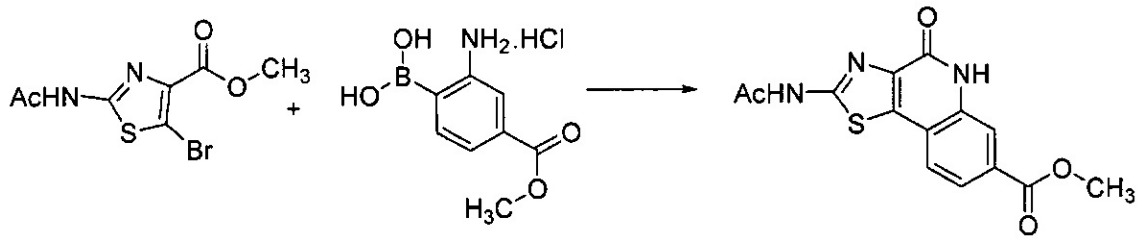
вещества (0,8 мг). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 247 $[M+1]^+$.

Способ 4



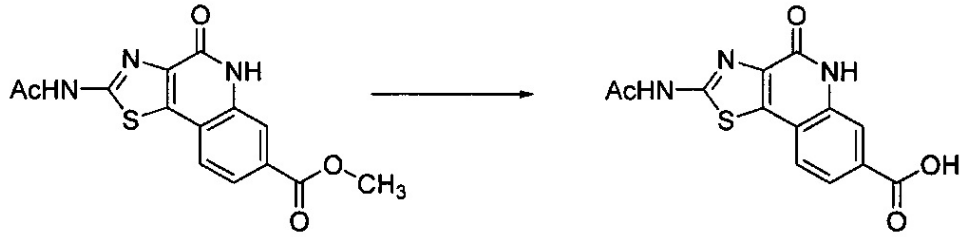
Метил-2-амино-4-бромтиазол-4-карбоксилат (1,0 экв., 2,0 г, 8,44 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (4 мл). Добавляют уксусный ангидрид (1,5 экв., 1,2 мл, 12,66 ммоль) и триэтиламин (1,1 экв., 1,3 мл, 9,28 ммоль), и смесь перемешивают при 100°C в течение одного часа. Полученное твердое вещество отфильтровывают, растирают в AcOEt и затем снова отфильтровывают. После сушки выделяют метил-2-ацетамидо-5-бромтиазол-4-карбоксилат в виде бежевого твердого вещества (1,81 г, выход 77%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 280 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 2,25 (с, 3H), 3,95 (с, 3H) м.д.

Способ 5



Метил-2-ацетамидо-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат получают согласно процедуре, используемой в способе 2, исходя из метил-2-ацетамидо-5-бромтиазол-4-карбоксилата. Метил-2-ацетамидо-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c] хинолин-7-карбоксилат выделяют в виде черного твердого вещества (106 мг, выход 37%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 318 $[M+1]^+$.

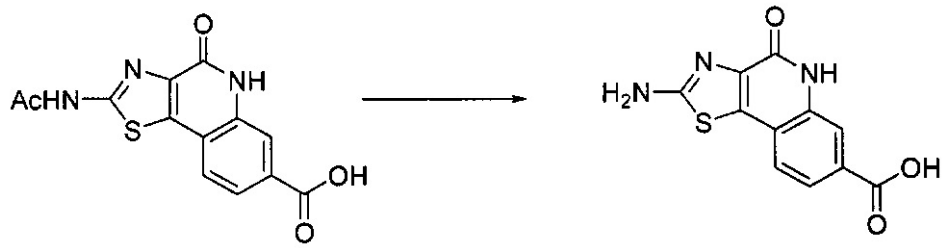
Способ 6



2-Ацетамидо-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоновую кислоту получают согласно процедуре в способе 3, исходя из метил-2-ацетамидо-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата. 2-Ацетамидо-4-оксо-4,5-дигидротиазоло [4,5-c]хинолин-7-карбоновую кислоту выделяют в виде черного твердого вещества (14 мг, выход 44%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 304 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 2,22 (s, 3H), 7,74 (dd, J=1,2, J=8,0, 1H), 7,89 (d, J=8,4, 1H), 8,03 (d, J=1,6, 1H), 12,07 (s, 1H), 12,80 (s, 1H) м.д.

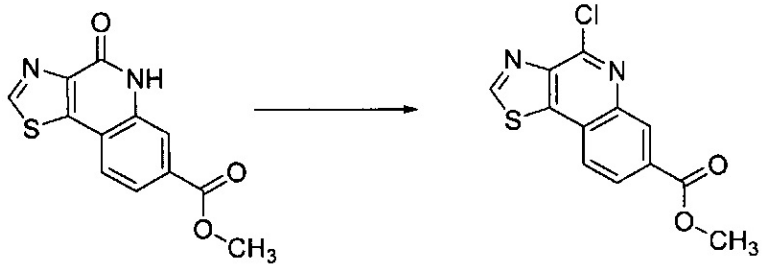
Способ 7



2-Ацетамидо-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоновую кислоту (102 мг, 0,34 ммоль) перемешивают при 120°C в 6 N соляной кислоте в течение ночи. Добавляют воду, соединение отфильтровывают и сушат, и получают 2-амино-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоновую кислоту в виде черного твердого вещества (76 мг, выход 86%). ЖХМС (ES): чистота 95%, m/z 262 $[M+1]^+$.

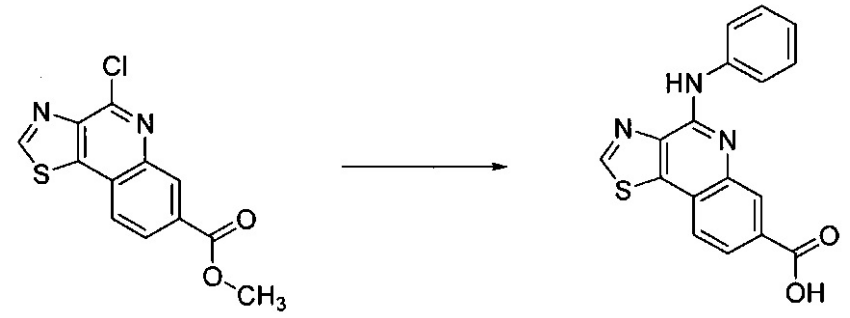
^{1}H ЯМР (DMCO-d_6, 400 МГц) δ 7,60 (d, J=8,4, 1H), 7,70 (dd, J=1,2, J=8,0, 1H), 7,99 (d, J=1,2, 1H), 11,94 (s, 1H) м.д.

Способ 8



Метил-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (1,0 экв., 0,62 г, 2,38 ммоль) суспендируют в толуоле. Добавляют DIEA (1,5 экв., 122 мкл, 3,57 ммоль) и $POCl_3$ (2,3 экв., 507 мкл, 5,47 ммоль), и смесь энергично перемешивают при 120°C в течение 1 часа. Добавляют воду, лед и CH_2Cl_2, и полученную эмульсию фильтруют через целит. Органическую фазу декантируют, и водную фазу дополнительно экстрагируют CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушат над Na_2SO_4, растворитель удаляют в вакууме, и получают метил-4-хлортиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (0,31 г, выход 47%). ЖХМС (ES): чистота >90%, m/z 279 $[M+1]^+$.

Способ 9

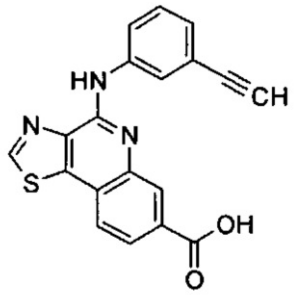
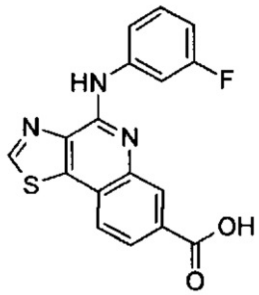
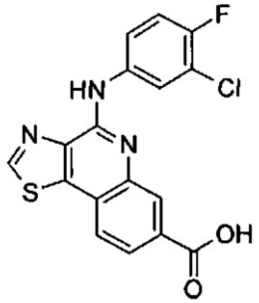
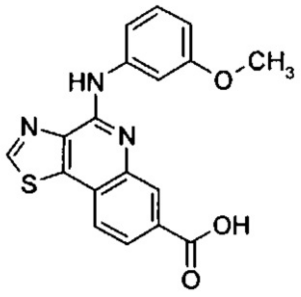


В микроволновом реакторе метил-4-хлортиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (1,0 экв., 23 мг, 0,084 ммоль) и анилин (13 экв., 0,1 мл, 1,1 ммоль) смешивают в NMP (0,1 мл). Смесь греют в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Промежуточный эфир очищают препаративной ВЭЖХ и после упаривания в вакууме выделяют в виде твердого вещества. Твердое вещество перемешивают в смеси ТГФ, MeOH и воды (1:1:1, об./об./об., 0,6 мл) с LiOH (41 мг) при комнатной температуре в течение 2 часов.

Добавляют HCl и воду, органические растворители выпаривают, и раствор оставляют на 2 часа. Постепенно образовавшееся выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и сушат, и получают 4-(фениламино)тиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоновую кислоту в виде твердого вещества (выход 8% за 2 стадии). ЖХМС (ES): чистота >95%, m/z 322 $[M+1]^+$.

Характерные аналоги (таблица 9) получают таким же способом с использованием метил-4-хлортиазоло[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата и соответствующих аминов. Температуры реакций, используемые для реакций под воздействием микроволнового излучения, колеблются от 120°C до 180°C. После синтеза конечных соединений вещества извлекают препаративной ВЭЖХ/упариванием в вакууме. В некоторых случаях вещества выпадают в осадок после подкисления и извлекаются фильтрацией.

Таблица 9

Структура	Молекулярная масса	ЖХМС (ES) m/z
	345.37	346 $[M+1]^+$
	339.34	340 [M+1]+
	373.79	374 [M+1]+
	351.38	352 [M+1]+

Пример 4

Модуляция активности CK2 и PARP в бесклеточной среде в анализах in vitro

Модулирующую активность соединений, описанных в данном описании, оценивают в анализах CK2 in vitro в бесклеточной среде. Модулирующую активность соединений, описанных в данном описании, также оценивают в анализах PARP in vitro в бесклеточной среде. Указанные анализы описаны в данном описании далее.

Анализ CK2

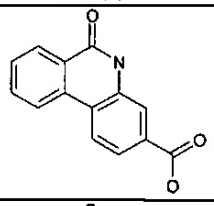
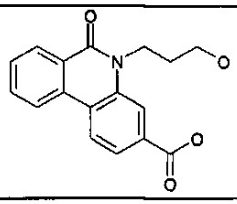
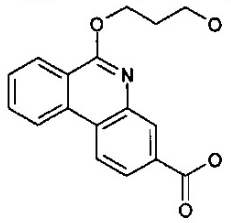
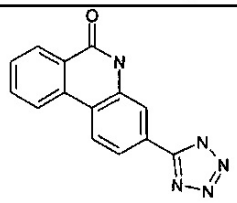
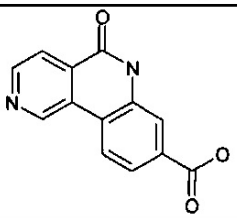
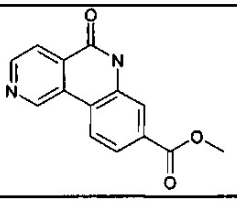
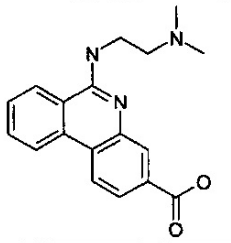
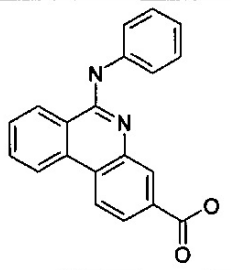
Испытываемые соединения в водном растворе добавляют в объеме 10 мкл к реакционной смеси, включающей 10 мкл аналитического буфера для разведения (ABD; 20 мМ MOPS, pH 7,2, 25 мМ бета-глицеролфосфата, 5 мМ EGTA, 1 мМ ортованадата натрия и 1 мМ дитиотреитола), 10 мкл пептидного субстрата (RRRDDDSDDD, растворенный в ADB в концентрации 1 мМ), 10 мкл рекомбинантного человеческого CK2 (25 нг, растворенные в ADB; Upstate). Реакции инициируют добавлением 10 мкл раствора АТФ (90% 75 мМ $MgCl_2$, 75 мкМ АТФ, растворенного в ADB; 10% [γ-^{33}P] АТФ (исходные 1 мКи/100 мкл; 3000 мКи/ммоль (Perkin Elmer)) и поддерживают в течение 10 минут при 30°C. Реакции гасят 100 мкл 0,75% фосфорной кислоты, затем смеси переносят и фильтруют на фосфоцеллюлозном фильтровальном планшете (Millipore). После промывания каждой лунки 5 раз 0,75% фосфорной кислотой планшет сушат в вакууме в течение 5 мин, и после добавления в каждую лунку 15 мкл сцинтилляционной жидкости измеряют остаточную радиоактивность с использованием люминесцентного счетчика Wallac.

Анализ PARP

Анализы PARP проводят с использованием набора для хемилюминесцентного анализа PARP (Trevigen). Коротко, реакции выполняют в сенсибилизированных гистоном стрип-лунках, добавляя 10 мкл раствора испытываемого соединения, растворенного в 1X буфере для PARP (полученного смешиванием 20X буфера для PARP, разведенного водой высокой степени чистоты), и 15 мкл разведенного фермента PARP-HAS (разведенного в 1X буфере для PARP, 0,1 единицы на лунку) к 25 мкл коктейля PARP (полученного из коктейля 10X PARP и 10X активированной ДНК, оба раствора по 2,5 мкл на лунку, и 20 мкл на лунку буфера 1X PARP). Реакционные смеси инкубируют при температуре окружающей среды в течение 60 минут, и затем жидкость удаляют. После промывания лунок четыре раза PBS (200 мкл) добавляют 50 мкл раствора STREP-HPR (пероксидаза из хрена) (разведенного в 500 раз в разбавителе 1X Strep), и реакционные смеси инкубируют в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Жидкость удаляют, и после промывания лунок четыре раза PBS (200 мкл) добавляют по 50 мкл PeroxyGlo A и B (хемилюминесцентные субстраты с пероксидазой из хрена), и полученную хемилюминесценцию определяют количественно на планшет-ридере SpectraMax M5.

Таблицы 10-15 показывают модулирующее действие соединений на активность CK2.

Таблица 10

Соединение	Ингибирование CK2	Ингибирование PARP
	28% (at 5 мкМ)	IC_{50} = 0.070 мкМ
	29% (at 5 мкМ)	IC_{50} = 0.060 мкМ
	38% (at 5 мкМ)	IC_{50} = 0.40 мкМ
	IC_{50} = 2 мкМ	IC_{50} = 0.030 мкМ
	IC_{50} = 0.18 мкМ	IC_{50} = 1.0 мкМ
	IC_{50} = 2.5 мкМ	IC_{50} = 0.80 мкМ
	IC_{50} = 1.0 мкМ	15% (at 1 мкМ)
	IC_{50} = 1.6 мкМ	9% (at 1 мкМ)

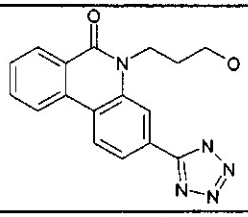
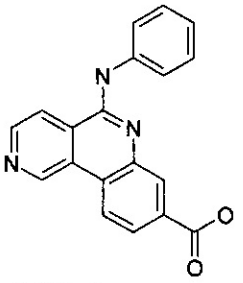
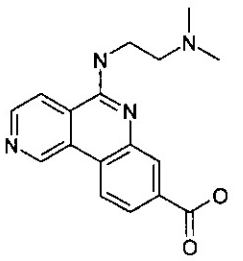
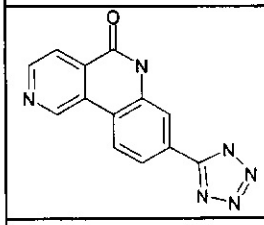
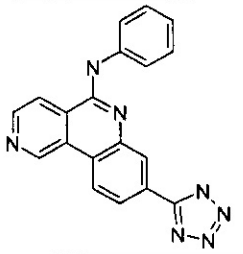
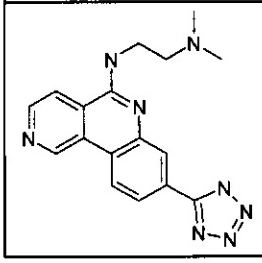
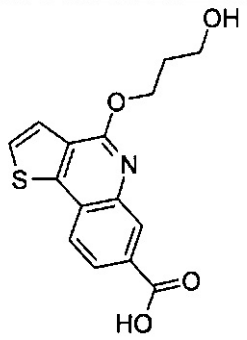
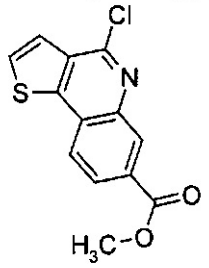
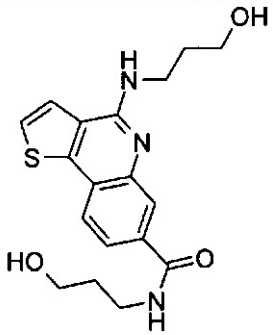
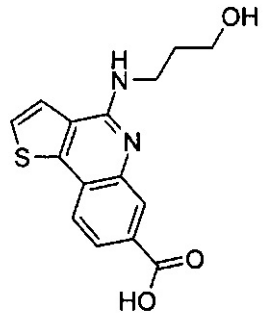
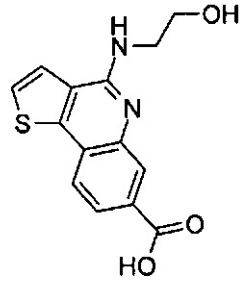
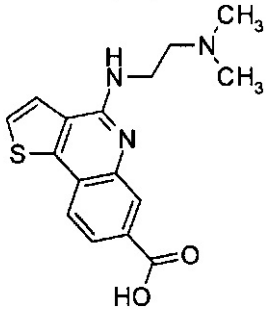
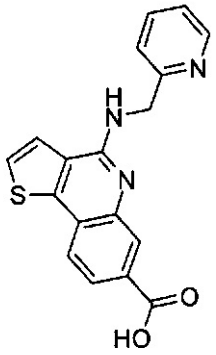
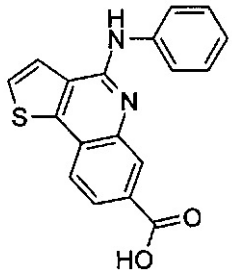
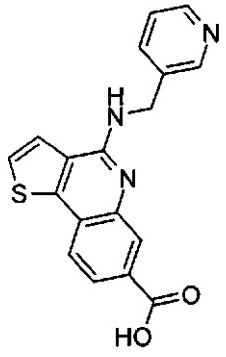
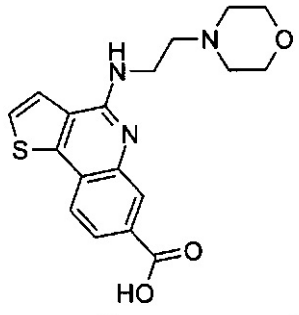
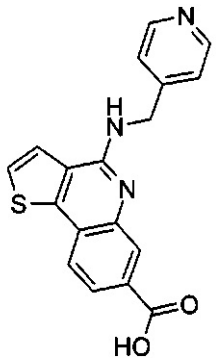
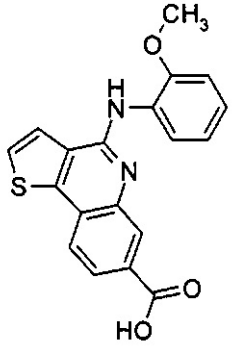
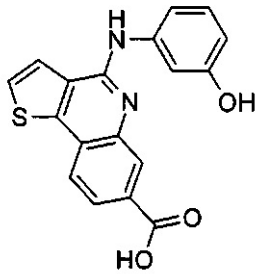
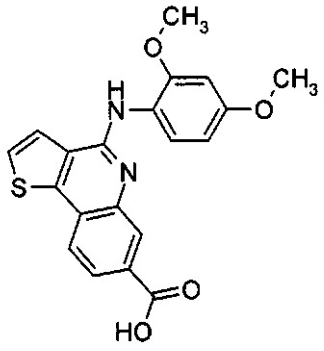
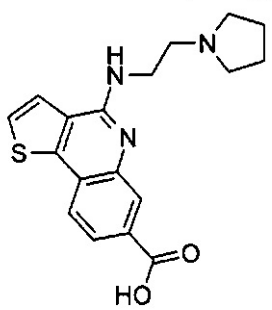
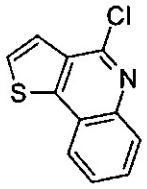
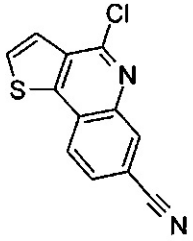
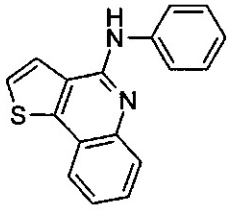
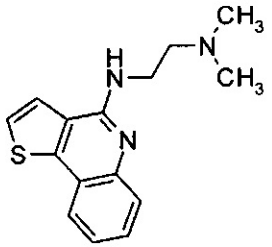
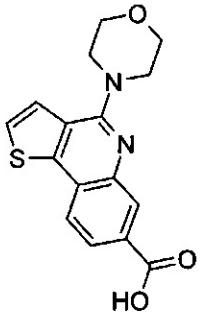
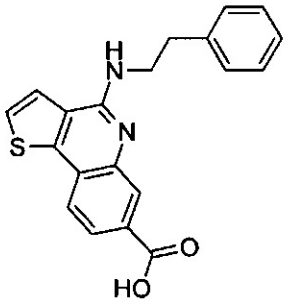
Соединение	Ингибирование CK2	Ингибирование PARP
	16% (at 2.5 мкМ)	33% (at 1 мкМ)
	IC_{50} = 0.013 мкМ	
	96% (at 1 мкМ)	
	46% (at 1 мкМ)	
	78% (at 1 мкМ)	
	62 % (at 1 мкМ)	

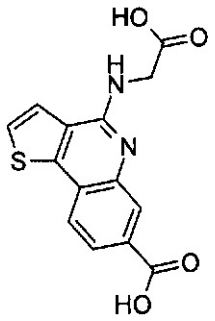
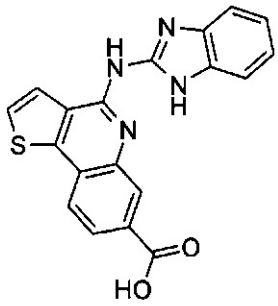
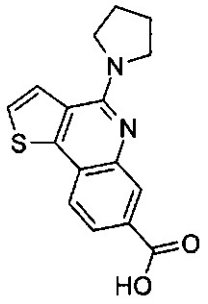
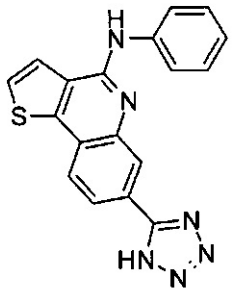
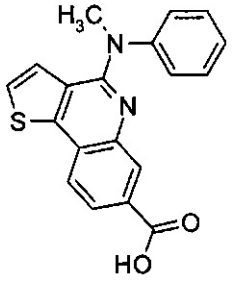
Таблица 11

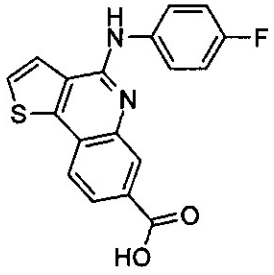
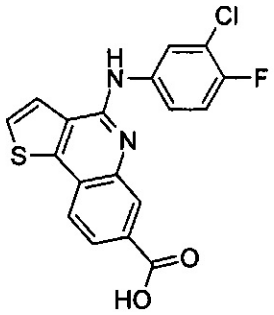
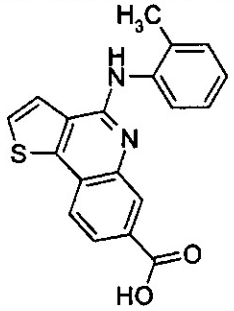
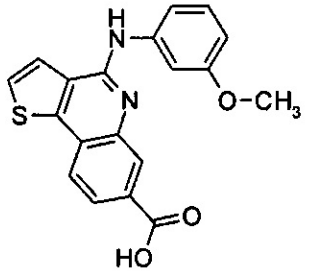
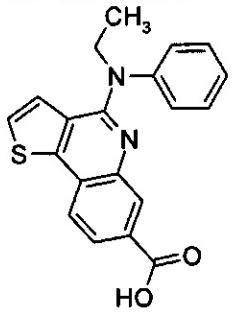
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
	1.2			
	>10			
	>10			
	0.67			
	1.1			

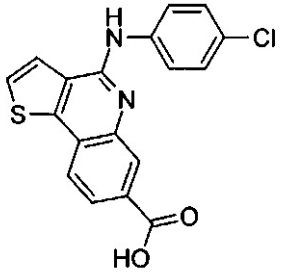
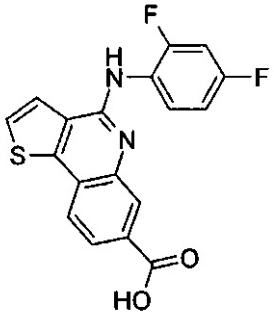
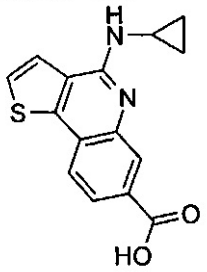
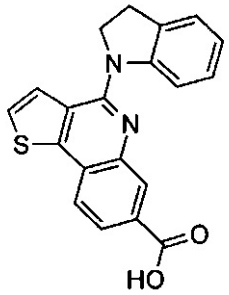
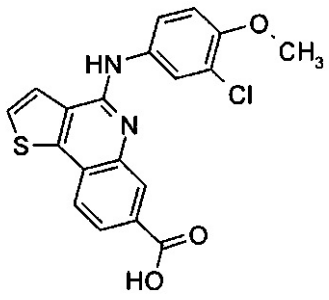
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
	0.27			
	0.95			
	0.32			
	0.9			
	1.22			

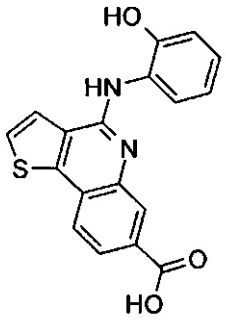
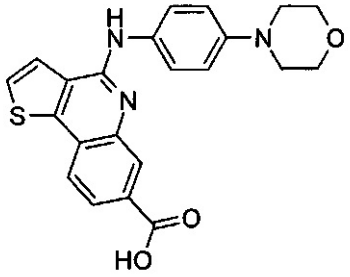
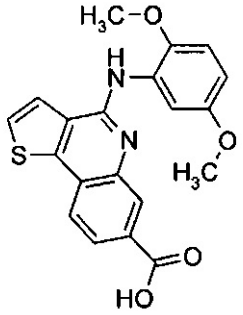
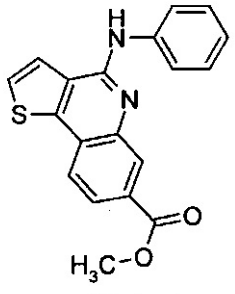
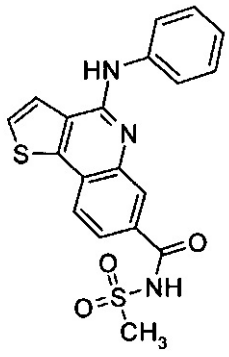
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
	0.43			
	0.55			
	0.35			
	2			
		84%		

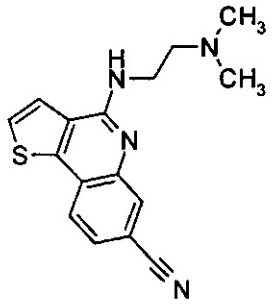
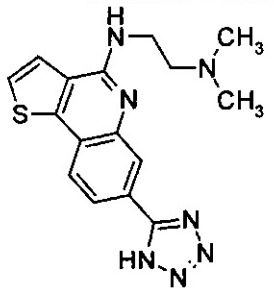
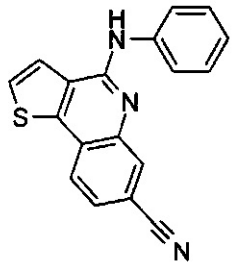
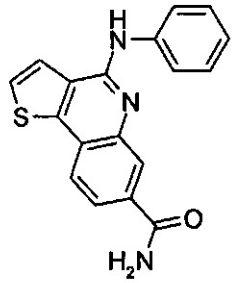
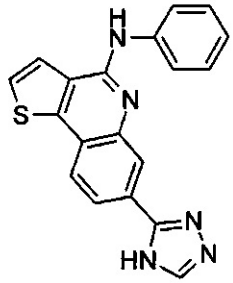
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
	>5			
		63%		
		0%		
		0%		
		28%		
		78%		

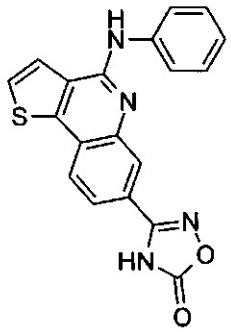
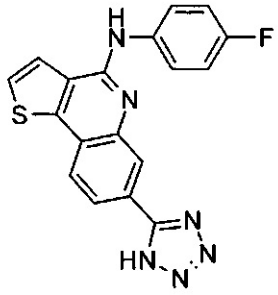
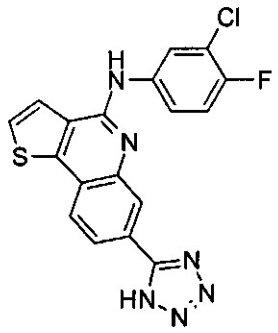
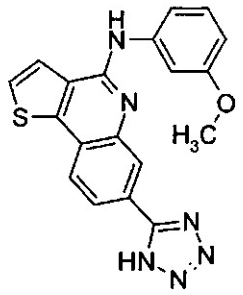
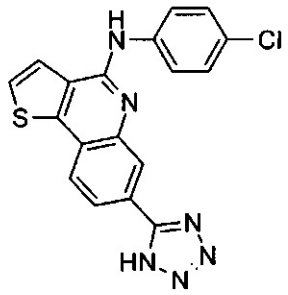
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
			0%	
			0%	
			29%	
	0.19			
	1.5			

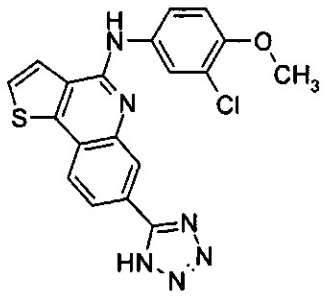
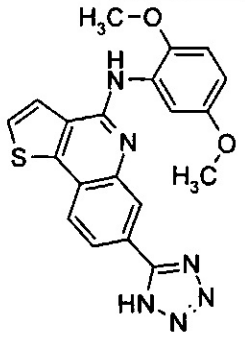
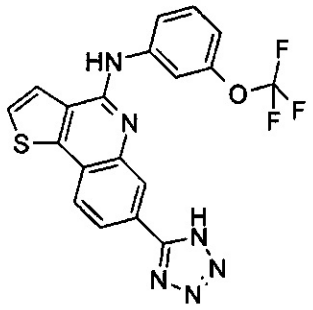
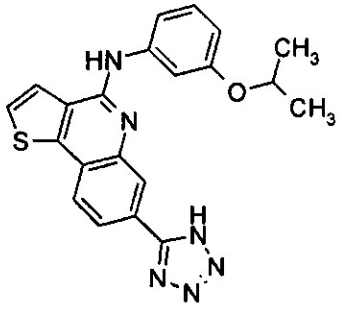
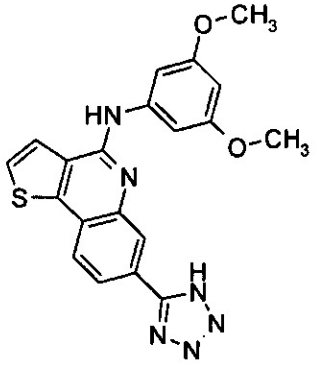
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
	0.31			
	0.15			
	1.1			
	0.12			
			18%	

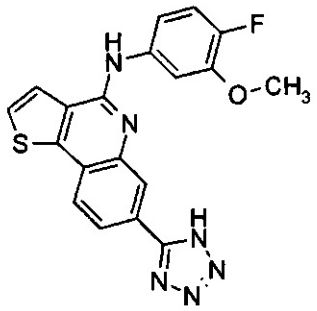
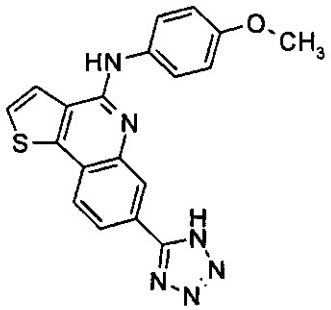
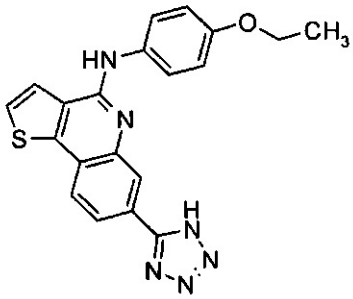
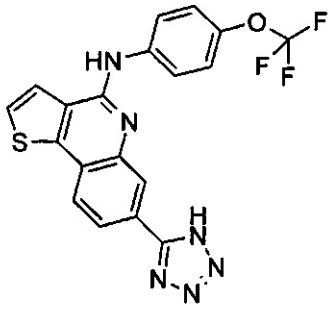
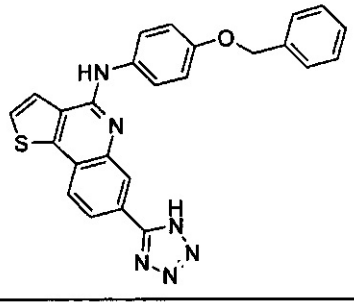
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
	0.21			
	0.67			
	0.97			
	0.58			
	0.43			

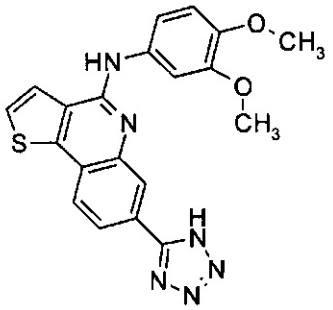
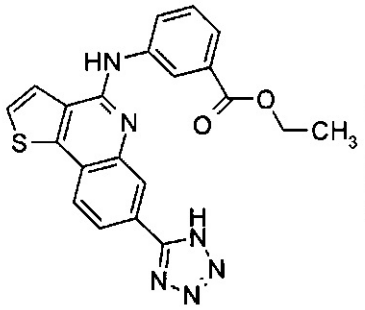
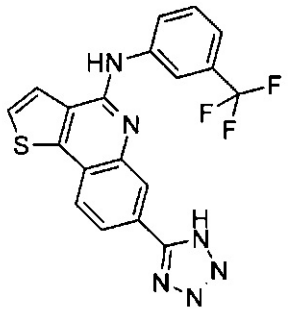
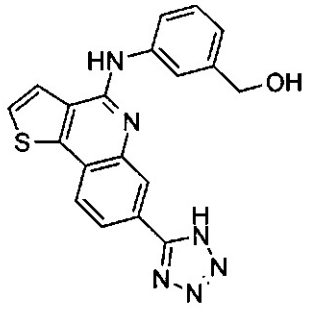
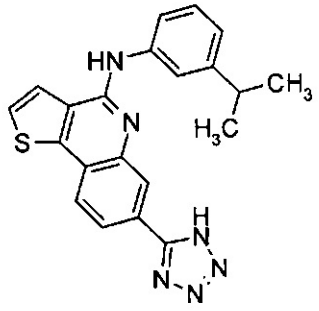
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
	0.82			
	1.17			
	0.43			
			5%	
			0%	

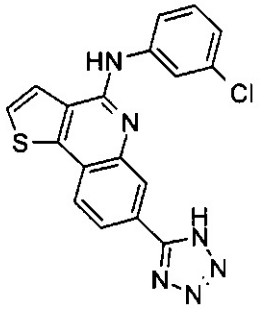
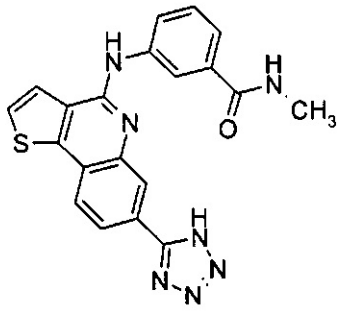
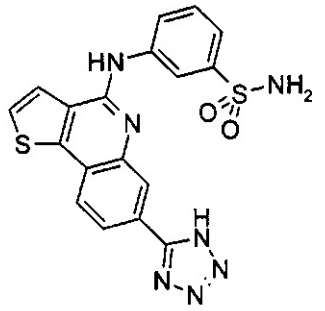
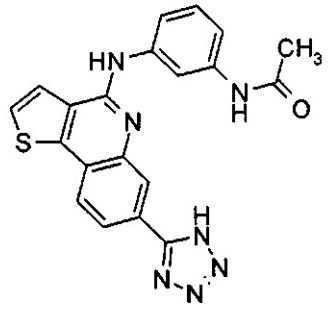
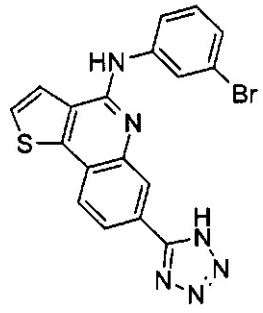
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
				0%
				70%
				0%
				0%
				0%

Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
				0%
				71%
				84%
				80%
				77%

Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
				75%
				61%
				65%
				68%
				77%

Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
				60%
				
				
				
				

Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
				
				
				
				
				

Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
				
				
				
				
				

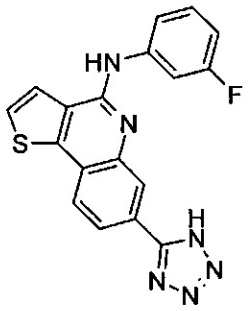
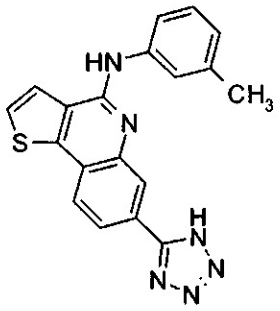
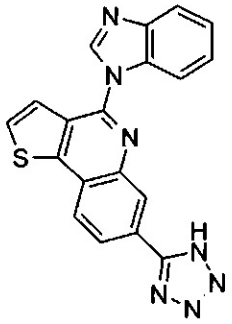
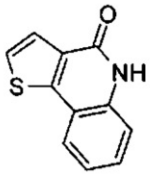
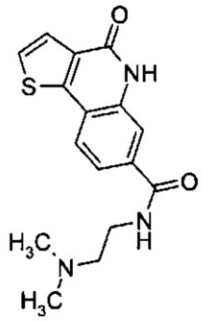
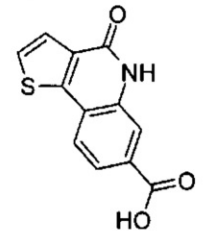
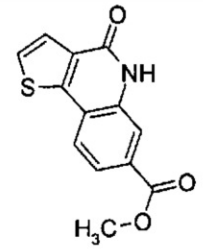
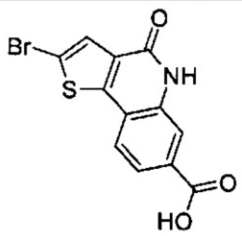
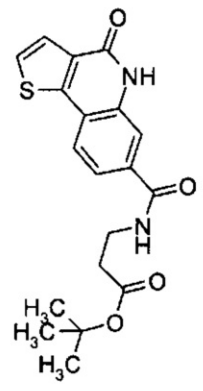
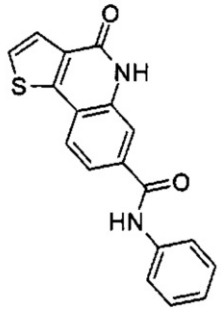
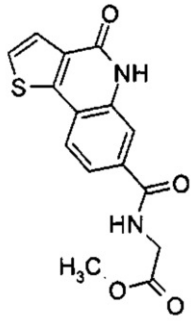
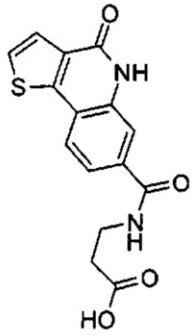
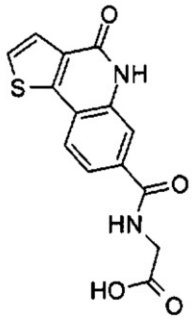
Структура	IC50 CR2 (мкМ)	% ингибирования CK2		
		5мкМ	2,5 мкМ	1,0 мкМ
				
				
				

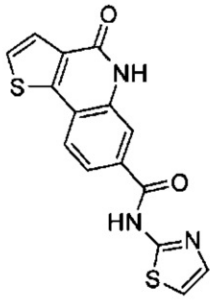
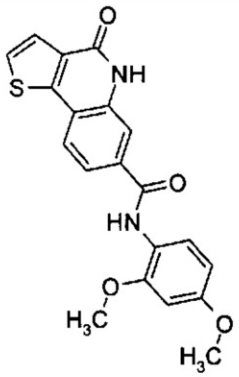
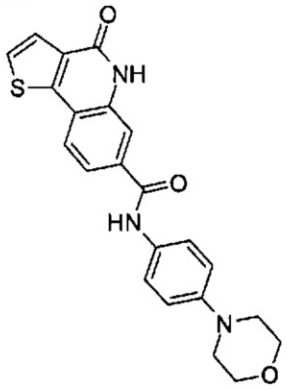
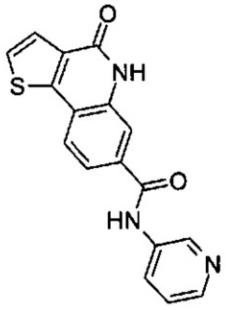
Таблица 12 показывает модулирующее действие соединений на PARP и CK2.

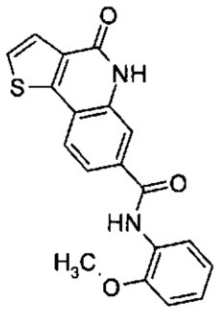
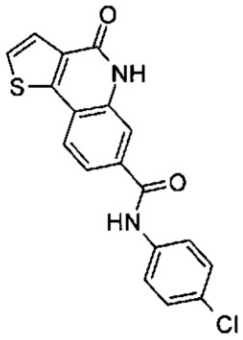
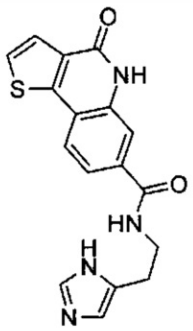
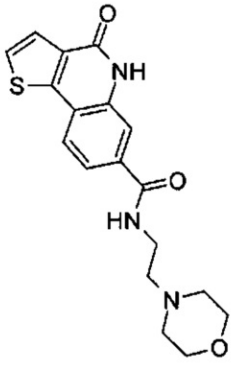
Таблица 12

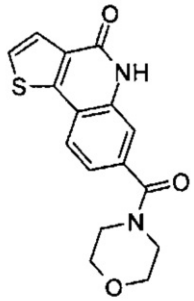
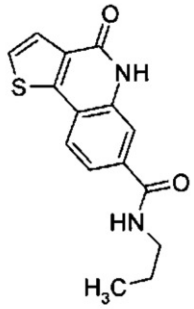
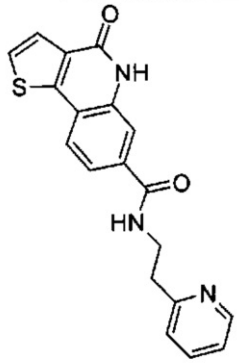
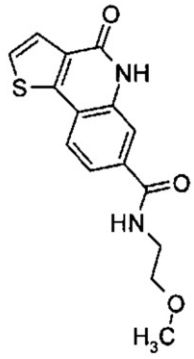
Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	0	.	.	0	.

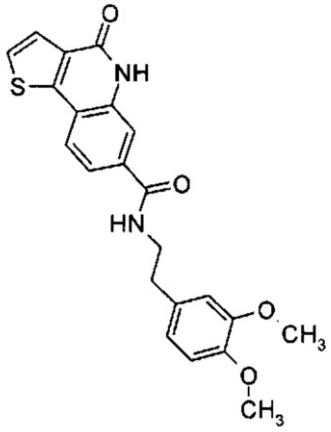
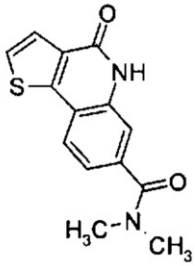
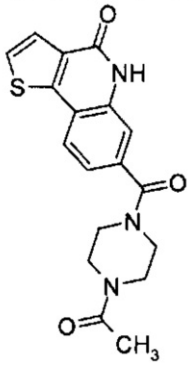
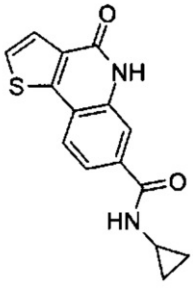
Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	85	.	.	.	.
	90	58	1	77	4
	84	27	.	17	
	84	39	.	5	
	82	40	.	8	.

