



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040529A A2

HR P20040529A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/517**
A 61 P 35/00
C 07 D 401/12

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 09.06.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB02/04636

Datum podnošenja međunarodne prijave 04.11.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/049740

Datum međunarodne objave 19.06.2003.

(31) Broj prve prijave: 60/341,091

(32) Datum podnošenja prve prijave: 12.12.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

(74) Punomoćnik:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
John Charles Kath, Eastern Point Road, Groton, 06340 CA, US
James, Dale Moyer, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
Richard Damian Connell, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

DERIVATI KINAZOLINA ZA LIJEČENJE ABNORMALNOG STANIČNOG RASTA

(57) Sažetak: Ovaj se izum odnosi na derivate kinazolina koji su korisni u liječenju abnormalnog staničnog rasta, kao što je rak, u sisavaca. Ovaj izum se također odnosi na postupak za korištenje takvih malih molekula u liječenju abnormalnog staničnog rasta u sisavaca, posebice ljudi, i na farmaceutske pripravke koji sadrže takve spojeve. Izum se nadalje odnosi na male molekule koje su selektivnije za erbB2 receptor nego za erbB1 receptor, pri čemu spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500.

HR P20040529A A2

OPIS IZUMA

Pozadina izuma

Ovaj izum odnosi se na male molekule koje su korisne u liječenju abnormalnog rasta stanica, kao što je rak, u sisavaca. Ovaj izum se također odnosi na postupak za korištenje takvih malih molekula u liječenju abnormalnog staničnog rasta u sisavaca, posebice ljudi, i na farmaceutske pripravke koji sadrže takve spojeve. Izum se nadalje odnosi na male molekule koje posjeduju snažan te visoko selektivni afinitet za erbB2 receptor tirozin kinazu u odnosu na njegov homologni član iz iste obitelji, erbB1 receptor tirozin kinazu.

Poznato je da stanica može postati kancerозна tako da se dio njezine DNA transformira u onkogen (to jest, gen koji nakon aktivacije dovodi do nastanka malignih tumorskih stanica). Mnogi onkogeni kodiraju proteine koji su aberantne tirozin kinaze, koje mogu uzrokovati transformaciju stanica. Alternativno, prekomjerna ekspresija normalnih proto-onkogenih tirozin kinaza može također dovesti do poremećaja u proliferaciji, što ponekad rezultira u malignom fenotipu.

Receptori s tirozin kinaznom aktivnošću su enzimi koji se protežu kroz staničnu membranu, te imaju izvanstaničnu domenu za vezanje faktora rasta kao što je epidermalni faktor rasta, transmembransku domenu, i unutarstanični dio koji djeluje kao kinaza koja fosforilira pojedine tirozin ostatke u proteinima, te na taj način utječe na staničnu proliferaciju.

Receptori s tirozin kinaznom aktivnošću uključuju c-erbB-2 (također poznat kao erbB2 ili HER2), c-met, tic-2, PDGFr, FGFr, VEGFR i EGFR (također poznat kao erbB1 ili HER1). Poznato je da je ekspresija takvih kinaza učestalo poremećena u čestim tumorima ljudi, kao što su rak dojke, gastrointestinalni rak kao što je rak kolona, rektuma ili želuca, leukemija, rak jajnika, rak bronha ili rak gušterače. Posebno je pokazano da je receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR), koji posjeduje tirozin kinaznu aktivnost, mutiran i/ili prekomjerno eksprimiran u mnogim tumorima u ljudi, kao što su tumori pluća, skvamoznih stanica, mokraćnog mjehura, želuca, dojke, glave i vrata, jednjaka, ginekološki te tumori štitnjače.

U skladu s time, prepoznato je da su inhibitori receptora s tirozin kinaznom aktivnošću, korisni kao selektivni inhibitori rasta tumorskih stanica sisavaca. Na primjer, erbstatin, inhibitor tirozin kinaze, selektivno smanjuje rast presađenog humanog karcinoma dojke, u nude miševima bez timusa, koji eksprimira receptor za epidermalni faktor rasta s tirozin kinaznom aktivnosti (EGFR), no ne djeluje na rast drugog karcinoma koji ne eksprimira EGF receptor. Stoga su spojevi iz predmetnog izuma, koji su selektivni inhibitori pojedinih receptora s tirozin kinaznom aktivnosti, korisni u liječenju abnormalnog staničnog rasta, posebice raka u sisavaca.