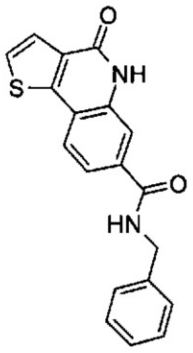
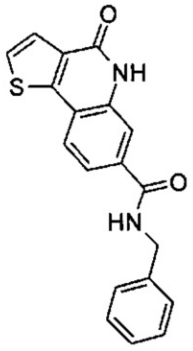
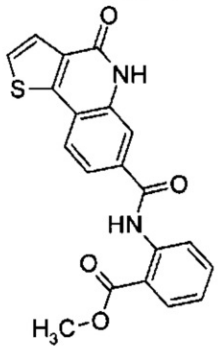
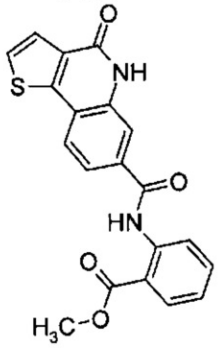
Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	22	0	.	22	.
	93	47	.	10	.
	95	35	.	16	
	97	31	.	12	

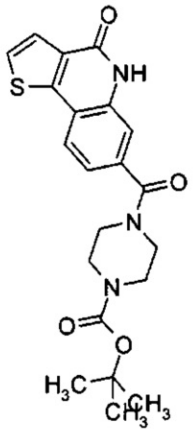
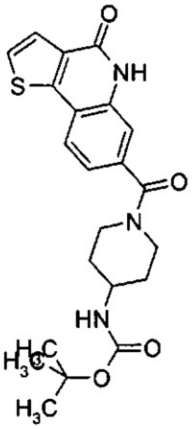
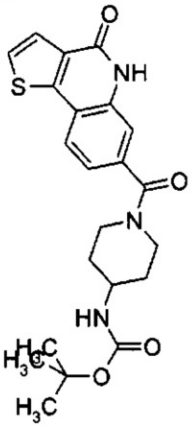
Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	52	0	.	10	
	32	0	.	3	
	37	0	.	-3	
	62	0	.	-9	

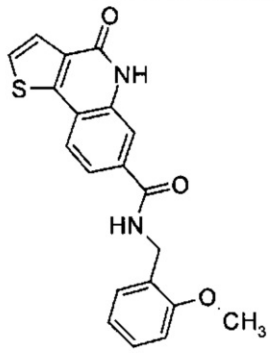
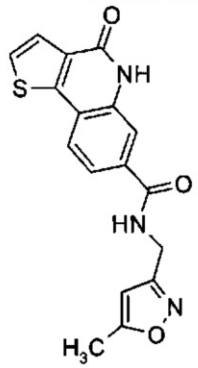
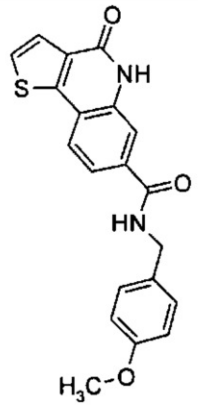
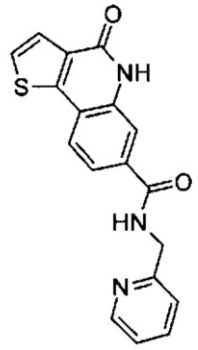
Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	24	0	.	-7	
	55	0	.	-10	
	97	83	0.2	7	
	96	77	0.5	-9	

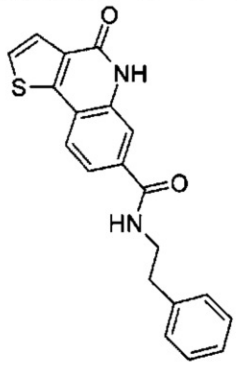
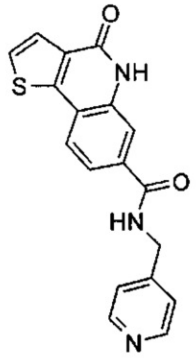
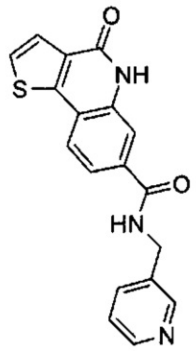
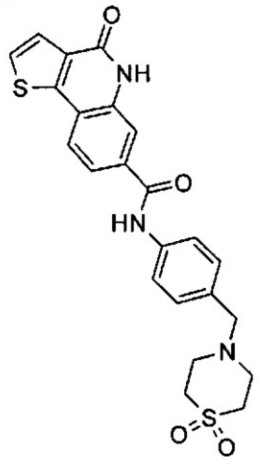
Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	95	82	0.4	2	
	88	65	1	-34	
	83	55	1	-24	
	93	65	0.4	-19	

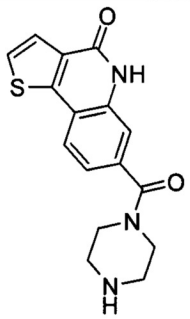
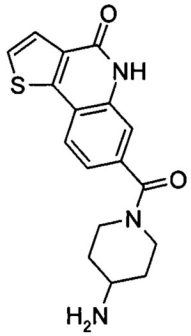
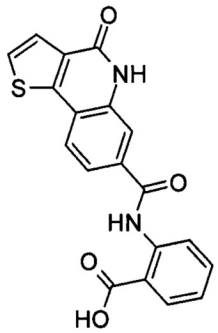
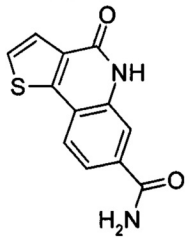
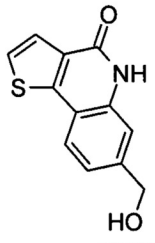
Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	67	15	.	-22	
	97	89	0.2	3	
	94	71	0.3	7	.
	90	69	0.5	0	.

Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	.	36	.	14	.
	.	.	.	-1	.
	.	24	.	5	.
	.	.	.	-16	.

Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	.	72	0.3	-25	.
	.	49	.	10	.
	.	.	.	1	.

Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	.	27	.	8	.
	.	67	0.5	-13	.
	.	45	.	1	.
	.	71	1	3	.

Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	.	64	0.5	1	.
	.	75	1	-13	.
	.	71	.	-24	.
	.	29	.	-1	.

Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	.	96	0.03	-27	.
	.	96	0.02	-3	.
	.	12	.	41	.
	.	79	0.06	-14	.
	.	74	0.4	3	.

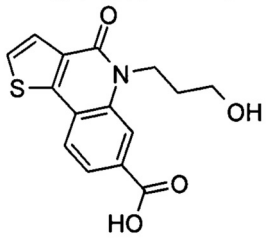
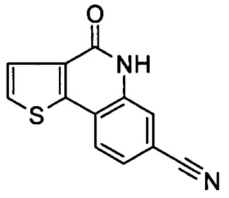
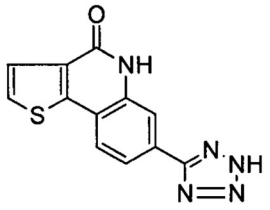
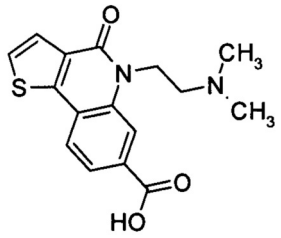
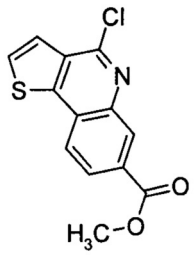
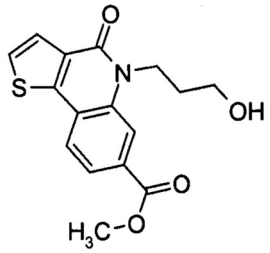
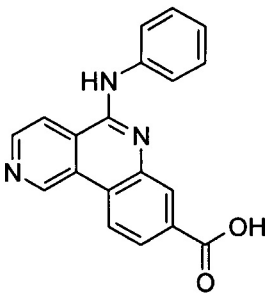
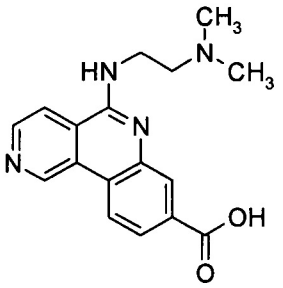
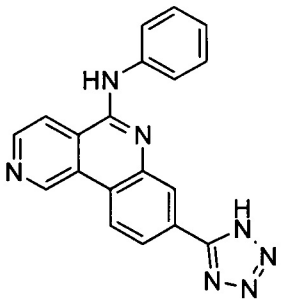
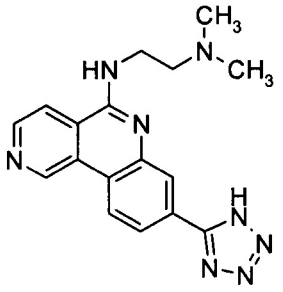
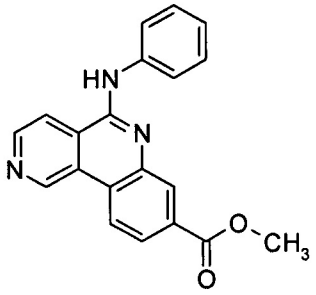
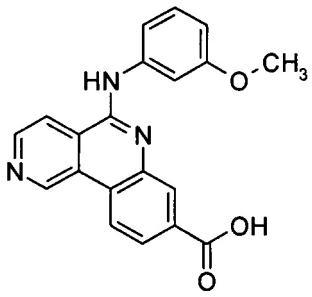
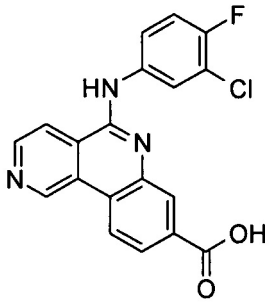
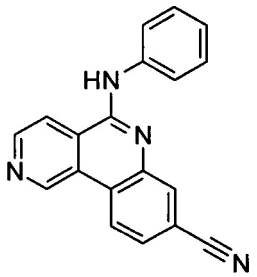
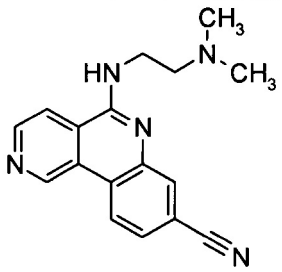
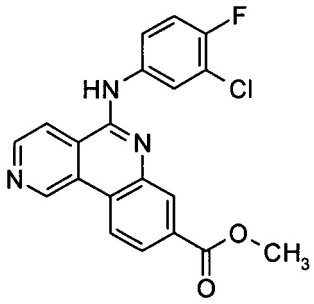
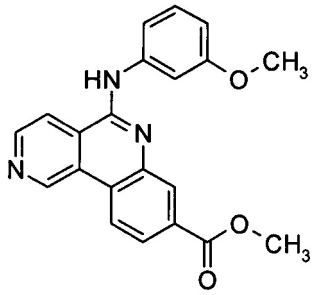
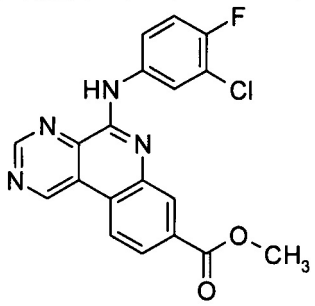
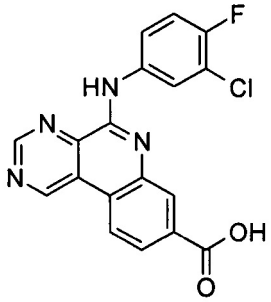
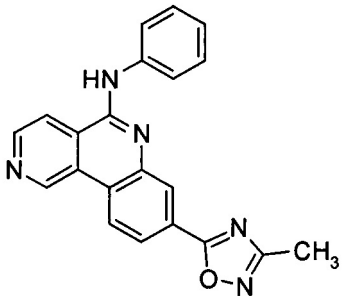
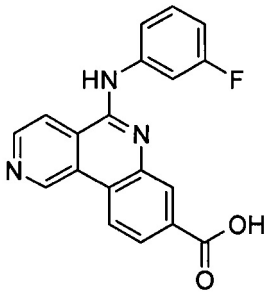
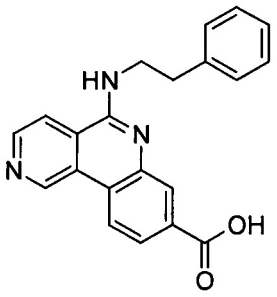
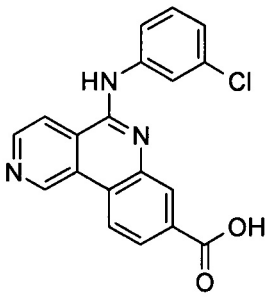
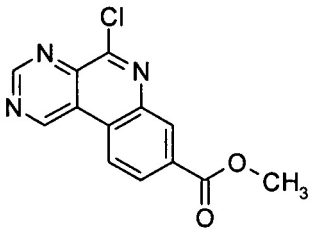
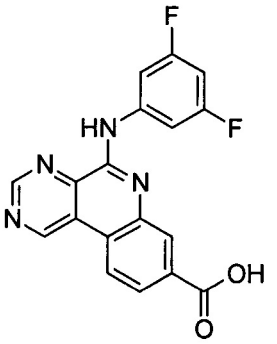
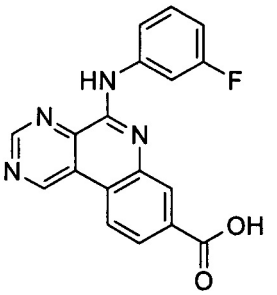
Структура	% ингиб. PARP при 20 мкМ	% ингиб. PARP при 1 мкМ	IC50 PARP (мкМ)	% ингиб. CK2 при 10 мкМ	IC50 CK2 (мкМ)
	.	21	.	48	2.8
	.	51	0.5	-5	.
	.	39	.	86	0.9
	.	5	.	44	12.5
	.	18	.	18	.
	.	40	.		

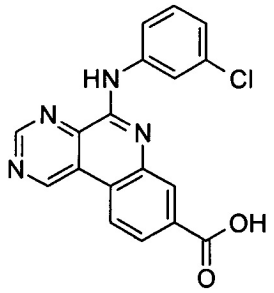
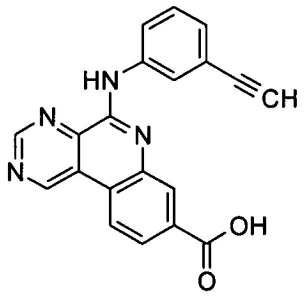
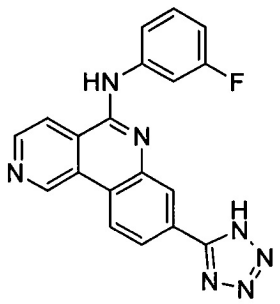
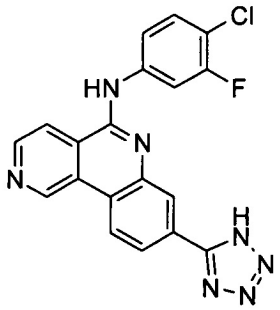
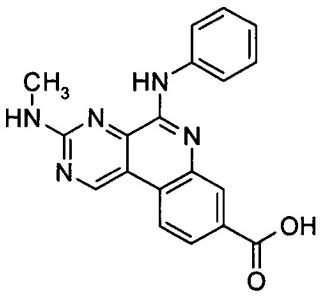
Таблица 13

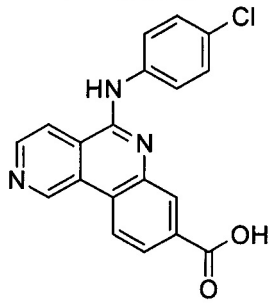
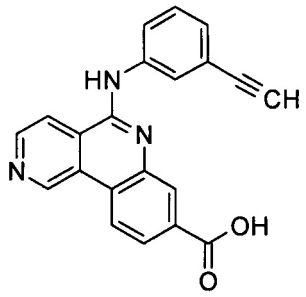
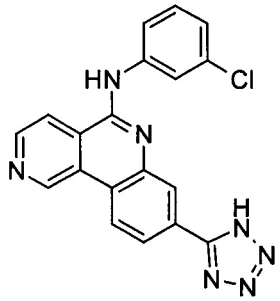
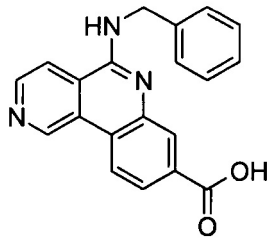
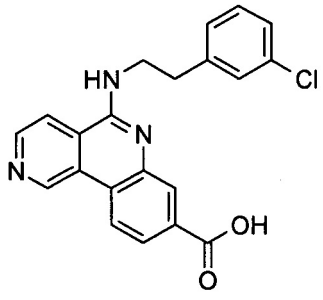
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.006	0.01
	0.025	0.019
	0.07	0.06
	0.311	0.13
	0.113	0.2

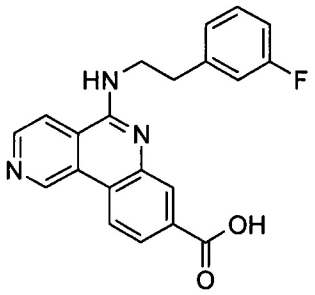
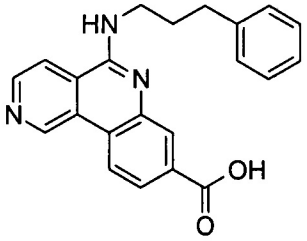
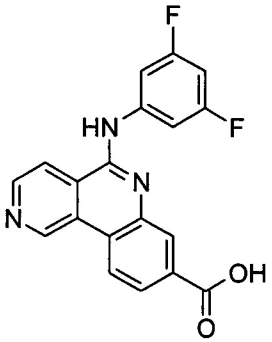
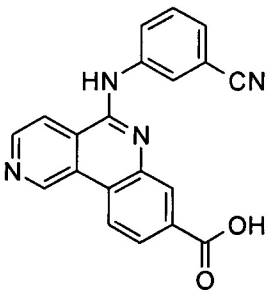
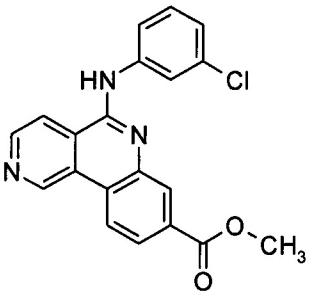
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.004	0.007
	0.004	0.006
		
		
	1.469	1.661

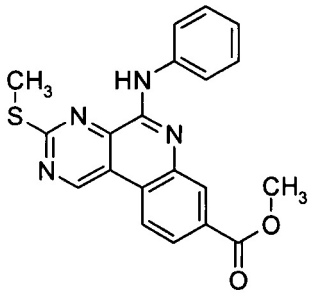
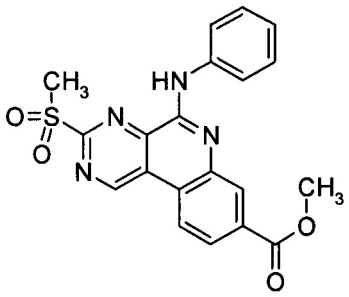
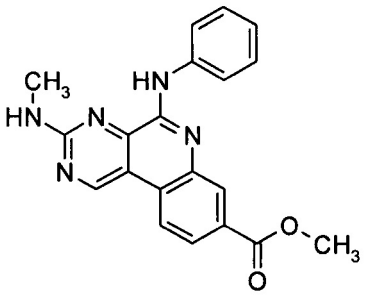
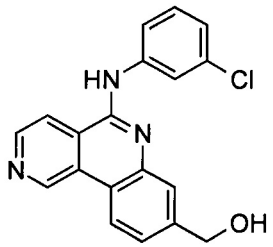
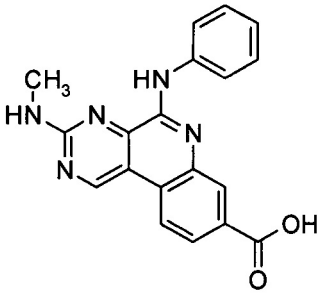
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	25	
		
	0.01	
		
	0.005	

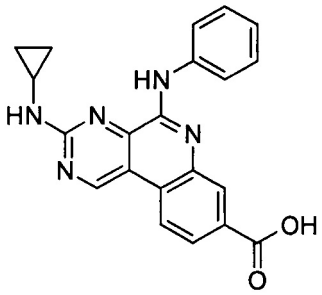
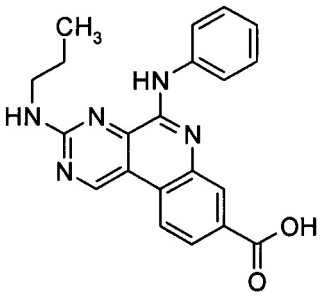
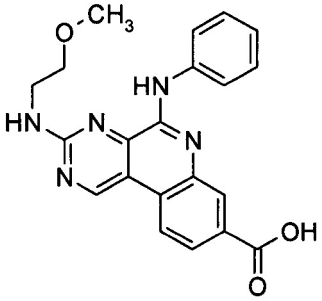
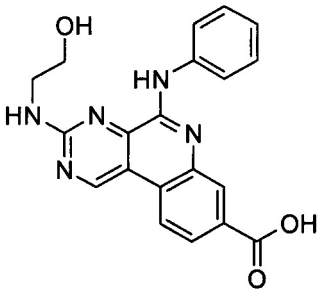
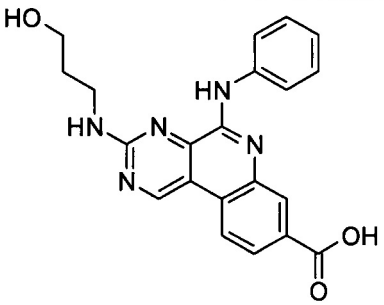
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.003	
	0.002	
	0.651	
	0.006	
	0.006	

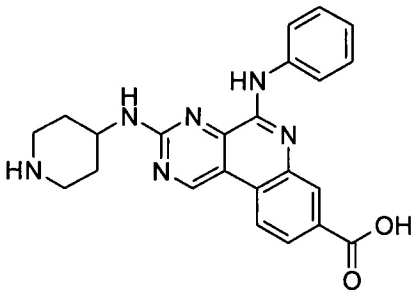
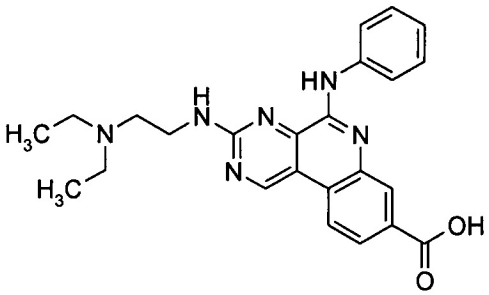
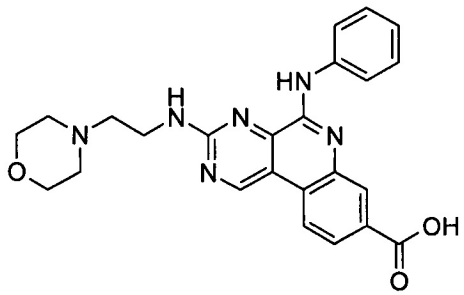
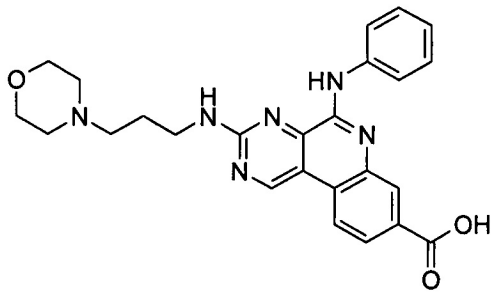
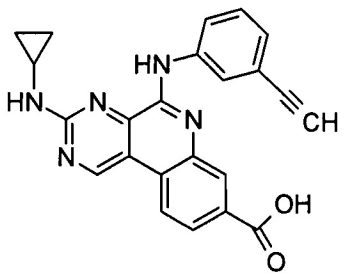
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.007	
	0.006	
	0.047	
	0.052	
	0.019	

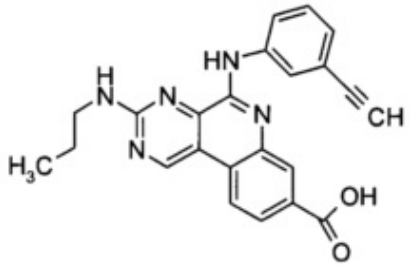
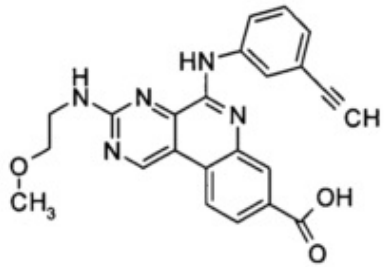
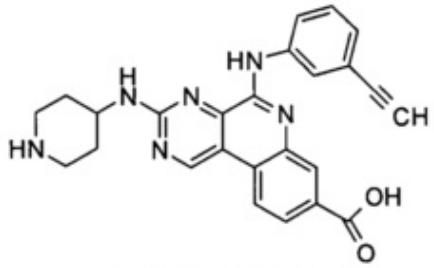
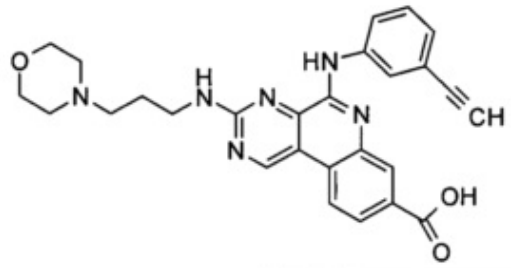
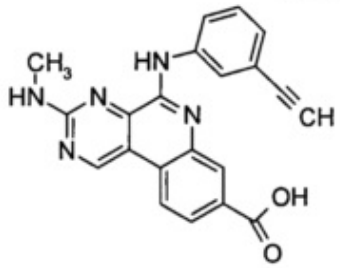
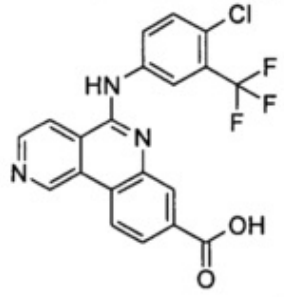
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.007	
	0.003	
	0.045	
	0.009	
	0.005	

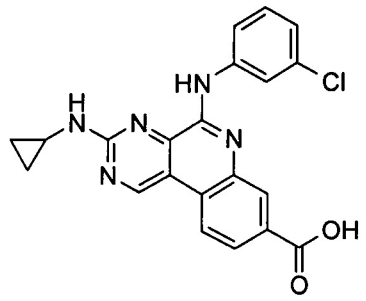
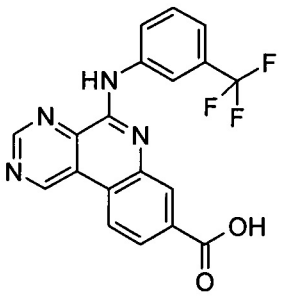
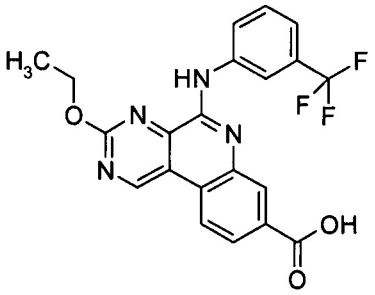
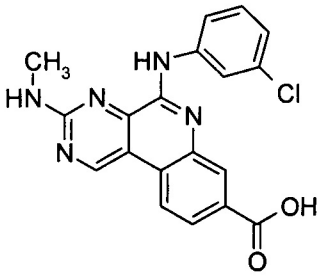
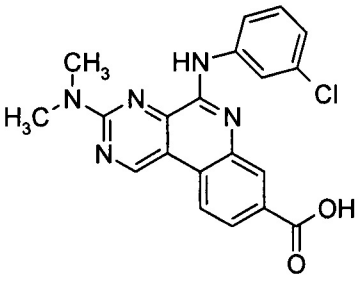
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.007	
	0.016	
	0.005	
	0.004	
	>0.5	

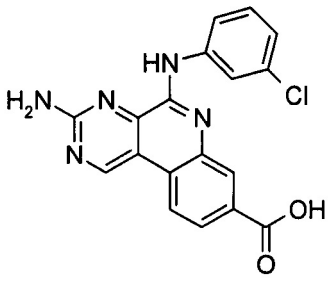
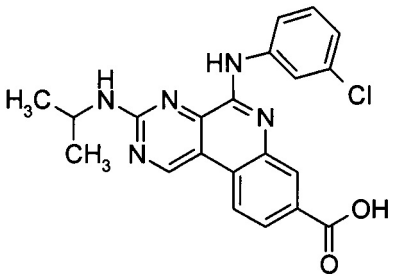
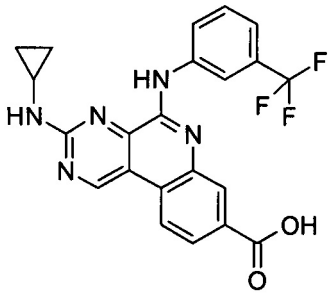
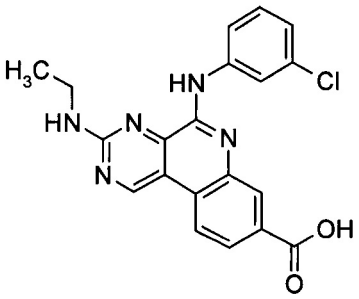
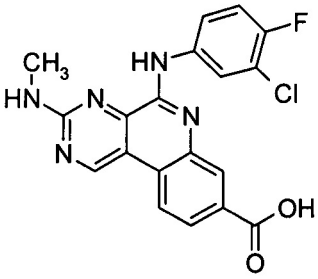
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	>0.5	
	>0.5	
	>0.5	
	0.711	
	0.018	

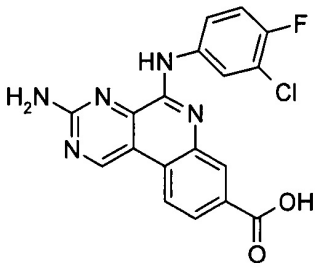
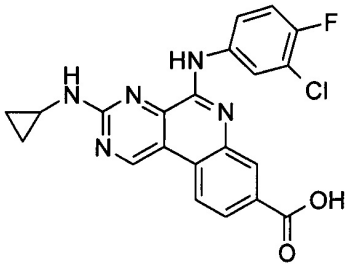
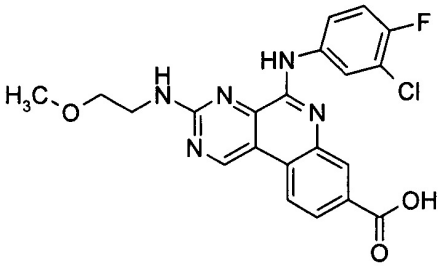
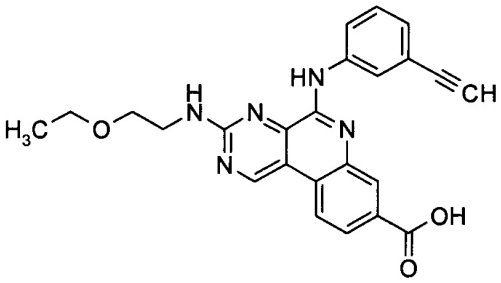
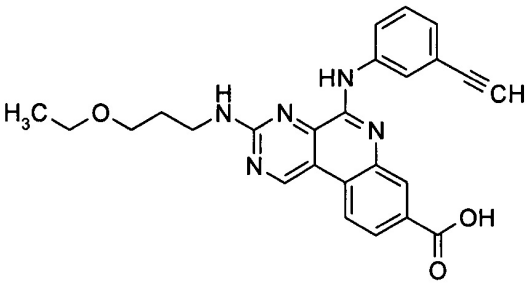
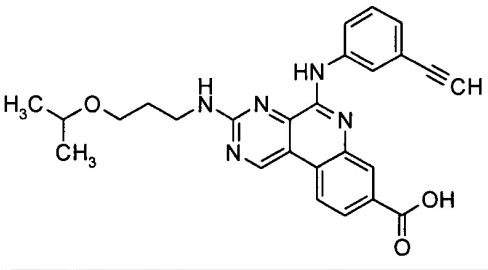
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.027	
	0.051	
	0.069	
	0.02	
	0.026	

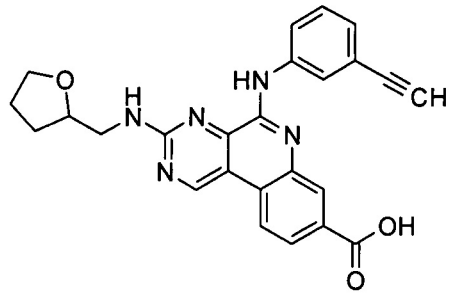
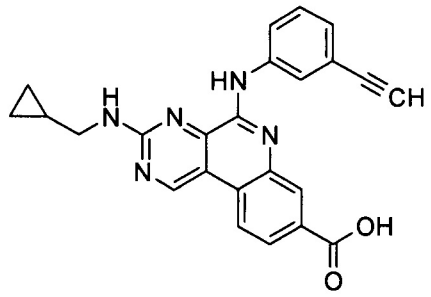
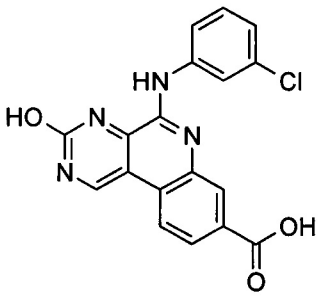
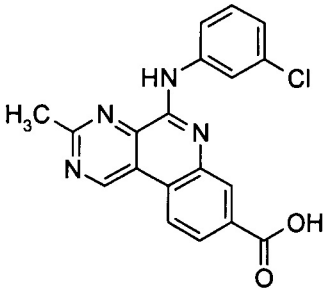
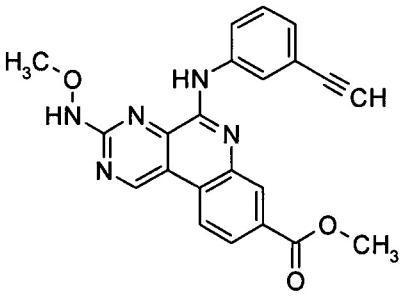
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.056	
	0.163	
	0.107	
	0.089	
	0.046	

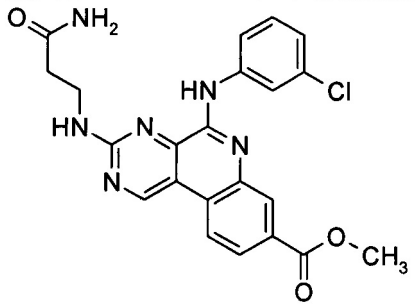
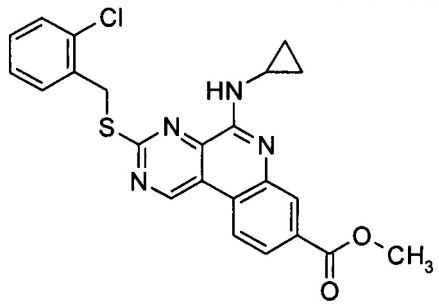
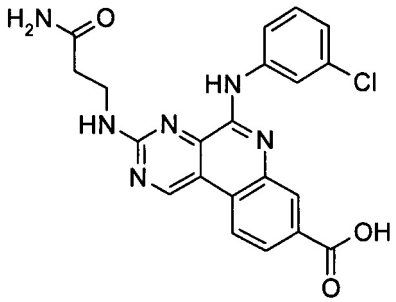
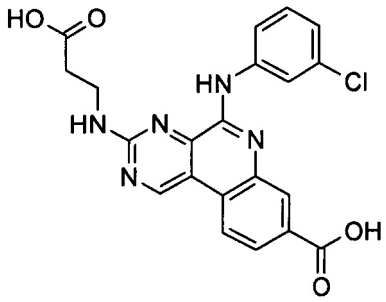
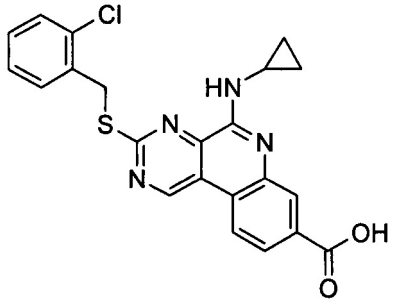
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.06	
	0.04	
	0.144	
	0.25	
	0.009	
	0.018	

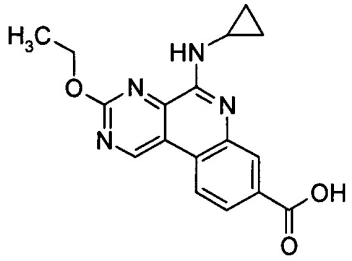
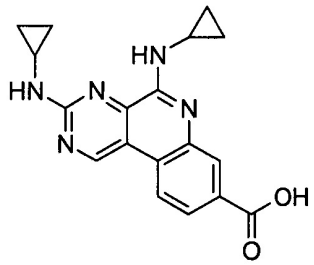
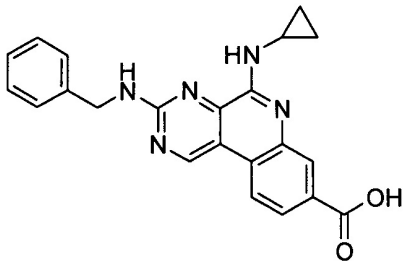
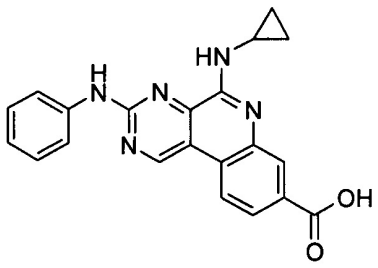
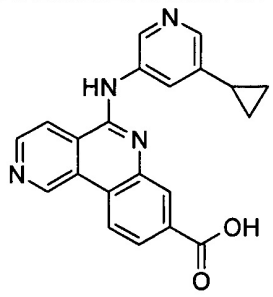
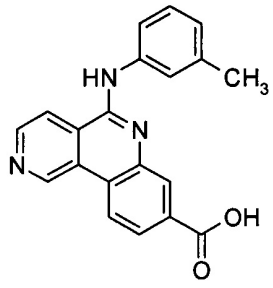
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.013	
	0.011	
	>0.75	
	0.018	
	> 0.75	

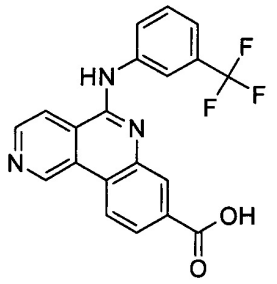
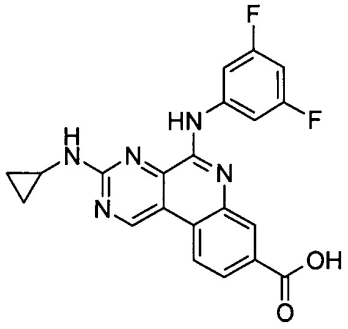
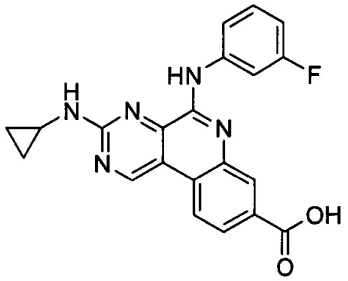
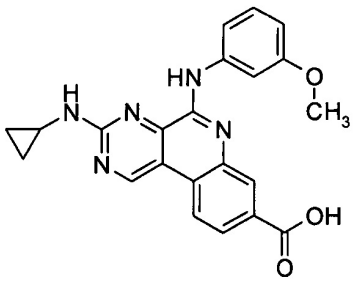
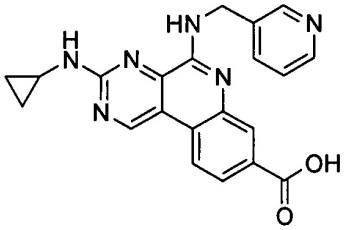
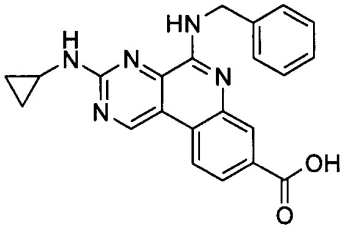
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.004	
	0.134	
	0.009	
	0.03	
	0.02	

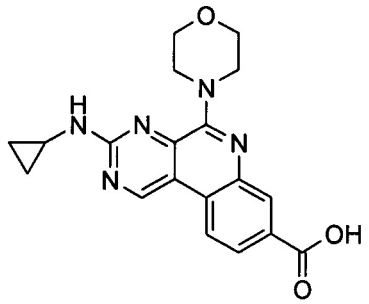
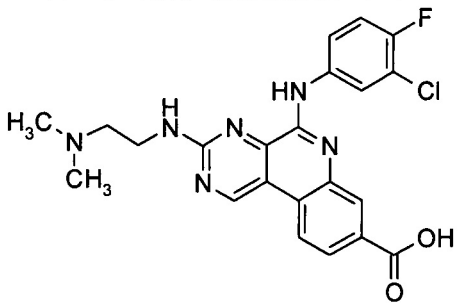
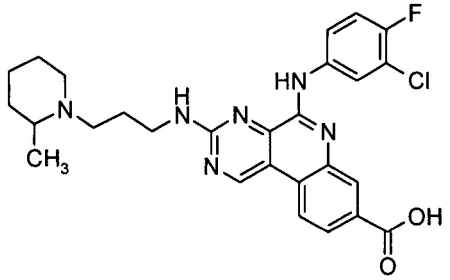
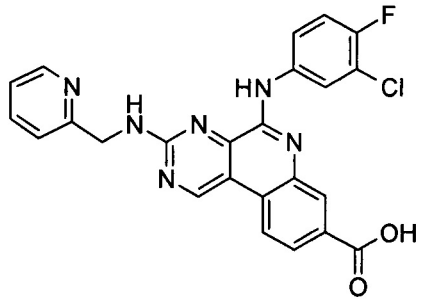
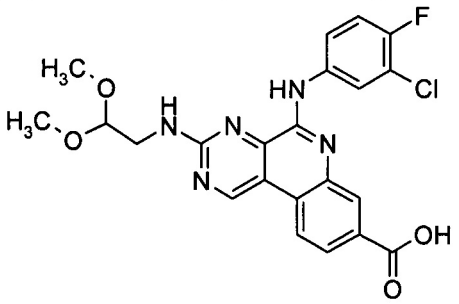
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.007	
	0.083	
	0.052	
	0.171	
	0.107	
	0.349	

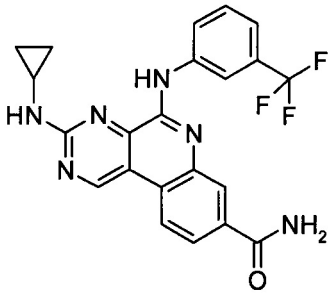
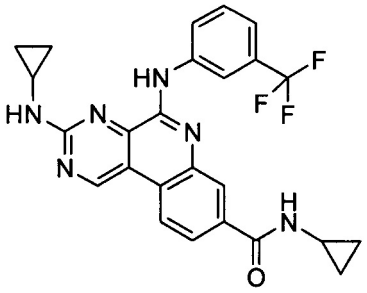
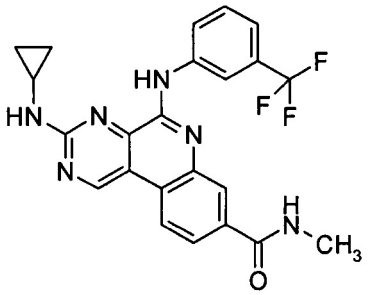
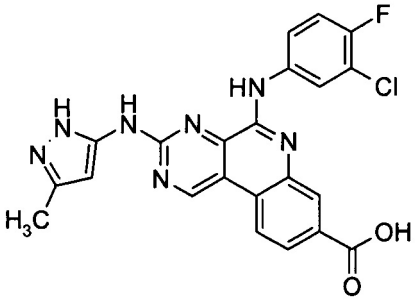
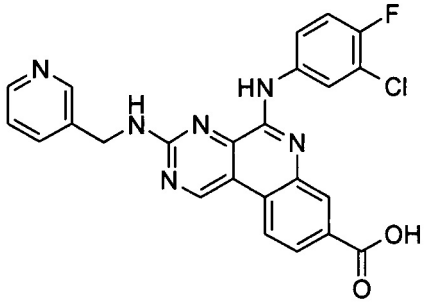
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.114	
	0.05	
	0.214	
	0.172	
	> 0.75	

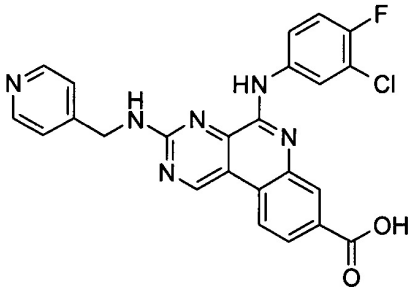
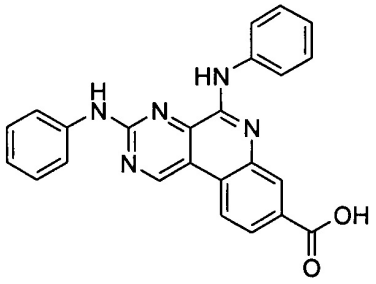
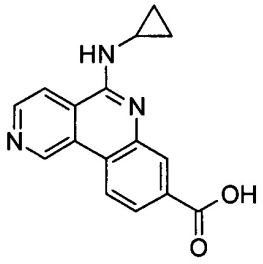
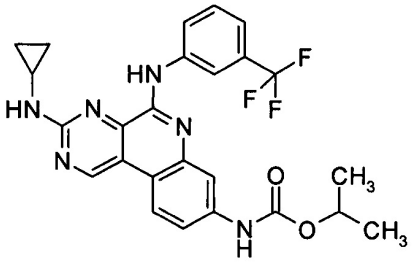
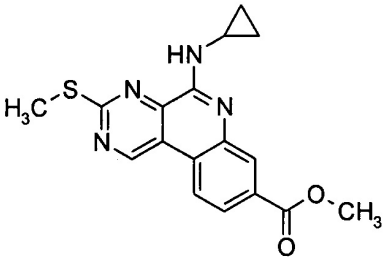
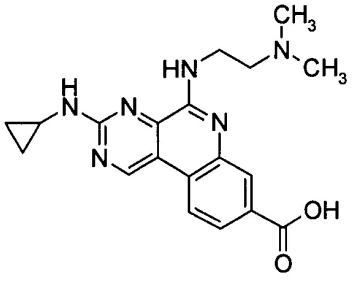
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	> 0.75	
	> 0.75	
	0.028	
	0.021	
	> 0.75	

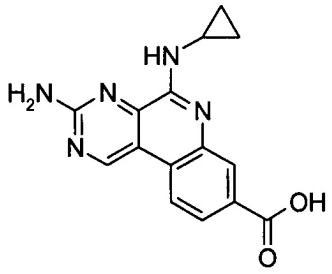
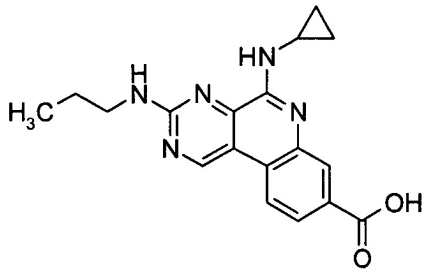
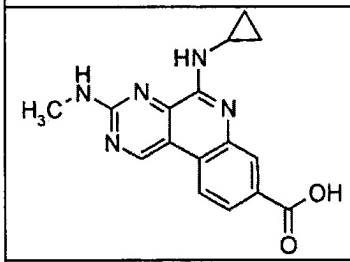
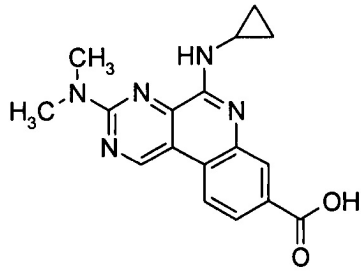
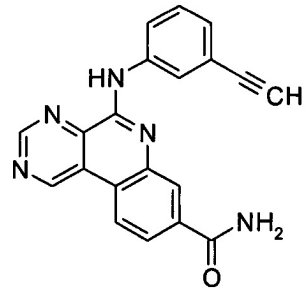
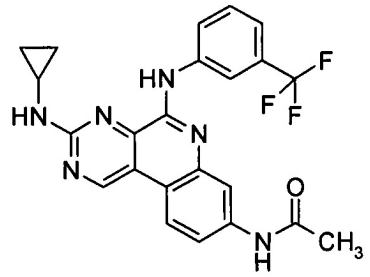
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.493	
	0.006	
	0.059	
	0.026	
	>0.75	
	0.006	

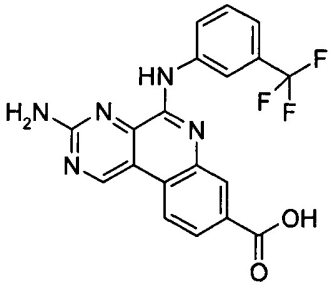
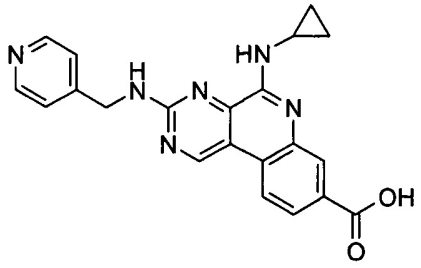
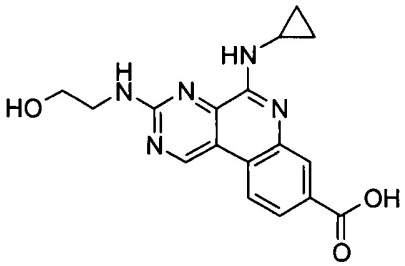
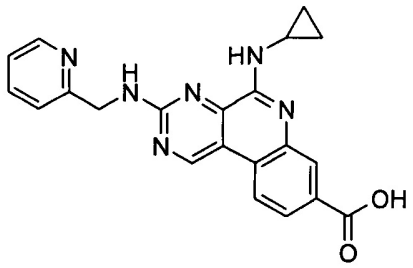
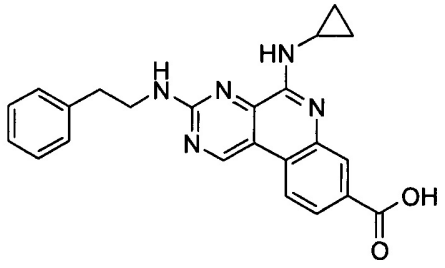
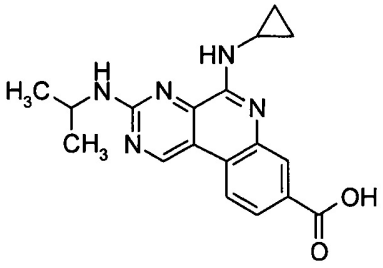
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.011	
	0.102	
	0.086	
	0.134	
	0.018	
	0.035	

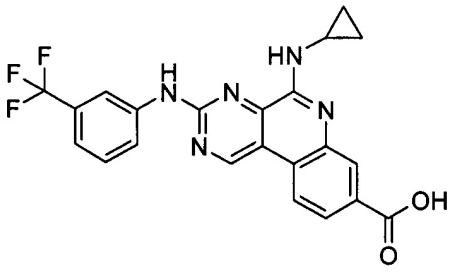
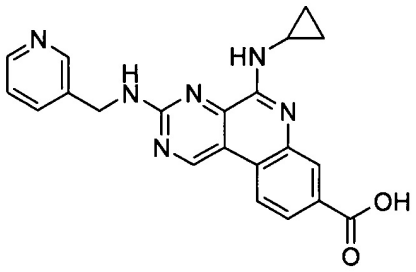
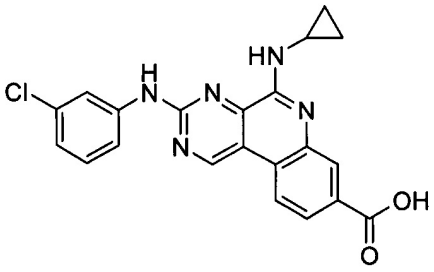
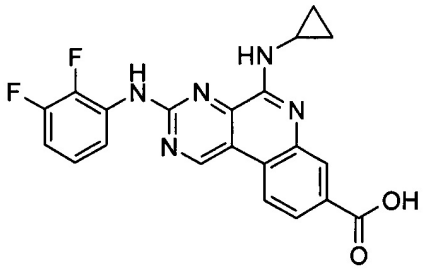
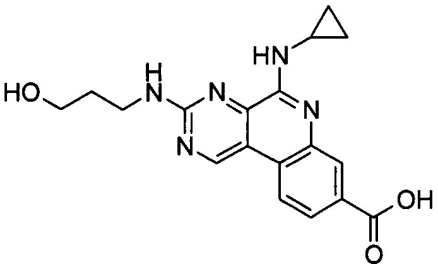
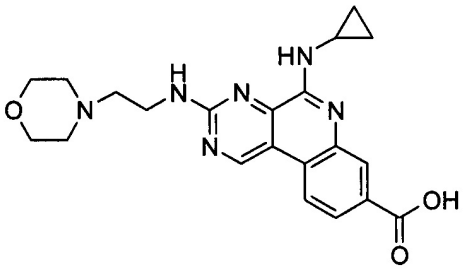
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	> 0.75	
	0.168	
	0.686	
	0.356	
	0.103	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	> 0.75	
	> 0.75	
	> 0.75	
	0.513	
	0.027	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
	0.185	
	0.016	
	> 0.75	
	> 0.75	
	> 0.75	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.023	
	0.015	
	0.014	
	>0.75	
	0.087	
	> 0.75	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.014	
	0.093	
	0.01	
	0.035	
	0.033	
	0.02	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.198	
		
		
		
		
		

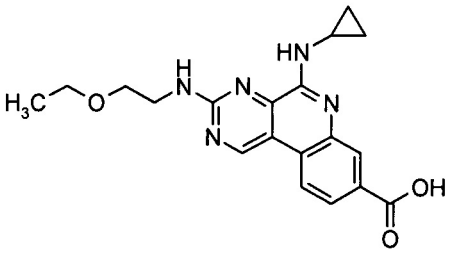
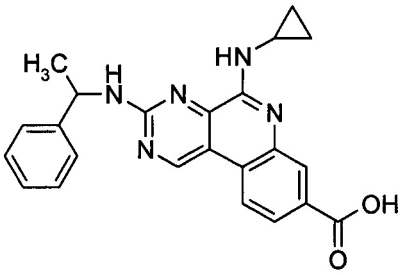
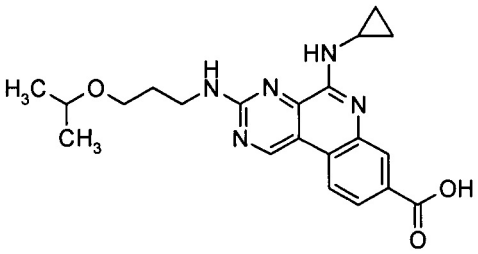
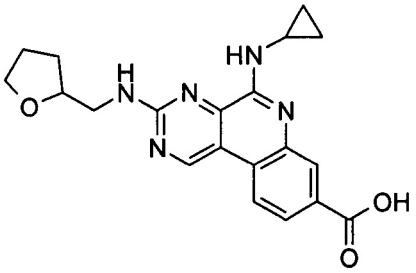
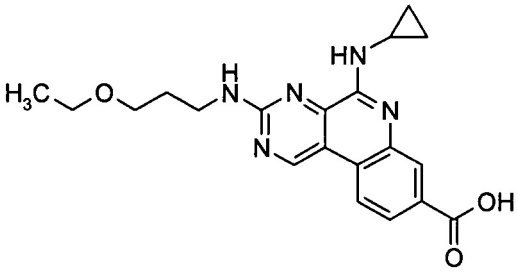
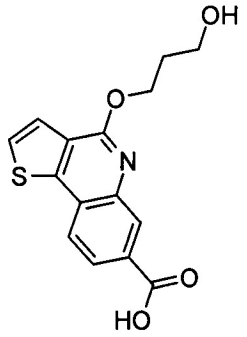
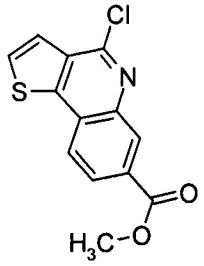
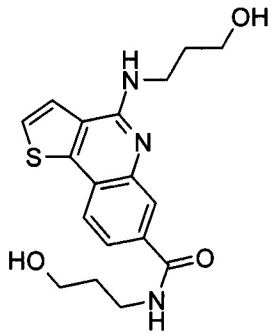
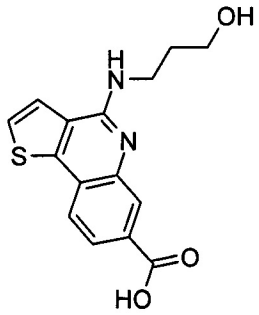
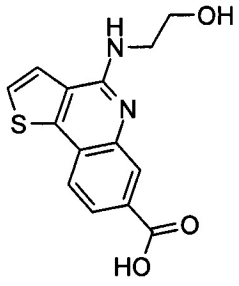
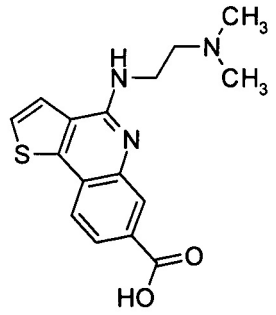
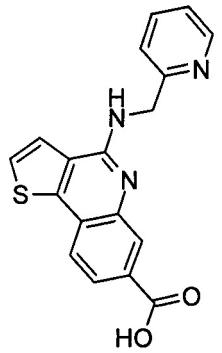
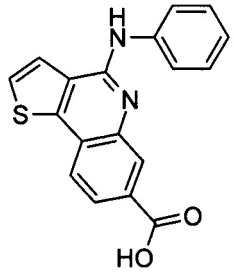
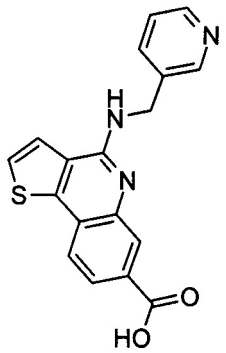
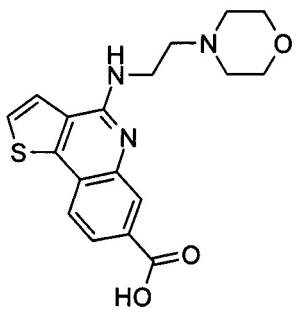
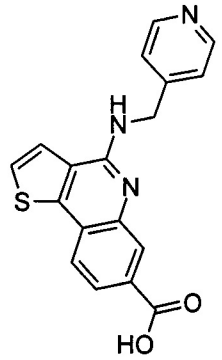
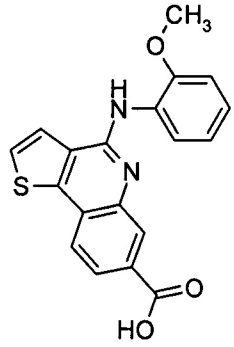
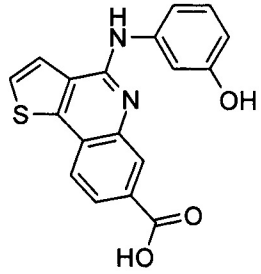
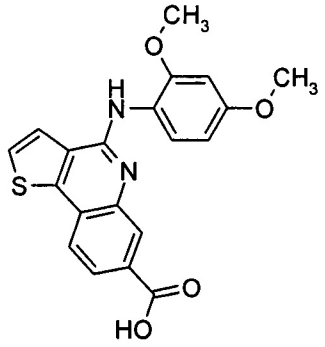
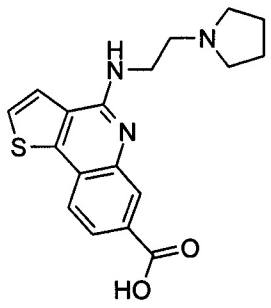
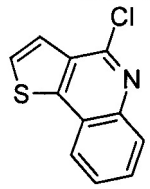
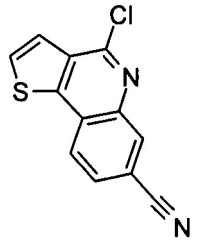
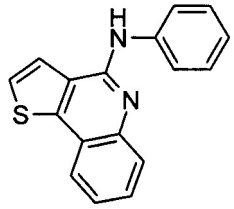
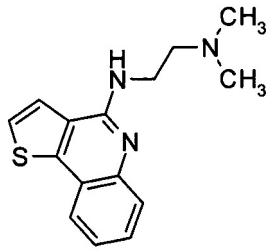
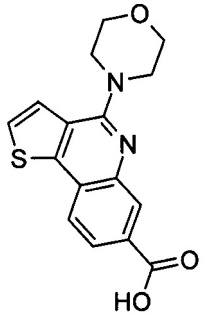
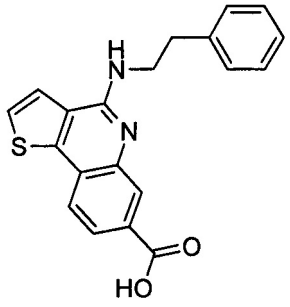
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
		
		
		
		

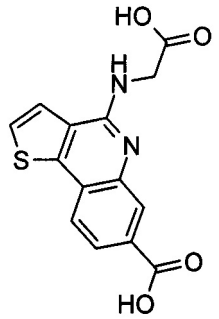
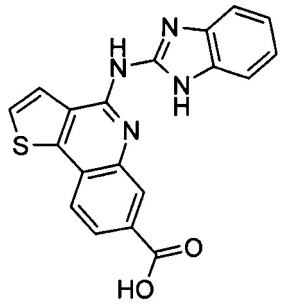
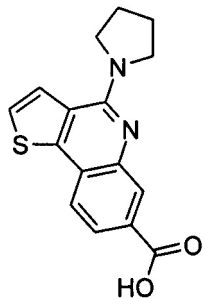
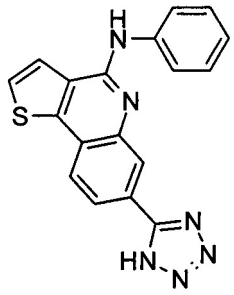
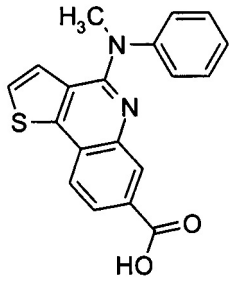
Таблица 14

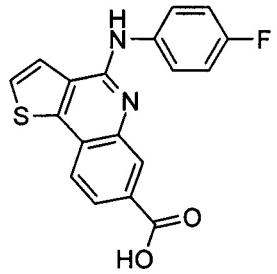
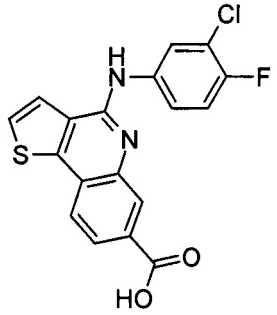
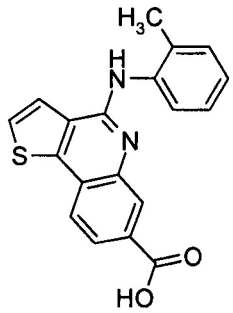
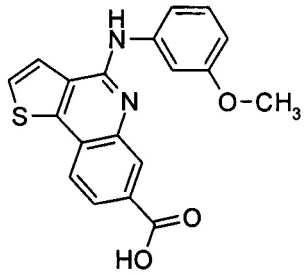
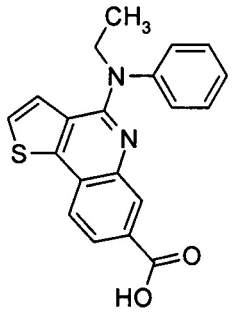
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.995	1.2
		
		
	0.748	0.67
	1.258	1.1

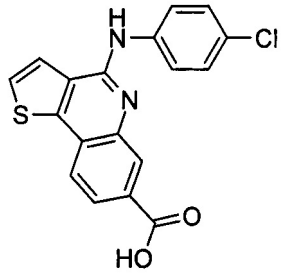
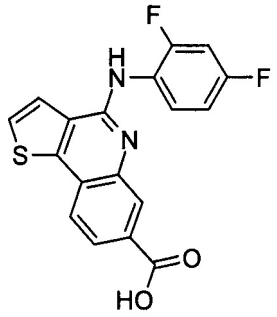
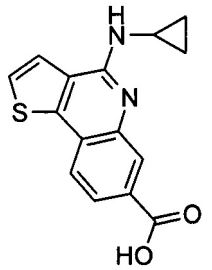
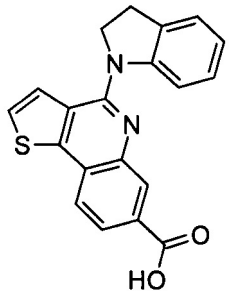
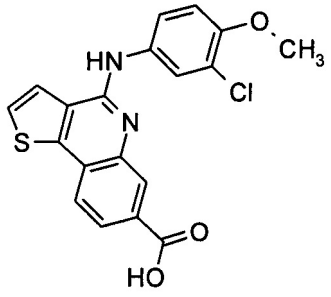
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.102	0.277
	0.622	0.872
	0.092	0.31
	0.367	0.9
	0.922	1.22

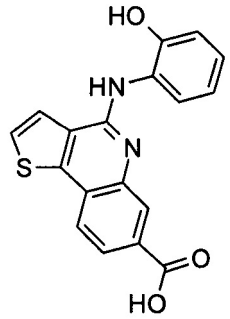
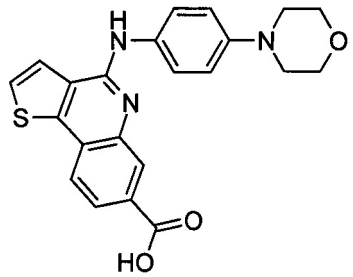
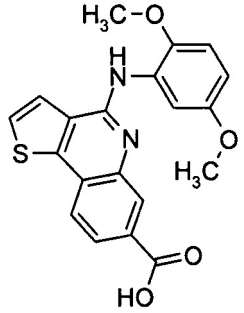
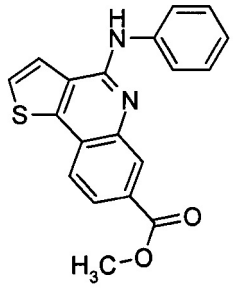
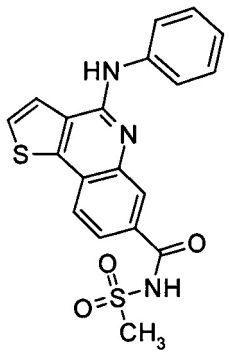
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.168	0.518
	0.171	0.55
	0.507	0.369
	0.771	2
	0.231	0.28

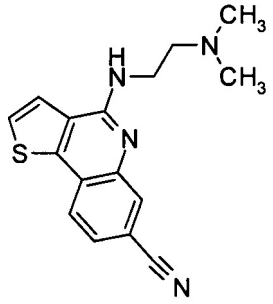
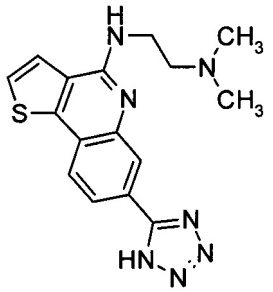
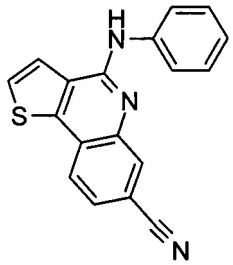
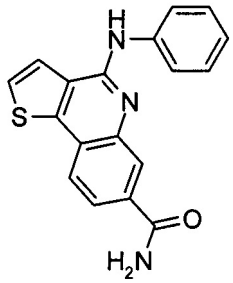
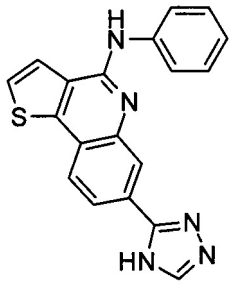
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
		
		
		
		
	0.516	1.006

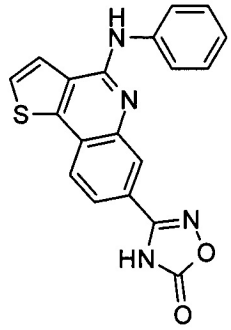
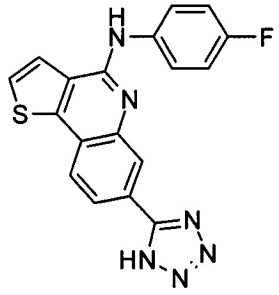
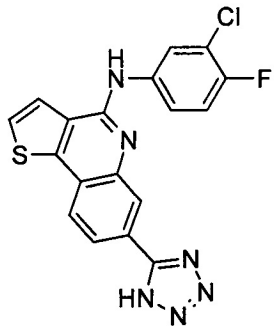
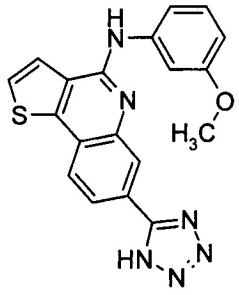
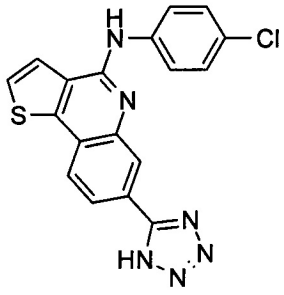
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
		
		
	0.096	0.189
		1.5

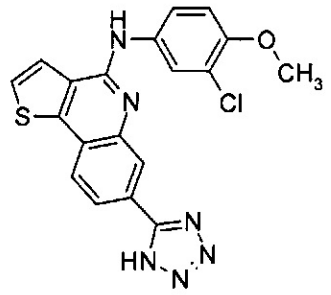
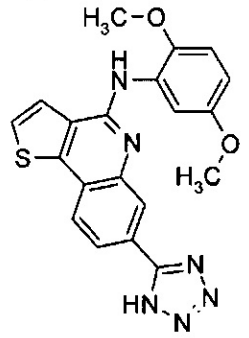
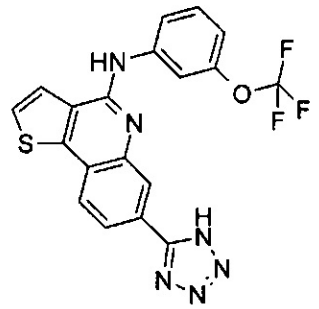
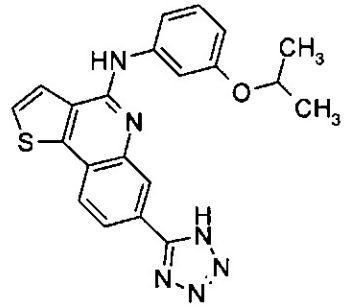
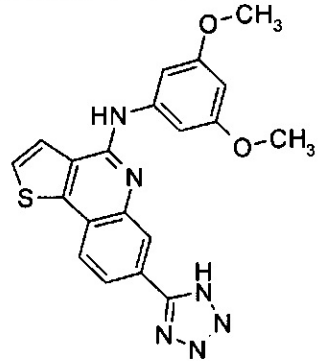
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.219	0.31
		0.15
		1.1
		0.12
		

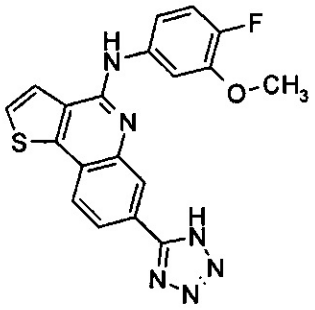
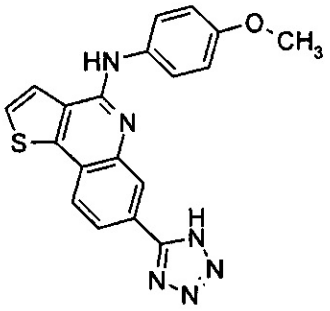
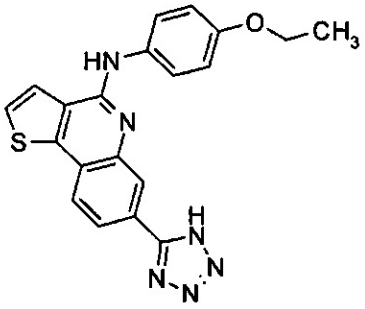
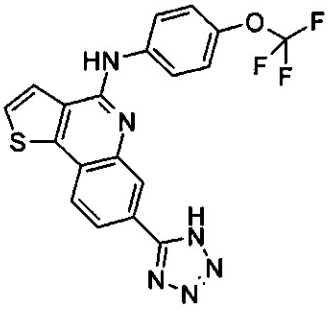
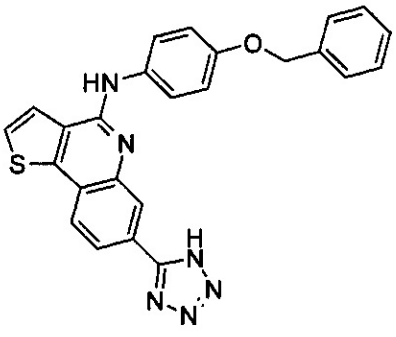
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		0.21
		0.67
		0.97
	0.32	0.58
	0.131	0.43

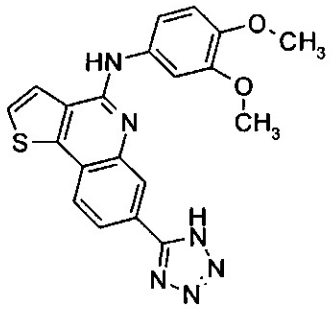
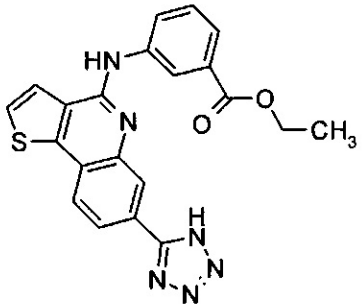
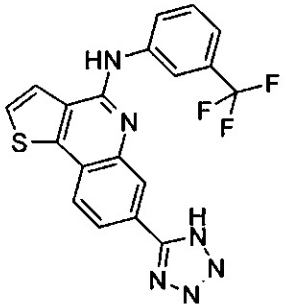
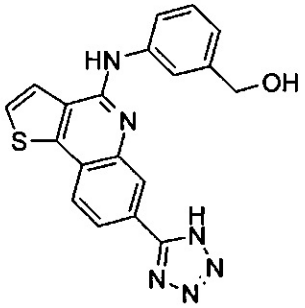
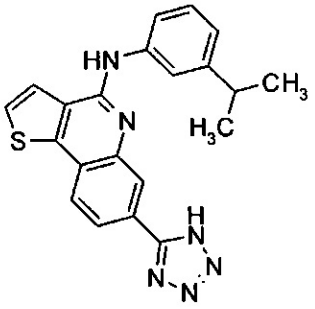
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.257	0.82
	0.666	1.17
	0.238	0.431
		
		

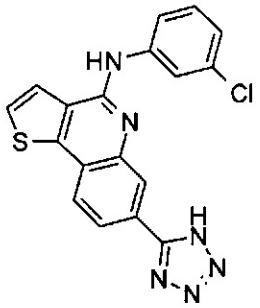
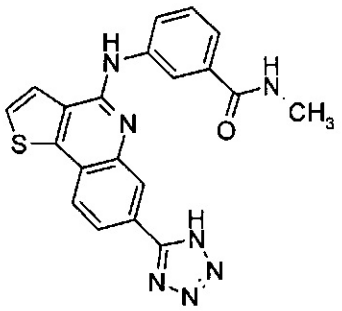
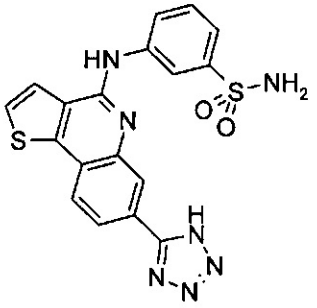
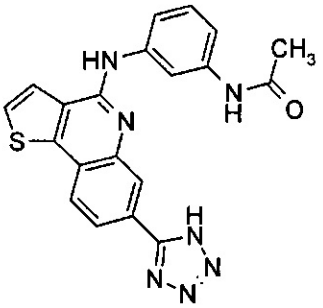
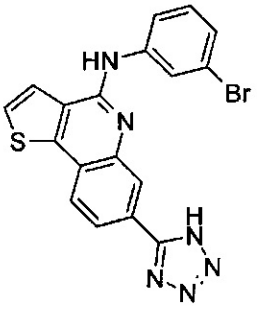
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
	0.252	0.31
		
		
		

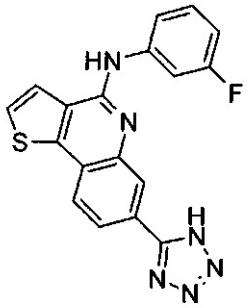
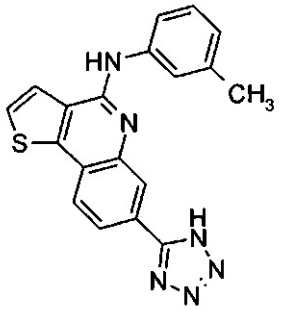
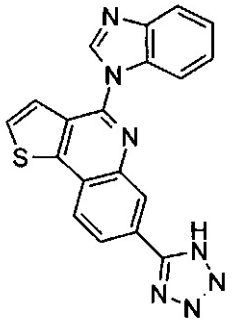
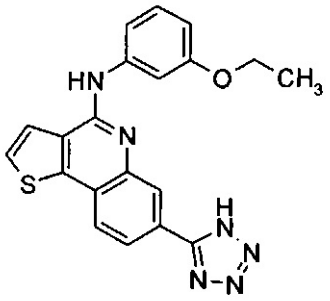
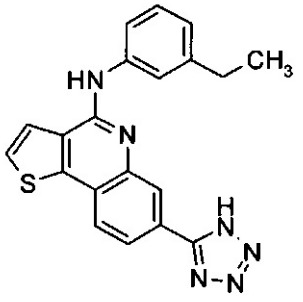
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
	0.371	0.372
	0.194	0.382
	0.172	0.3
	0.233	0.407

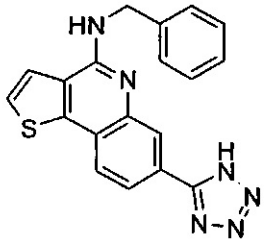
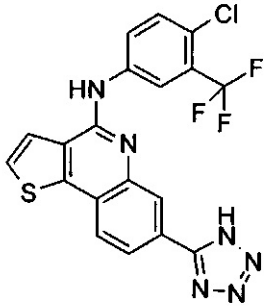
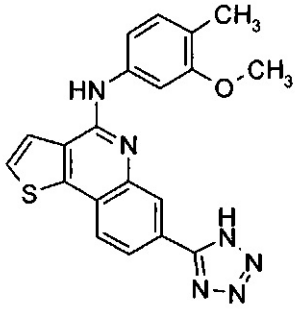
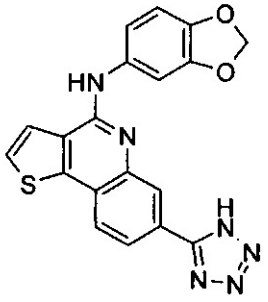
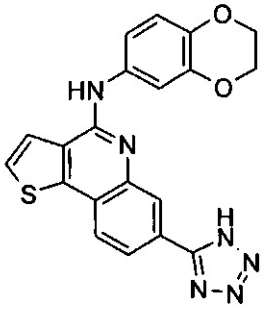
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.256	0.462
	0.358	10
	0.611	0.392
	0.42	0.27
	0.348	0.35

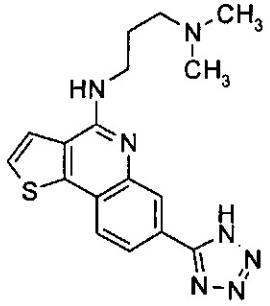
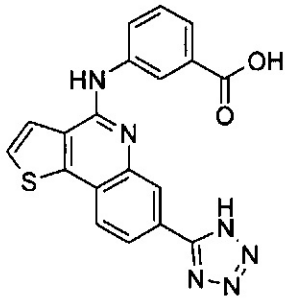
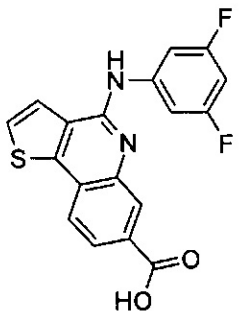
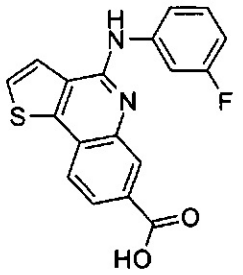
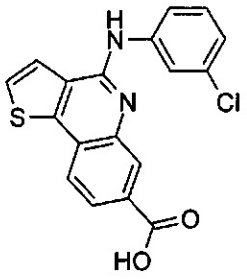
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.812	0.89
		
		
		
		

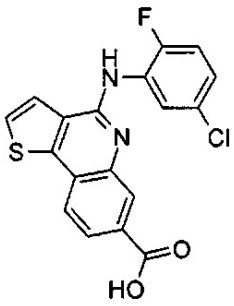
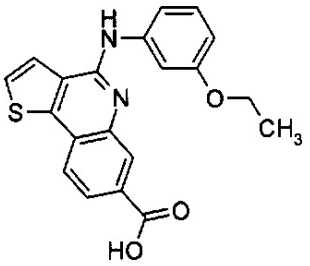
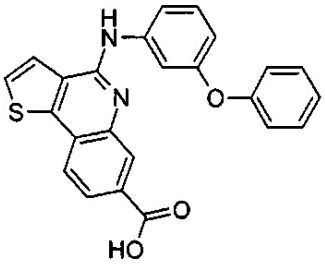
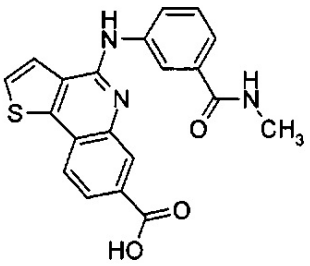
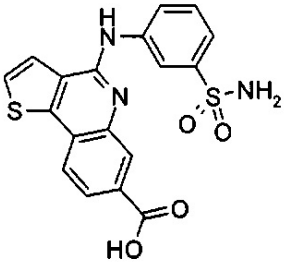
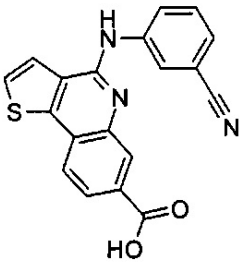
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
		
	0.458	0.406
	0.154	0.216
		

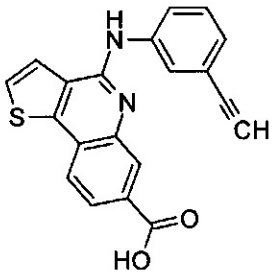
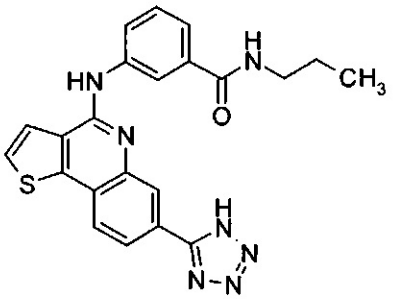
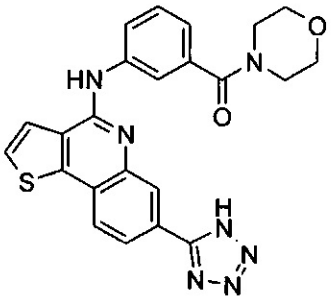
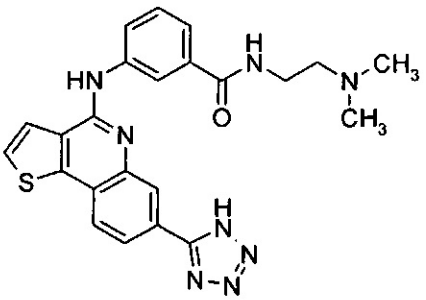
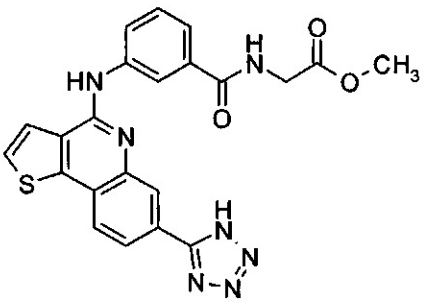
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.129	0.181
	0.171	0.283
	0.198	0.268
	0.485	0.524
	0.122	0.14

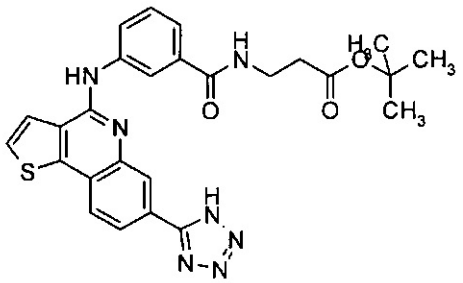
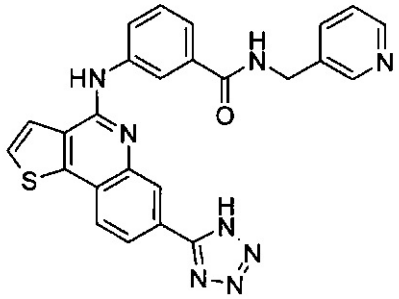
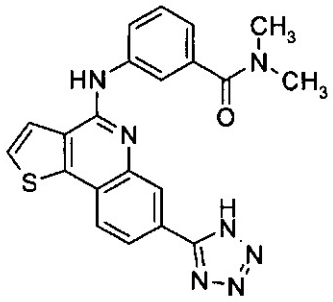
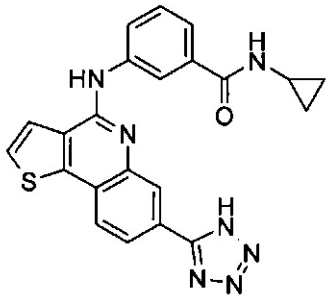
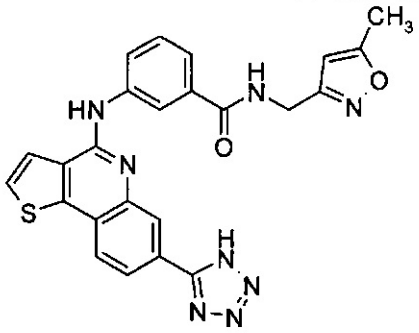
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.075	0.096
	0.235	0.375
		
	0.346	0.423
	0.358	0.509

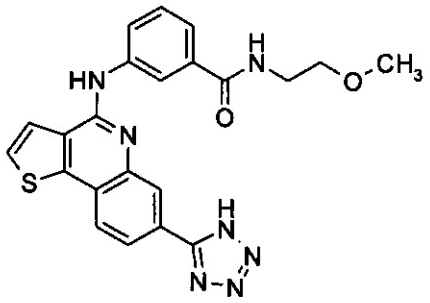
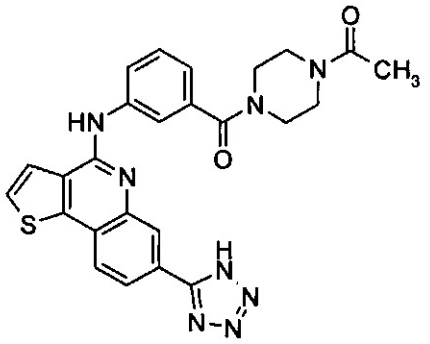
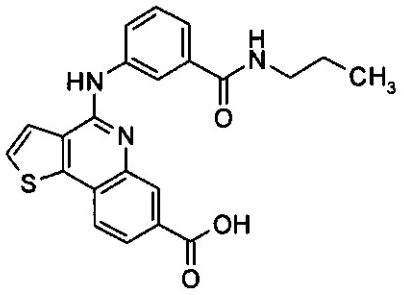
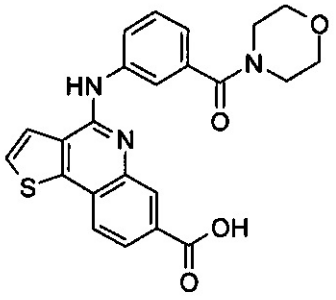
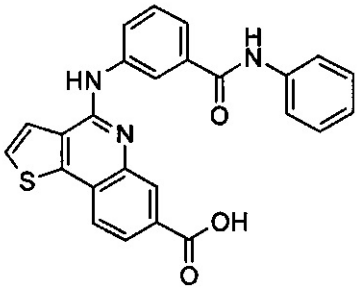
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
		
		
		
	0.29	0.63

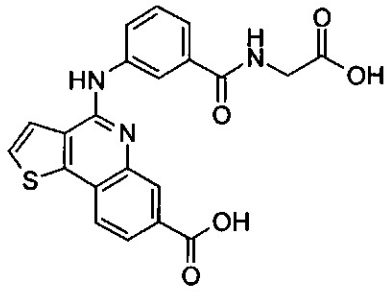
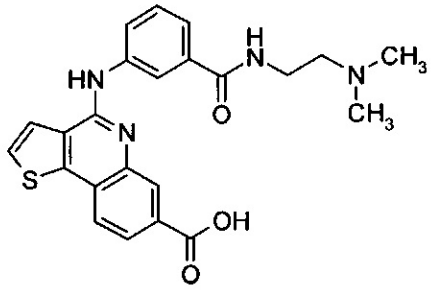
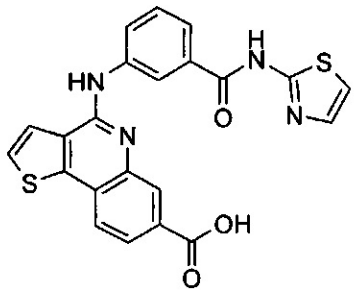
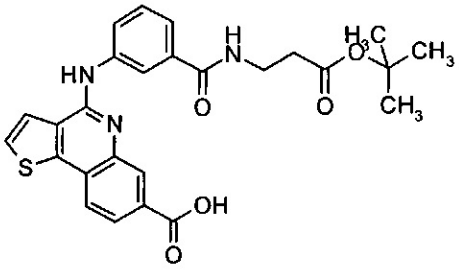
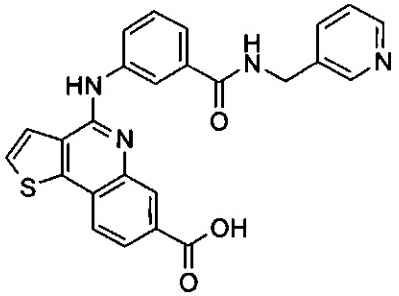
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
	0.135	
	0.07	
	0.068	
	0.032	