Europske patentne publikacije, EP 0 566 226 A1 (izdana 20. listopada 1993), EP 0 602 851 A1 (izdana 22. lipnja 1994), EP 0 635 507 A1 (izdana 25. siječnja 1995), EP 0 635 498 A1 (izdana 25. siječnja 1995), i EP 0 520 722 A1 (izdana 30. prosinca 1992), odnose se na pojedine bicikličke derivate, posebice *kinazolin* derivate, koji posjeduju protu tumorske osobine, koje nastaju zbog njihove osobine da inhibiraju tirozin kinaze. Također, Svjetska patentna prijava WO 92/20642 (izdana 26. studenog 1992), odnosi se na pojedine bis-mono i bicikličke aril i heteroaril spojeve koji djeluju kao inhibitori tirozin kinaze, a koji su korisni u inhibiciji abnormalne stanične proliferacije. Svjetske patentne prijave WO 96/16960 (izdana 6. lipnja 1996), WO 96/09294 (izdana 28. ožujka, 1996), WO 97/30034 (izdana 21. kolovoza, 1997), WO 98/02434 (izdana 22. siječnja, 1998), WO 98/02437 (izdana 22. siječnja, 1998), i WO 98/02438 (izdana 22. siječnja, 1998), također se odnose na supstituirane bicikličke heteroaromatske derivate kao inhibitore tirozin kinaze, koji su korisni u istu svrhu. Druge patentne prijave koje se odnose na protu tumorske spojeve su S. A. D. patentne prijave broj 09/488,350 (podnesena 20. siječnja, 2000) i 09/488,378 (podnesena 20. siječnja, 2000), koje su obje ovdje uključene u cijelosti po referenci.

Pojedini receptori s tirozin kinaznom aktivnošću pomno su poučeni. Na primjer, obitelj EGFR sastoji se od četiri blisko povezana receptora, koji su identificirani kao EGFR (ERBB1), erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) i erbB4 (HER4). Također je pronađeno da je receptor erbB2 prekomjerno eksprimiran u raku dojke i raku jajnika kod čovjeka (Slamon i sur., Science, Vol. 244, stranice 707-712, 1989). Receptor erbB2 je također jako eksprimiran u brojni slučajevima drugih karcinoma, kao što je karcinom prostate (Lyne i sur., Proceedings of the American Association for Cancer Research, Vol. 37, stranica 243, 1996) i karcinom želuca (Yonemura i sur., Cancer Research, Vol. 51, stranica 1034, 1991). Nadalje, istraživanja su pokazala da transgenični miševi koji imaju ugrađen erbB2 gen razvijaju rak dojke (Guyre i sur., Proceedings of the National Academy of Science, USA, Vol. 89, stranice 10578-10582, 1992).

Tabela koja slijedi prikazuje postotak pacijenata koji imaju prekomjerno eksprimiran HER2. Bitno je primijetiti da prekomjerna razina ekspresije ovisi o tome koja se metodologija i kriteriji koriste. Slijedeće reference iz literature uključene su u svojoj cijelosti po navodu u predmetnu prijavu: (i) S. Scholl, i sur., Targeting HER2 in other tumor types, Annals of Oncology, 12 Suppl. 1, S81: S87, 2001; (ii) Koeppen HK, i sur., Overexpression of HER2/neu in solid

tumours: an immunohistochemical survey. Histopathology, 2001, Feb; 38 (2): 96-104; i (iii) Osman I, i sur., Clinical Cancer Research, 2001, Sep; 7 (9): 2643-7.

KARCINOM	POSTOTAK PREKOMJERNE EKSPRESIJE
Dojke	20-30%
Jajnika	18-43%
Karcinom ne malih plućnih stanica (NSCL)	13-55%
Kolorektalni (CRC)	33-85%
Prostate	5-46%
Mokraćnog mjehura	27-63%
Bubrega	22-36%
Želuca	21-64%
Endometrija	10-52%
Glave i vrata (H&N)	16-50%
Ezofaringealni	10-26%

- 5 Jedan od izazova koji se susreće u razvoju malih molekula koje su selektivni inhibitori erbB2 je da su erbB2 receptor i član iste porodice, EGFR, visoko homologni. Nađeno je da nedostatak specifičnosti inhibitora koji su usmjereni na pojedine članove obitelji dovodi do negativnih učinaka u kliničkim ispitivanjima. Posebice u kliničkim ispitivanjima koja se izvode sa spojevima koji su pan erbB inhibitori, to jest, spojevima koji inhibiraju sve članove EGFR obitelji. Na primjer, u kliničkim ispitivanjima s pan erbB receptor inhibitorima (C₁-1033 i EKB-569) javlja se dermalna toksičnost u obliku osipa. Smatra se da osip nastaje zbog činjenice da male molekule koje se proučavaju inhibiraju erbB1 receptor tirozin kinazu što dovodi do negativnih učinaka. Ova teorija je potvrđena činjenicom da je ista vrsta dermalne toksičnosti opažena u kliničkim ispitivanjima spojeva, koji su selektivni inhibitori erbB1 receptora. Na primjer, ovaj negativni učinak uočen je za vrijeme kliničkih studija sa Pfizerovim malim molekulama inhibitorima erbB1 (EGFR) CP-358,774 (koji se sada naziva OSI-774 ili TarcevaTM) i AstraZeneca malim molekulama inhibitorima EGFR ZD1839 (IrressaTM). Za druge spojeve, kao što je PKI-166, erbB1 inhibitor iz Novartisa, također je pokazano da uzrokuju sličnu dermalnu toksičnost u Fazi 1 kliničkog ispitivanja (2nd international anti-cancer Drug Discovery & Development summit: 2001, Princeton NJ). Nadalje u studijama s Imcloneovim, po mjeri sintetiziranim, anti-erbB1 monoklonalnim protutijelom C-225, javio se sličan osip (2nd international anti-cancer Drug Discovery & Development summit: 2001, Princeton NJ). Kako su Tarceva, Irressa, PKI-166, i monoklonoalno protutijelo veoma strukturno različiti, danas se u struci vjeruje da inhibitori tirozin kinaze erbB1 receptora mogu biti uzrok dermalne toksičnosti, koja se u značajnom postotku nalazi u pacijenata koji ove tvari koriste u klinici. Nasuprot tome, u kliničkim ispitivanjima tvrtke Genentech (South San Francisco, CA), s po mjeri proizvedenima monoklonalnim protutijelom HERCEPTINTM za erbB2 receptorsku tirozin kinazu, nije primijećen nikakav osip. U skladu s time, sposobnost male molekule da odabere između erbB2 i erbB1 receptora može smanjiti ili eliminirati pojavu štetnih učinaka koji su primijećeni u kliničkim ispitivanjima. To bi pružilo značajni napredak u struci. Nagrđujuća priroda pojave osipa može dovesti do lošeg prijema u tretmanu kemoterapijom.

- 30 Dok Herceptin pruža način za liječenja pacijenata koji trebaju liječenje povezano s erbB2, sa sredstvom koje izbjegava navedenu dermalnu toksičnost koja je povezana s erbB1, postoje značajni nedostaci koji su povezani s ovim sredstvom, a koji ograničavaju njegovu korisnost i općenitu primjenjivost. Herceptin nosi oznaku upozorenja "Black Box" koja se odnosi na kardiomiopatiju i reakcije hipersenzitivnosti što uključuje anafilaksiju. Te navedene pojave povezane su sa činjenicom da je Herceptin protutijelo.

- 35 Stoga postoji nužna potreba za farmaceutski značajnim tvarima koje bi se mogle koristiti za liječenje poremećaja povezanih s erbB2, a koji izbjegavaju dermalnu toksičnost povezanu s erbB1, te reakcije hipersenzitivnosti koje se javljaju povezano s monoklonalnim protutijelima kao što je Herceptin. Nadalje, selektivno erbB2 sredstvo biti će korisno u liječenju bolesti u kojima je erbB2 receptor prekomjerno eksprimiran, kao što su karcinomi dojke i rak jajnika.

- 40 Gazit i sur., u časopisu Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol., 34, stranice 1896-1907, poziva se na određeni broj tirfostina, za koje je poznato da se različito vežu na erbB1 receptor tirozin kinazu i erbB2 receptor tirozin kinazu. Usprkos tome, velika većina spojeva koji se spominju u Gazit i sur. bili su selektivniji za erbB1 receptor nego za erbB2 receptor. Nadalje, spojevi koje je identificirao Gazit nisu bili naročito snažnog afiniteta niti za erbB1 niti za erbB2 receptor. U novije vrijeme, WO 00/44728 (izdana 3. kolovoza, 2000) i WO 01/77107 (izdana 18. listopada, 2001) odnose se na spojeve koji su korisni kao inhibitori receptora faktora rasta s tirozin kinaznom aktivnošću (posebice HER2). Veoma poželjno bilo bi imati male molekule koje su inhibitori erbB2, a koje imaju sposobnost da selektivno inhibiraju erbB2 jače od drugih članova erbB obitelji te posebice od erbB1. Izumitelji predmetnog izuma sada pružaju male molekule, koje su istodobno snažniji i visoko selektivniji inhibitori erbB2 receptora s tirozin kinaznom aktivnošću, nego za erbB1 receptor s tirozin kinaznom aktivnošću.