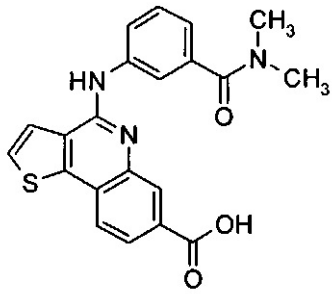
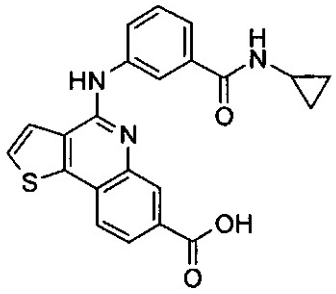
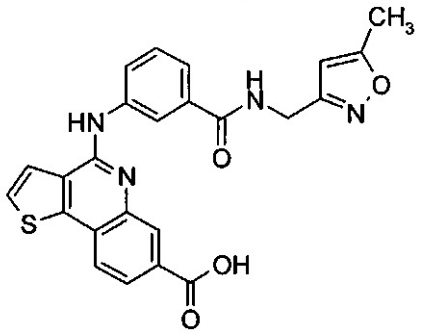
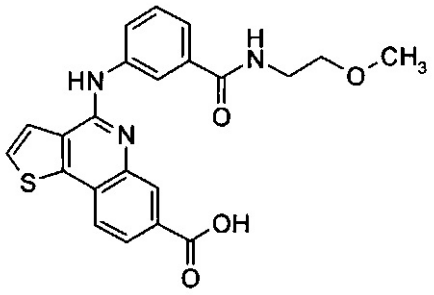
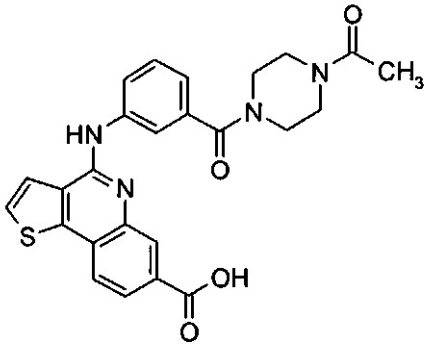
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.07	
	0.126	
	0.395	
	0.129	
	0.103	
	0.081	

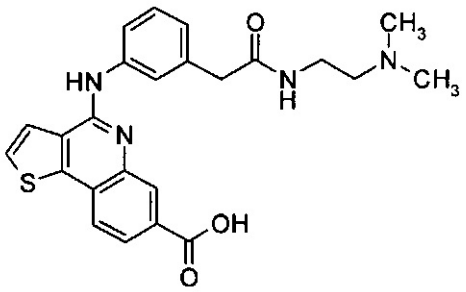
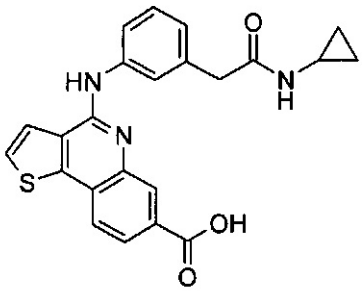
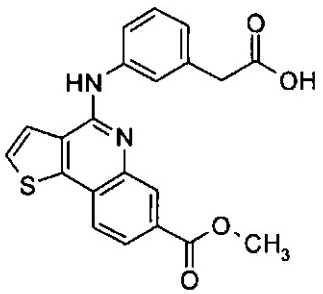
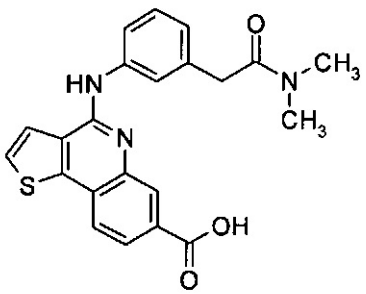
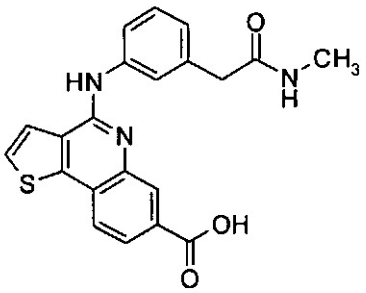
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.028	
	0.38	
	0.502	
	0.549	
	0.24	

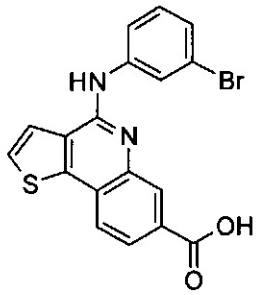
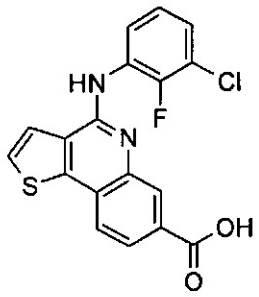
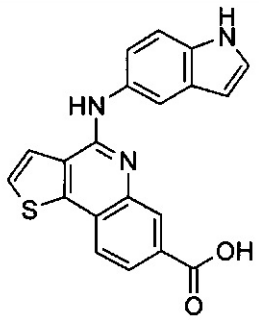
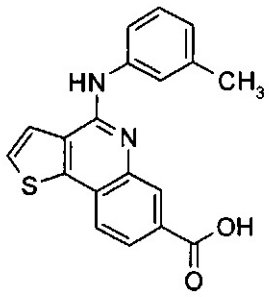
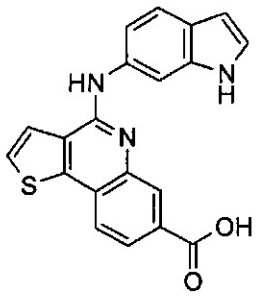
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
	0.363	
	0.318	
	0.237	
	0.288	

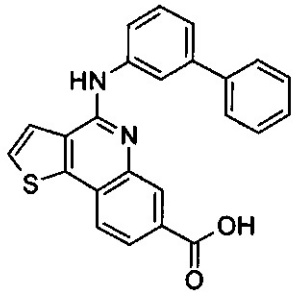
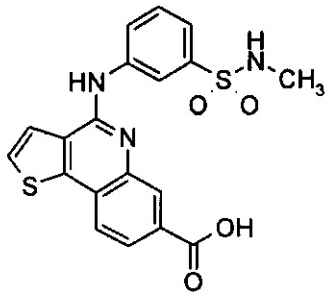
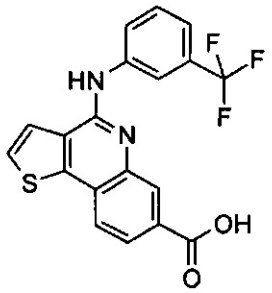
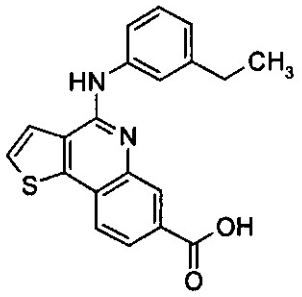
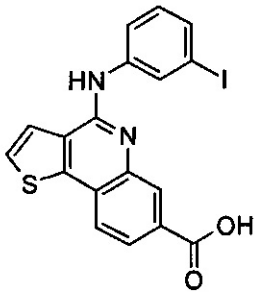
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.251	
	0.303	
	0.224	
	0.307	
		

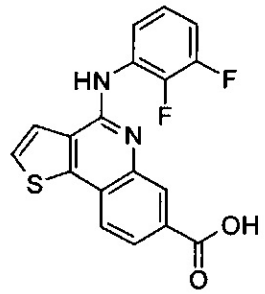
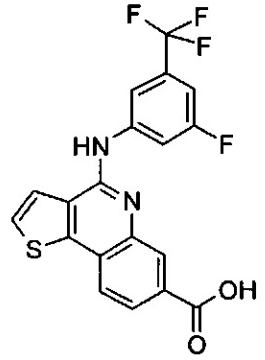
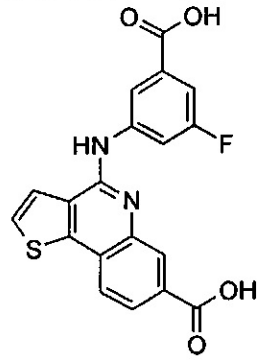
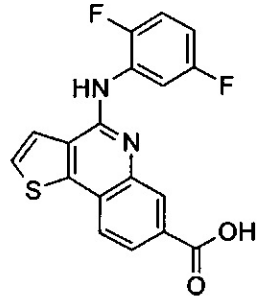
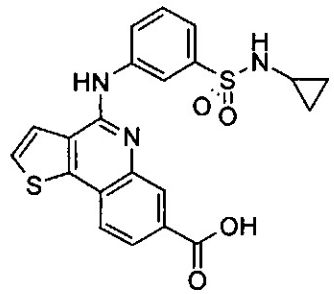
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.192	
	0.366	
		
		
		

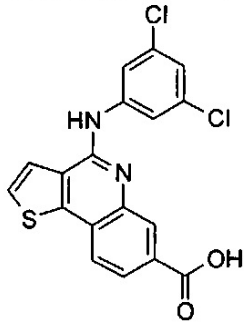
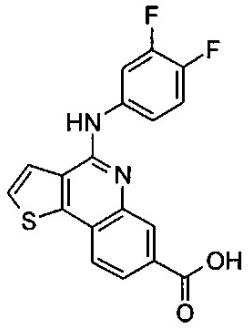
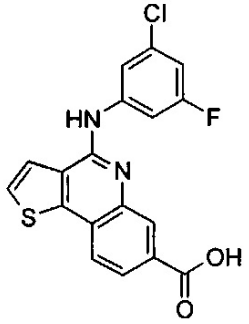
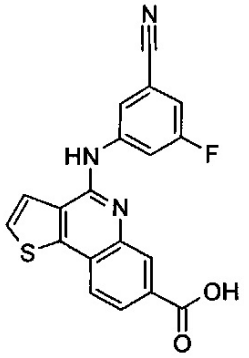
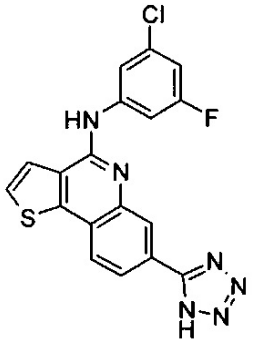
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
	0.221	
		
		
		

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
		
		
		
	0.137	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.187	
	0.335	
	0.156	
	0.09	
	0.121	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
	0.281	
I 	0.061	
	0.242	
	0.091	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.256	
	0.156	
	0.127	
	0.138	
	0.116	

Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.035	
	0.127	
	0.076	
	0.131	
	0.289	

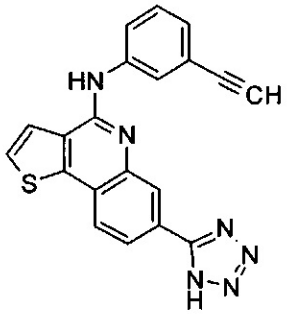
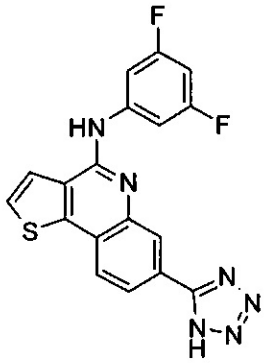
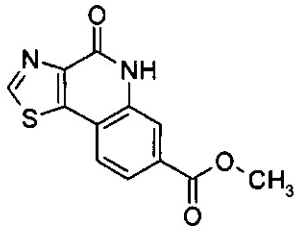
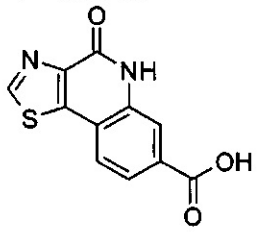
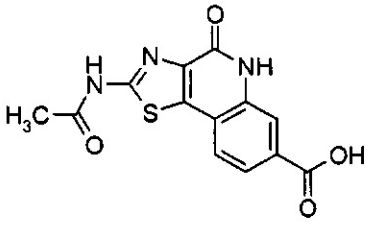
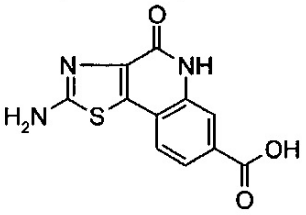
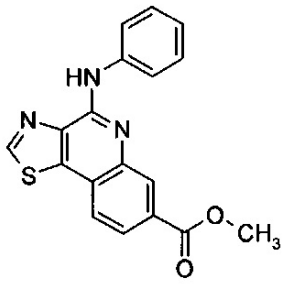
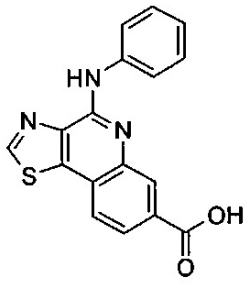
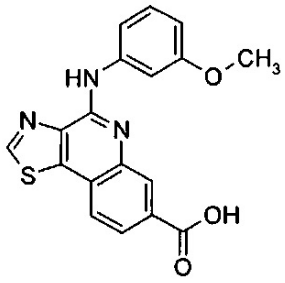
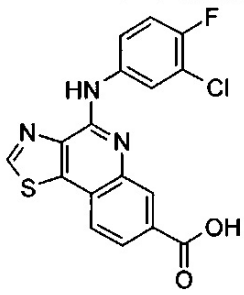
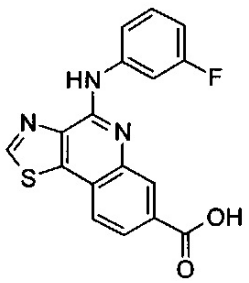
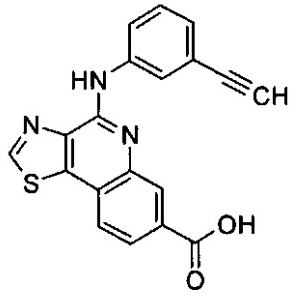
Структура	CK2: IC50 (мкМ) (15 мкМ МАТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.141	
	0.204	

Таблица 15

Структура	CK2:IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		
		4.7
		

Структура	CK2:IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
		3.4
		
	0.169	0.219
	0.037	
	0.12	
	0.146	

Структура	CK2:IC50 (мкМ) (15 мкМ АТФ)	CK2: IC50 (мкМ) (20 мкМ АТФ)
	0.044	

Пример 5

Активность модуляции клеточной пролиферации

Далее в данном описании описан характерный протокол анализа клеточной пролиферации с использованием красителя Alamar Blue (хранение при 4°C, использование 20 мкл на лунку).

Компоновка 96-луночного планшета и обработка соединениями

a. Гидролиз и трипсинизация клеток.

b. Подсчет клеток с использованием гемоцитометра.

c. Засевают 4000-5000 клеток на лунку в 100 мкл среды и высевают в 96-луночный планшет согласно приведенному далее плану. Добавляют среду для выращивания клеток только в лунки B10-B12. Лунки B1-B9 содержат клетки, но соединение в них не добавляют.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Пустые											
B	Соединение не добавляют									Среда		
C	10 нМ			100 нМ			1 мкМ			10 мкМ		Контроль
D	10 нМ			100 нМ			1 мкМ			10 мкМ		Соед. 1
E	10 нМ			100 нМ			1 мкМ			10 мкМ		Соед. 2
F	10 нМ			100 нМ			1 мкМ			10 мкМ		Соед. 3
G	10 нМ			100 нМ			1 мкМ			10 мкМ		Соед. 4
H	Пустые											

d. Добавляют 100 мкл 2X разведения лекарственного средства в каждую лунку в концентрации, указанной выше на плане. В это же время добавляют 100 мкл среды в контрольные лунки (лунки B10-B12). Общий объем 200 мкл/лунка.

e. Инкубируют четверо (4) суток при 37°C, 5% CO2, во влажной камере.

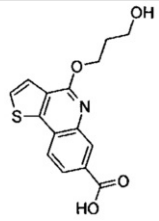
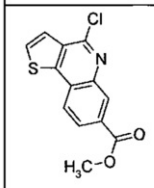
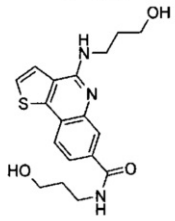
f. Добавляют 20 мкл реагента Alamar Blue в каждую лунку.

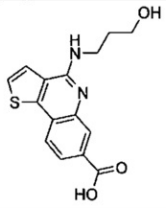
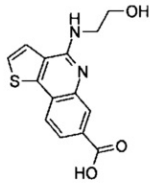
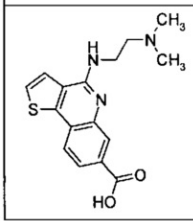
g. Инкубируют четыре (4) часа при 37°C, 5% CO2, во влажной камере.

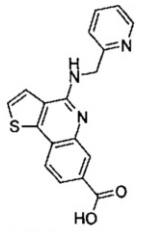
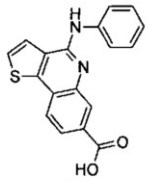
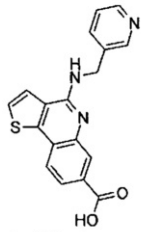
h. Регистрируют флуоресценцию при длине волны возбуждения 544 нм и длине волны испускания 590 нм с использованием аппарата для прочтения микропланшетов.

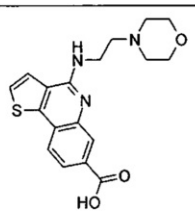
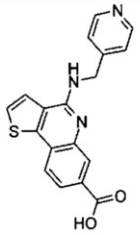
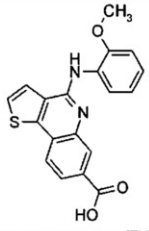
В анализах клетки культивируют с испытываемым соединением в течение примерно четырех суток, затем к клеткам добавляют краситель, и через приблизительно четыре часа детектируют флуоресценцию невосстановленного красителя. В анализах можно использовать различные типы клеток (например, клетки колоректальной карциномы человека HCT-116, клетки рака предстательной железы человека PC-3 и клетки карциномы поджелудочной железы человека MiaPaca). Далее в данном описании приводятся сведения об антипролиферативном действии характерных соединений.

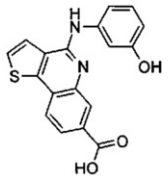
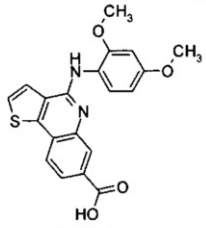
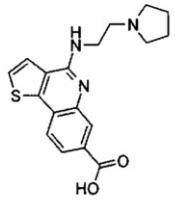
Таблица 16

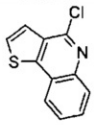
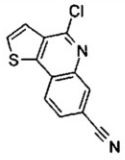
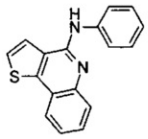
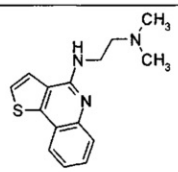
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

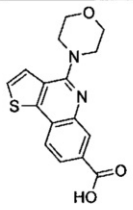
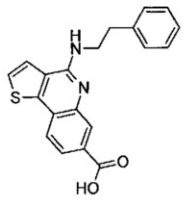
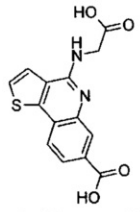
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10	> 50	26.02	8.90	> 50					

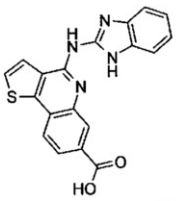
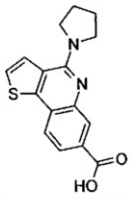
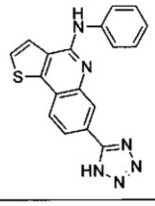
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10	6.38	6.12	4.39	9.09	> 10	> 10			
	>10									

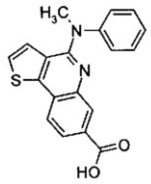
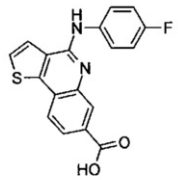
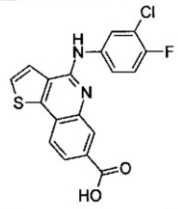
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

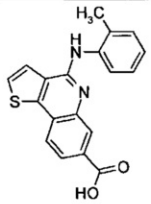
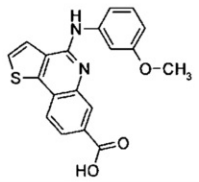
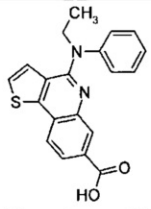
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

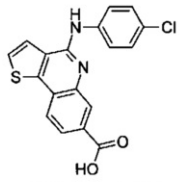
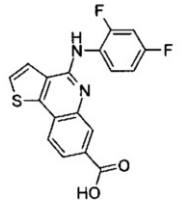
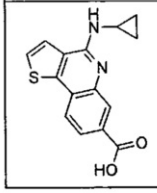
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									
	2									

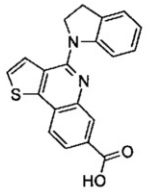
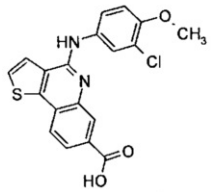
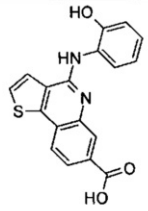
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

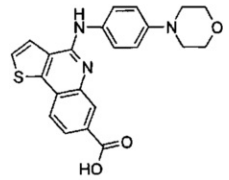
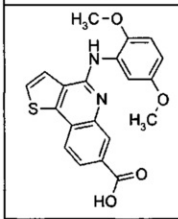
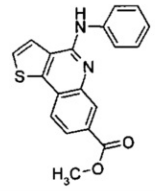
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10	21.75	16.33	11.68	19.98					

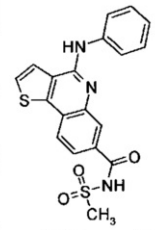
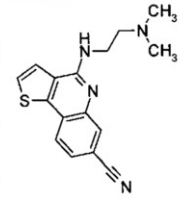
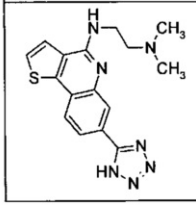
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10						> 10			

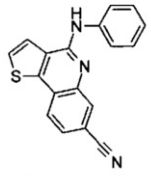
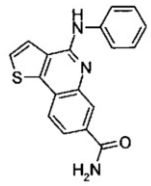
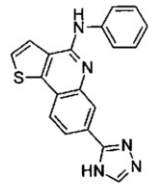
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10						> 10			
	>10									

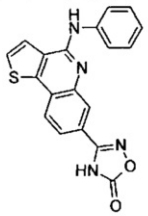
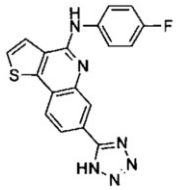
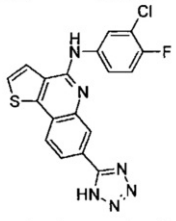
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

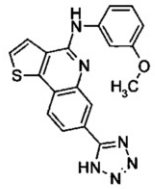
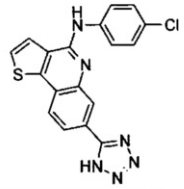
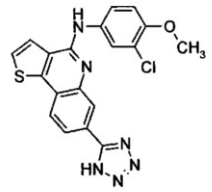
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

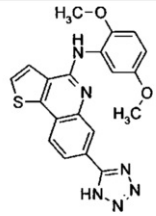
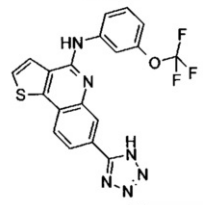
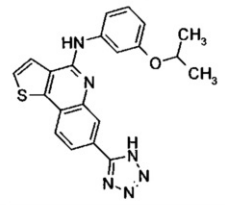
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

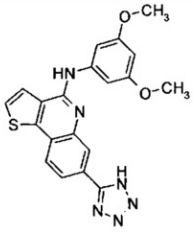
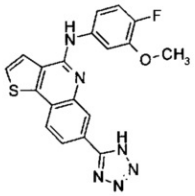
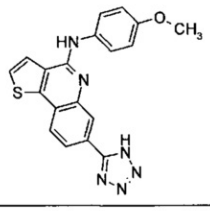
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	0									
	>10									

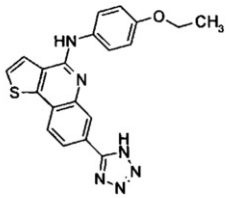
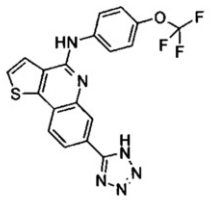
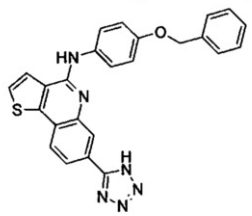
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	9									
	5	5.50	6.26	17.81	7.26	7.60		14.39	1.97	

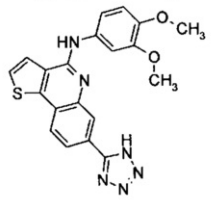
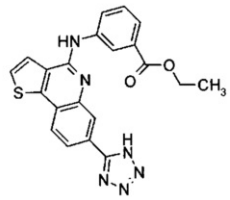
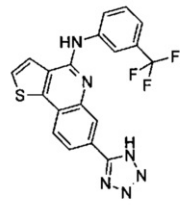
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

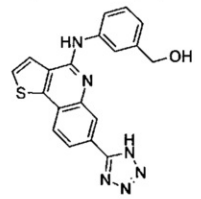
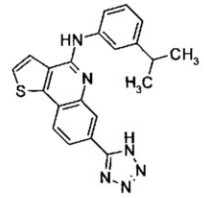
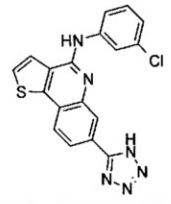
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
	>10									
	>10									

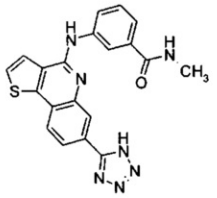
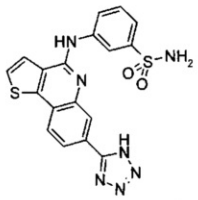
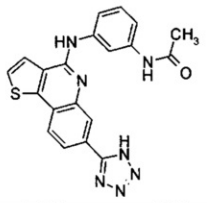
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
	>10									
						15.00				
						> 10				

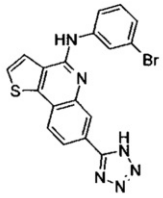
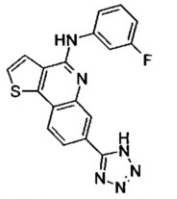
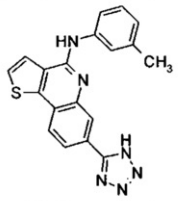
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						15.00				
						> 10				
						> 10				

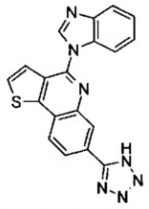
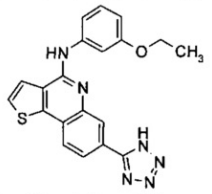
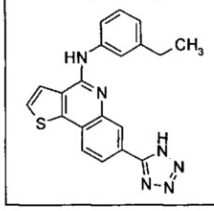
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						15.00				

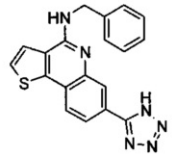
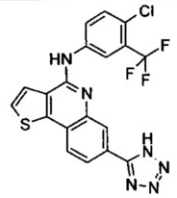
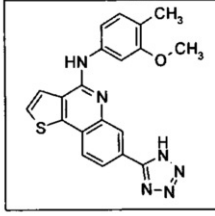
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						> 10				

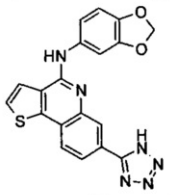
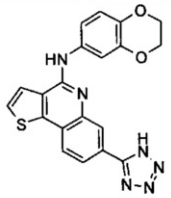
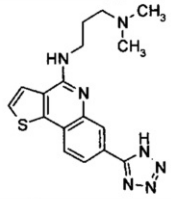
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						15.00				
						> 10				
		5.23	8.89	15.19	11.95	15.00	> 10			

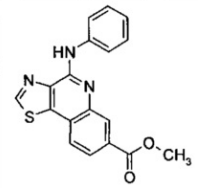
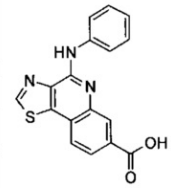
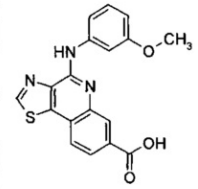
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
		3.01	4.22	4.01	2.79	> 10	> 10			
						> 10	> 10			
						15.00				

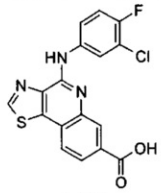
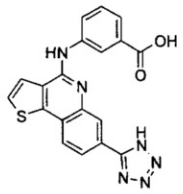
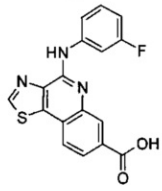
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
		3.37	5.11	3.05	2.89	15.00	9.55			
						15.00				

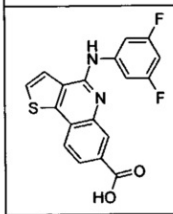
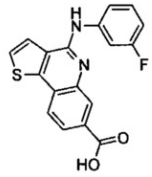
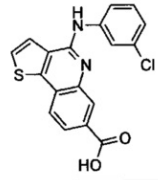
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						15.00				
						> 10				
						> 10				

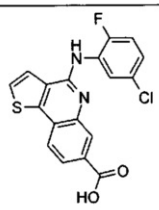
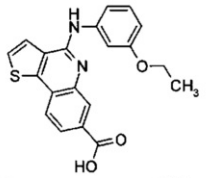
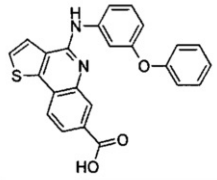
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						> 10				

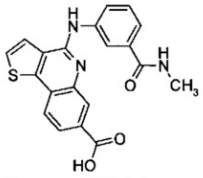
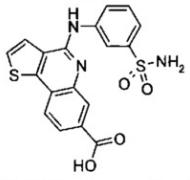
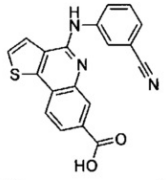
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						15.00				

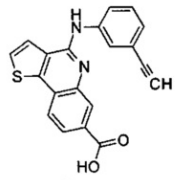
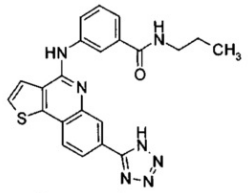
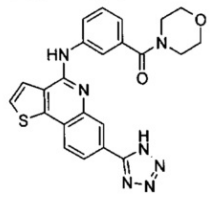
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
		> 50	7.43	38.80	> 50	> 10	> 10	> 50		> 50
		> 50		18.53	> 50	> 10	> 10	> 50		> 50

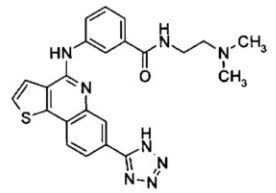
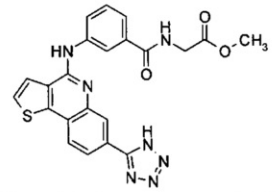
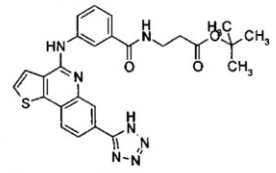
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
		28.15	15.24	41.77	> 50	15.00	> 10	> 50		> 50
						15.00	> 10			
		> 50	40.24	21.63	> 50	15.00	> 10	> 50		> 50

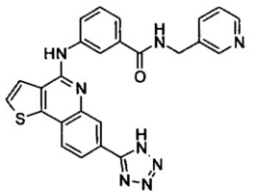
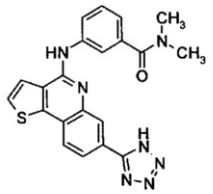
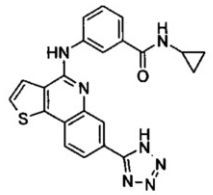
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
		7.31	5.86	8.14	6.11	> 10	6.36	7.45		2.00
		8.67	5.93	8.78	2.66	> 10	7.28	6.23		1.89
		9.70	12.36	14.35	16.66	15.00	9.82	11.68		5.36

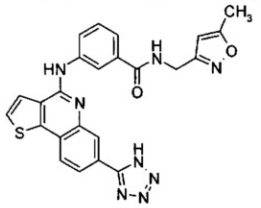
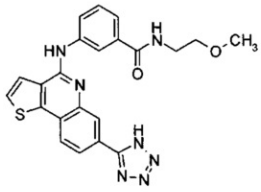
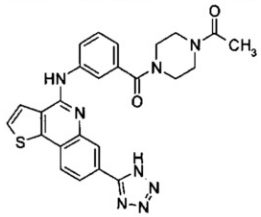
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
		17.59	17.64	17.51	> 50	> 10	> 10	31.06		> 50
						> 10	> 10			
						> 10				

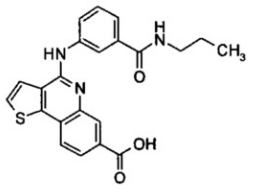
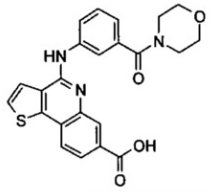
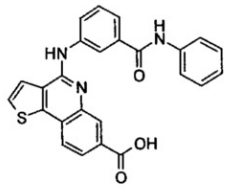
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
		9.07	8.69	13.85	26.72	> 10	> 10	6.94		3.56
		10.96	10.16	9.90	44.93	> 10	> 10	7.60		4.60
		12.31	17.61	19.07	> 50	15.00	> 10	16.04		16.64

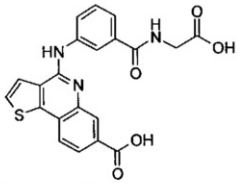
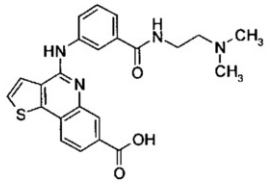
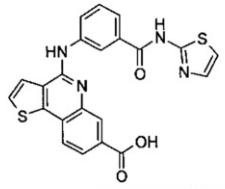
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юркат	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
		9.96	13.57	16.90	17.78	15.00	> 10	27.72		23.14
						15.00				
						> 10	> 10			

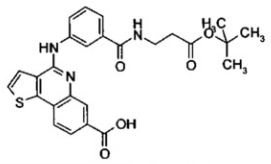
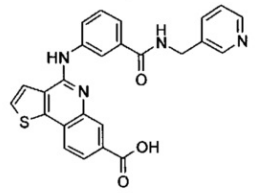
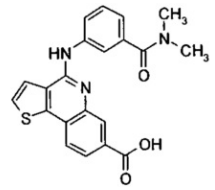
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юркат	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			

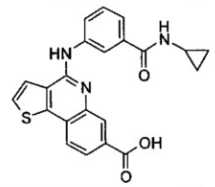
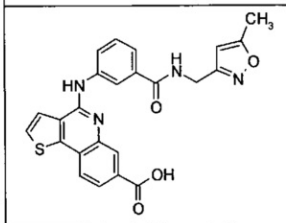
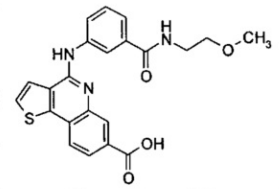
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			
		7.79	6.97	12.66	5.31	> 10	3.18	4.49		3.22

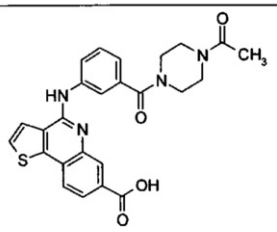
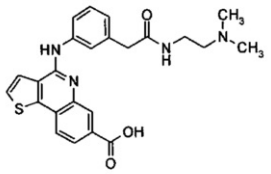
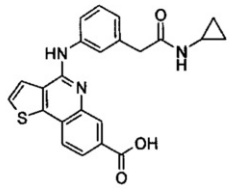
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			

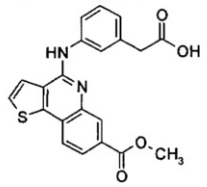
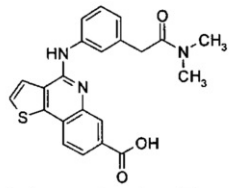
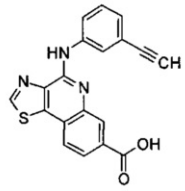
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						> 10				

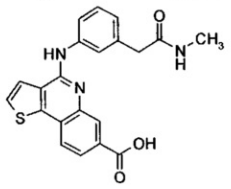
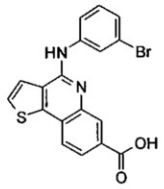
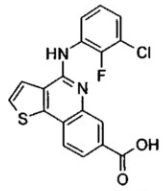
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						> 10				

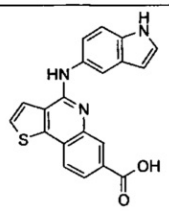
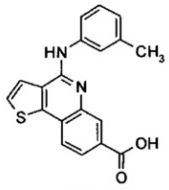
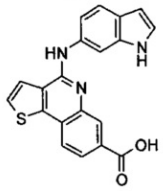
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						> 10				

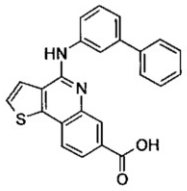
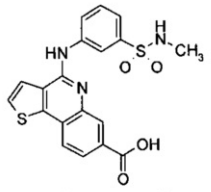
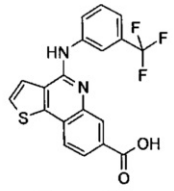
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						> 10				

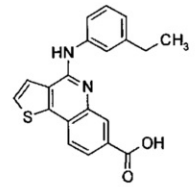
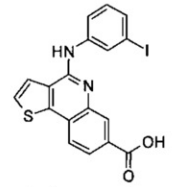
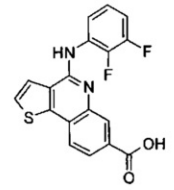
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						> 10				

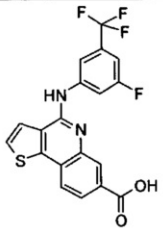
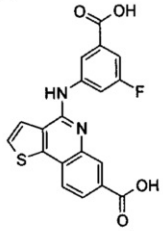
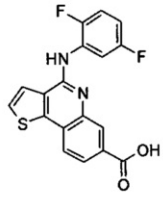
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10				
						> 10				
						> 10	> 10			

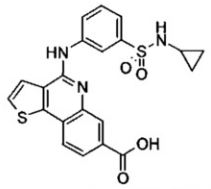
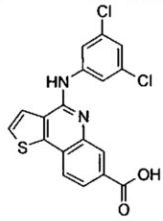
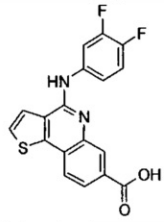
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			

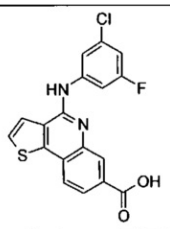
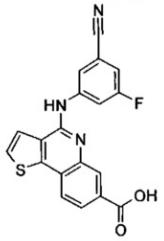
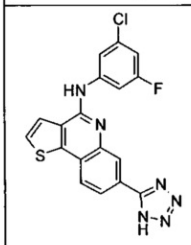
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			

Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			

Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	9.44			
						> 10	> 10			

Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			

Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
		7.67	4.31	0.97	32.25	8.76	14.62	13.17	2.10	13.02
						0.83	> 10			

Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			

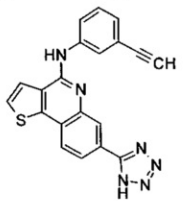
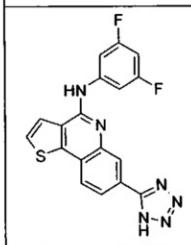
Структура	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) Hs578T	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) HT29
						> 10	> 10			
						> 10	> 10			

Таблица 17

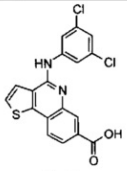
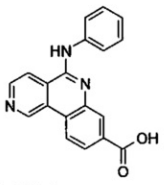
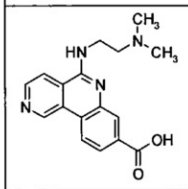
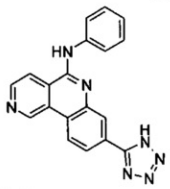
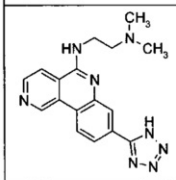
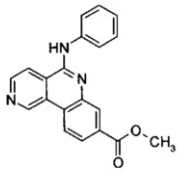
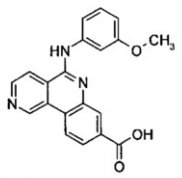
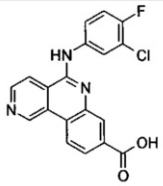
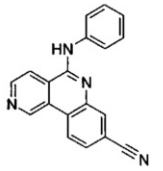
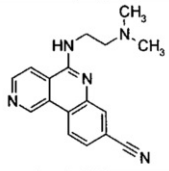
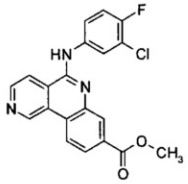
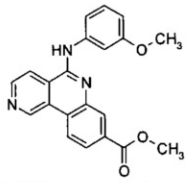
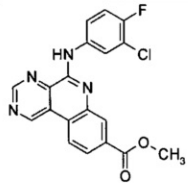
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ) MDAMB 231	IC50 (мкМ) K-562	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) SK-OV-3
	19.93	3.89	11.03	17.71	20.34	6.23	13.73	12.27	1.94	1.01	11.72

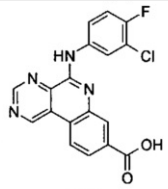
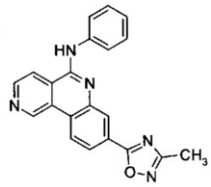
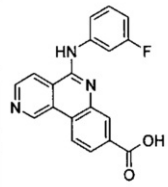
Таблица 18

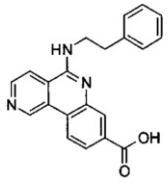
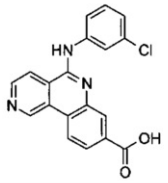
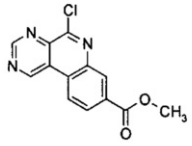
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юркata	IC50 (мкМ)Hs578T
	18.36	13.29	7.51	6.84	15.43	23.67	14.86
		> 10		3.80	17.89	23.79	12.90
		> 10					

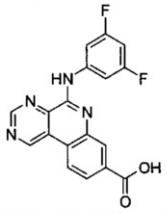
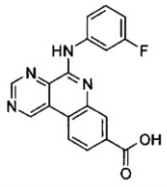
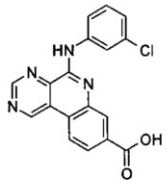
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юркata	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10					
		15.00		13.07	11.26	6.83	4.78
		> 10	> 10	10.73	17.39	6.52	12.90

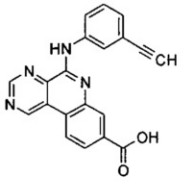
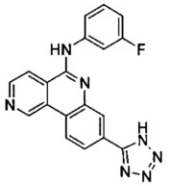
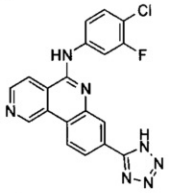
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юркata	IC50 (мкМ)Hs578T
	3.21	4.34	3.06	3.08	4.86	2.68	3.31
		6.90					
		1.60					

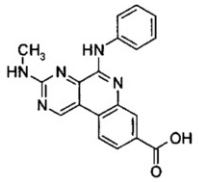
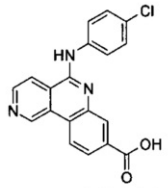
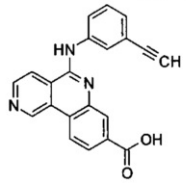
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юркata	IC50 (мкМ)Hs578T
		3.94		8.46	9.02	4.25	2.62
		15.00		7.16	11.30	3.40	1.82
		> 10		15.40	15.85	20.26	3.70

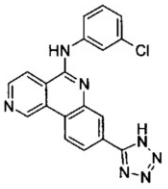
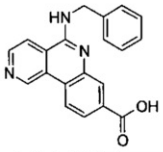
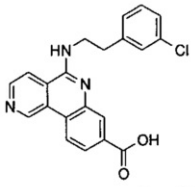
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	1.22	7.55	18.76	4.29	9.70
		> 10					
			6.86	8.32	9.23	3.19	5.89

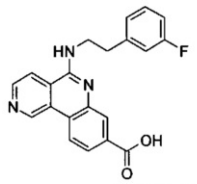
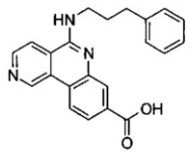
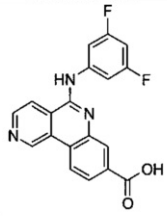
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	5.08	20.96	23.58	11.11	16.53
	3.95	4.02	2.74	3.08	1.51	2.37	0.67
		1.71	2.92				

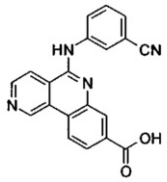
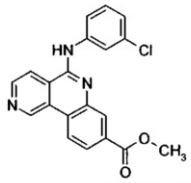
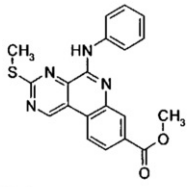
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
	2.63	4.06	0.85	6.62	7.50	2.59	5.90
	5.11	7.10	3.36	7.24	4.71	1.89	3.43
	5.45	7.19	2.09	3.01	9.14	0.88	11.16

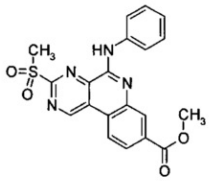
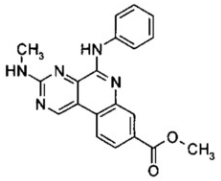
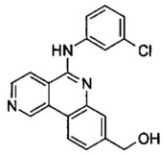
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
	4.12	5.86	0.67	1.55	3.13	1.80	2.86
		> 10	> 10	> 50	> 50	9.43	
		> 10	> 10	> 50	> 50	18.76	