Bit izuma

Predmetni izum odnosi se na malu molekulu inhibitor erbB2, pri čemu spomenuti erbB2 inhibitor posjeduje raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50 - 1500. U preferiranom vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor posjeduje raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 60 - 1200. U još poželjnijem vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 80-1000. U još više preferiranom vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 90-500. U najpoželjnijem vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 100-300. U najpoželjnijem vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 110-200.

U drugom posebnom vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima IC₅₀ manji od oko 100 nM. U poželjnijem vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima IC₅₀ manji od oko 50 nM.

U jednom poželjnom vidu predmetnog izuma mala molekula inhibitora erbB2 odabrana je iz skupine koja se sastoji od:
 N-{3-[4-(5-metil-6-fenoksi-piridin-3-ilamino)-kinazolin-6-il]-prop-2-inil}-2-okso-propionamid
 E-ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
 2-metoksi-N-(3-{4-[4-(3-metoksi-fenoksi)-3-metil-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid
 E-ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
 E-N-(3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid
 E-5-metil-izoksazol-3-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
 E-3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina metil ester
 3-metoksi-pirolidin-1-karboksilna kiselina (1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid
 E-2-metoksi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid
 1-etil-3-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-urea
 E-ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
 1-(3-{4-[3-kloro-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-3-etil-urea
 2-dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid
 3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amin
 (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-karbaminska kiselina metil ester
 3-metil-izoksazol-5-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid,
 i farmaceutski prihvatljivih soli, prolijekova i otopina gore navedenih spojeva.

U poželjnijem vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor odabran je iz skupine koja se sastoji od:
 E-ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
 E-5-metil-izoksazol-3-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
 E-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina metil ester
 3-metoksi-pirolidin-1-karboksilna kiselina (1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid
 3-metil-izoksazol-5-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid,
 i farmaceutski prihvatljivih soli, prolijekova i otopina gore navedenih spojeva.

U najpoželjnijem vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor odabran je iz skupine koja se sastoji od:
 E-ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
 E-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina metil ester,
 i farmaceutski prihvatljivih soli, prolijekova i otopina gore navedenih spojeva.

Predmetni izum se također odnosi na malu molekulu inhibitor erbB2, pri čemu spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500 i inhibira rast tumorskih stanica koje prekomjerno ekspresiraju erbB2 receptor u pacijenata koji se tretiraju sa terapijski učinkovitom količinom spomenutog erbB2 inhibitora.

U drugom vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 60-1200 i inhibira rast tumorskih stanica koje prekomjerno ekspresiraju erbB2 receptor kod pacijenta koji je liječen sa terapijski učinkovitom količinom spomenutog erbB2 inhibitora.

U drugom vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 80-1000 i inhibira rast tumorskih stanica koje prekomjerno ekspimiraju erbB2 receptor kod pacijenta koji je liječen sa terapijski učinkovitom količinom spomenutog erbB2 inhibitora.

5 U drugom vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 90-500 i inhibira rast tumorskih stanica koje prekomjerno ekspimiraju erbB2 receptor kod pacijenta koji je liječen sa terapijski učinkovitom količinom spomenutog erbB2 inhibitora.

10 U poželjnijem vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 100-300 i inhibira rast tumorskih stanica koje prekomjerno ekspimiraju erbB2 receptor kod pacijenta koji je liječen sa terapijski učinkovitom količinom spomenutog erbB2 inhibitora.

15 U najpoželjnijem vidu predmetnog izuma erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 110-200 i inhibira rast tumorskih stanica koje prekomjerno ekspimiraju erbB2 receptor kod pacijenta koji je liječen sa terapijski učinkovitom količinom spomenutog erbB2 inhibitora.

20 Predmetni izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine male molekule inhibitora erbB2, koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500.

25 U drugom vidu predmetni izum odnosi se na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine male molekule inhibitora erbB2, koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 60-1200.

30 U drugom vidu predmetni izum odnosi se na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine male molekule inhibitora erbB2, koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 80-1000.

35 U drugom vidu predmetni izum odnosi se na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine male molekule inhibitora erbB2, koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 90-500.

40 U slijedećem vidu predmetni izum se odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine male molekule inhibitora erbB2, koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 100-300.

45 U najpoželjnijem vidu predmetni izum se odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine male molekule inhibitora erbB2, koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 110-200.