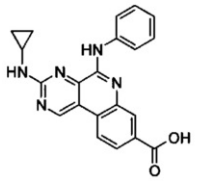
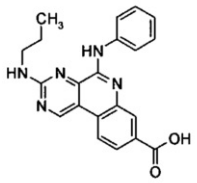
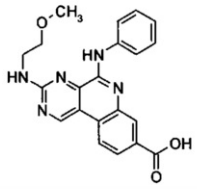
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
	1.92	2.99	1.09	2.42	3.14	0.73	1.84
	4.80	6.72	2.70	1.94	8.63	2.53	6.64
	7.36	10.80	3.85	3.65	16.82	2.78	4.03

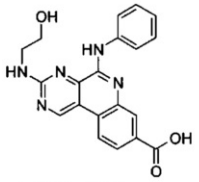
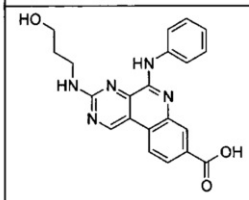
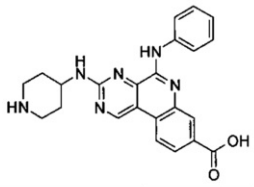
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	> 10	> 50	46.58	14.25	
		> 10	31.22			17.70	
		> 10	> 10		46.55	18.88	25.01

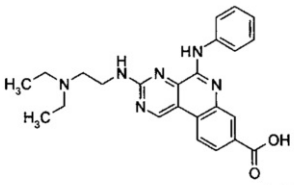
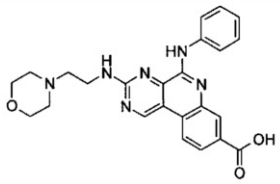
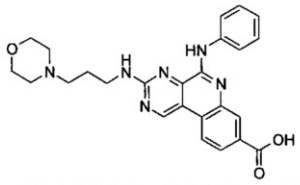
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	> 10		27.00	12.22	24.57
		> 10	> 10		5.25	13.23	29.95
	5.40	4.33	1.35	8.91	10.14	2.41	9.09

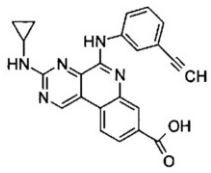
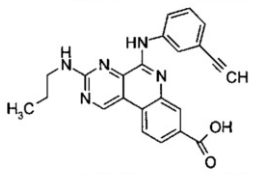
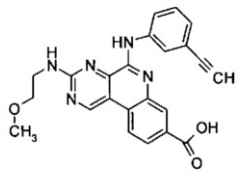
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	> 10		26.38	22.00	35.59
		> 10	> 10				
		9.56	> 10				

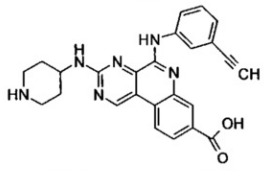
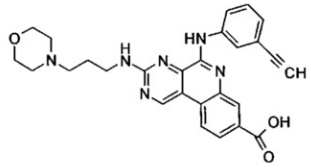
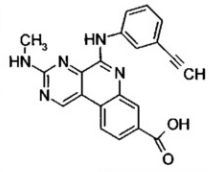
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		0.97	2.82				
		4.06	> 10				
		4.28	4.05				

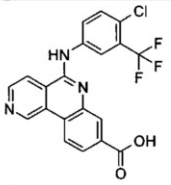
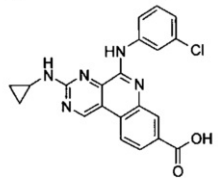
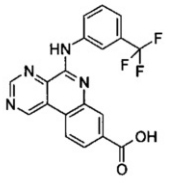
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		1.94	0.68			2.42	
		> 10	2.99			4.53	
		> 10	3.20			5.80	

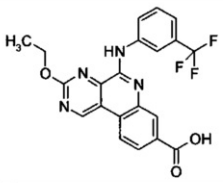
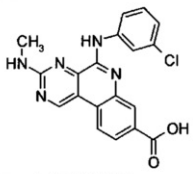
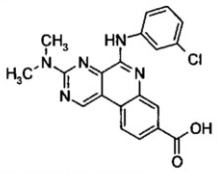
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	16.22			26.13	
		> 10	11.88			7.90	
		> 10	14.40			18.91	

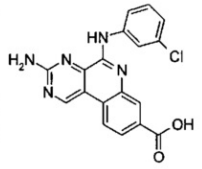
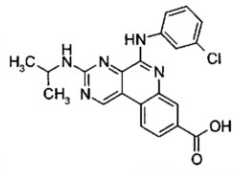
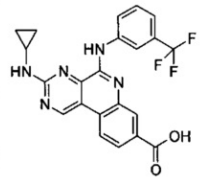
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	1.45			13.07	
		> 10	1.69			5.70	
		> 10	1.36			2.18	

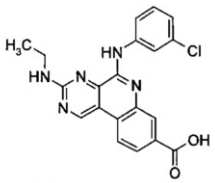
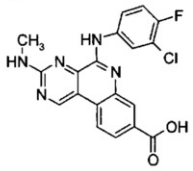
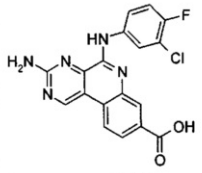
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		7.30	1.20			1.27	
		> 10	2.32			2.67	
		8.05	1.00			0.94	

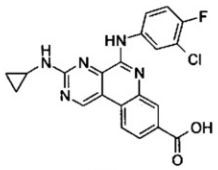
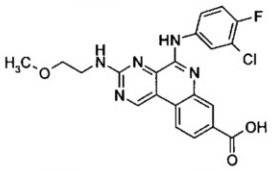
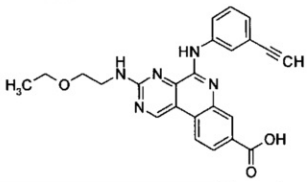
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	8.62			9.55	
		> 10	2.26			3.69	
		4.69	2.34			1.29	

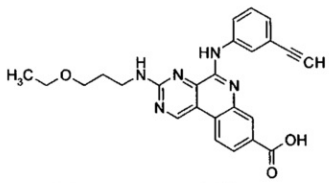
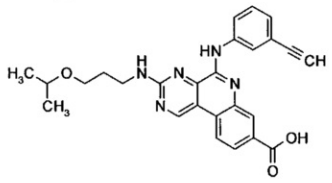
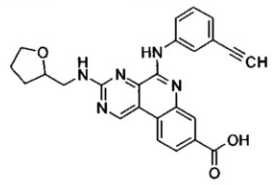
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		3.99	9.09			3.05	
		7.82	0.47			1.29	
		> 10	2.23			2.53	

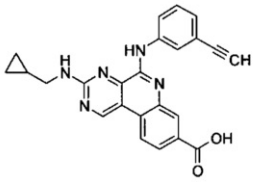
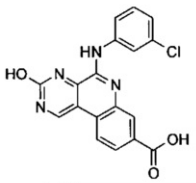
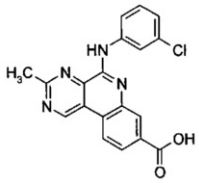
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	18.06			35.93	
		> 10	1.75			1.09	
		> 10	> 50			5.83	

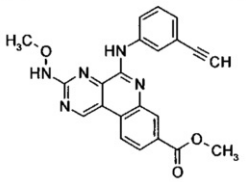
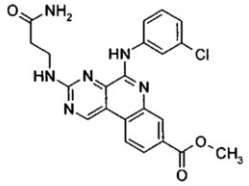
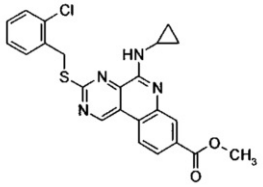
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	0.88			1.14	
		> 10	5.45			18.42	
		> 10	0.65			3.13	

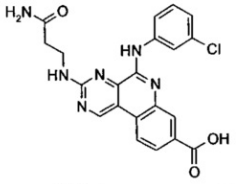
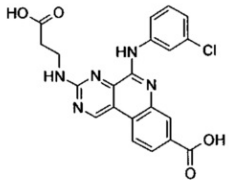
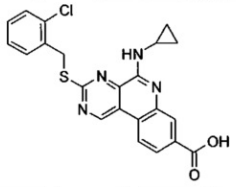
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	0.92			3.06	
		> 10	0.65			1.24	
		11.25	0.95			4.34	

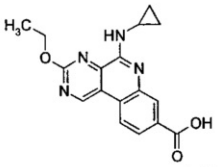
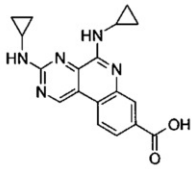
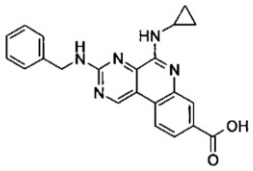
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	0.37			1.54	
		> 10	1.08			0.41	
		> 10	0.62			1.13	

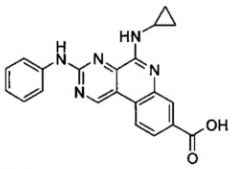
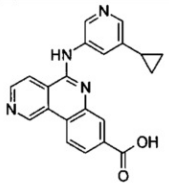
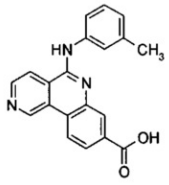
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	0.87			0.39	
		> 10	2.01			2.37	
		> 10	0.45			2.04	

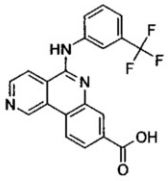
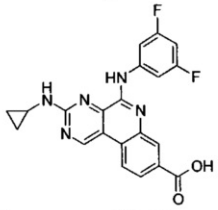
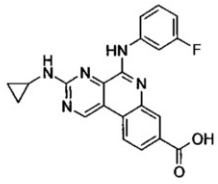
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	0.48			0.42	
		> 10	> 50			> 50	
		> 10	5.39			4.95	

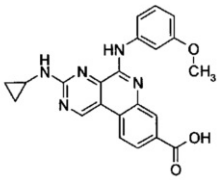
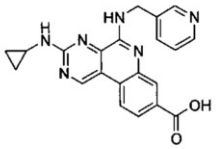
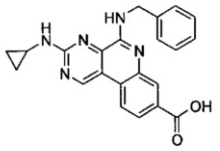
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	> 50			26.98	
		> 10	17.06			4.41	
		> 10	32.40			4.67	

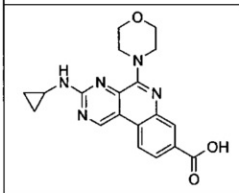
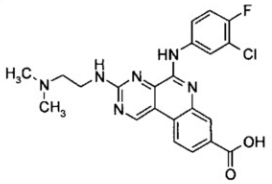
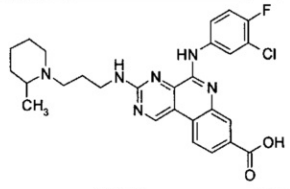
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юркata	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	> 50			37.71	
		> 10	> 50			> 50	
		> 10	> 50			29.33	

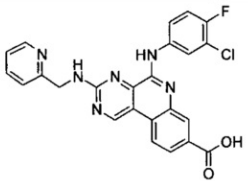
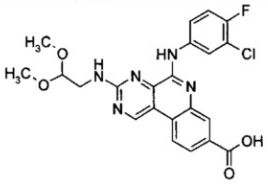
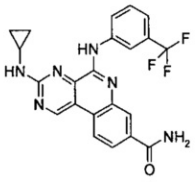
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юркata	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	> 50			18.50	
		> 10	2.83			3.45	
		> 10	14.66			8.82	

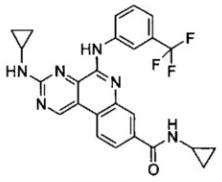
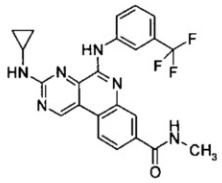
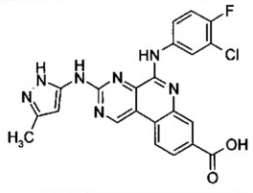
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	2.44			4.60	
		> 10				> 50	
		> 10	8.33			3.45	

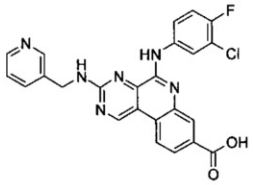
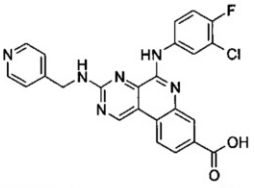
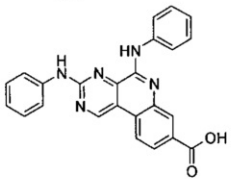
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		5.14	8.55			3.15	
		> 10	2.32			6.02	
		> 10	3.27			3.56	

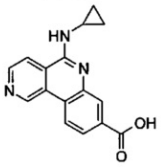
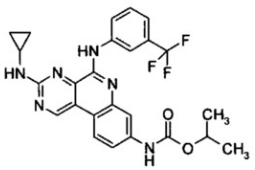
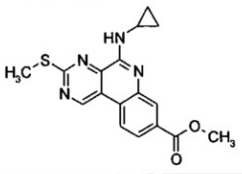
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	2.85			3.44	
		> 10	13.81			25.75	
		> 10	12.87			16.92	

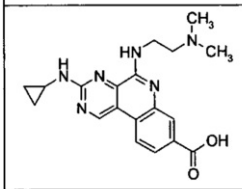
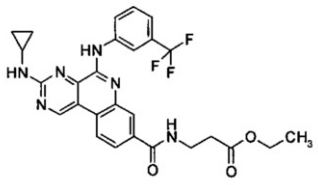
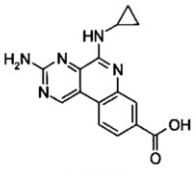
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	> 50			3.67	
		> 10	2.14			1.25	
		9.80	3.16			2.86	

Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	8.21			2.59	
		> 10	3.41			1.12	
		> 10	3.97			1.16	

Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10				3.92	
		> 10	11.91			3.65	
		> 10	18.24			1.34	

Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	1.97			1.50	
		> 10	4.50			5.11	
		> 10	5.12			8.98	

Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	26.48			37.46	
		> 10				1.16	
		> 10	> 50			> 50	

Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	> 50			33.95	
		> 10	0.33			3.75	
		> 10	> 50			26.68	

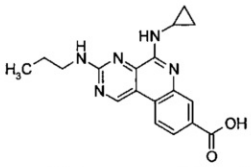
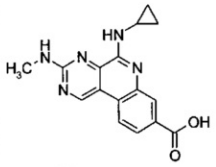
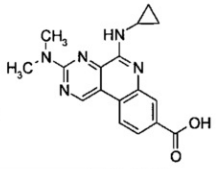
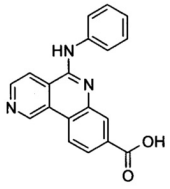
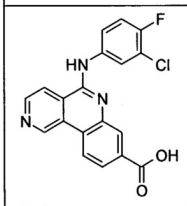
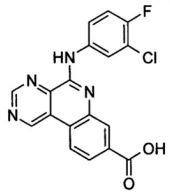
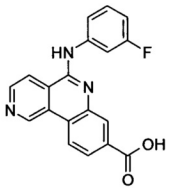
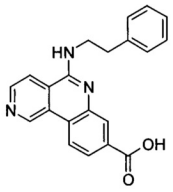
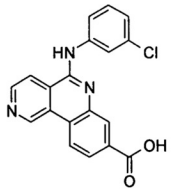
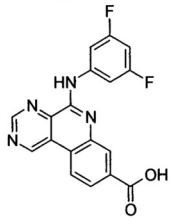
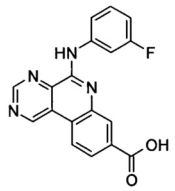
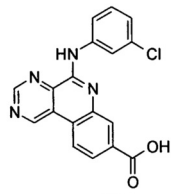
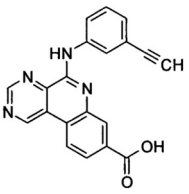
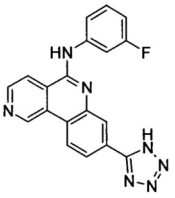
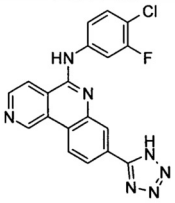
Структура	IC50 (мкМ) A375	IC50 (мкМ)HCT-116	IC50 (мкМ) MiaPaCa	IC50 (мкМ) H1299	IC50 (мкМ) PC3	IC50 (мкМ) клетки Юрката	IC50 (мкМ)Hs578T
		> 10	4.65			7.49	
		> 10					
		> 10					

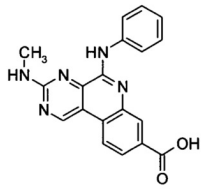
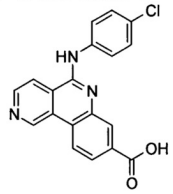
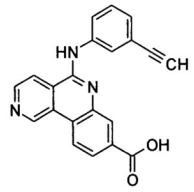
Таблица 19

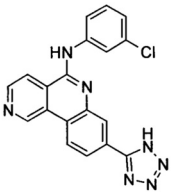
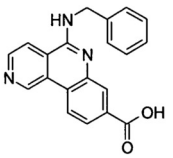
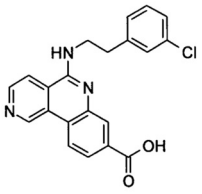
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
	4.16	10.79	8.18	2.66	13.70	4.86	4.01
	6.83	8.24	4.57	6.13	4.51	1.92	4.95
				1.11			

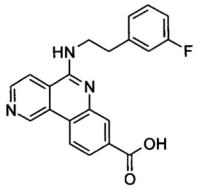
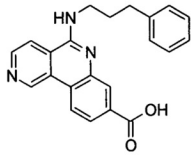
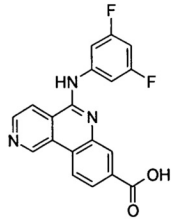
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
	16.65						
	47.04	14.71	8.60				
	6.59	17.68	4.89	6.66	3.32	2.64	2.99

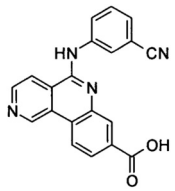
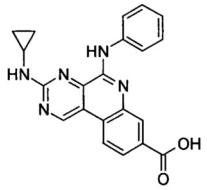
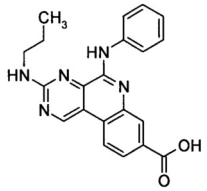
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
	24.58	2.02	1.83	3.10	8.47	1.85	2.41
	14.10	1.06	1.36	0.84	4.51	9.68	1.77
	28.46	1.79	1.56	1.18		7.35	1.13

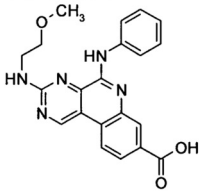
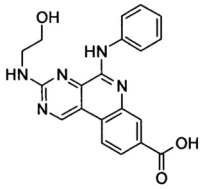
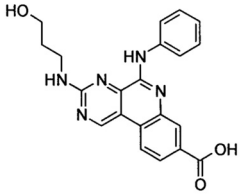
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
	21.21	1.27	1.40	4.25	3.38	4.49	1.20
	> 50	> 50	< 0.2	> 50			40.62
	> 50	5.94	48.24	> 50			> 50

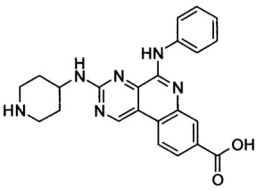
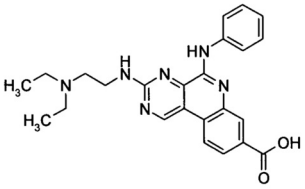
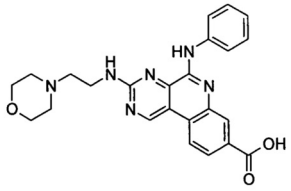
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
	13.86	3.40	1.44	2.38	4.97	0.73	1.68
	9.74	0.76	7.39	3.79	5.46	3.74	8.65
	30.24	1.43	17.08	11.80	4.28	5.59	3.33

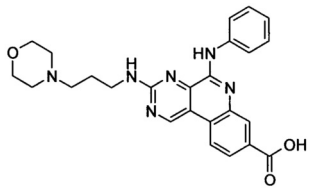
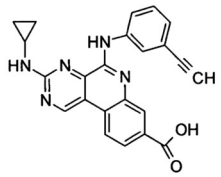
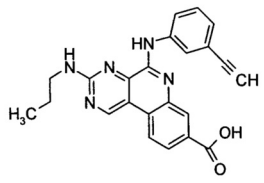
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
	> 50	> 50	37.38	> 50			31.21
				37.98			
	32.50	47.63	13.91	14.22			9.18

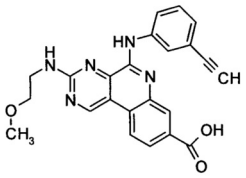
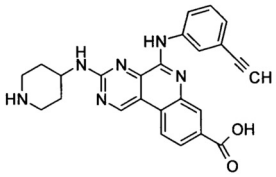
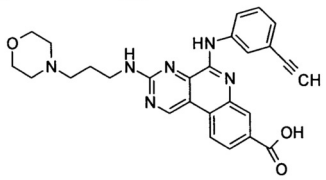
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
	47.17	> 50	10.30	5.83			8.11
	> 50	> 50	10.43	7.66			7.17
	27.37	1.89	10.76	11.04	6.35	4.81	3.26

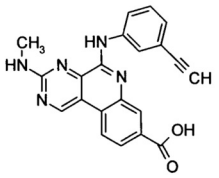
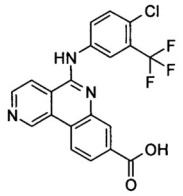
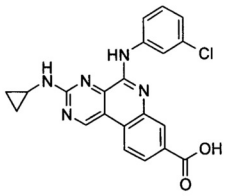
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
	> 50	40.95	15.51	28.65			9.15
				0.73			
				18.16			

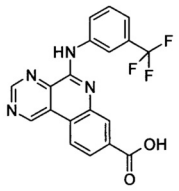
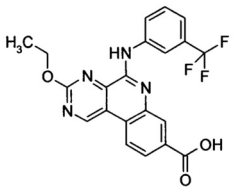
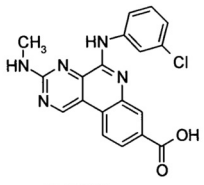
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				24.45			
				> 50			
				48.21			

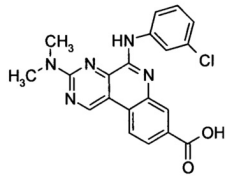
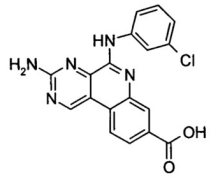
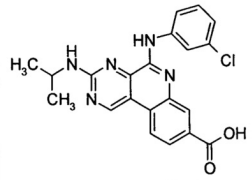
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				> 50			
				10.51			
				2.44			

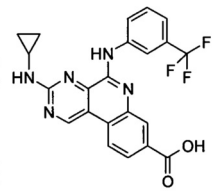
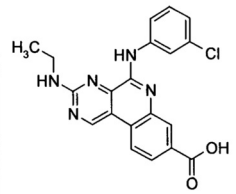
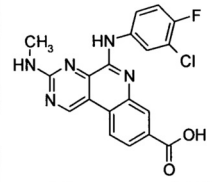
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				> 50			
				4.90			
				10.44			

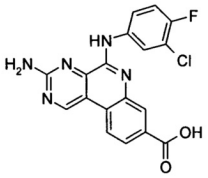
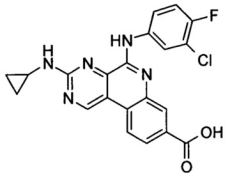
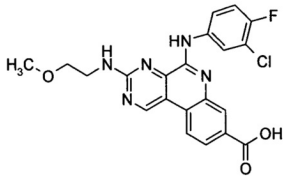
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				4.74			
				> 50			
				12.45			

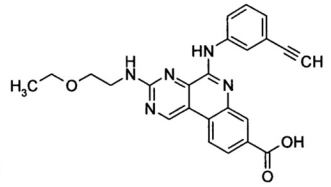
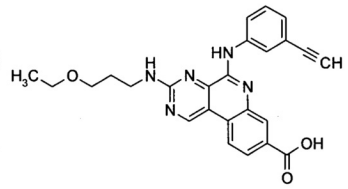
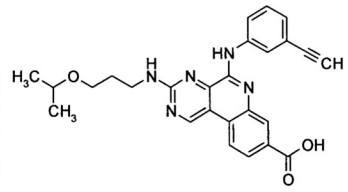
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				5.21			
				4.43			
				3.93			

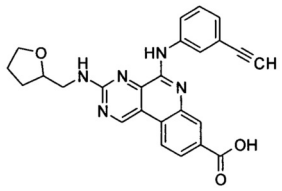
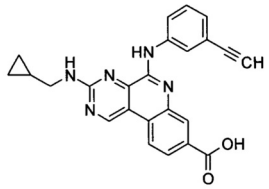
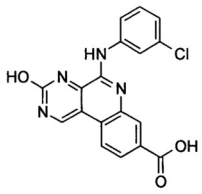
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				2.93			
				26.52			
				8.28			

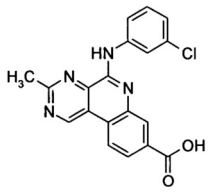
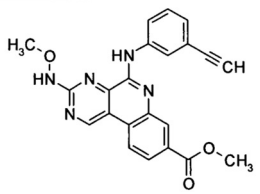
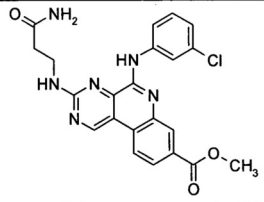
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				9.82			
				4.12			
				20.77			

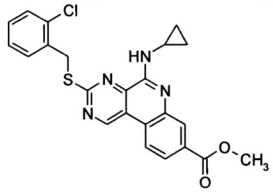
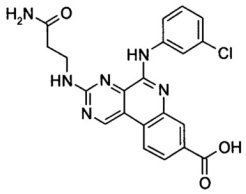
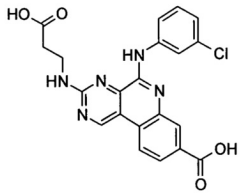
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				9.19			
				6.87			
				15.77			

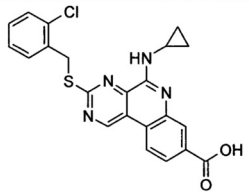
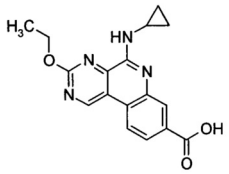
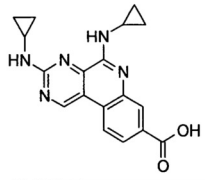
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				6.53			
				7.12			
				12.63			

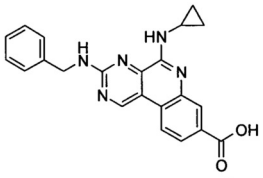
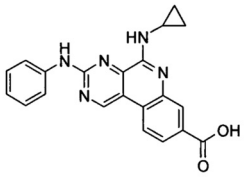
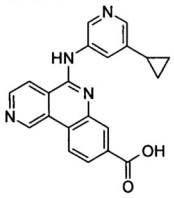
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				31.58			
				5.22			
				7.05			

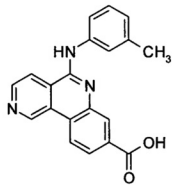
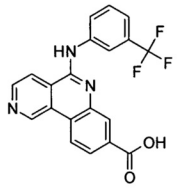
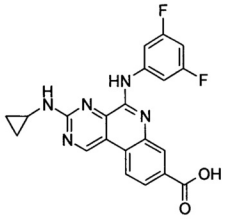
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				8.38			
				2.63			
				> 50			

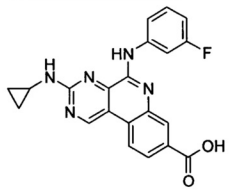
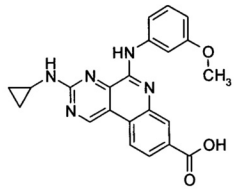
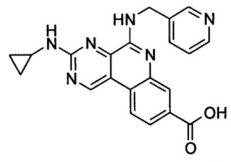
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				5.48			
				> 50			
				27.18			

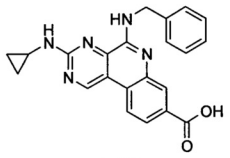
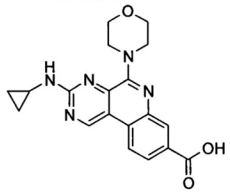
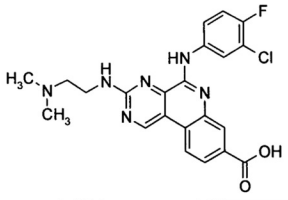
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				7.23			
				> 50			
				> 50			

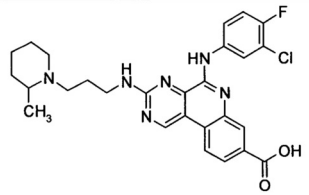
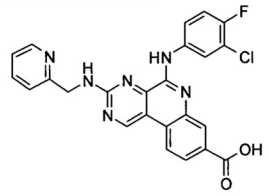
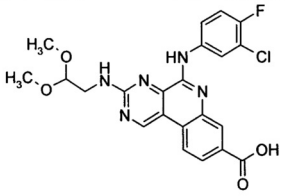
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				> 50			
				> 50			
				7.22			

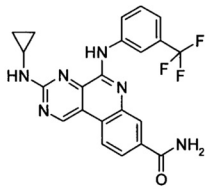
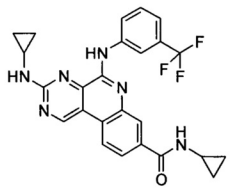
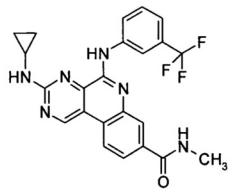
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				23.54			
				6.88			
				> 50			

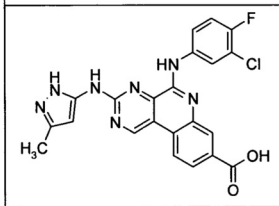
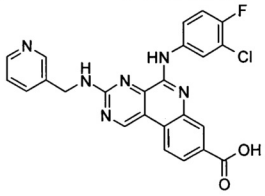
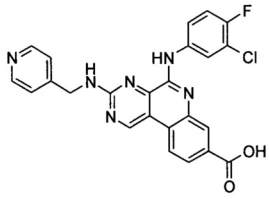
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				17.50			
				13.02			
				23.04			

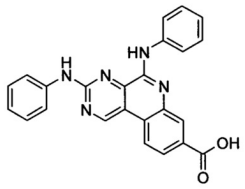
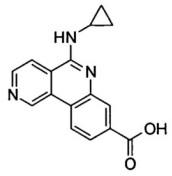
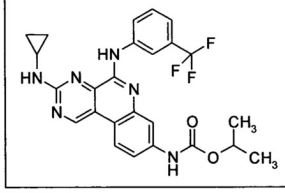
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				12.77			
				20.11			
				> 50			

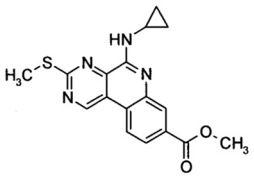
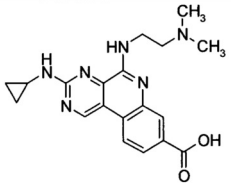
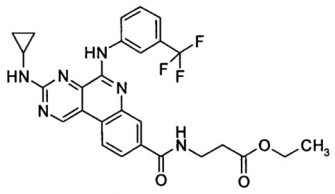
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				> 50			
				> 50			
				> 50			

Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				9.66			
				33.72			
				25.43			

Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				> 50			
				39.84			
				10.47			

Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				> 50			
				5.48			
				12.11			

Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				19.23			
				> 50			
				4.27			

Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				34.23			
				> 50			
				2.52			

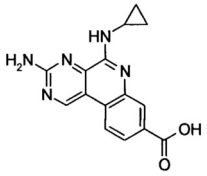
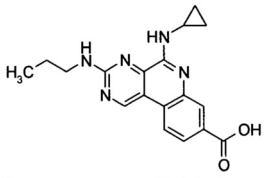
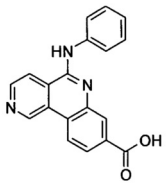
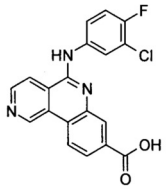
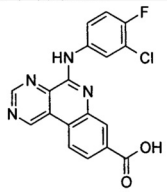
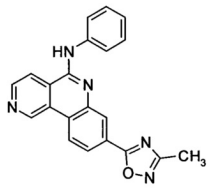
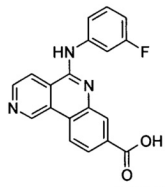
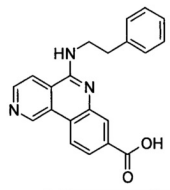
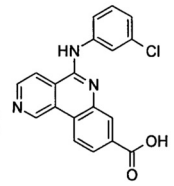
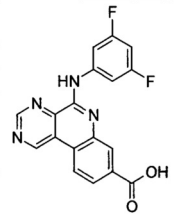
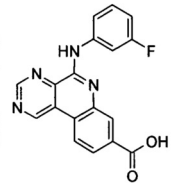
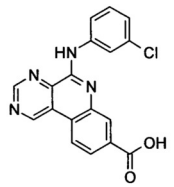
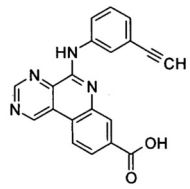
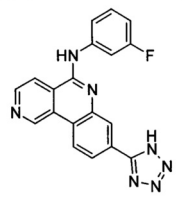
Структура	IC50 (мкМ) A549	IC50 (мкМ) MCF-7	IC50 (мкМ) LNCaP	IC50 (мкМ) MDAMB231	IC50 (мкМ) Raji	IC50 (мкМ) HL-60	IC50 (мкМ) K-562
				> 50			
				4.36			

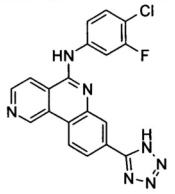
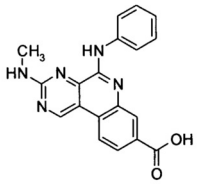
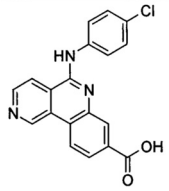
Таблица 19б

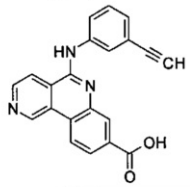
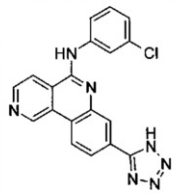
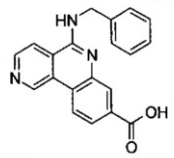
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	10.85	8.92	> 50	20.65	3.84	37.52		
	1.50	2.20	1.84	7.33		8.69		
	3.55		3.37					

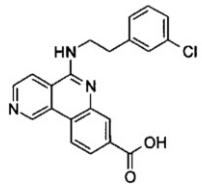
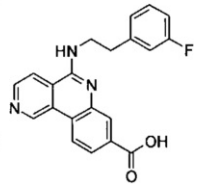
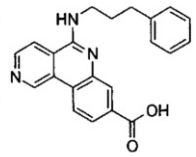
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
								
							12.78	
							46.85	

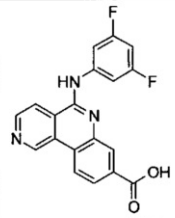
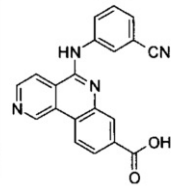
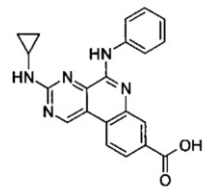
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	2.75	1.96	17.81	9.03	0.53	10.26	1.56	10.46
	3.34	5.69	9.34	6.98	1.08	4.19	12.43	
	3.48	6.16	3.79	14.37		6.16	16.96	

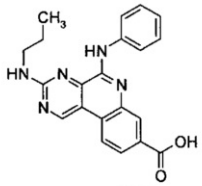
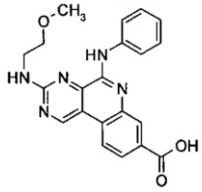
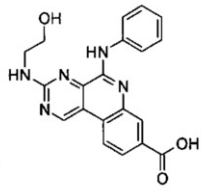
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	1.48	8.62	18.67	8.97		4.10	12.97	
	2.58	7.04	2.34	20.17	0.64	7.33	12.44	8.81
			> 50					

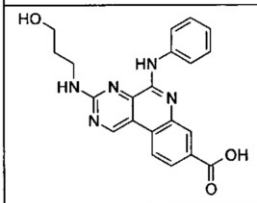
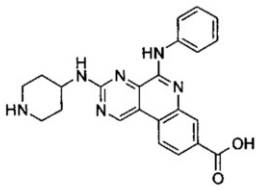
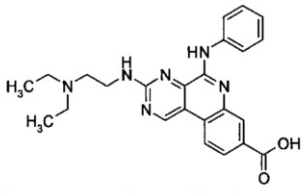
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
			> 50					
	1.83	9.56	15.88	1.06		4.06	15.34	5.68
	6.38	1.57	25.80	15.33		9.10	26.85	

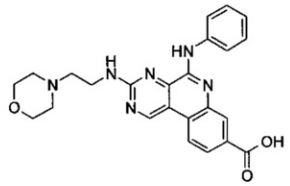
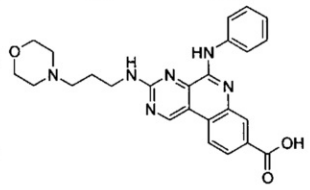
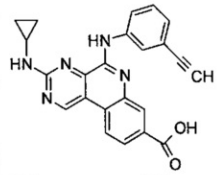
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	3.70	4.44	4.07	23.38	0.73	13.78	45.47	
			> 50					
	> 50		> 50					

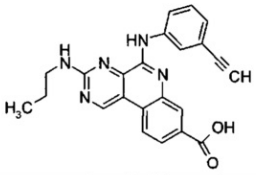
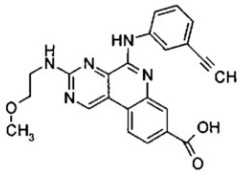
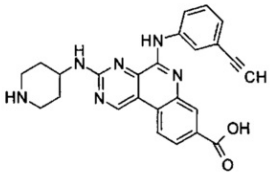
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	24.34		28.07				34.02	
	3.29		28.20				31.26	
	23.43		34.43				16.36	

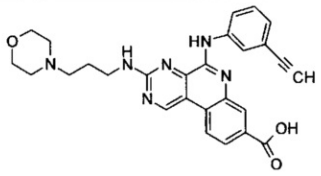
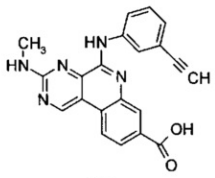
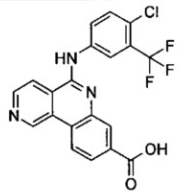
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	1.63	3.62	24.00	10.10		7.53	16.64	
	3.62		> 50				41.82	
	2.16		5.02					

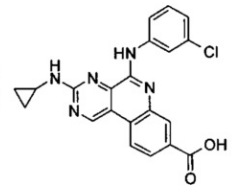
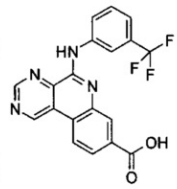
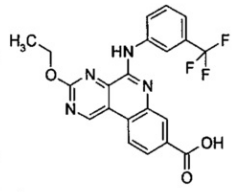
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	5.83		4.28					
	3.92		32.63					
	23.53		> 50					

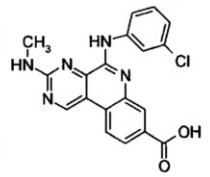
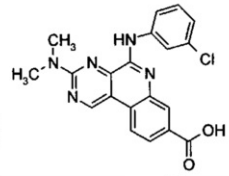
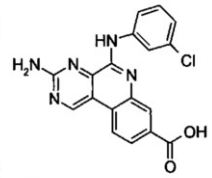
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	9.41		34.16					
	8.36		> 50					
	10.70		> 50					

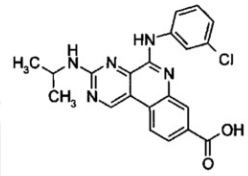
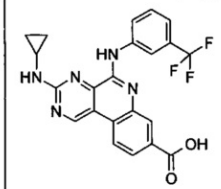
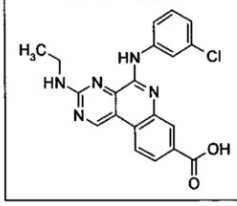
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	4.67		27.45					
	1.65		> 50					
	1.05		5.79					

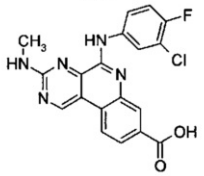
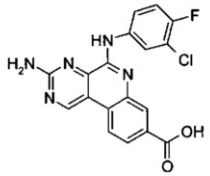
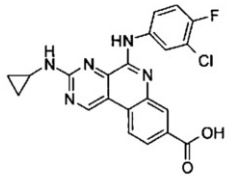
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	3.00		8.12					
	1.17		4.61					
	25.31		> 50					

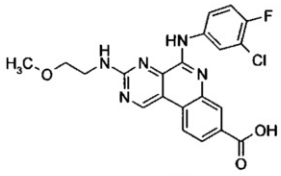
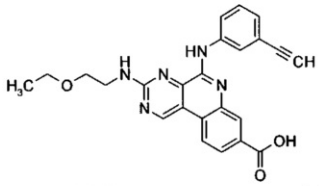
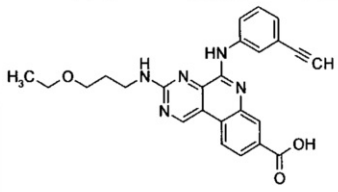
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	3.60		11.24					
	1.60		13.76					
	2.60		17.87					

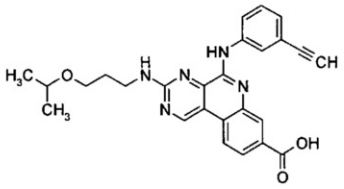
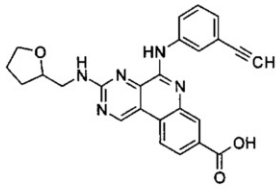
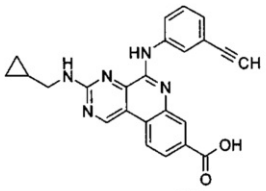
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	1.95		4.61					
	4.31		35.20					
	49.61		> 50					

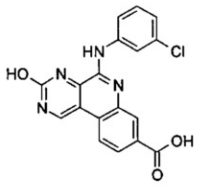
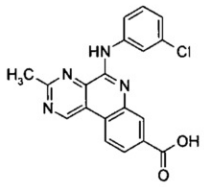
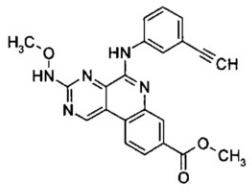
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	2.56		8.30					
	42.69		> 50					
	0.61		3.62					

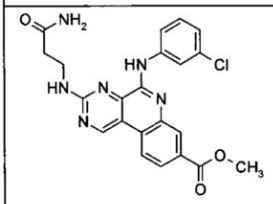
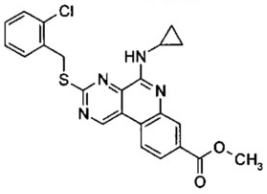
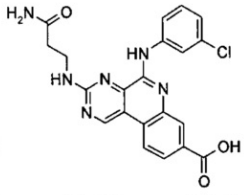
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	36.90		33.21					
	10.01		2.03					
	2.37		1.61					

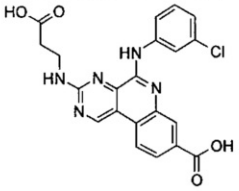
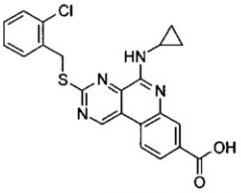
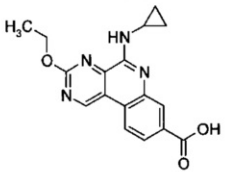
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	1.46		> 50					
	0.70		8.03					
	9.48		8.53					

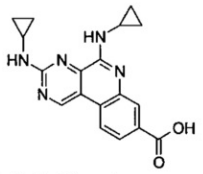
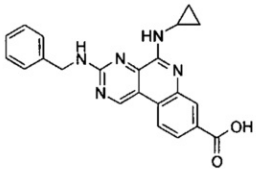
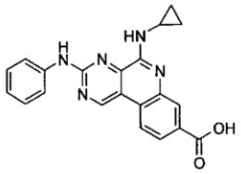
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	1.61		> 50					
	0.69		2.41					
	0.48		1.04					

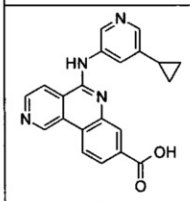
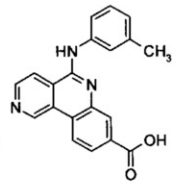
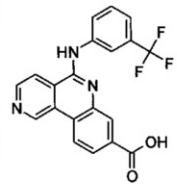
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	0.97		3.10					
	1.20		6.66					
	0.82		1.30					

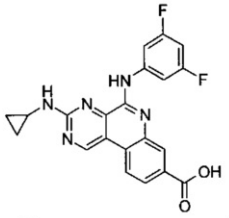
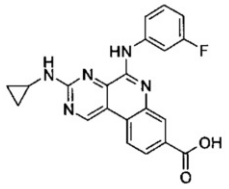
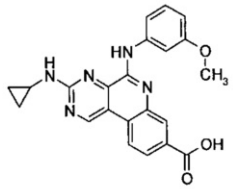
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	15.85		> 50					
	8.88		> 50					
	40.00		> 50					

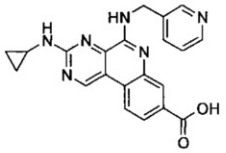
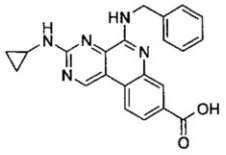
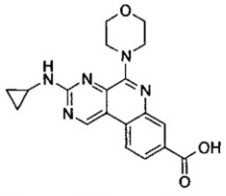
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	2.62		25.46					
	2.12		3.48					
	20.85		> 50					

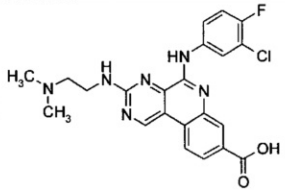
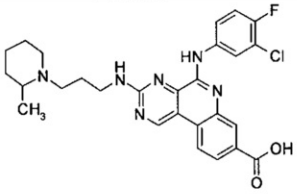
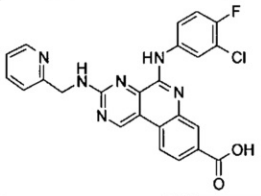
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	43.49		> 50					
	45.33		> 50					
	48.86		> 50					

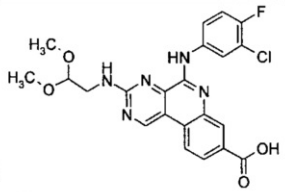
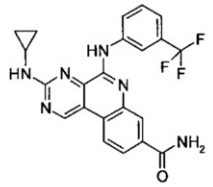
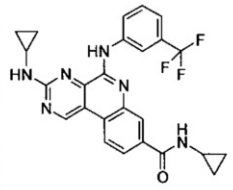
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	2.59		2.60					
	10.92		25.80					
	3.92		4.02					

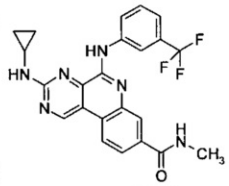
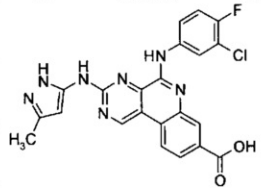
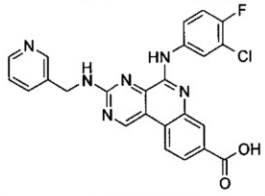
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	38.07		> 50					
	2.23		37.95					
	2.60		27.16					

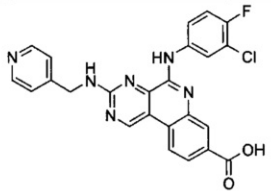
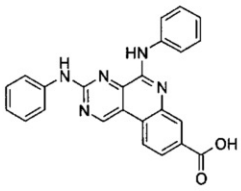
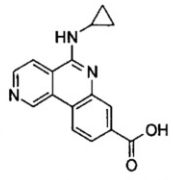
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	14.89		16.11					
	9.89		2.81					
	8.68		3.48					

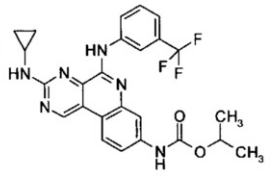
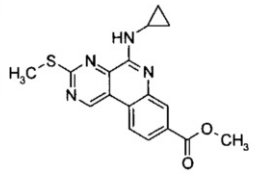
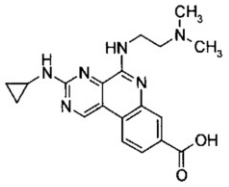
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	> 50		> 50					
	22.32		19.13					
	> 50		> 50					

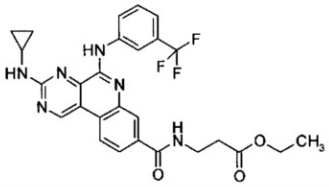
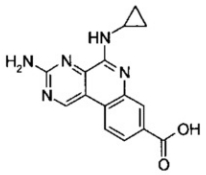
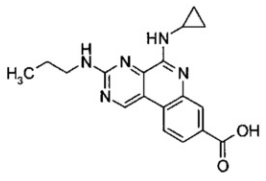
Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	1.52		44.94					
	3.34		10.51					
	11.12		> 50					

Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	2.86		41.52					
	0.33		> 50					
	2.73		16.03					

Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	3.00		18.92					
	> 50		> 50					
	3.16		20.88					

Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	7.33							
	40.09		3.72					
	49.04		> 50					

Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	0.90		9.88					
	7.39		> 50					
	13.03		> 50					

Структура	IC50 (мкМ) BxPC3	IC50 (мкМ) COLO205	IC50 (мкМ) PanC1	IC50 (мкМ) SK-OV-3	IC50 (мкМ) MCF-10A	IC50 (мкМ) H460	IC50 (мкМ) HT29	IC50 (мкМ) HL-60/MX2
	8.76		0.44					
	43.80		> 50					
	5.58		1.33					

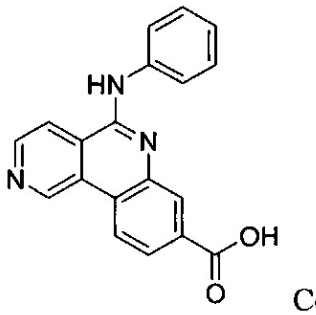
Пример 6

Модуляция активности эндогенного CK2

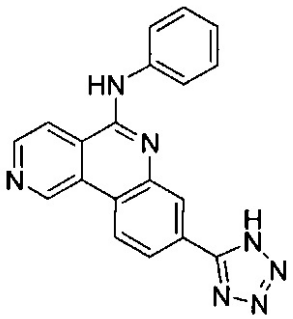
Линию Т-клеток Юрката лейкоза человека поддерживают в RPMI 1640 (Cambrex) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки и 50 нг/мл гентамицина. Перед обработкой клетки промывают, ресуспендируют при плотности примерно 10^6 клеток/мл в среде, содержащей 1% фетальной телячьей сыворотки, и инкубируют в присутствии указанных количеств лекарственного средства в течение двух часов. Клетки извлекают центрифугированием, лизируют с использованием гипотонического буфера (20 мМ трис/HCl, pH 7,4; 2 мМ ЭДТК; 5 мМ EGTA; 10 мМ меркаптоэтанола; 10 мМ NaF; 1 мкМ окадаевой кислоты; 10%, об./об., глицерина; 0,05% NP-40; 1% коктейля ингибитора протеаз), и белок из осветленного лизата разбавляют до 1 мкг на мкл в аналитическом буфере для разведения (ABD; 20 мМ MOPS, pH 7,2, 25 мМ β-глицеролфосфата, 5 мМ EGTA, 1 мМ ортованадата натрия и 1 мМ дитиотреитола). К 20 мкл разбавленного

белка добавляют 10 мкл пептида субстрата (RRRDDDSDDD, растворенный в ADB в концентрации 1 мМ) и 10 мкл коктейля ингибитора PKA (Upstate). Реакции инициируют добавлением 10 мкл раствора АТФ (90% 75 мМ $MgCl_2$, 75 мкМ АТФ, растворенного в ADB; 10% [γ-^{33}P]АТФ (исходные 1 мКи/100 мкл; 3000 мКи/ммоль (Perkin Elmer)) и поддерживают в течение 15 минут при 32°C. Реакции гасят 100 мкл 0,75% фосфорной кислоты, затем смеси переносят и фильтруют на фосфоцеллюлозном фильтровальном планшете (Millipore). После промывания каждой лунки 5 раз 0,75% фосфорной кислотой измеряют остаточную радиоактивность с использованием люминесцентного счетчика Wallac.

Модулирующая активность двух соединений, оцененных в анализе, приводится на фигуре 1. Структуры соединений показаны ниже.



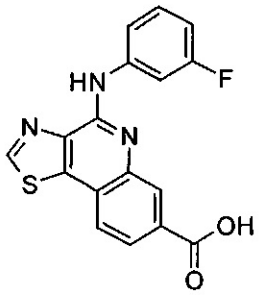
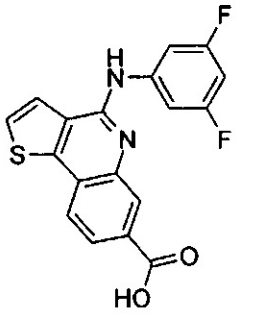
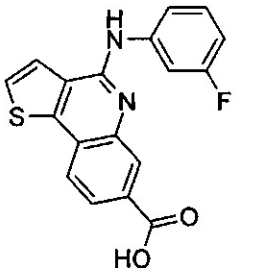
Соединение 1

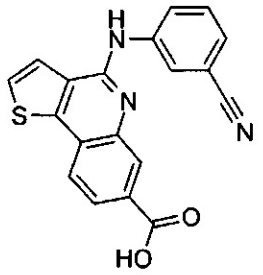
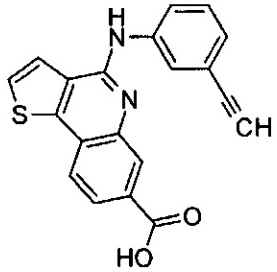
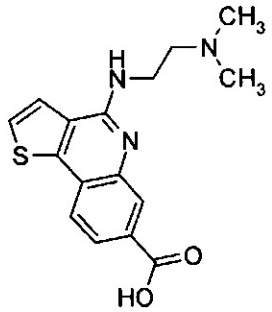
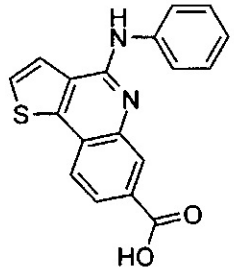
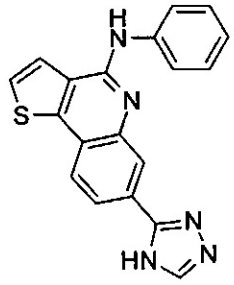


Соединение 2

Как видно на фигуре 1, каждое их двух соединений существенно ингибирует активность эндогенного CK2 по сравнению с необработанным контролем. Также каждое их двух соединений сильнее ингибирует активность эндогенного CK2 по сравнению со ссылочным соединением 4,5,6,7-тетрабромбензотриазолом (TBB) - известным ингибитором CK2 (Ruzzene et al., Biochem. J., 15: 364(Pt 1): 41-7 (2002)).

Таблица 20. Модуляция активности эндогенного CK2

Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	25.8
	4.338
	3.564

Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	10.66
	8.36
	50
	15.7
	50

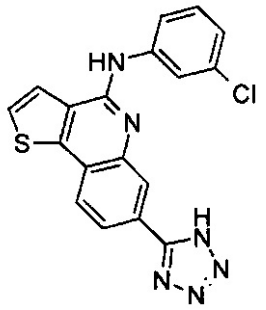
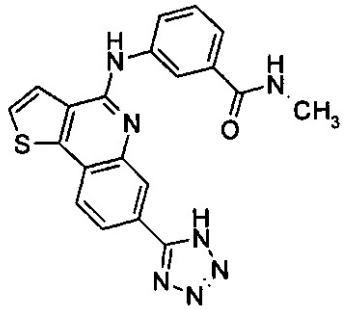
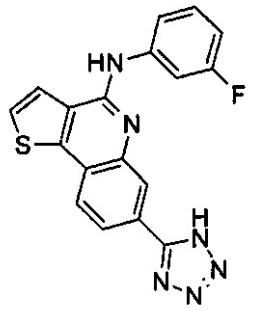
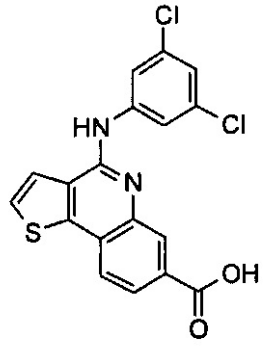
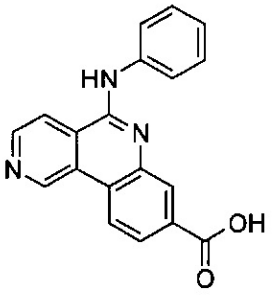
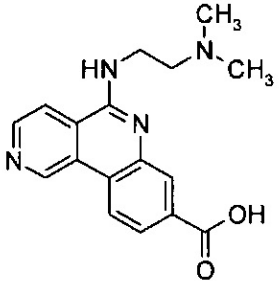
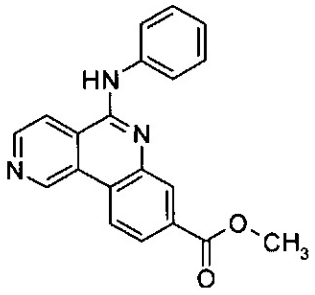
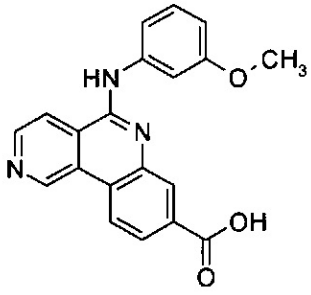
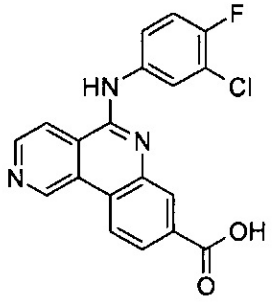
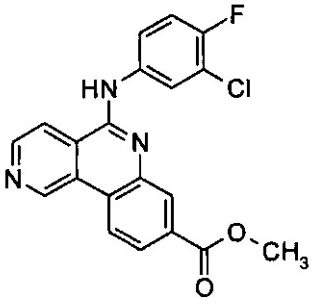
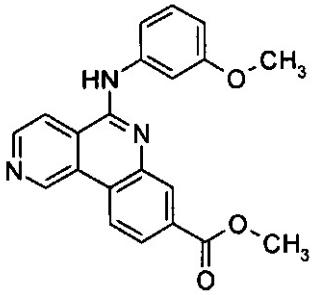
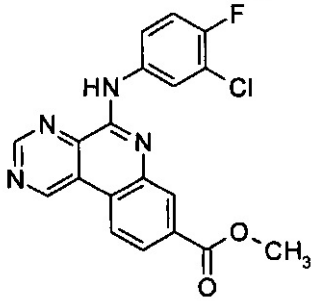
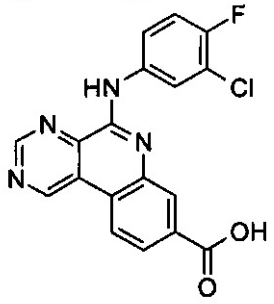
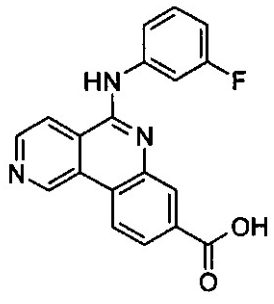
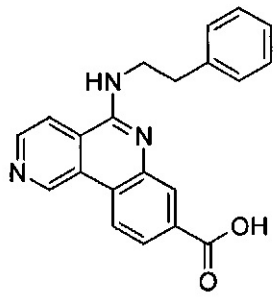
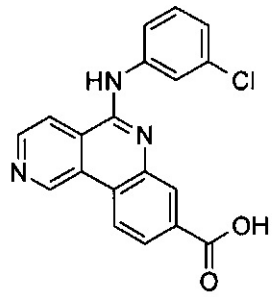
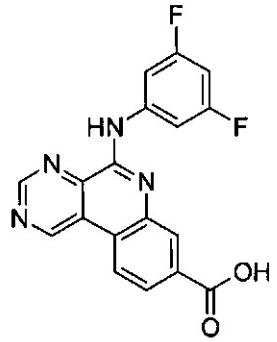
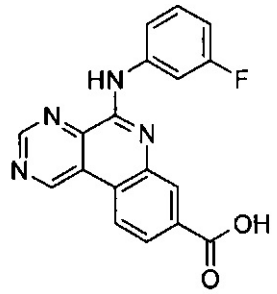
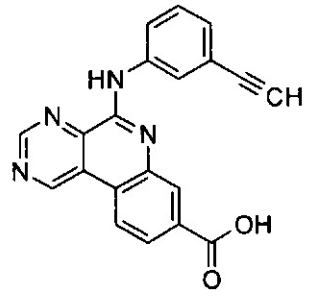
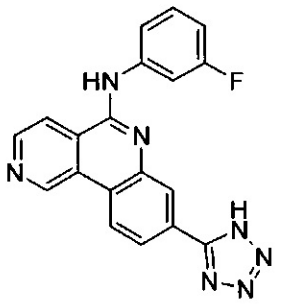
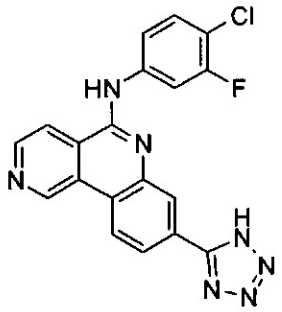
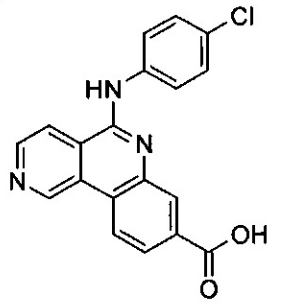
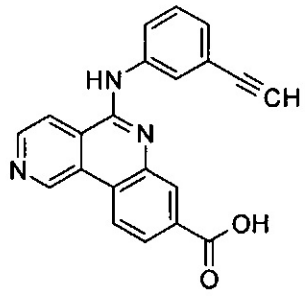
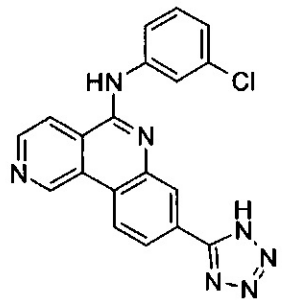
Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	9.59
	37.89
	4.426
	0.58

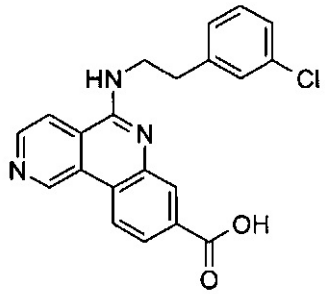
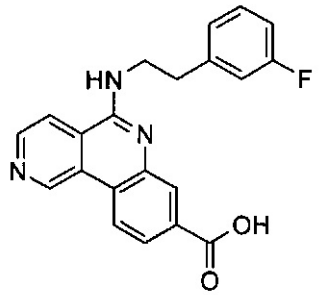
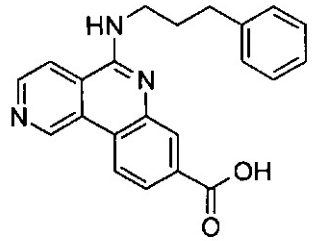
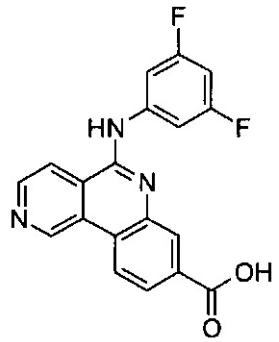
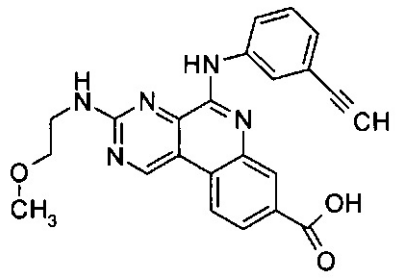
Таблица 20б. Модуляция активности эндогенного CK2

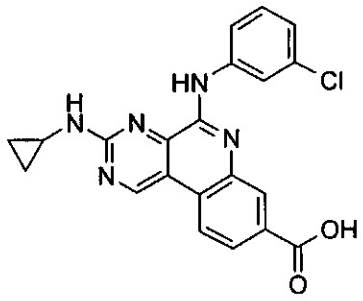
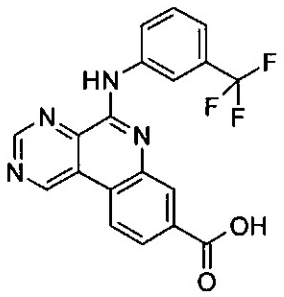
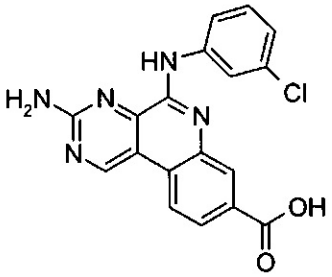
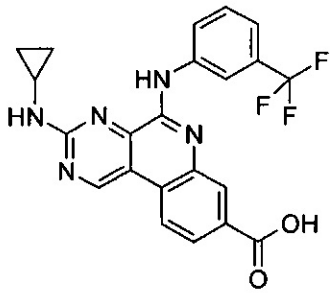
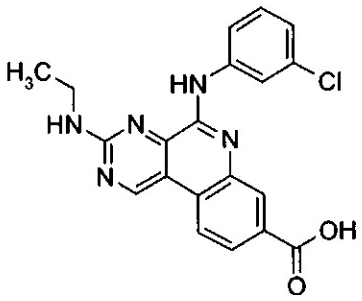
Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	7.4
	> 50
	19.87
	2.325
	0.464

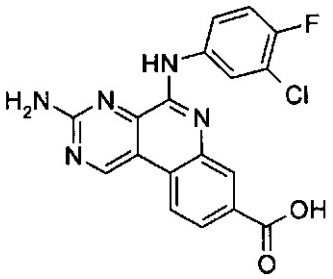
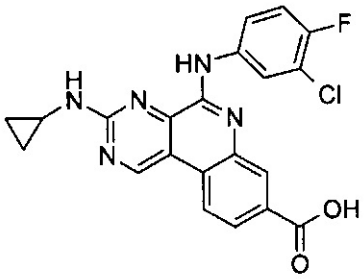
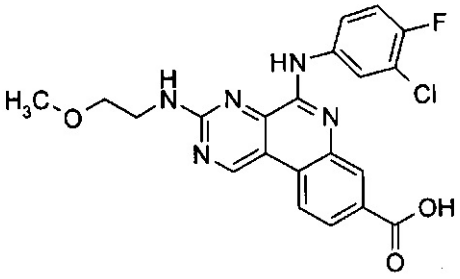
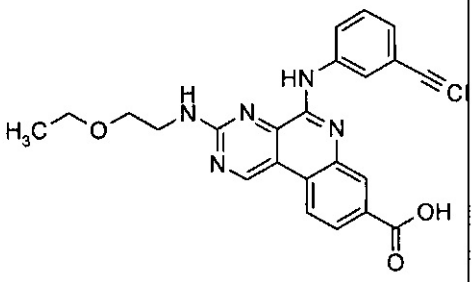
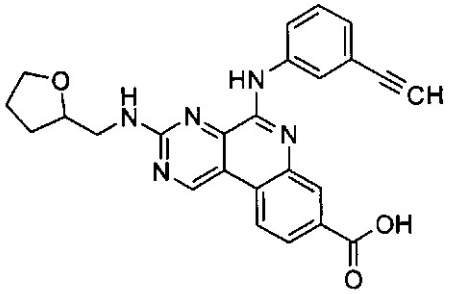
Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	7.066
	> 50
	> 50
	1.056
	2.933

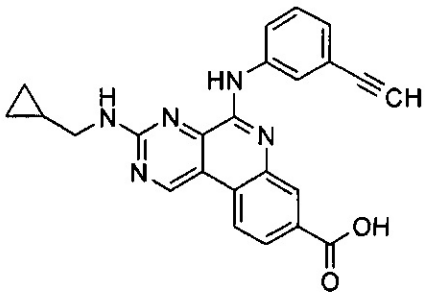
Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	0.688
	0.1
	0.269
	0.026
	0.098

Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	0.63
	0.22
	0.017
	0.07
	1.016

Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	0.64
	3.6
	2.5
	1.351
	0.01

Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	0.01
	0.098
	0.044
	0.01
	0.01

Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	0.044
	0.03
	0.047
	0.172
	0.011

Структура	Модуляция активности эндогенного CK2, IC50 (мкМ)
	0.027

Пример 7

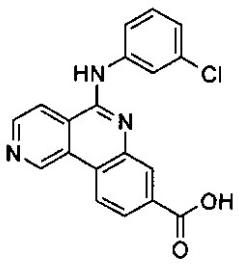
Оценка фармакокинетических свойств

Фармакокинетические свойства лекарственных средств исследуют на мышах ICR после внутривенного (IV) болюса и пероральных доз лекарственного средства в 5 мг/кг и 25 мг/кг, соответственно. Образцы крови берут в предварительно установленное время, и отделяют плазму. Плазму отделяют из образцов крови, собранных через 5, 15 и 30 минут и 1, 2, 4, 8 и 24 часа после дачи дозы.

Уровни лекарственного средства определяют количественно методом ЖХ/МС/МС, описанным ниже. В случае внутривенного введения применяют некомпартментальный фармакокинетический анализ. Используют линейную формулу трапеций для вычисления AUC(0-24). Конечное $t_{1/2}$ и C_0 вычисляют с использованием результатов в трех последних и трех первых точках, соответственно.

Биологический анализ осуществляют с использованием прибора ЖХ/МС/МС Quattro Micro по типу детекции MRM с внутренним стандартом (IS). Коротко, получают 15-мкл образцы плазмы для анализа с использованием осаждения белка 120 мкл ацетонитрила. Супернатанты переносят в 96-луночный планшет и подвергают анализу ЖХ-МС/МС с использованием колонки для ОФ-ВЭЖХ Phenomex Polar. Подвижные фазы представляют собой 10 мМ раствор NH_4HCO_3 в воде (раствор А) и 10 мМ раствор NH_4HCO_3 в метаноле (раствор В). Колонку сначала уравновешивают 25% раствором В и затем 100% раствором В в течение 5 минут. Способ имеет динамический диапазон от 1 до 10000 нг/мл. Количественную оценку анализируемых веществ выполняют по периодическому типу с двумя ограниченными с обеих сторон калибровочными кривыми согласно перечню биоаналитических образцов.

Фармакокинетические профили и оцененные фармакокинетические параметры соединения А1, указанного ниже, приводятся на фигуре 2А и в таблице 21.

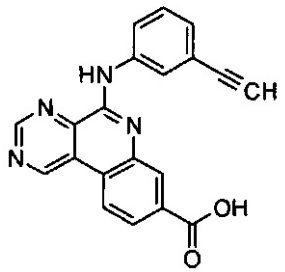


A1

Таблица 21. Оценка фармакокинетических параметров после внутривенного и перорального введения доз в 5 мг/кг и 25 мг/кг, соответственно

Ф.-к. параметр	IV	PO	Единицы
Доза	5	25	мг/кг
$AUC_{(0\text{-}8\ час)}$	2910	1580	
$AUC_{(0\text{-}24\ час)}$	3337	2915	нг.час.мл$^{-1}$
$AUC_{(0\text{-}беск.)}$	3364	3149	нг.час.мл$^{-1}$
Смакс набл.	Не опр.	343	нг/мл
Ср0 эксп.	13201	Не опр.	нг/мл
Тмакс	Не опр.	0,25	час
Kel	0,1586	0,1076	час$^{-1}$
$t_{1/2}$	4,4	6,4	час
Vd	9,4	Не опр.	л/кг
CL_s	1,5	Не опр.	л/кг/ час
F(0-8 час)	Не опр.	10,9	%
F(0-беск. час)	Не опр.	18,7	%

Фармакокинетические профили и оцененные фармакокинетические параметры испытываемого соединения, указанного ниже, приводятся на фигуре 2B и в таблице 22.



A2

Таблица 22. Оценка фармакокинетических параметров после IVи PO введения доз

Ф.-к. параметр	IV	PO	Единицы
Доза	3,4	24,5	мг/кг
$AUC_{(0\text{-}8\ час)}$	3716	6005	
$AUC_{(0\text{-}24\ час)}$	4806	9120	нг.час.мл$^{-1}$
$AUC_{(0\text{-}беск.)}$	4898	10895	нг.час.мл$^{-1}$
Смакс набл.	4744	1600,5	нг/мл
Ср0 эксп.	5631	Не опр.	нг/мл
Тмакс	Не опр.	0,5	час
Kel	0,1418	0,0594	час$^{-1}$
$t_{1/2}$	4,9	11,7	час

Ф.-к. параметр	IV	PO	Единицы
Vd	4,9	Не опр.	л/кг
CL_s	0,7	Не опр.	л/кг/ час
$F_{(0\text{-}24\ час)}$	Не опр.	26,5	%
$F_{(0\text{-}беск.)}$	Не опр.	31,1	%

Пример 8

Оценка эффективности соединений при подавлении опухолей

Активность соединения A1 и соединения A2 (показанных ранее) оценивают при внутривенном и пероральном их введении мышам с опухолевыми ксенотрансплантатами.

В экспериментах in vivo следуют протоколам, утвержденным Комитетом по использованию и обращению с животными. Самок мышей NCr nu/nu закупают у Taconic Farms и помещают по группам в клетки системы вентилируемых стеллажей при световом цикле 12/12. Все материалы клеток и воду перед применением автоклавируют. Мышей кормят ad libitum лабораторным кормом, облученным гамма-излучением, и дают подкисленную воду. С животными работают в вытяжных шкафах с ламинарным потоком.

Размер опухоли ($мм^3$) вычисляют с использованием формулы $(1 \times w^2)/2$, где w = ширина и l = длина опухоли в мм. Массу опухоли оценивают при предположении, что 1 мг эквивалентен 1 $мм^3$ объема опухоли.

В случае внутривенного введения соединения A1 животным инокулируют подкожно в правый бок 5×10^6 клеток MiaPaca. Опухоли контролируют дважды в неделю и затем ежедневно, когда они достигают размера, подходящего для исследования. В день 1 исследования животных произвольно распределяют в группы для обработки, n=5, в которых средний размер опухоли 160 $мм^3$.

Группа 1	Среднее		160,966	UTC
Группа 2	Среднее		161,816	Gemzar
Группа 3	Среднее		161,807	30 мг/кг СК2-соединения
Группа 4	Среднее		159,621	60 мг/кг СК2-соединения
% разл.		1,363		
Ср.-кв. откл.		1,034		

Животные получают 14 доз носителя, Gemzar при 100 мг/кг Q3D или соединение A1 в дозах 30 мг/кг или 60 мг/кг внутривенным введением QD. Измерения объемов опухолей (фигура 3A) и массы тела (фигура 3B) регистрируют в дни 3, 6, 8, 10, 13 и 15. Фотографии конкретных необработанных контрольных животных и животных, которым вводили 60 мг/кг соединения A1, показаны на фигурах 3C и 3D. Соединение A1 на фигурах 3A, 3B, 3C и 3D называется «ингибитор СК2».

Соединение A1 также вводят перорально животным с ксенотрансплантатами MiaPaca, и оно ингибирует рост опухоли. Соединение A1 включают в композицию в виде натриевой соли в количестве 10 мг/мл с 2% ПЭГ (PEG) 300 и буферируют до pH 8,4 с использованием натрийфосфатного буфера. Соединение A1, когда его вводят животным перорально в дозе 100 мг/кг QDx8 и затем 200 мг/кг QDx5, существенно ингибирует рост опухоли относительно необработанной контрольной группы. Gemzar™, вводимый в дозе 80 мг/кг, IP, Q3D, используют в качестве положительного контроля. Соединение A1 также доставляют пероральным введением при 100 мг/кг животным с ксенотрансплантатами MCF-7 и 150 мг/кг животным с ксенотрансплантатами PC-3, и в обеих сериях исследования рост опухолей существенно ингибируется.

Также установлено, что соединение A1 уменьшает активность СК2 в опухолях. Оценка активности СК2 в опухолях показывает, что опухоли у животных, обработанных соединением A1, имеют примерно 40% активности СК2 в опухолях у животных, необработанных соединением A1 или обработанных Gemzar™.

Оценивают распределение соединения A1 в плазме и опухолях животных. У животных, которым вводили 30 мг/кг соединения A1, IV, 60 мг/кг соединения A1, IV, и 200 мг/кг соединения A1 перорально, примерно 6,8, 2,2 и 9,5 мкМ соединения A1, соответственно,

идентифицируют в плазме, и примерно 42,9, 7,0 и 6,4 мкМ соединения А1, соответственно, идентифицируют в опухолях.

Также оценивают окрашивание Caspase как биомаркер в случае обработки опухолей соединением А1. У животных, обработанных 60 мг/кг соединения А1 IV введением уровни окрашивания клеток caspase-3 в четыре раза выше, чем необработанных контрольных клеток. Такие результаты предполагают, что окрашивание caspase-3 может являться применимым биологическим маркером для контроля за ингибированием клеточной пролиферации и подавления опухолей.

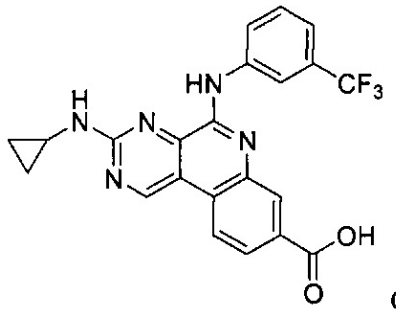
Для оценки соединения А2 соединение доставляют внутривенным и интраперитонеальным введением мышам с опухолевыми ксенотрансплантатами. Животным инокулируют подкожно в правый бок 5×10^6 клеток BC-PC3. Опухоли контролируют дважды в неделю и затем ежедневно, когда они достигают размера, подходящего для исследования. В день 1 исследования животных произвольно распределяют в группы для обработки, n=8 (n=5 для положительных и отрицательных контрольных групп), в которых средний размер опухоли 97 $мм^3$.

Группа 1	Среднее		97,80	UTC
Группа 2	Среднее		96,95	Gemzar
Группа 3	Среднее		96,68	50 мг/кг CX-5011 IV BID x 10 дней
Группа 4	Среднее		98,95	60 мг/кг CX-5011 IV QD x 17 дней
Группа 5	Среднее		68,51	100 мг/кг CX-5011 IP BID x 17 дней
% разл.		2,50		
Ср.-кв. откл.		1,01		

Животные получают 17 доз носителя Gemzar при 100 мг/кг Q3D или соединение в дозах или 60 мг/кг внутривенным введением или 100 мг/кг BID итраперитонеальным введением. Одна группа (№3) получает 10 доз соединения при 50 мг/кг BID внутривенным введением. Измерения объемов опухолей и массы тела регистрируют в дни 1, 4, 7, 11, 13, 15 и 18, и результаты показывают, что соединение А2 существенно ингибирует развитие опухолей (фигура 4А), в то время как массу тела существенно не изменяет (фигура 4В). Доставка соединения А2 животным с ксенотрансплантатами MiaPaca IV введением при 50 и 60 мг/кг и IP введением при 100 мг/кг существенно ингибирует развитие опухолей. Также доставка соединения А2 животным с ксенотрансплантатами MDA-MB-231 IV введением 30 и 60 мг/кг и пероральным введением 200 мг/кг существенно ингибирует развитие опухолей. Доставка соединения А2 животным с ксенотрансплантатами MiaPaca пероральным введением 100 мг/кг QDx8 и 200 мг/кг QDx6 существенно ингибирует развитие опухолей. В качестве пероральной композиции для исследований используют меглюминовую соль соединения А2 при pH 10,0 в количестве 10 мг/кг.

Осуществляют фармакокинетические исследования соединения А2 на опухолях, когда 30 мг/кг соединения дозируют IV QDx6. Образцы плазмы, крови и опухолей берут в дни 1, 4 и 6, и в каждый момент времени умерщвляют трех животных. Стационарного состояния достигают через примерно три дня, терминальный наклон уменьшается, период полувыведения примерно удваивается, минимальная концентрация в 4-5 раз выше через шесть дней, и не имеется существенных различий между днями 4 и 6.

Доставка соединения А3 животным с ксенотрансплантатами MiaPaca IV введением также существенно ингибирует развитие опухолей.



Соединение A3

Пример 9

Модуляция не-СК2 протеинкиназной активности

Соединения, описанные в данном описании, анализируют на модулирующую активность in vitro против протеинкиназ иных, чем СК2. Анализ in vitro проводят с использованием известных протоколов (например, протоколы анализов, описанные во всемирной паутине с адресом upstate.com/img/pdf/KP_Assay Protocol_Booklet_v3.pdf). Соединения, описанные в данном описании, скринируют в анализах и располагают в порядке очередности на основе модулирующей активности против протеинкиназ иных, чем СК2, и специфичности для СК2 или PARP.

Пример 10

Оценка ингибирования ангиогенеза посредством анализа образования эндотелиальных трубочек

Анализ образования эндотелиальных трубочек человека осуществляют с использованием 96-луночной системы BD BioCoat Angiogenesis System от BD Biosciences с применением протокола, рекомендованного изготовителем.

Коротко, клетки HUVEC (от ATCC) суспендируют в 150 мкл среды, содержащей 10% FBS, при 4×10^5 клеток/мл в каждой из 96 лунок планшета, сенсибилизированного матригелем, в присутствии соединения A2 в различных концентрациях или в его отсутствие. Планшет инкубируют в течение 18 час при 37°C. Клетки окрашивают кальцеином AM, и результаты визуализируют флуоресцентной микроскопией или методом фазового контраста. Наблюдают, что соединение A2 ингибирует образование трубочек в анализе, описанном выше, в концентрации в интервале 1-5 мкМ.

Пример 11

Модуляция протеинкиназной активности в бесклеточной системе в анализе in vitro

В анализе с PIM-1 испытываемые соединения в водном растворе добавляют в объеме 5 мкл к реакционной смеси, включающей 5 мкл 5x буфера для реакции (40 мМ MOPS, pH 7,0, 1 мМ ЭДТК), 2,5 мкл раствора рекомбинантной человеческой PIM-1 (10 нг), 2,5 мкл субстрата пептида (KKRNRTLTK) и 10 мкл раствора АТФ - 98% 75 мМ $MgCl_2$, 37,5 мкМ АТФ), 2% ([γ-^{33}P]АТФ; 3000 Ки/ммоль, Perkin Elmer). Реакционные смеси инкубируют в течение 10 мин при 30°C, реакции гасят 100 мкл 0,75% фосфорной кислоты, затем смеси переносят в фосфоцеллюлозные фильтровальные планшеты (Millipore) и фильтруют.После промывания каждой лунки 5 раз 0,75% фосфорной кислотой в каждую лунку добавляют сцинтилляционную жидкость (15 мкл). Остаточную радиоактивность измеряют с использованием люминесцентного счетчика. Соединение A2 ингибирует PIM-1 с IC_{50}=189 нМ.

Соединение A2 дополнительно испытывают на его активность против других протеинкиназ. Приведенные далее данные по ингибированию киназ IC_{50} получают с использованием стандартизированных радиометрических анализов киназ для каждой

отдельной киназы, которые ограничиваются связыванием на фильтре меченных ^{33}P белков субстрата киназой, представляющей интерес. Каждую величину IC_{50} определяют в интервале 10 концентраций лекарственного средства. Условия реакций доступны во всемирной паутине URL upstate.com/discovery/service/ic50_profiler.q.

Киназа	IC50 (нМ)
CDK1/циклинB(h)	226
CK2(h)	2
CK2α2(h)	1
c-RAF(h)	>1,000
DYRK2(h)	354
Flt3(h)	721
Flt4(h)	815
HIPK3(h)	56
ZIPK(h)	34

Приведенные далее данные по ингибированию киназ IC_{50} получают с использованием стандартизированных радиометрических анализов киназ для каждой отдельной киназы, которые ограничиваются связыванием на фильтре меченных ^{33}P белков субстрата киназой, представляющей интерес.Каждую величину процента активности определяют при концентрации лекарственного средства 0,5 мкМ. Условия реакций доступны во всемирной паутине URL upstate.com/discovery/service/ic50_profiler.q.

Киназа	% активности при 0,5 мкМ
CDK2α2(h)	-7
CK2(h)	-2
Flt4(h)	-1
HIPK3(h)	10
HIPK2(h)	11
ZIPK(h)	12
Flt3(D835Y)(h)	17
Pim-1(h)	27
Flt3(h)	42
Mer(h)	46
MELK(h)	49
DYRK2(h)	50
CDK1/cyclinB(h)	52
GSK3β(h)	56
MSK2(h)	56
DRAK1(h)	62
CDK2/cyclinA(h)	63
Lck(h)	63
Mnk2(h)	63
SRPK1(h)	66
KDR(h)	67

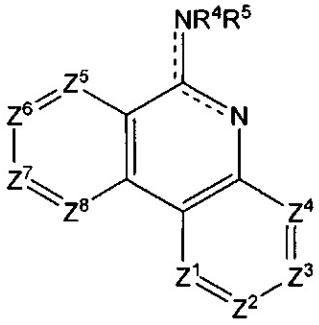
Киназа	% активности при 0,5 мкМ
c-RAF(h)	69
IGF-1R(h)	73
CDK7/cyclinH/MAT1(h)	77
NEK2(h)	77
Rsk1(h)	78
EGFR(L861Q)(h)	79
MLK1(h)	80
p70S6K(h)	80
LOK(h)	84
EGFR(L858R)(h)	89
PKA(h)	90
TrkA(h)	90
Abl(h)	91
EGFR(T790M)(h)	92
PRAK(h)	93
Aurora-A(h)	94
Flt1(h)	95
MAPK1(h)	95
MST1(h)	96
FAK(h)	97
ROCK-I(h)	97
CHK1(h)	99
EphA7(h)	99
JAK2(h)	99
PKCα(h)	99
Tie2(h)	99
Blk(m)	100
CDK9/cyclin T1(h)	100
CK1γ3(h)	100
cKit(D816H)(h)	101
IKKα(h)	101
Src(1-530)(h)	101
TAK1(h)	101
Fer(h)	103
FGFR1(h)	103
CaMKI(h)	104
PKBα(h)	104
CK1γ1(h)	105
IR(h)	105
PKG1α(h)	105
eEF-2K(h)	106
Plk3(h)	106
Ron(h)	106
CK1γ2(h)	107
FGFR2(h)	107
MAPKAP-K2(h)	107
PKD2(h)	107
ARK5(h)	108
CDK6/cyclinD3(h)	108
DDR2(h)	109
Lyn(h)	109
PDGFRα(h)	109
PDGFRα(D842V)(h)	109
Rse(h)	109

Киназа	% активности при 0,5 мкМ
Yes(h)	109
BRK(h)	110
PDGFRβ(h)	110
PDK1(h)	110
Ros(h)	110
cKit(V560G)(h)	111
Hck(h)	111
PKCθ(h)	111
ALK(h)	112
PAK2(h)	112
cKit(h)	114
Fyn(h)	114
ASK1(h)	116
Snk(h)	117
Bmx(h)	118
ZAP-70(h)	118
IRAK4(h)	119
EGFR(T790M,L858R)(h)	121
Met(h)	122
EGFR(h)	123
EphA5(h)	125
ErbB4(h)	126
MKK7β(h)	133
MEK1(h)	136
Fes(h)	139
EphB4(h)	144
CSK(h)	146
Fms(h)	174

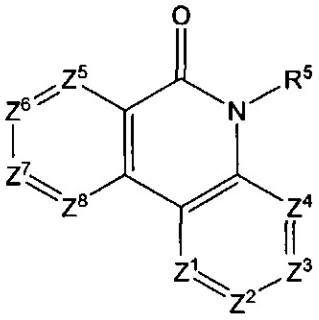
Каждые патент, заявка на патент, публикация и документ, цитированные в данном описании, включены в него в качестве ссылки. Цитирование указанных выше патентов, заявок на патент, публикаций и документов не является признанием, что что-либо из вышеизложенного имеет отношение к материалам известного уровня техники, или что оно составляет часть содержания или данных указанных публикаций или документов.

Могут быть осуществлены модификации вышеизложенного без отхода от основных аспектов изобретения. Хотя изобретение описано достаточно подробно со ссылкой на одно или несколько конкретных воплощений, специалистам в данной области техники будет понятно, что можно осуществить изменения в воплощениях, раскрытых конкретно в данной заявке, и что такие модификации и усовершенствования охватываются объемом и сущностью изобретения. Изобретение, описанное в данном описании с пояснениями, можно осуществить на практике в отсутствие какого-либо(каких-либо) элемента(ов), конкретно в данном описании не раскрытого(ых). Так, например, в каждом случае в данном описании любой из терминов «включающий», «состоящий по существу из» и «состоящий из» можно заменить любым из двух других терминов. Таким образом, термины и выражения, которые используются, используются как термины описания, а не ограничения, эквиваленты показанных и описанных особенностей или их частей, не являются исключительными, и понятно, что возможны различные модификации в пределах объема изобретения. Воплощения изобретения показаны в приведенных далее аспектах.