50 Predmetni izum se nadalje odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine spoja inhibitora erbB2, koji je selektivniji za erbB2 nego za erbB1, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta.

U jednom poželjnom vidu predmetnog izuma abnormalni stanični rast je rak.

55 U jednom vidu predmetnog izuma, rak je odabran između: rak pluća, karcinom ne malih plućnih stanica (NSCL), rak kostiju, rak gušterače, rak kože, rak glave i vrata, melanom na koži ili intraokularni melanom, rak maternice, rak ovarija, rak rektuma, rak analnog područja, rak trbuha, rak želuca, rak debelog crijeva, rak dojke, rak maternice, karcinom falopijevih tuba, karcinom endometrija, karcinom grlića maternice, karcinom vagine, karcinom vulve, Hodgkinova bolest, rak jednjaka, rak tankog crijeva, rak endokrinog sustava, rak štitne žlijezde, rak nusštitne žlijezde, rak nadbubrežne žlijezde, sarkom mekog tkiva, rak uretera, rak penisa, rak prostate, kronična ili akutna leukemija, limfocitni limfomi, rak mokraćnog mjehura, rak bubrega ili uretera, karcinom bubrežnih stanica, karcinom bubrežne
60 čašice, neoplazme središnjeg živčanog sustava (CNS), kolorektalni rak (CRC), primarni CNS limfom, tumori spinalne osi, gliom moždanog debla, adenom hipofize, ili kombinacija jednog ili više gore spomenutih tumora.

U preferiranom vidu predmetnog izuma, rak je odabran između: rak dojke, rak debelog crijeva, rak ovarija, karcinom ne malih plućnih stanica (NSCL), kolorektalni rak (CRC), rak prostate, rak mokraćnog mjehura, rak bubrega, rak želuca, rak endometrija, rak glave i vrata, i rak jednjaka.

- 5 U poželjnijem vidu predmetnog izuma, rak je odabran između: karcinom bubrežnih stanica, rak želuca, rak debelog crijeva, rak dojke, i rak ovarija.

U poželjnijem vidu, spomenuti rak je odabran između: rak debelog crijeva, rak dojke ili rak ovarija.

- 10 Drugi vid predmetnog izuma odnosi se na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine erbB2 inhibitora, pri čemu je spomenuti erbB2 inhibitor selektivniji za erbB2 nego za erbB1, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta u kombinaciji sa protutumorskim sredstvom, koje je odabrano iz skupine koja se sastoji od inhibitora mitoze, alkilirajućeg sredstva, anti-metabolita, interkalirajućih antibiotika, inhibitora faktora rasta, radijacije, inhibitora staničnog ciklusa, enzima, inhibitora topozomeraze, modifikatora biološkog odgovora, protutijela, citotoksičnih tvari, protu-hormona, i protu-androgena.

Preferirani vid izuma odnosi se na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine erbB2 inhibitora, pri čemu je spomenuti erbB2 inhibitor selektivniji za erbB2 nego za erbB1, koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta u kombinaciji sa citotoksičnom tvari.

- 20 U jednom poželjnom vidu predmetnog izuma citotoksično sredstvo je Taxol® (paclitaksel).

- 25 Predmetni izum se nadalje odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, koji uključuje davanje spomenutom sisavcu određene količine spoja iz zahtjeva 1, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta u kombinaciji sa spojem koji je odabran iz skupine koja se sastoji od Ciklofosfamida, 5-Fluorouracila, Floksuridina, Gemcitabina, Vinblastina, Vinkristina, Daunorubicina, Doksorubicina, Epirubicina, Tamoksifena, Metilprednizolona, Cisplatine, Karboplatine, CPT-11, gemcitabina, paklitaksela, i docetaksela.

- 30 U jednom poželjnom vidu, izum se odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, koji uključuje davanje spomenutom sisavcu određene količine spoja iz zahtjeva 1, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta u kombinaciji sa spojem koji je odabran iz skupine koja se sastoji od Tamoksifena, Cisplatine, Karboplatine, paclitaksela i docetaksela.

- 35 Izum se nadalje odnosi na farmaceutski pripravak za tretman abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje određenu količinu erbB2 inhibitora, koji je selektivniji za erbB2 nego za erbB1, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta, i farmaceutski prihvatljivi nosač.

- 40 Predmetni izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje davanje spomenutom sisavcu male molekule inhibitora erbB2, u količini koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta, te spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500, kako je izmjereno pomoću *in vitro* testa na stanicama.

- 45 Predmetni izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje davanje spomenutom sisavcu male molekule inhibitora erbB2 u količini koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta te spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 60-1200, kako je izmjereno pomoću *in vitro* testa na stanicama.

- 50 Predmetni izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje davanje spomenutom sisavcu male molekule inhibitora erbB2 u količini koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 80-1000, kako je izmjereno pomoću *in vitro* testa na stanicama.

- 55 Predmetni izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje davanje spomenutom sisavcu male molekule inhibitora erbB2, u količini koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 90-500 kako je izmjereno pomoću *in vitro* testa na stanicama.

- 60 Predmetni izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje davanje spomenutom sisavcu male molekule inhibitora erbB2 u količini koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 100-300, kako je izmjereno pomoću *in vitro* testa na stanicama.

Predmetni izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje davanje spomenutom sisavcu male molekule inhibitora erbB2 u količini koja je učinkovita u tretiranju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 110-200, kako je izmjereno pomoću *in vitro* testa na stanicama.

Ovaj izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, uključujući čovjeka, koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine erbB2 inhibitora, kako je gore definiran, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, otopala ili proliječka, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta. U jednom aspektu ovog postupka, abnormalni stanični rast je rak, uključujući, no ne ograničeno samo na, rak ne malih stanica pluća (NSCL), rak kosti, rak pankreasa, rak kože, rak glave i vrata, melanom kože ili intraokularni melanom, rak maternice, rak ovarija, rak rektuma, rak analnog područja, rak trbuha, rak želuca, rak debelog crijeva, rak dojke, rak maternice, rak Fallopijevih tuba, karcinom endometrija, karcinom grlića maternice, karcinom vagine, karcinom vulve, Hodgkinove bolesti, rak jednjaka, rak tankog crijeva, rak endokrinog sustava, rak štitne žlijezde, rak nusštitne žlijezde, rak nadbubrežne žlijezde, sarkom mekog tkiva, rak uretera, rak penisa, rak prostate, kronična ili akutna leukemija, limfocitni limfomi, rak mokraćnog mjehura, rak bubrega ili uretera, karcinom bubrežnih stanica, karcinom bubrežne čašice, neoplazme središnjeg živčanog sustava (CNS), primarni CNS limfom, tumori spinalne osi, gliom moždanog debla, adenom hipofize, ili kombinacija jednog ili više gore spomenutih tumora. U drugom vidu spomenutog postupka, spomenuti abnormalni stanični rast je benigna proliferativna bolest, uključujući, no ne ograničeno samo na, psorijazu, benignu hipertrofiju prostate ili restinoze.

Izum se također odnosi na postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje davanje spomenutom sisavcu određene količine erbB2 inhibitora, kako je gore definiran, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, otopine ili proliječka, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta u kombinaciji s protutumorskom tvari odabranom iz skupine koja se sastoji od inhibitora mitoze, alkilirajućih sredstava, anti-metabolita, interkalirajućih antibiotika, inhibitora faktora rasta, inhibitora staničnog ciklusa, enzima, inhibitora topoizomerase, modifikatora biološkog odgovora, protutijela, citotoksične tvari, anti-hormona, i anti-androgena.

Izum se također odnosi na farmaceutski pripravak za tretman abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, uključujući čovjeka, koji sadrži određenu količinu erbB2 inhibitora, kako je gore definiran, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, otopinu ili proliječek, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta, i farmaceutski prihvatljivi nosač. U jednom vidu spomenutog pripravka, spomenuti abnormalni stanični rast je rak, uključujući, no ne ograničeno samo na, rak pluća, karcinom ne malih plućnih stanica (NSCL), rak kosti, rak pankreasa, rak kože, rak glave i vrata, melanom kože ili intraokularni melanom, rak maternice, rak ovarija, rak rektuma, rak analnog područja, rak trbuha, rak želuca, rak debelog crijeva, rak dojke, rak maternice, rak Fallopijevih tuba, karcinom endometrija, karcinom grlića maternice, karcinom vagine, karcinom vulve, Hodgkinova bolest, rak jednjaka, rak tankog crijeva, rak endokrinog sustava, rak štitne žlijezde, rak nusštitne žlijezde, rak nadbubrežne žlijezde, sarkom mekog tkiva, rak uretera, rak penisa, rak prostate, kronična ili akutna leukemija, limfocitni limfomi, rak mokraćnog mjehura, rak bubrega ili uretera, karcinom bubrežnih stanica, karcinom bubrežne čašice, neoplazme središnjeg živčanog sustava (CNS), primarni CNS limfom, tumori spinalne osi, glioma moždanog debla, adenom hipofize, ili kombinacija jednog ili više gore spomenutih tumora. U drugom vidu spomenutih farmaceutskih pripravaka, spomenuti abnormalni stanični rast je benigna proliferativna bolest, uključujući, no ne ograničeno samo na, psorijazu, benignu hipertrofiju prostate ili restinoze.