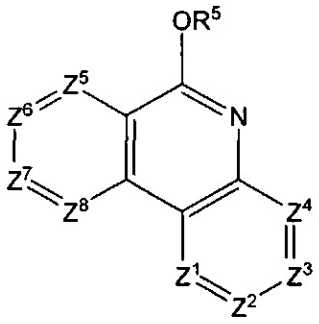
A1. Соединение, имеющее структуру формулы I, II, III или IV



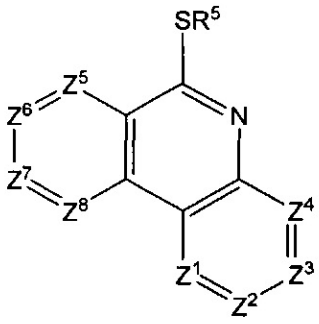
Формула I



Формула II



Формула III



Формула IV

и его фармацевтически приемлемые соли, эфиры и таутомеры; где в указанных формулах

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой N или CR^3;

каждый Z^5, Z^6, Z^7 и Z^8 представляет собой N или CR^6;

ни одного, один или два из Z^1-Z^4 представляют собой N, и ни одного, один или два из Z^5-Z^8 представляют собой N;

каждый R^3 и каждый R^6 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8) ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^3 и каждый R^6 представляет собой, независимо, галоген, OR, NR_2, NROR, NRNR2, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR, полярный заместитель, карбоксибиоизостеру, COOH или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8) гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8) гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR'_2, SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S,

R^4 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (C1-C6)алкила, (C2-C6)гетероалкила и (C1-C6)ацила;

каждый R^5 представляет собой независимо H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или

R^5 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом; и

в каждом $-NR^4R^5$ R^4 и R^5 вместе с N могут образовывать необязательно замещенное 3-8-членное кольцо, которое может необязательно содержать в кольце дополнительный гетероатом, выбранный из атомов N, O и S;

при условии, что когда $-NR^4R^5$ в формуле (I) представляет собой -NHФ, где Ф представляет собой необязательно замещенный фенил,

если все Z^5-Z^8 представляют собой CH, или один из Z^5-Z^8 представляет собой N, по меньшей мере, один из Z^1-Z^4 представляет собой CR^3, и по меньшей мере, один R^3 не должен представлять собой H; или

если каждый R^3 представляет собой H, тогда Ф должен быть замещенным; или

если все Z^5-Z^8 представляют собой CH, или один из Z^5-Z^8 представляет собой N, тогда Z^2 не представляет собой C-OR", и Z^3 не представляет собой NH_2, NO_2, NHC(=O)R" или NHC(=O)-OR", где R" представляет собой (C1-C4)алкил.

A2. Соединение воплощения A1, в котором полярный заместитель представляет собой заместитель, имеющий электрический диполь и, необязательно, дипольный момент.

A3. Соединение воплощения A1 или A2, в котором полярный заместитель служит акцептором или донором водородной связи.

A4. Соединение любого из воплощений A1-A3, в котором полярный заместитель выбирают из карбокси, карбоксибиоизостеры или другой образованной от кислоты группы, которая существует преимущественно в виде аниона при pH примерно 7-8.

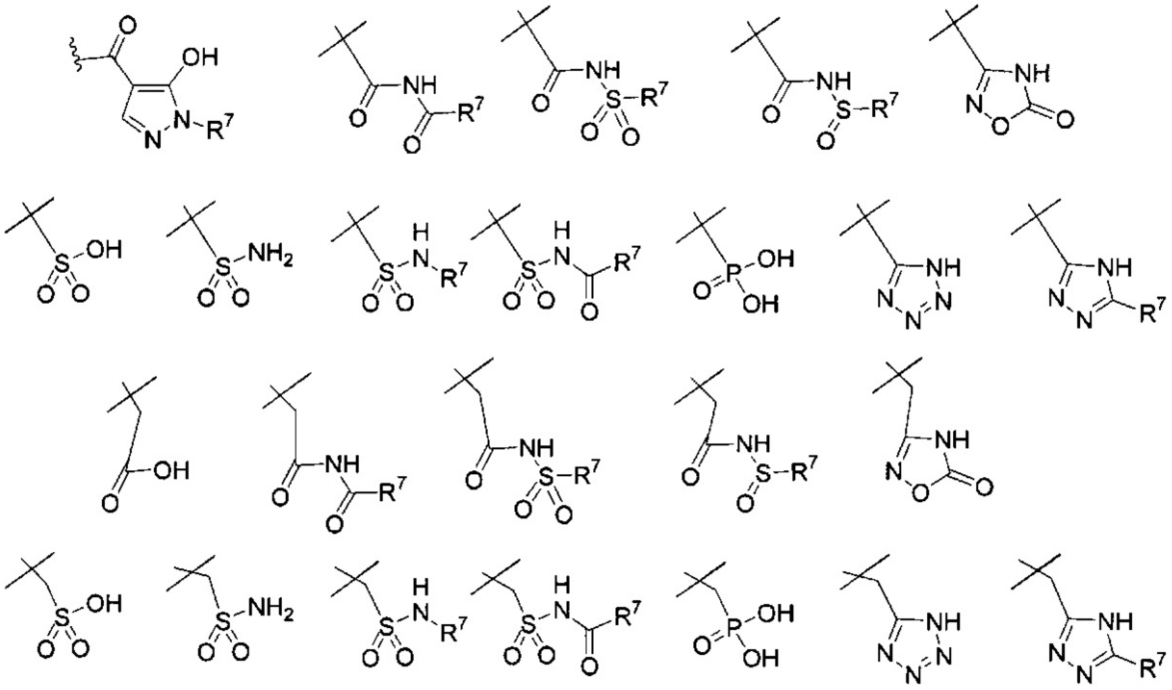
A5. Соединение любого из воплощений A1-A3, в котором полярный заместитель содержит OH или NH, кислород простой эфирной группы, азот амина, окисленный атом серы или азота, карбонил, нитрил, и азотсодержащий или кислородсодержащий гетероциклил так или иначе ароматический или неароматический.

A6. Соединение любого из воплощений A1-A5, в котором полярный заместитель представляет собой карбоксилат.

A7. Соединение любого из воплощений A1-A5, в котором полярный заместитель представляет собой карбоксилат или остаток карбоновой кислоты.

A8. Соединение любого из воплощений A1-A3, в котором полярный заместитель

представляет собой карбоксибиоизостеру, выбранную из группы, состоящей из



и солей вышеуказанных групп, где каждый R^7 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^7 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом.

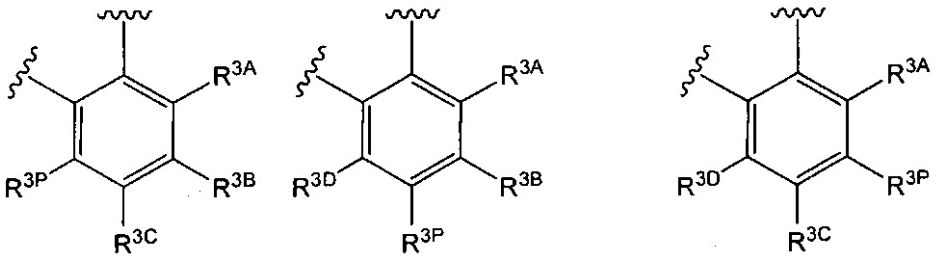
A9. Соединение любого из воплощений A1-A3, в котором полярный заместитель выбирают из группы, состоящей из остатка карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, карбоксамида, тетразола, триазола, карбоксиметансульфонамида, оксадиазола, оксотиадиазола, тиазола, аминотиазола и гидрокситиазола.

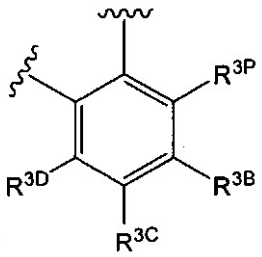
A10. Соединение любого из воплощений A1-A9, в котором полярный заместитель находится в кольце, содержащем Z^1-Z^4.

A11. Соединение любого из воплощений A1-A10, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, включает один, два, три или четыре полярных заместителя.

A12. Соединение любого из воплощений A1-A10, в котором каждый из Z^1-Z^4 представляет собой CR^3, и один из заместителей R^3 представляет собой полярный заместитель.

A13. Соединение любого из воплощений A1-A10, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, выбирают из одной из следующих структур:





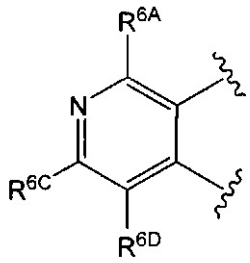
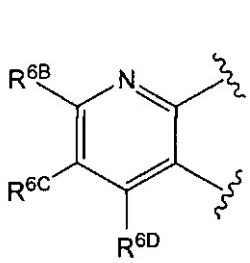
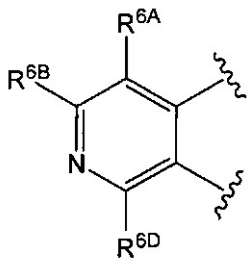
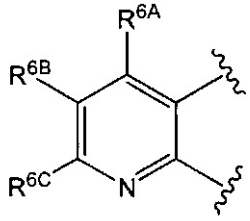
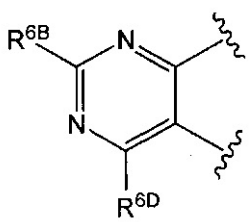
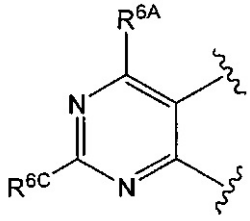
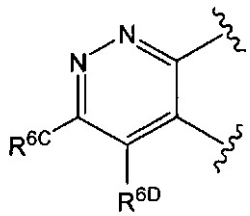
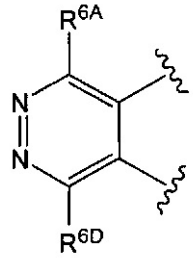
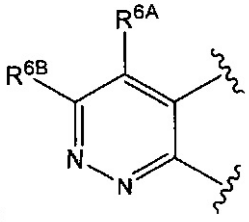
и

где R^{3P} представляет собой полярный заместитель, и каждый из R^{3A}, R^{3B}, R^{3C} и R^{3D} выбирают, независимо, из заместителей R^3.

A14. Соединение любого из воплощений A1-A10, в котором, по меньшей мере, один из Z^1-Z^4 и Z^5-Z^8 представляет собой атом азота.

A15. Соединение воплощения A14, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, или кольцо, содержащее Z^5-Z^8, представляет собой, независимо, необязательно замещенное пиридиновое, пиримидиновое или пиридазиновое кольцо.

A16. Соединение воплощения A14, в котором кольцо, содержащее Z^5-Z^8, выбирают из группы, состоящей из

и

где каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{6C} и R^{6D} выбирают, независимо, из заместителей R6, имеющих значения, указанные в воплощении A1.

A17. Соединение любого из воплощений A1-A16, в котором R^4 представляет собой H.

A18. Соединение любого из воплощений A1-A17, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное кольцо.

A19. Соединение любого из воплощений A1-A17, в котором R^5 представляет собой C_{1-10}-алкильную группу, замещенную необязательно замещенным 3-8-членным кольцом.

A20. Соединение воплощения A18, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенный шестичленный карбоциклил или гетероциклил.

A21. Соединение воплощения A20, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо.

A22. Соединение воплощения A21, имеющее структуру формулы I, в котором R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими атомами галогена или ацетиленовыми заместителями.

A23. Соединение воплощения A22, в котором один или несколько атомов галогена или ацетиленовых заместителей в фенильном кольце находятся в положениях 3, 4 или 5 или их сочетаниях.

A24. Соединение любого из воплощений A1-A17, в котором R^5 представляет собой C_{1-3}-алкил, замещенный необязательно замещенным фенилом, пиридилом или морфолино, или замещенный $-NR^4R^5$ (например, $-N(CH_3)_2$).

A25. Соединение воплощения A1, в котором полярный заместитель представляет собой карбокси, карбоксиалкил (например, карбоксиметил), тетразол или амид (например, -$CONH_2$).

A26. Соединение воплощения A1, в котором заместитель R^6 представляет собой заместитель -NR^4R^5.

A27. Соединение воплощения A26, в котором заместитель R^6 представляет собой группу -NH-(C1-C6)алкил.

A28. Соединение воплощения A1, в котором каждый из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой CR^3.

A29. Соединение воплощения A1, в котором, по меньшей мере, один R^3 представляет собой H.

A30. Соединение воплощения A1, в котором, по меньшей мере, два R^3 представляют собой H.

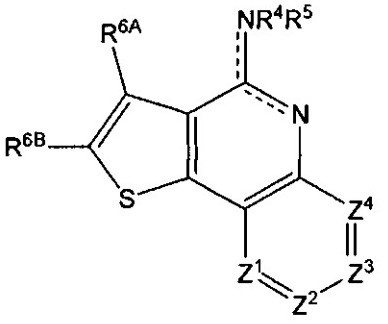
A31. Соединение воплощения A1, в котором, по меньшей мере, один R^6 представляет собой H.

A32. Соединение воплощения A1, в котором, по меньшей мере, два R^6 представляют собой H.

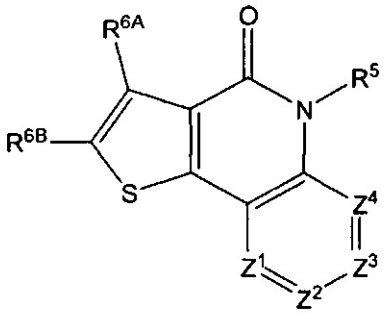
A33. Соединение воплощения A13, в котором каждый R^{3A}, R^{3C} и R^{3D} представляет собой H, и R^{3B} представляет собой полярный заместитель.

A34. Композиция, включающая соединение воплощения A1 и фармацевтически приемлемый носитель.

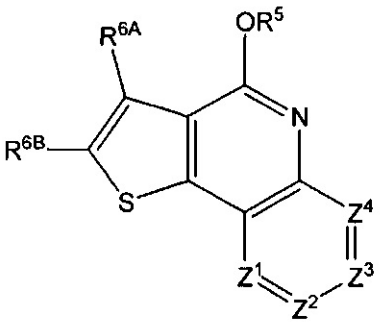
B1. Соединение, имеющее структуру формулы V, VI, VII или VIII



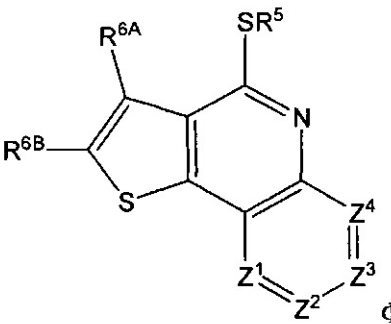
Формула V



Формула VI



Формула VII



Формула VIII

и его фармацевтически приемлемые соли, эфиры и таутомеры; где в указанных формулах

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой, независимо, N или CR3, и ни один, один

или два из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляют собой N;

каждый R^3, R^{6A} и R^{6B} представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^3, R^{6A} и R^{6B} представляет собой, независимо, галоген, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, полярный заместитель, карбоксибиоизостеру, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8)гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S,

R^4 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (C1-C6)алкила, (C2-C6)гетероалкила и (C1-C6)ацила;

каждый R^5 представляет собой независимо H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^5 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом; и

в каждом $-NR^4R^5$ R^4 и R^5 вместе с N могут образовывать необязательно замещенное 3-8-членное кольцо, которое может необязательно содержать в кольце дополнительный гетероатом, выбранный из атомов N, O и S;

при условии, что если R^5 в формуле IV представляет собой фенил, замещенный фенил, $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-NEt_2$, $-(CH_2)_3$-пиперазин-$(CH_2)_3-NH_2$, циклогексил или бутил, тогда один или несколько присутствующих R^3 не представляют собой водород.

B2. Соединение воплощения B1, в котором, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляют собой полярный заместитель.

B3. Соединение воплощения B1, в котором полярный заместитель служит акцептором или донором водородной связи.

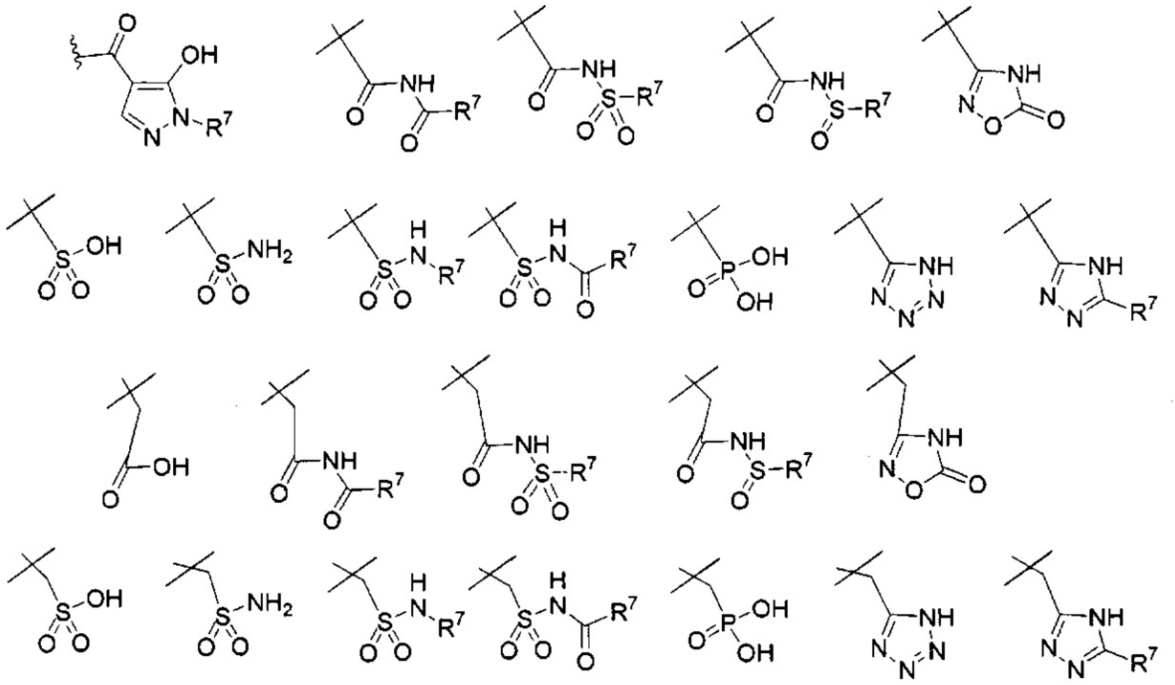
B4. Соединение воплощения B1, в котором полярный заместитель выбирают из карбокси, карбоксибиоизостеры или другой образованной от кислоты группы, которая существует преимущественно в виде аниона при pH примерно 7-8.

B5. Соединение воплощения B1, в котором полярный заместитель содержит OH или NH, кислород простой эфирной группы, азот амина, окисленный атом серы или азота, карбонил, нитрил, и азотсодержащий или кислородсодержащий гетероциклил так или иначе ароматический или неароматический.

B6. Соединение воплощения B1, в котором полярный заместитель представляет собой остаток карбоновой кислоты или ее соли, эфира или биоизостеру.

B7. Соединение воплощения B1, в котором полярный заместитель представляет собой остаток карбоновой кислоты или ее соли.

B8. Соединение воплощения B1, в котором полярный заместитель представляет собой биоизостеру, выбранную из группы, состоящей из



и солей вышеуказанных групп, где каждый R^7 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-тетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^7 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом.

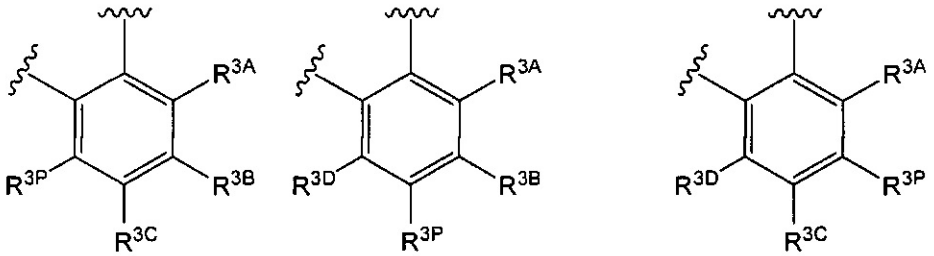
B9. Соединение воплощения B1, в котором полярный заместитель выбирают из группы, состоящей из остатка карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, карбоксамида, тетразола, триазола, карбоксиметансульфонамида, оксадиазола, оксотиадиазола, тиазола, аминотиазола и гидрокситиазола.

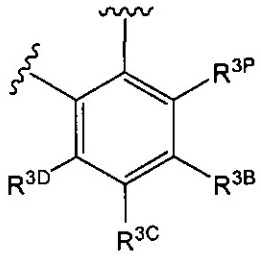
B10. Соединение любого из воплощений B1-B9, в котором полярный заместитель находится в кольце, содержащем Z^1-Z^4.

B11. Соединение любого из воплощений B1-B10, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, включает один, два, три или четыре полярных заместителя.

B12. Соединение любого из воплощений B1-B9, в котором каждый из Z^1-Z^4 представляет собой CR^3, и один из заместителей R^3 представляет собой полярный заместитель.

B13. Соединение любого из воплощений B1-B9, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, выбирают из одной из следующих структур:





и

где R^{3P} представляет собой полярный заместитель, и каждый из R^{3A}, R^{3B}, R^{3C} и R^{3D} выбирают, независимо, из заместителей R^3.

B14. Соединение любого из воплощений B1-B13, в котором, по меньшей мере, один из Z^1-Z^4 представляет собой атом азота.

B15. Соединение воплощения B14, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, представляет собой, независимо, необязательно замещенное пиридиновое, пиримидиновое или пиридазиновое кольцо.

B16. Соединение любого из воплощений B1-B15, в котором R^4 представляет собой H.

B17. Соединение любого из воплощений B1-B16, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное кольцо.

B18. Соединение любого из воплощений B1-B16, в котором R^5 представляет собой C_{1-10}-алкильную группу, замещенную необязательно замещенным 3-8-членным кольцом.

B19. Соединение воплощения B18, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенный шестичленный карбоциклил или гетероциклил.

B20. Соединение воплощения B19, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо.

B21. Соединение воплощения B20, имеющее структуру формулы V, в котором R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими атомами галогена или ацетиленовыми заместителями.

B22. Соединение воплощения B21, в котором один или несколько атомов галогена

или ацетиленовых заместителей в фенильном кольце находятся в положениях 3, 4 или 5 или их сочетаниях.

B23. Соединение любого из воплощений B1-B16, в котором R^5 представляет собой C_{1-3}-алкил, замещенный необязательно замещенным фенилом, пиридилом или морфолино, или замещенный $-NR^4R^5$ (например, $-N(CH_3)_2$).

B24. Соединение воплощения B1, в котором полярный заместитель представляет собой карбокси, карбоксиалкил (например, карбоксиметил), тетразол или амид (например, $-CONH_2$).

B25. Соединение воплощения B1, в котором заместитель R^6 представляет собой заместитель $-NR^4R^5$.

B26. Соединение воплощения B25, в котором заместитель R^6 представляет собой группу -NH-(C1-C6)алкил.

B27. Соединение воплощения B1, в котором каждый из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой CR^3.

B28. Соединение воплощения B1, в котором, по меньшей мере, один R^3 представляет собой H.

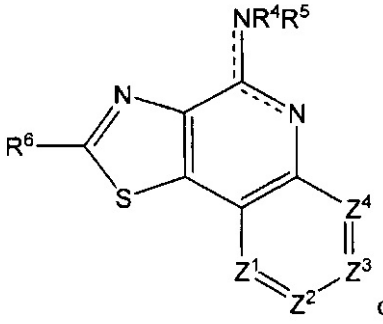
B29. Соединение воплощения B1, в котором, по меньшей мере, два R^3 представляют собой H.

B30. Соединение воплощения B1, в котором, по меньшей мере, один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой H.

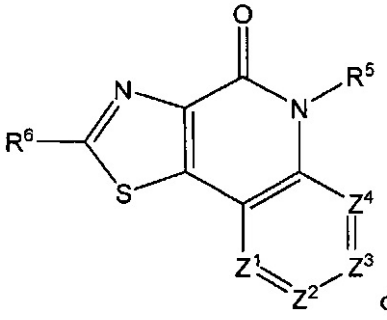
B31. Соединение воплощения B1, в котором каждый из R^{6A} и R^{6B} представляет собой H.

B32. Соединение воплощения B13, в котором каждый R^{3A}, R^{3C}, R^{3D}, R^{6A} и R^{6B} представляет собой H, и R^{3B} представляет собой полярный заместитель.

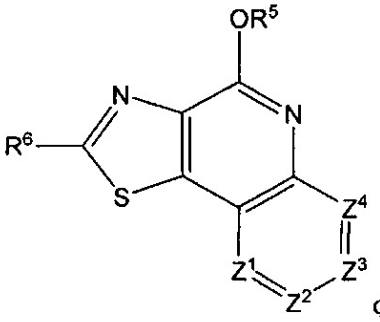
C1. Соединение, имеющее структуру формулы IX, X, XI или XII



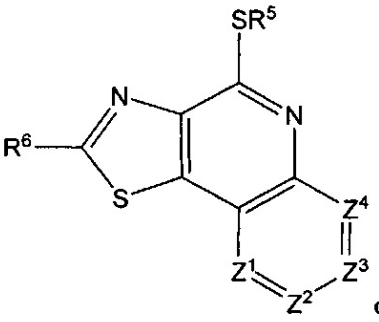
Формула IX



Формула X



Формула XI



Формула XII

и его фармацевтически приемлемые соли, эфиры и таутомеры; где в указанных формулах

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой N или CR^3, и ни один, один или два из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляют собой N;

каждый R^3 и R^6 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8) гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12) арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^3 и R^6 может представлять собой галоген, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, полярный заместитель, карбоксибиоизостеру, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8) гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8) гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =0, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и -O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (C1-C6)алкила, (C2-C6)гетероалкила и (C1-C6)ацила;

каждый R^5 представляет собой независимо H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^5 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом; и

в каждом $-NR^4R^5R^4$ и R^5 вместе с N могут образовывать необязательно замещенное 3-8-членное кольцо, которое может необязательно содержать в кольце дополнительный гетероатом, выбранный из атомов N, O и S.

C2. Соединение воплощения C1, в котором, по меньшей мере, один присутствующий R^3 представляет собой полярный заместитель.

C3. Соединение воплощения C1, в котором полярный заместитель служит акцептором или донором водородной связи.

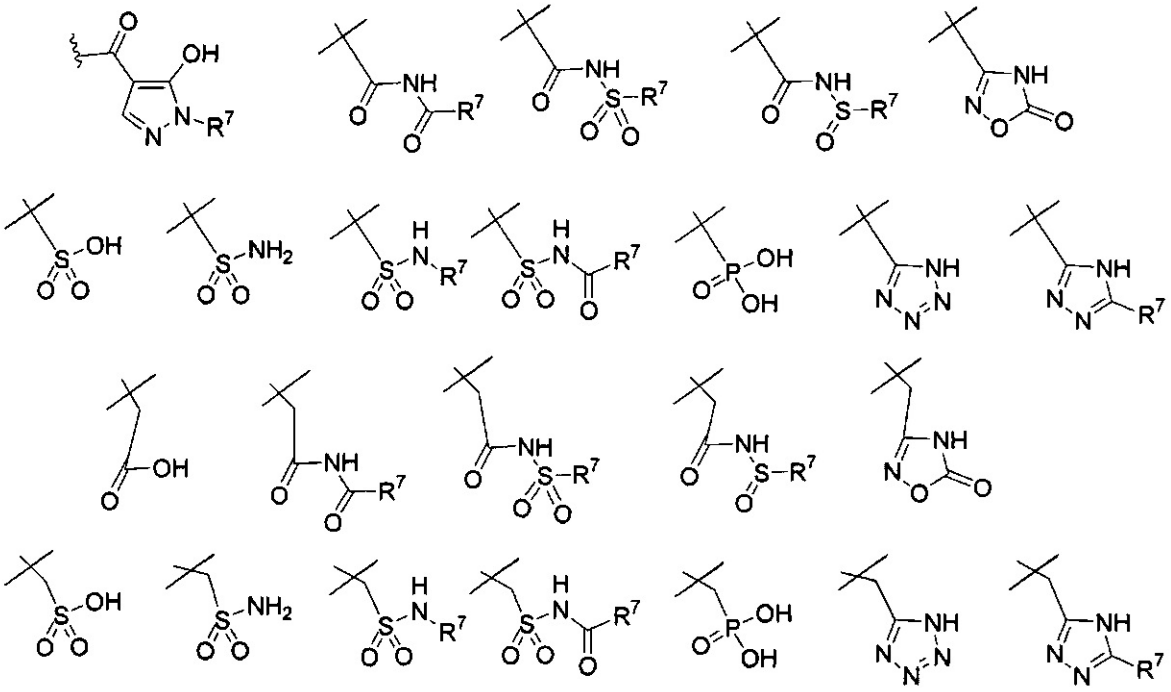
C4. Соединение воплощения C1, в котором полярный заместитель выбирают из карбокси, карбоксибиоизостеры или другой образованной от кислоты группы, которая существует преимущественно в виде аниона при pH примерно 7-8.

C5. Соединение воплощения C1, в котором полярный заместитель содержит OH или NH, кислород простой эфирной группы, азот амина, окисленный атом серы или азота, карбонил, нитрил, и азотсодержащий или кислородсодержащий гетероциклил так или иначе ароматический или неароматический.

C6. Соединение воплощения C1, в котором полярный заместитель представляет собой карбоксилат.

C7. Соединение воплощения C1, в котором полярный заместитель представляет собой остаток карбоновой кислоты.

C8. Соединение воплощения C1, в котором полярный заместитель представляет собой биоизостеру, выбранную из группы, состоящей из



и солей вышеуказанных групп, где каждый R^7 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^7 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом.

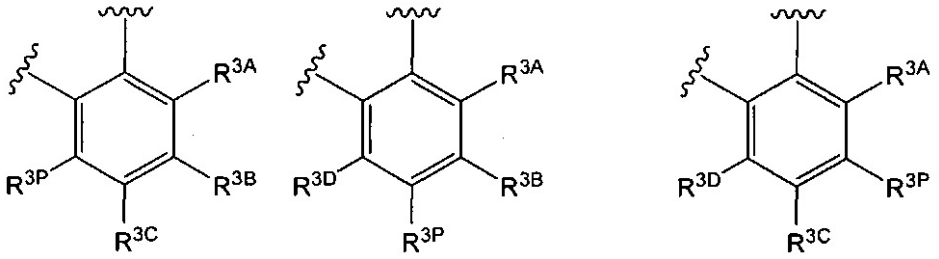
C9. Соединение воплощения C1, в котором полярный заместитель выбирают из группы, состоящей из остатка карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, карбоксамида, тетразола, триазола, карбоксиметансульфонамида, оксадиазола, оксотиадиазола, тиазола, аминотиазола и гидрокситиазола.

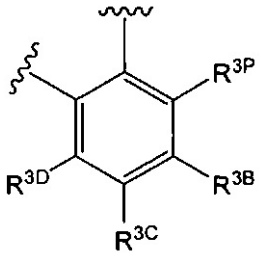
C10. Соединение любого из воплощений C1-C9, в котором полярный заместитель находится в кольце, содержащего Z^1-Z^4.

C11. Соединение воплощения C10, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, включает один, два, три или четыре полярных заместителя.

C12. Соединение любого из воплощений C1-C9, в котором каждый из Z^1-Z^4 представляет собой CR^3, и один из заместителей R^3 представляет собой полярный заместитель.

C13. Соединение воплощения C1, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, выбирают из одной из следующих структур:





и

где R^{3P} представляет собой полярный заместитель, и каждый R^{3A}, R^{3B}, R^{3C} и R^{3D} выбирают, независимо, из заместителей R^3.

C14. Соединение любого из воплощений C1-C13, в котором, по меньшей мере, один из Z^1-Z^4 представляет собой атом азота.

C15. Соединение воплощения C14, в котором кольцо, содержащее Z^1-Z^4, представляет собой, независимо, необязательно замещенное пиридиновое, пиримидиновое или пиридазиновое кольцо.

C16. Соединение любого из воплощений C1-C15, в котором R^4 представляет собой H.

C17. Соединение любого из воплощений C1-C16, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное кольцо.

C18. Соединение любого из воплощений C1-C16, в котором R^5 представляет собой C_{1-10}-алкильную группу, замещенную необязательно замещенным 3-8-членным кольцом.

C19. Соединение воплощения C18, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенный шестичленный карбоциклил или гетероциклил.

C20. Соединение воплощения C19, в котором R^5 представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо.

C21. Соединение воплощения C20, имеющее структуру формулы IX, в котором R^4 представляет собой H или CH_3, и R^5 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими атомами галогена или ацетиленовыми заместителями.

C22. Соединение воплощения C21, в котором один или несколько атомов галогена

или ацетиленовых заместителей в фенильном кольце находятся в положениях 3, 4 или 5 или их сочетаниях.

C23. Соединение любого из воплощений C1-C16, в котором R^5 представляет собой C_{1-3}-алкил, замещенный необязательно замещенным фенилом, пиридилом или морфолино, или замещенный $-NR^4R^5$ (например, $-N(CH_3)_2$).

C24. Соединение воплощения C1, в котором полярный заместитель представляет собой карбокси, карбоксиалкил (например, карбоксиметил), тетразол или амид (например, $-CONH_2$).

C25. Соединение воплощения C1, в котором заместитель R^6 представляет собой заместитель $-NR^4R^5$.

C26. Соединение воплощения C25, в котором заместитель R^6 представляет собой группу -NH-(C1-C6)алкил.

C27. Соединение воплощения C1, в котором каждый из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой CR^3.

C28. Соединение воплощения C1, в котором, по меньшей мере, один R^3 представляет собой H.

C29. Соединение воплощения C1, в котором, по меньшей мере, два R^3 представляют собой H.

C30. Соединение воплощения C1, в котором R^6 представляет собой H.

C31. Соединение воплощения C13, в котором каждый R^{3A}, R^{3C}, R^{3D} и R^6 представляет собой H, и R^{3B} представляет собой полярный заместитель.

C32. Соединение воплощения C1, имеющее структуру формулы IX, в котором R^4 и R^5 не являются оба атомами водорода, и R^4 и R^5 представляют собой, независимо, H, $-Y^0$ или $-LY^1$, где Y^0 представляет собой необязательно замещенное 5-членное или необязательно замещенное 6-членное кольцо, Y1 представляет собой необязательно замещенное 5-членное арильное кольцо или необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, и L представляет собой (C1-C20)алкильный линкер или (C1-C20) алкиленовый линкер.

C33. Соединение воплощения C1, при условии, что если R^5 в формуле IX представляет собой фенил, замещенный фенил, $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-NEt_2$, $-(CH_2)_3$-пиперазин-$(CH_2)_3-NH_2$, циклогексил или бутил, тогда один или несколько присутствующих R^3 не представляют собой водород.

C34. Фармацевтическая композиция, включающая соединение воплощения C1 и фармацевтически приемлемый носитель.

E1. Способ идентификации молекулы-кандидата, взаимодействующей с белком PARP, включающий

контактирование композиции, содержащей белок PARP, и соединения, имеющего структуру формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI, с молекулой-кандидатом в условиях, в которых соединение и белок взаимодействуют, и

определение того, является ли количество соединения, которое взаимодействует с белком, модулированным относительно контрольного взаимодействия между соединением и белком без молекулы-кандидата, посредством чего молекулу-кандидат,

которая модулирует количество соединения, взаимодействующего с белком, относительно контрольного взаимодействия, идентифицируют как молекулу-кандидат, которая взаимодействует с белком.

E2. Способ воплощения E1, где белок PARP включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или по существу ее идентичный вариант.

E3. Способ воплощения E1 или E2, где белок находится в клетке.

E4. Способ любого из воплощений E1-E3, где белок находится в бесклеточной системе.

E5. Способ любого из воплощений E1-E4, где белок, соединение или молекула ассоциированы с твердой фазой.

E6. Способ любого из воплощений E1-E5, где взаимодействие между соединением и белком детектируют с помощью детектируемой метки.

E7. Способ воплощения E6, где белок включает детектируемую метку.

E8. Способ воплощения E6, где соединение включает детектируемую метку.

E9. Способ любого из воплощений E1-E5, где взаимодействие между соединением и белком детектируют без детектируемой метки.

F1. Способ модуляции активности белка PARP, включающий контактирование системы, включающей белок, с соединением, имеющим структуру формулы I, И, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI, в количестве, эффективном для модуляции активности белка.

F2. Способ воплощения F1, где ингибируют активность белка.

F3. Способ по F1 или F2, где система представляет собой клетку.

F4. Способ любого из воплощений F1-F3, где система представляет собой бесклеточную систему.

F5. Способ любого из воплощений F1-F4, где белок или соединение находится в ассоциированы с твердой фазой.

G1. Способ ингибирования клеточной пролиферации, включающий контактирование клеток с соединением, имеющим структуру формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI, в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации клеток.

G2. Способ воплощения G1, где клетки находятся в клеточной линии.

G3. Способ воплощения G2, где клетки находятся в раковой клеточной линии.

G4. Способ воплощения G3, где раковая клеточная линия представляет собой клеточную линию клеток рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легких, гемопоэтического рака, колоректального рака, рака кожи, рака яичников.

G5. Способ воплощения G4, где раковая клеточная линия представляет собой клеточную линию клеток рака молочной железы, рака предстательной железы или рака поджелудочной железы.

G6. Способ воплощения G1, где клетки находятся в ткани.

G7. Способ воплощения G1, где клетки находятся в организме субъекта.

G8. Способ воплощения G1, где клетки находятся в опухоли.

G9. Способ воплощения G1, где клетки находятся в опухоли у субъекта.

G10. Способ любого из воплощений G1-G9, также включающий индукцию апоптоза клеток.

G11. Способ воплощения G1, где клетки представляют собой клетки глаза субъекта с дегенерацией желтого пятна.

G12. Способ воплощения G1, где клетки находятся в организме субъекта с

дегенерацией желтого пятна.

H1. Способ лечения состояния, связанного с аберрантной клеточной пролиферацией, включающий введение соединения, имеющего структуру формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI, субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, эффективном для лечения состояния с клеточной пролиферацией.

H2. Способ воплощения HI, где состояние с клеточной пролиферацией представляет собой опухолевый рак.

H3. Способ воплощения HI или H2, где рак представляет собой рак молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, колоректума, кожи или яичников.

H4. Способ воплощения HI, где состояние с клеточной пролиферацией представляет собой неопухолевый рак.

H5. Способ воплощения H4, где неопухолевый рак представляет собой гемопоэтический рак.

H6. Способ воплощения HI, где состояние с клеточной пролиферацией представляет собой дегенерацию желтого пятна.

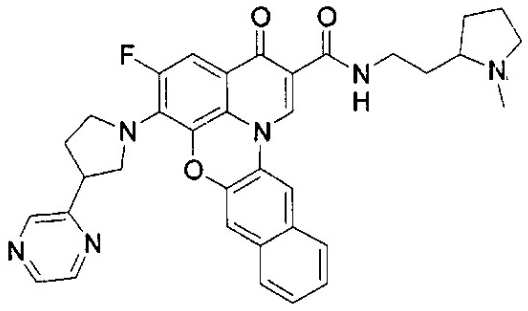
I1. Способ лечения рака или воспалительного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий

введение субъекту терапевтически эффективного количества терапевтического средства, имеющего структуру формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI, или его фармацевтически приемлемой соли; и

введение субъекту молекул, ингибирующих PARP или CK2, в количестве, эффективном для усиления нужного действия терапевтического средства.

I2. Способ воплощения I1, где молекула, ингибирующая PARP или CK2, представляет собой соединение, имеющее структуру формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI, или его фармацевтически приемлемую соль.

I3. Способ воплощения I1, где терапевтическое средство представляет собой



или его определенный изомер или смесь изомеров или его фармацевтически приемлемую соль.

I4. Способ любого из воплощений I1-I3, где терапевтическое средство и молекулы, ингибирующие PARP или CK2, вводят субъекту по существу в одно и то же время.

I5. Способ любого из воплощений I1-I3, где терапевтическое средство и молекулы, ингибирующие PARP или CK2, используются субъектом совместно.

I6. Способ любого из воплощений I1-I3, где терапевтическое средство и молекулы, ингибирующие PARP или CK2, объединяют в одну фармацевтическую композицию.

I7. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтическое средство любой из формул TA1-1, TA2, TA3-1, TA4-1, TA5-1 или TA6, смешанное с молекулами, ингибирующими PARP или CK2, или его фармацевтически приемлемую соль.

I8. Фармацевтическая композиция воплощения I7, в которой молекулы, ингибирующие PARP или CK2, представляют собой ингибитор PARP и представляют собой известное

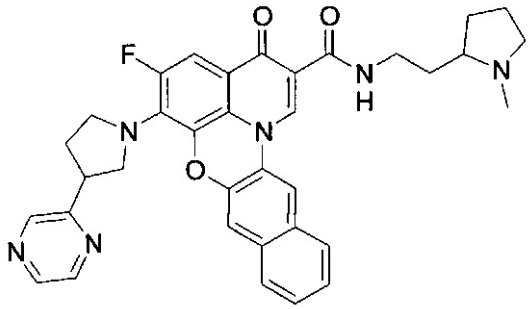
соединение, указанное выше, или представляют собой GPI 15427, GPI 16539.

I9. Фармацевтическая композиция воплощения I7, в которой молекулы, ингибирующие PARP или CK2, представляют собой соединение формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI, описанное в данном описании, или его фармацевтически приемлемую соль.

I10. Фармацевтическая композиция воплощения I9, в которой терапевтическое средство представляют собой соединение формулы TA2 или его фармацевтически приемлемую соль.

I11. Терапевтическая композиция, включающая

терапевтически эффективное количество терапевтического средства формулы TA2

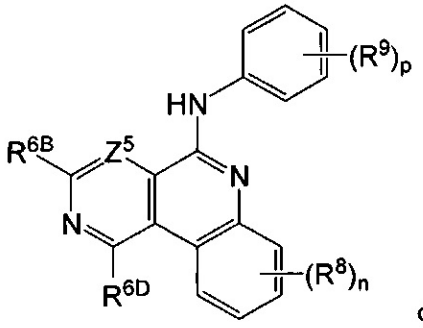


или его определенного изомера или смеси изомеров или его фармацевтически приемлемой соли,

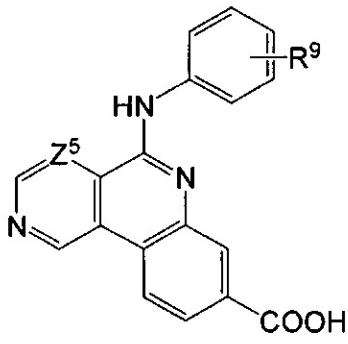
смешанное с некоторым количеством ингибитора PARP или фармацевтически приемлемой соли ингибитора PARP, где ингибитор PARP выбирают из группы, состоящей из GPI 15427, GPI 16539 и известных соединений, указанных выше; и

где количество ингибитора PARP или фармацевтически приемлемой соли ингибитора PARP представляет собой количество, эффективное для усиления нужного действия терапевтического средства.

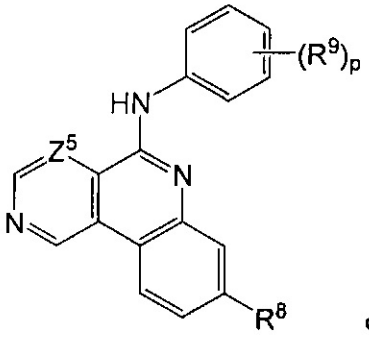
M1. Соединение, имеющее структуру формулы XIII, XIV, XV и XVI



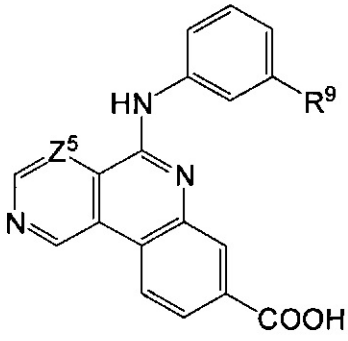
Формула XIII



Формула XIV



Формула XV



Формула XVI

и его фармацевтически приемлемые соли, эфиры, пролекарства и таутомеры; где в

указанных формулах

Z^5 представляет собой N или CR^{6A};

каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{6C} и R^8 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{6C} и R^8 представляет собой, независимо, галоген, CF_3, CFN, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, карбоксибиоизостеру, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

R^9 представляет собой, независимо, необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или R^9 представляет собой, независимо, галоген, OR, NR_2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8)гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S;

n равен 0-4; и

p равен 0-4.

M2. Соединение воплощения M1, в котором Z^5 представляет собой N.

M3. Соединение воплощения M1, в котором R^8 представляет собой карбоксигруппу или карбоксибиоизостеру.

M4. Соединение воплощения M3, в котором карбоксигруппа представляет собой карбоксилатную группу или остаток карбоновой кислоты.

M5. Соединение воплощения M1, в котором R^9 выбирают из -C≡CR, -C≡CH, $-CH_3$,

-CH_2CH_3, -CF_3, -CFN, -C≡N, -OR и галогена.

M6. Соединение воплощения M5, в котором R^9 выбирают из галогена, -C≡CR или -C≡CH.

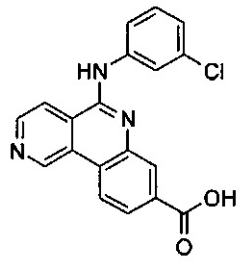
M7. Соединение воплощения M6, в котором R^9 представляет собой галоген.

M8. Соединение воплощения M7, в котором R^9 представляет собой хлор.

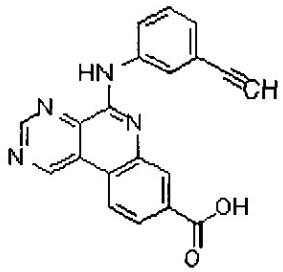
M9. Соединение воплощения M7, в котором R^9 представляет собой бром.

M10. Соединение воплощения M6, в котором R^9 представляет собой -C≡CH.

M11. Соединение воплощения M8, имеющее следующую структуру:



M12. Соединение воплощения M10, имеющее следующую структуру:



M13. Соединение воплощения M1, в котором p равен единице или двум.

M14. Соединение воплощения M1, в котором p равен единице.

M15. Соединение воплощения M1, в котором n равен единице или двум.

M16. Соединение воплощения M1, в котором n равен единице.