Izum se također odnosi na farmaceutski pripravak za tretman abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, uključujući čovjeka, koji sadrži određenu količinu erbB2 inhibitora, kako je gore definiran, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, otopine ili proliječka, koji je učinkovit u tretiranju abnormalnog staničnog rasta u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem i protutumorskom tvari koja je odabrana iz skupine koja se sastoji od inhibitora mitoze, alkilirajućih sredstava, anti-metabolita, interkalirajućih antibiotika, inhibitora faktora rasta, inhibitora staničnog ciklusa, enzima, inhibitora topoizomerase, modifikatora biološkog odgovora, anti-hormona, i anti-androgena.

Izum se također odnosi na postupak za liječenje sisavca koji boluje od raka koji je karakteriziran prekomjernom ekspresijom erbB2, a uključuje davanje sisavcu male molekule inhibitora erbB2 u količini koja je učinkovita u liječenju spomenutog raka koji je karakteriziran prekomjernom ekspresijom erbB2, te je spomenuti erbB2 inhibitor selektivniji za erbB2 nego za erbB1 u bilo kojem omjeru i uz bilo koji IC₅₀ koji je ovdje opisan.

Izum se također odnosi na postupak za liječenje sisavca koji boluje od bolesti koja je karakterizirana prekomjernom ekspresijom erbB2, a uključuje davanje sisavcu male molekule inhibitora erbB2, u količini koja je učinkovita u liječenju spomenute bolesti koja je karakterizirana prekomjernom ekspresijom erbB2, te je spomenuti erbB2 inhibitor selektivniji za erbB2 nego za erbB1 u bilo kojem omjeru i uz bilo koji IC₅₀ koji je ovdje opisan.

Izum se također odnosi na postupak za induciranje stanične smrti koji uključuje izlaganje stanice koja prekomjerno ekspresira erbB2 učinkovitoj količini erbB2 inhibitora koji pošteđuje erbB1. U jednom aspektu stanica je tumorska stanica u sisavcu, poželjno čovjeku.

U drugom vidu predmetni izum se odnosi na postupak za induciranje stanične smrti koji uključuje izlaganje stanice koja prekomjerno eksprimira erbB2 učinkovitoj količini erbB2 inhibitora koji pošteduje erbB1 i spomenuti postupak nadalje uključuje izlaganje stanice sredstvu za inhibiranje rasta.

- 5 U jednom poželjnom vidu stanica je izložena kemoterapijskom sredstvu ili zračenju.

Izum se nadalje odnosi na postupak za liječenje raka u ljudima, u slučaju kada rak eksprimira erbB2 receptor, koji uključuje davanje čovjeku terapijski učinkovite količine erbB2 inhibitora koji ima smanjeni afinitet za erbB1 receptor. U jednom poželjnom vidu predmetnog izuma rak nije karakteriziran prekomjernom ekspresijom erbB1 receptora. U drugom poželjnom vidu rak je karakteriziran prekomjernom ekspresijom erbB1 i erbB2 receptora.

Ovaj izum se također odnosi na postupak za liječenje poremećaja koji je povezan s angiogenezom u sisavaca, uključujući čovjeka, koji se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine erbB2 inhibitora, kako je gore definiran, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, otopine ili prolijeke, koja je učinkovita u liječenju spomenutog poremećaja. Takvi poremećaji uključuju kancerozne tumore kao što je melanom; poremećaje oka kao što je degeneracija makule povezana sa starošću, pretpostavljeni sindrom očne histoplazmoze, i retinalna neovaskularizacija uslijed proliferativne dijabetičke retinopatije; reumatoidni artritis; poremećaji gubitka koštane mase kao što je osteoporoza, Stranicatora bolest, humoralna hiperkalcijemija uslijed maligne bolesti, hiperkalcijemija nastala zbog tumora koji metastaziraju u kost, i osteoporoza uzrokovana liječenjem glukokortikoidima; koronarna restenoza; i neke mikrobnog infekcije uključujući one koje su povezane s mikrobnim patogenima odabranim između adenovirusa, hanta virusa, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia spp.*, *Bordetella pertussis*, i skupina *A Streptococcus*.