N1. Способ идентификации молекулы-кандидата, взаимодействующей с серин-треонинпротеинкиназой, включающий

контактирование композиции, содержащей серин-треонинпротеинкиназу, и соединение, имеющее структуру формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI, в условиях, в которых соединение и белок взаимодействуют с молекулой-кандидатом, и

определение того, является ли количество соединения, которое взаимодействует с белком, модулированным относительно контрольного взаимодействия между соединением и белком без молекулы-кандидата, посредством чего молекулу-кандидат, которая модулирует количество соединения, взаимодействующего с белком, относительно контрольного взаимодействия, идентифицируют как молекулу-кандидат, которая взаимодействует с белком.

N2. Способ воплощения N1, где серин-треонинпротеинкиназа представляет собой серин-треонинпротеинкиназу человека.

N3. Способ воплощения N1, где серин-треонинпротеинкиназу выбирают из группы, состоящей из СК2, СК-2α2, Pim-1, CDK1/циклинB, c-RAF, Mer, MELK, DYRK2, Flt3, Flt3 (D835Y), Flt4, HIPK3, HIPK2, ZIPK и ZIPK.

N4. Способ воплощения N1, где серин-треонинпротеинкиназа содержит одну или

несколько из следующих аминокислот в позициях, соответствующих позициям, перечисленным в человеческой СК2: лейцин в позиции 45, метионин в позиции 163 и изо лейцин в позиции 174.

N5. Способ воплощения N4, где серин-треонинпротеинкиназу выбирают из группы, состоящей из СК2, STK10, HIPK2, HIPK3, DAPK3, DYK2 и PIM-1.

N6. Способ воплощения N1, где белок, соединение или молекула ассоциирована с твердой фазой.

N7. Способ воплощения N1, где взаимодействие между соединением и белком детектируют с помощью детектируемой метки.

O1. Способ модуляции серин-треонинпротеинкиназной активности, включающий контактирование системы, включающей белок серин-треонинпротеинкиназу, с соединением формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI в количестве, эффективном для модуляции активности белка.

O2. Способ воплощения O1, где протеинкиназная активность является переносом гамма-фосфата из аденозинтрифосфата в пептидный или белковый субстрат.

P1. Способ лечения боли или воспаления у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI в количестве, эффективном для лечения боли или воспаления.

P2. Способ идентификации соединения, уменьшающего воспаление или боль, включающий

контактирование системы с соединением формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI; и

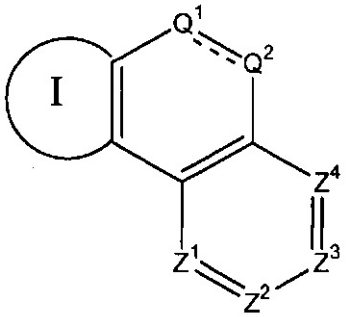
детекцию болевого сигнала или сигнала воспаления в системе, посредством чего соединение, которое модулирует болевой сигнал или сигнал воспаления относительно контрольной молекулы, идентифицируют как соединение, уменьшающее воспаление или боль.

P3. Способ ингибирования ангиогенеза у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI в количестве, эффективном для ингибирования ангиогенеза.

P4. Способ идентификации соединения, модулирующего ангиогенез, включающий контактирование системы с соединением формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV или XVI; и

детекцию ангиогенеза или сигнала ангиогенеза в системе, посредством чего соединение, которое модулирует ангиогенез или сигнал ангиогенеза относительно контрольной молекулы, идентифицируют как соединение, которое модулирует ангиогенез.

Q1. Соединение формулы (A)



(A)

в которой группа, отмеченная a, представляет собой 5-6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, конденсированное с кольцом, содержащим Q^1, и где α

представляет собой 6-членное арильное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов азота в кольце, или пятичленное арильное кольцо, выбранное из тиофена и тиазола;

Q^1 представляет собой C=X, Q^2 представляет собой NR^5, и связь между Q^1 и Q^2 представляет собой простую связь; или Q^1 представляет собой C-X-R^5, Q^2 представляет собой N, и связь между Q^1 и Q^2 представляет собой двойную связь; и

где X представляет собой O, S или NR^4;

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляет собой N или CR^3, и один или несколько из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 представляют собой CR^3;

каждый Z^5, Z^6, Z^7 и Z^8 представляет собой CR^6 или N;

каждый R^3 и каждый R^6 представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную (C1-C8)алкильную, (C2-C8)гетероалкильную, (C2-C8)алкенильную, (C2-C8)гетероалкенильную, (C2-C8)алкинильную, (C2-C8)гетероалкинильную, (C1-C8)ацильную, (C2-C8)гетероацильную, (C6-C10)арильную, (C5-C12)гетероарильную, (C7-C12)арилалкильную или (C6-C12)гетероарилалкильную группу,

или каждый R^3 и каждый R^6 может представлять собой галоген, OR, NR2, NROR, $NRNR_2$, SR, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR или NO_2,

где каждый R представляет собой, независимо, H или (C1-C8)алкил, (C2-C8)гетероалкил, (C2-C8)алкенил, (C2-C8)гетероалкенил, (C2-C8)алкинил, (C2-C8)гетероалкинил, (C1-C8)ацил, (C2-C8)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил,

и где два R у одного и того же атома или соседних атомов могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько атомов N, O или S;

и каждая группа R и каждое кольцо, образованное путем соединения двух групп R, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR' и NO_2,

где каждый R' представляет собой, независимо, H, (C1-C6)алкил, (C2-C6)гетероалкил, (C1-C6)ацил, (C2-C6)гетероацил, (C6-C10)арил, (C5-C10)гетероарил, (C7-C12)арилалкил или (C6-C12)гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C1-C4)алкила, (C1-C4)гетероалкила, (C1-C6)ацила, (C1-C6)гетероацила, гидрокси, амино и =O;

и где два R' могут соединяться с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего до трех гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S,

R^4 представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (C1-C6)алкила, (C2-C6)гетероалкила и (C1-C6)ацила;

каждый R^5 представляет собой независимо H или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-10}-алкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-гетероалкила, C_{3-8}-карбоциклила и C_{3-8}-гетероциклила, необязательно конденсированного с дополнительным необязательно замещенным карбоциклилом или гетероциклилом; или R^5 представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{2-10}-алкенил или C_{2-10}-гетероалкил, замещенный

необязательно замещенным C_{3-8}-карбоциклилом или C_{3-8}-гетероциклилом; и

в каждом $-NR^4R^5R^4$ и R^5 вместе с N могут образовывать необязательно замещенное 3-8-членное кольцо, которое может необязательно содержать в кольце дополнительный гетероатом, выбранный из атомов N, O и S;

или его фармацевтически приемлемая соль, эфир и пролекарство;

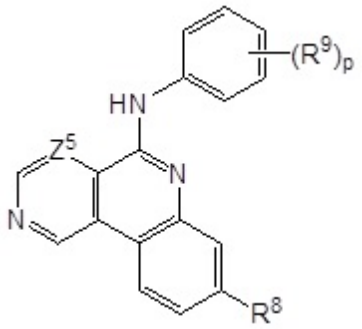
при условии, что когда Q^1 в формуле (A) представляет собой C-NHФ, где Ф представляет собой необязательно замещенный фенил,

если кольцо, отмеченное α, представляет собой шестичленное кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом N в кольце, по меньшей мере, один присутствующий R^3 должен представлять собой полярный заместитель, или если каждый R^3 представляет собой H, тогда Ф должен быть замещенным; и

если кольцо, отмеченное α, представляет собой фенил, и три из Z^1-Z^4 представляют собой CH, тогда Z^2 не может представлять собой C-OR", и Z^3 не может представлять собой NH_2, NO_2, NHC(=O)R" или NHC(=O)-OR", где R" представляет собой (C1-C4)алкил.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы XV

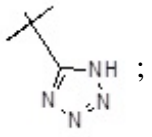


XV

и его фармацевтически приемлемая натриевая соль; где

Z^5 представляет собой N или CH;

R^8 представляет собой H; (C1-C3)алкил, необязательно замещенный OH; оксадиазол, необязательно замещенный (C1-C3)алкилом; OR; NR_2; SR; SO_2R; NRCOR; CN; COOR; $CONR_2$ или



;

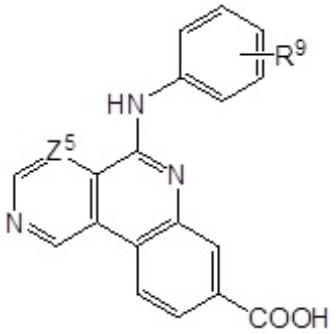
каждый R^9 представляет собой, независимо, (C1-C3)алкил, необязательно замещенный до трех галогенами, (C2-C3)алкинил, галоген, OR или CN;

где каждый R представляет собой, независимо, H или необязательно замещенную группу, выбранную из (C1-C3)алкила, циклопропила, пиперидинила, C2-алкинила, C6-арила, пиразолила, (C6-арил)(C1-C3алкила)-, (пиридил)(C1-C4алкила) или N(C1-C3алкил)$_2$;

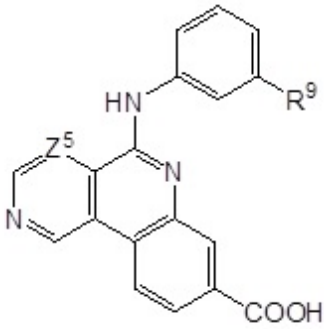
p равен 0, 1 или 2; и

где необязательные заместители выбраны из: (C1-C3)алкила, галогена, OH, -O(C1-C3алкила), COOH или $CONH_2$.

2. Соединение по п. 1, в котором соединение имеет структуру формулы XIV или XVI



XIV



XVI.

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором Z^5 представляет собой N.

4. Соединение по п. 1, в котором R^8 представляет собой -COOR.

5. Соединение по п. 1, в котором R^8 представляет собой -COOH.

6. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^9 выбирают из (C2-C3)алкинила, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, -C≡N, -OR и галогена.

7. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^9 выбирают из галогена или -C≡CH.

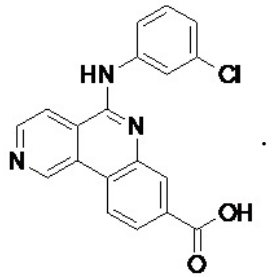
8. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^9 представляет собой галоген.

9. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^9 представляет собой хлор.

10. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^9 представляет собой бром.

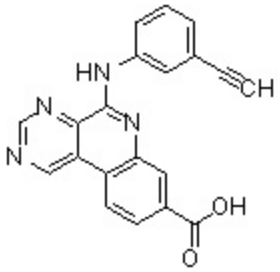
11. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^9 представляет собой -C≡CH.

12. Соединение по п. 1 или 2, которое имеет следующую структуру:



.

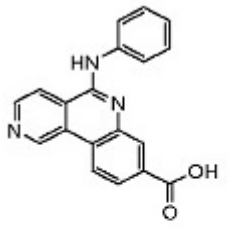
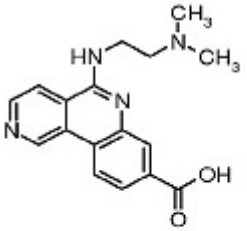
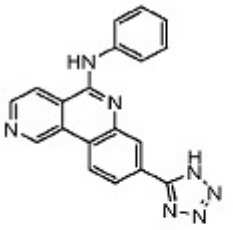
13. Соединение по п. 1 или 2, которое имеет следующую структуру:

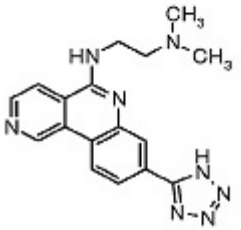
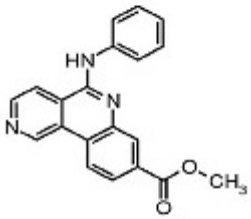
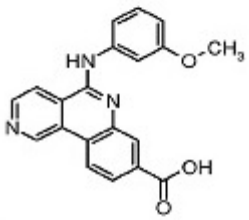


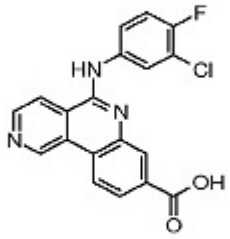
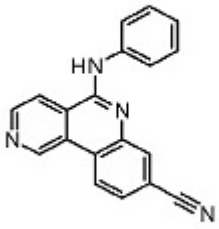
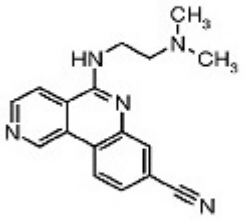
14. Соединение по п. 1, в котором p равен единице или двум.

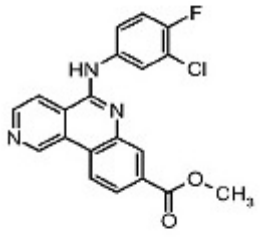
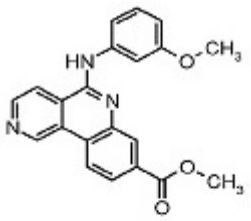
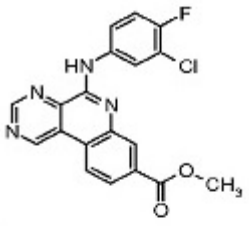
15. Соединение по п. 1, в котором p равен единице.

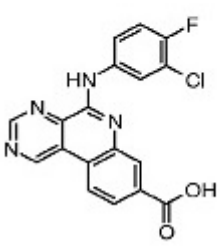
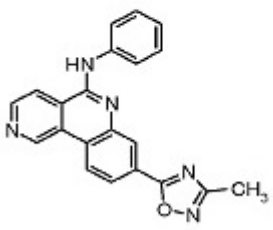
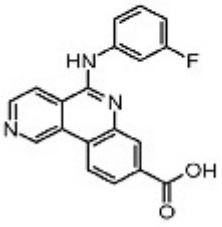
16. Соединение, которое представляет собой:

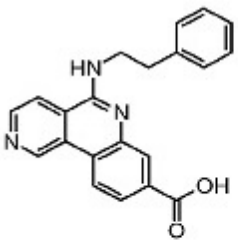
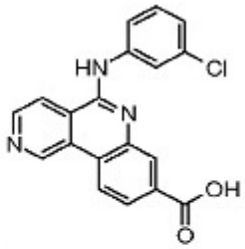
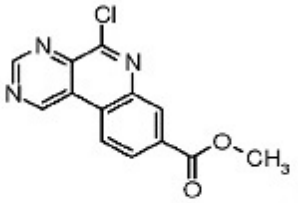
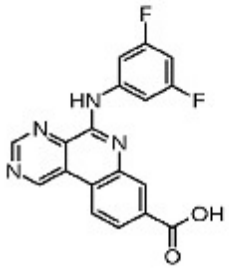
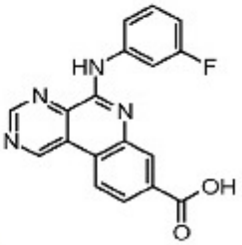
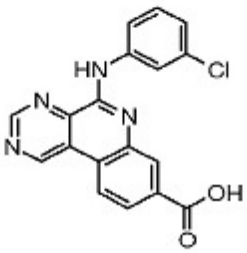
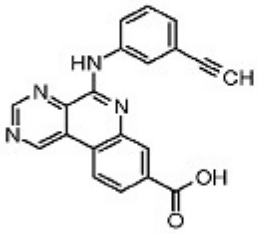
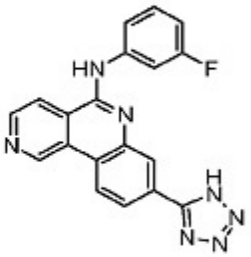
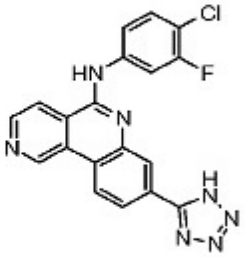
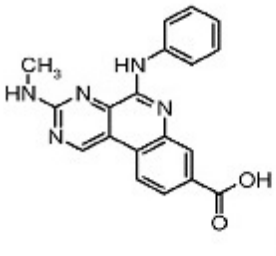
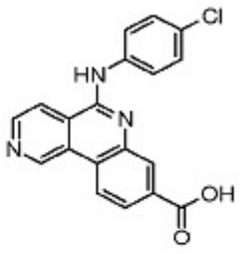
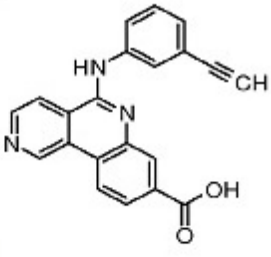
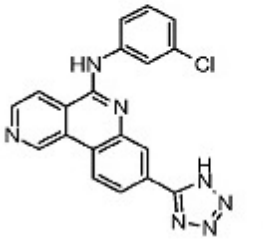
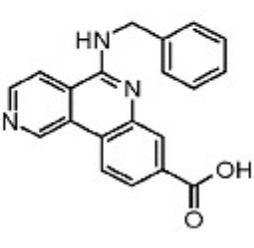

,

,

,

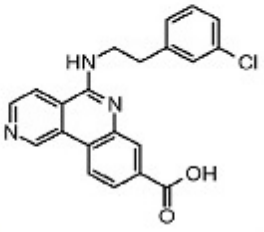

,

,

,

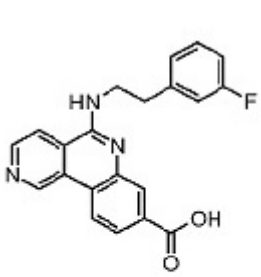
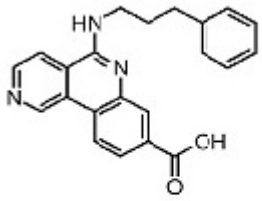
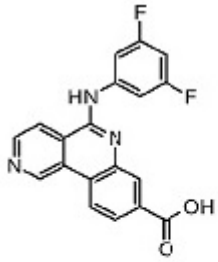
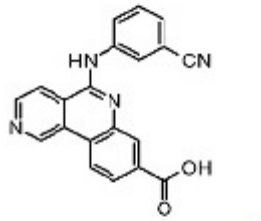
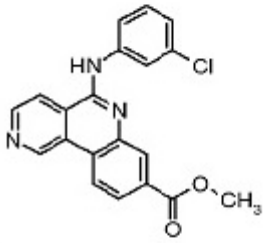
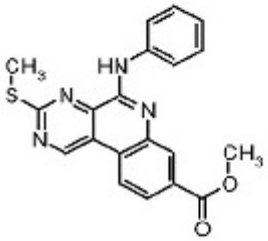
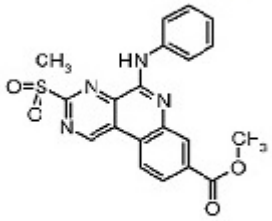
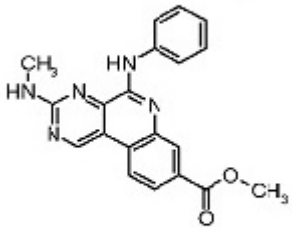
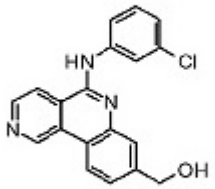
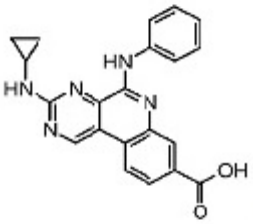
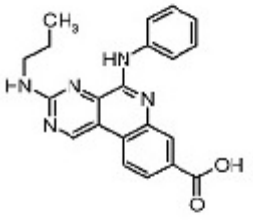
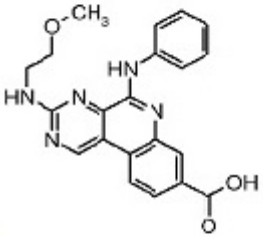
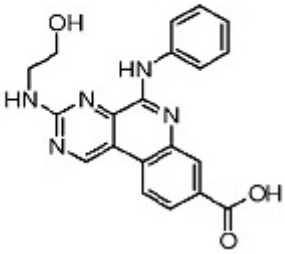
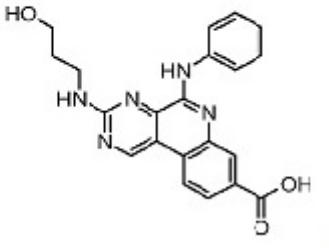

,

,

,

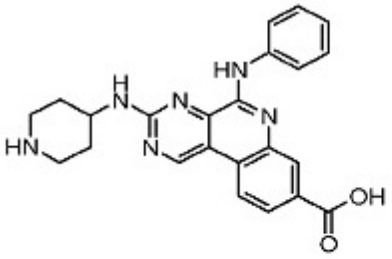

,

,

,


,

,

,

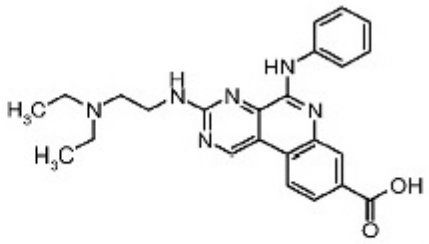

















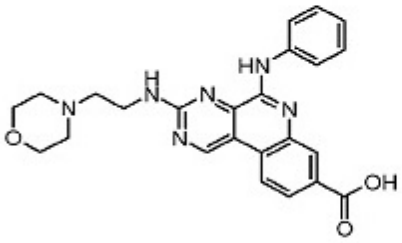

















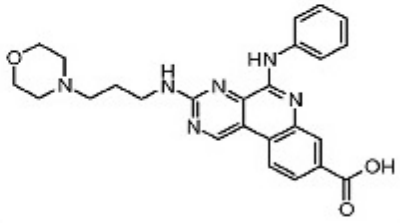
,



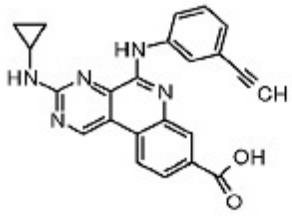
,



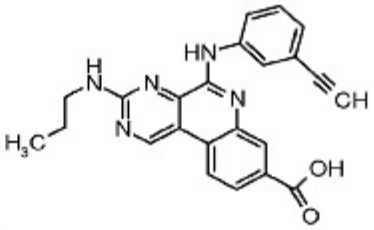
,



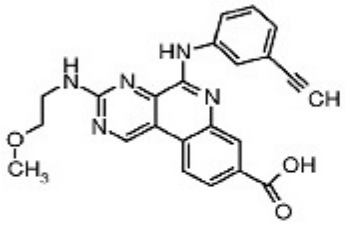
,



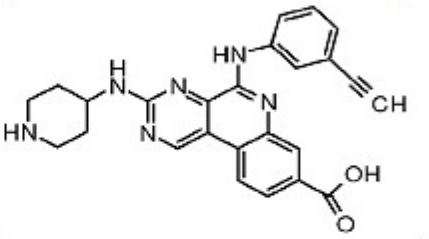
,



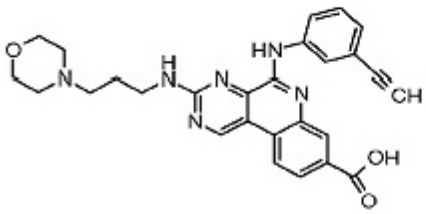
,



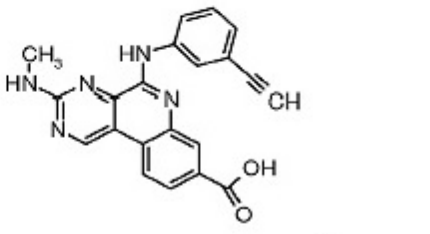
,

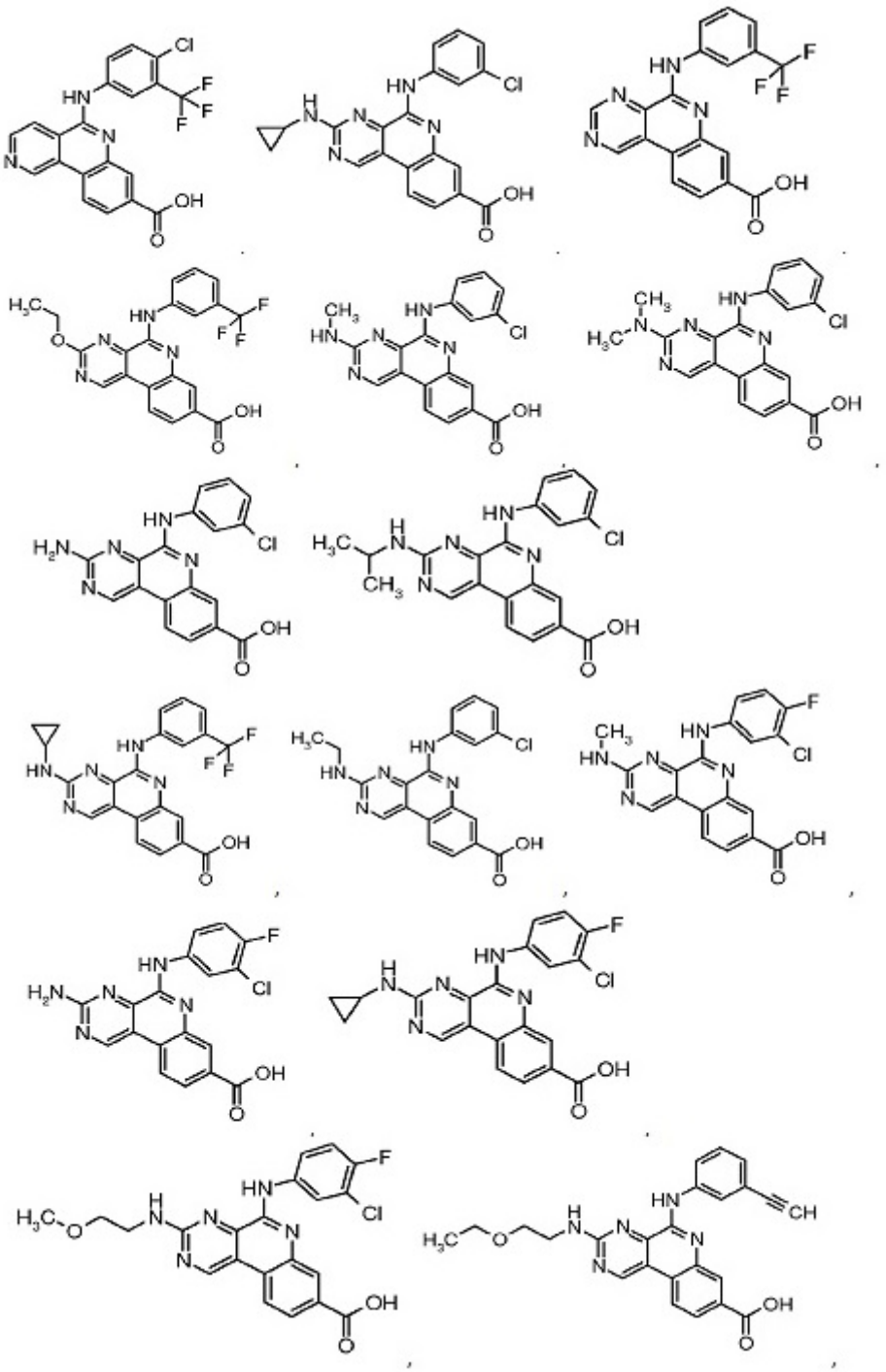


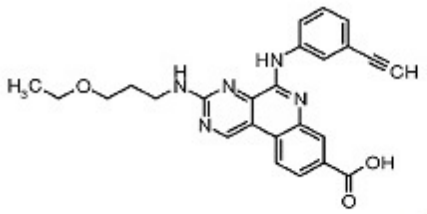
,

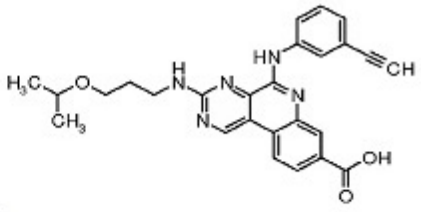


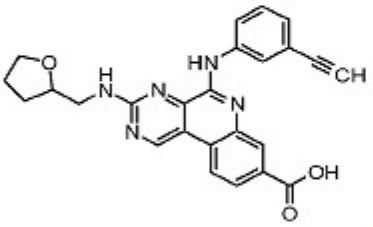
,

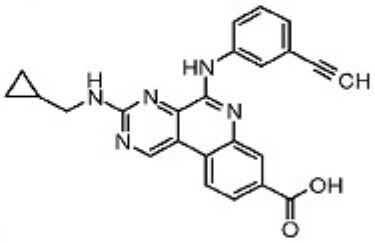


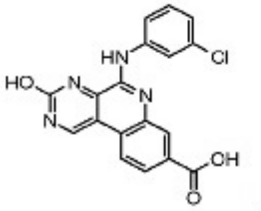


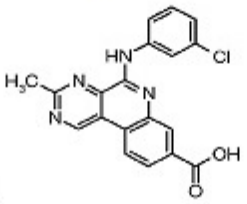


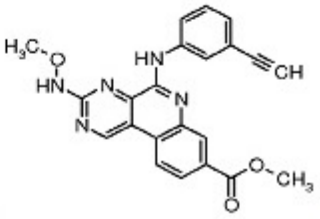


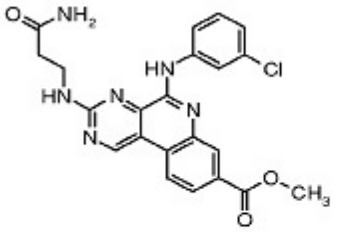


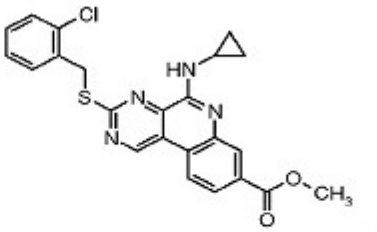


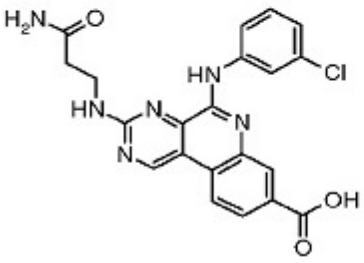


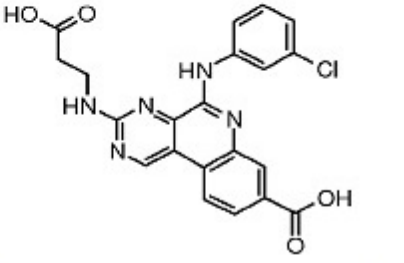


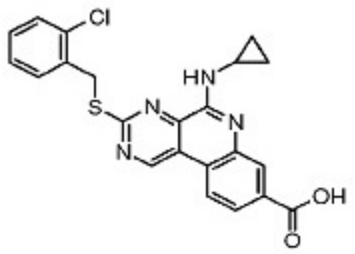
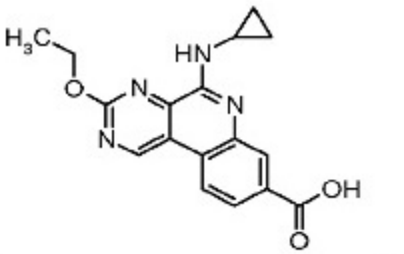
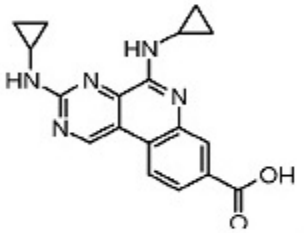


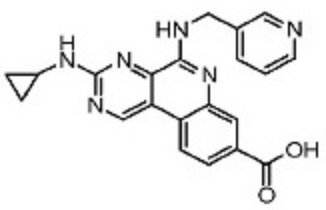




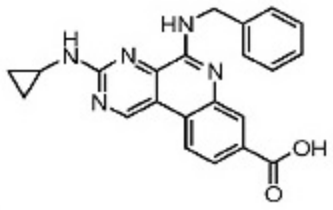




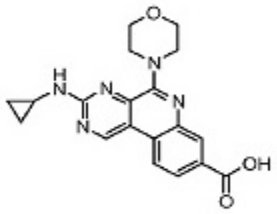






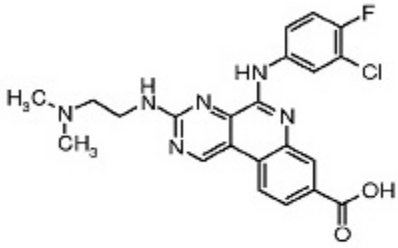
,



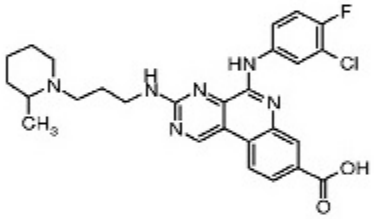
,



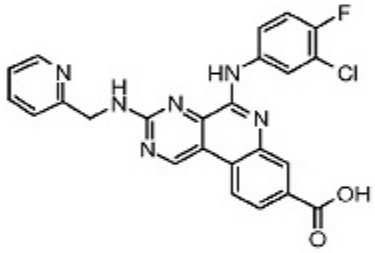
,



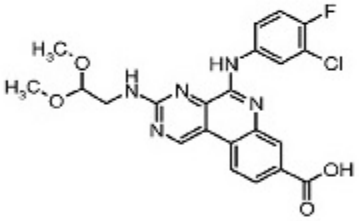
,



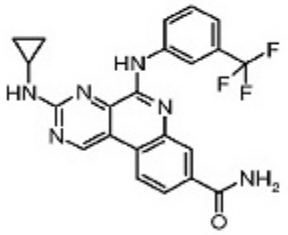
,



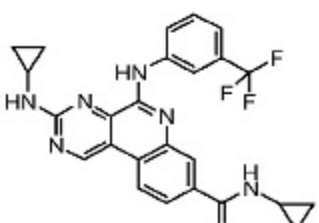
,



,

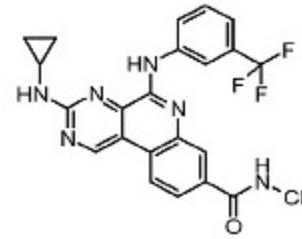


,



,

,

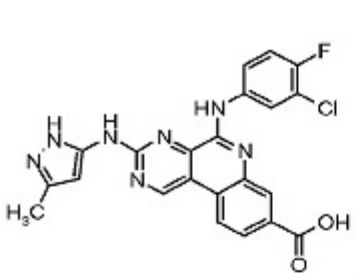
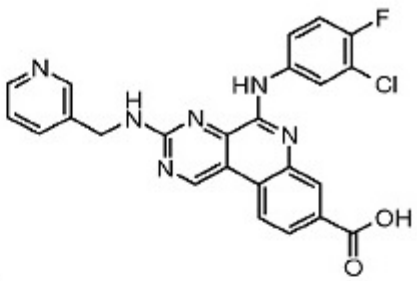
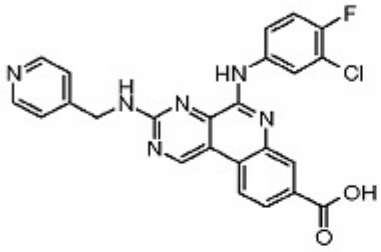
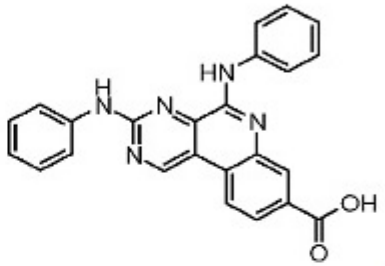
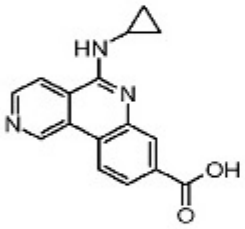
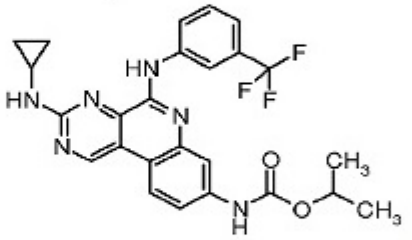
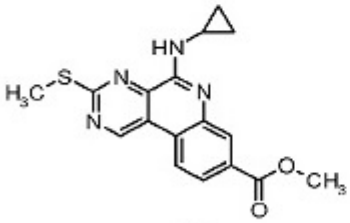
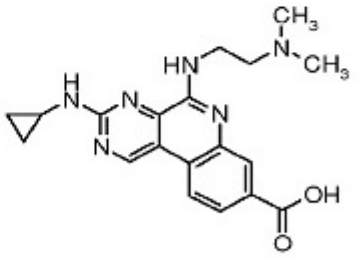
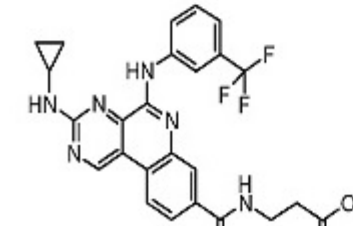


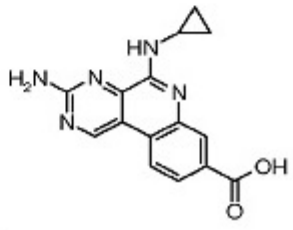
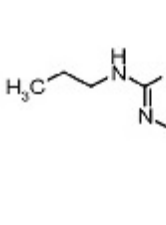
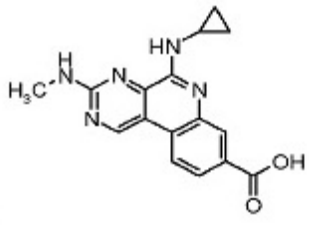
,

,

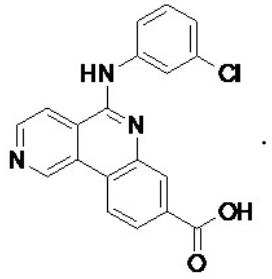
,

,




, и

17. Натриевая соль соединения:



18. Способ ингибирования клеточной пролиферации, включающий контактирование клеток с соединением по любому из пп. 1-16 или с его солью по п. 17 в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации клеток.

19. Способ по п. 18, в котором клетки принадлежат раковой клеточной линии.

20. Способ по п. 18, в котором раковая клеточная линия представляет собой клеточную линию рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легких, гемопоэтического рака, колоректального рака, рака кожи или рака яичников.

21. Способ по п. 18, в котором клетки находятся в опухоли у субъекта.

22. Способ по п. 18, в котором контактирование клеток с соединением вызывает апоптоз клеток.

23. Способ по п. 18, в котором клетки представляют собой клетки глаза субъекта, имеющего дегенерацию желтого пятна.

24. Способ по п. 18, в котором клетки принадлежат субъекту, имеющему дегенерацию желтого пятна.

25. Способ лечения состояния, связанного с аберрантной клеточной пролиферацией, включающий введение соединения по любому из пп. 1-16 или его соли по п. 17 субъекту, нуждающемуся в таком лечении, в количестве, эффективном для лечения состояния с клеточной пролиферацией, где состояние с клеточной пролиферацией представляет собой опухолевый рак, неопухолевый рак или дегенерацию желтого пятна.

26. Способ по п. 25, в котором рак представляет собой рак молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, колоректума, кожи или яичников.

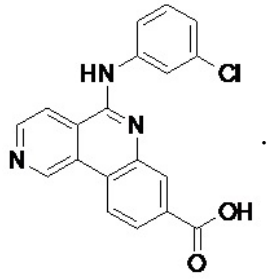
27. Способ по п. 25, где неопухолевый рак представляет собой гемопоэтический рак.

28. Способ модуляции серин-треонинпротеинкиназной активности, включающий контактирование системы, включающей белок серин-треонинпротеинкиназу, с соединением по любому из пп. 1-16 или с его солью по п. 17 в количестве, эффективном для модуляции активности белка.

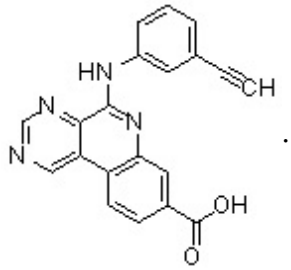
29. Способ по п. 28, в котором протеинкиназная активность является переносом гамма-фосфата от аденозинтрифосфата на пептидный или белковый субстрат.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый эксципиент, для ингибирования клеточной пролиферации.

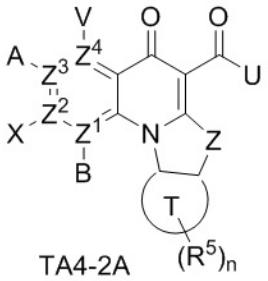
31. Фармацевтическая композиция по п. 30, где соединение представляет собой:



32. Фармацевтическая композиция по п. 30, где соединение представляет собой:



33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 или его соль по п. 17 и терапевтическое средство, имеющее структуру формулы TA4-2A:



где:

A и V представляет собой независимо H;

X представляет собой, независимо, H, NR^1R^2, где R^1 и R^2 вместе с N образуют необязательно замещенное насыщенное 7-членное кольцо, содержащее в качестве члена кольца один дополнительный N;

Z представляет собой S;

Z^1 представляет собой N и B отсутствует;

Z^2, Z^3 и Z^4 представляют собой C;

U представляет собой NR^1R^2, где R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой C_{1-10}-алкил, замещенный фенилом или моноциклическим 5-6-членным гетероарильным кольцом, где фенил или гетероарильное кольцо необязательно замещено (C1-C8) алкилом;

R^5 представляет собой H, OR^2, амино, алкокси, амидо, галоген, циано, оксо, нитро, азидо, сульфонил, сульфинил, сульфонат или фосфат, где R^2 представляет собой H или (C1-C10)алкил; и

цикл T представляет собой фенил; и

n равен 1.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, где Хпредставляет собой NR^1R^2 иR^1 и R^2 вместе с N образуют насыщенное 7-членное кольцо, содержащее в качестве члена

кольца один дополнительный N, замещенное (C1-C8)алкилом.

35. Фармацевтическая композиция по п. 33, где Хпредставляет собой NR^1R^2 иR^1 и R^2 вместе с N образуют насыщенное 7-членное кольцо, содержащее в качестве члена кольца один дополнительный N, замещенное метилом.

36. Фармацевтическая композиция по п. 33, где Uпредставляет собой NR^1R^2, где R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой C_1-алкил, замещенный фенилом или моноциклическим 5-6-членным гетероарильным кольцом, где фенил или гетероарильное кольцо является необязательно замещенным (C1-C8)алкилом.

37. Фармацевтическая композиция по п. 33, где Uпредставляет собой NR^1R^2, где R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой C_1-алкил, замещенный кольцом пиразина, где кольцо пиразина является необязательно замещенным (C1-C8)алкилом.

38. Фармацевтическая композиция по п. 33, где Uпредставляет собой NR^1R^2, где R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой C_1-алкил, замещенный кольцом пиразина, где кольцо пиразина является необязательно замещенным метилом.

39. Фармацевтическая композиция по п. 33, где Uпредставляет собой NR^1R^2, где R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой C_1-алкил, замещенный моноциклическим 5-6-членным гетероарильным кольцом, где гетероарильное кольцо замещено метилом.

40. Способ ингибирования клеточной пролиферации, включающий контактирование клеток с фармацевтической композицией по любому из пп. 33-39 в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации клеток.

41. Способ по п. 40, в котором клетки принадлежат раковой клеточной линии.

42. Способ по п. 41, в котором раковая клеточная линия представляет собой клеточную линию рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легких, гемопоэтического рака, колоректального рака, рака кожи, рака яичников.

43. Способ по п. 40, в котором клетки находятся в опухоли у субъекта.

44. Способ по п. 40, в котором контактирование клеток с соединением вызывает апоптоз клеток.

45. Способ по п. 40, в котором клетки представляют собой клетки глаза субъекта, имеющего дегенерацию желтого пятна.

46. Способ по п. 40, в котором клетки принадлежат субъекту, имеющему дегенерацию желтого пятна.

47. Способ лечения состояния, связанного с аберрантной клеточной пролиферацией, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 33-39 субъекту, нуждающемуся в таком лечении, в количестве, эффективном для лечения состояния с клеточной пролиферацией, где состояние с клеточной пролиферацией представляет собой опухолевый рак, неопухолевый рак или дегенерацию желтого пятна.

48. Способ по п. 47, в котором рак представляет собой рак молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, колоректума, кожи или яичников.

49. Способ по п. 47, где неопухолевый рак представляет собой гемопоэтический рак.

50. Способ модуляции серин-треонинпротеинкиназной активности, включающий контактирование системы, включающей белок серин-треонинпротеинкиназу, с фармацевтической композицией по любому из пп. 33-39 в количестве, эффективном для

модуляции активности белка.

51. Способ по п. 50, в котором протеинкиназная активность является переносом гамма-фосфата от аденозинтрифосфата на пептидный или белковый субстрат.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 или его соль по п. 17 в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый эксципиент, для модуляции серин-треонинпротеинкиназной активности.

53. Способ по п. 40, в котором раковая клеточная линия представляет собой клеточную линию рака кожи или рака головного мозга.

54. Способ по п. 47, в котором рак представляет собой рак кожи или рак головного мозга.

55. Фармацевтическая композиция, содержащая соль соединения по п. 17 в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый эксципиент, для ингибирования клеточной пролиферации.

56. Способ лечения рака кожи, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

57. Способ лечения рака кожи, включающий введение эффективного количества соединения по п. 12 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

58. Способ лечения рака кожи, включающий введение эффективного количества соли соединения по п. 17.

59. Способ лечения рака головного мозга, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

60. Способ лечения рака головного мозга, включающий введение эффективного количества соединения по п. 12 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

61. Способ лечения рака головного мозга, включающий введение эффективного количества соли соединения по п. 17.