Ovaj izum se također odnosi na postupak za (i na farmaceutski pripravak za) tretman abnormalnog staničnog rasta kod sisavca koji uključuje određenu količinu erbB2 inhibitora, kako je gore definiran, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, otopine ili prolijeke i određenu količinu jedne ili više tvari, koje su odabrane između tvari koje sprječavaju angiogenezu, inhibitora prijenosa signala, i antiproliferativnih tvari, čije su količine zajedno učinkovite u liječenju spomenutog abnormalnog staničnog rasta.

Tvari koje sprječavaju angiogenezu, kao što su inhibitori MMP-2 (matriks-metaloproteinaza 2), inhibitori MMP-9 (matriks-metaloproteinaza 9), i inhibitori COX-II (ciklooksigenaza II), mogu se koristiti u kombinaciji s određenom količinom erbB2 inhibitora, kako je gore definiran, u postupcima i farmaceutskim pripravcima koji su ovdje opisani. Primjeri korisnih inhibitora COX-II uključuju CELEBREXTM (alekoksib), valdekoksib, i rofekoksib. Primjeri korisnih inhibitora metaloproteinaza matriksa opisani su u WO 96/33172 (izdan 24. listopada, 1996), WO 96/27583 (izdan 7. ožujka 1996), Europska patentna prijava br. 97304971.1 (podnesena 8. lipnja, 1997), Europska patentna prijava br. 99308617.2 (podnesena 29. listopada, 1999), WO 98/07697 (izdan 26. veljače, 1998), WO 98/03516 (izdan 29. siječnja, 1998), WO 98/34918 (izdan 13. kolovoza 1998), WO 98/34915 (izdan 13. kolovoza, 1998), WO 98/33768 (izdan 6. kolovoza, 1998), WO 98/30566 (izdan 16. lipnja, 1998), Europska patentna publikacija 606,046 (izdana 13. lipnja, 1994), Europska patentna publikacija 931,788 (izdana 28. lipnja, 1999), WO 90/05719 (izdana 31. ožujka, 1990), WO 99/52910 (izdan 21. listopada, 1999), WO 99/52889 (izdan 21. listopada, 1999), WO 99/29667 (izdan 17. lipnja, 1999), PCT međunarodna prijava br. PCT/IB98/01113 (podnesena 21. lipnja, 1998), Europska patentna prijava br. 99302232.1 (podnesena 25. ožujka, 1999), Patentna prijava Velike Britanije broj 9912961.1 (podnesena 3. lipnja, 1999), S. A. D. Privremena prijava br. 60/148,464 (podnesena 12. kolovoza, 1999), S.A.D Patent 5,863,949 (izdan 26. siječnja, 1999), S.A.D. Patent 5,861,510 (izdan 19. siječnja, 1999), i Europska patentna publikacija 780,386 (izdana 25. lipnja, 1997), koji su ovdje svi u cijelosti uključeni po referenci.

Preferirani MMP-2 i MMP-9 inhibitori su oni koji imaju slabu ili nikakvu aktivnost u inhibiranju MMP-1.

Još poželjniji su oni koji selektivno inhibiraju MMP-2 i/ili MMP-9 u odnosu na druge matriks-metaloproteinaze (to jest MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, i MMP-13).

Neki specifični primjeri inhibitora MMP koji su korisni u kombinaciji sa spojevima iz predmetnog izuma, su AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, i spojevi navedeni u slijedećoj listi:

3-[[4-(4-fluoro-fenoksi)-benzensulfonil]-(1-hidroksikarbamoil-ciklopentil)-amino]-propionska kiselina;
 3-ekso-3-[4-(4-fluoro-fenoksi)-benzensulfonilamino]-8-oks-biciklo[3.2.1]oktan-3-karboksilna kiselina hidroksiamid;
 (2R, 3R) 1-[4-(2-kloro-4-fluoro-benziloksi)-benzensulfonil]-3-hidroksi-3-metil-piperidin-2-karboksilna kiselina hidroksiamid;
 4-[4-(4-fluoro-fenoksi)-benzensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-karboksilna kiselina hidroksiamid;
 3-[[4-(4-fluoro-fenoksi)-benzensulfonil]-(1-hidroksikarbamoil-ciklobutil)-amino]-propionska kiselina;
 4-[4-(4-kloro-fenoksi)-benzensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-karboksilna kiselina hidroksiamid;
 3-[4-(4-kloro-fenoksi)-benzensulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-karboksilna kiselina hidroksiamid;
 (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benziloksi)-benzensulfonil]-3-hidroksi-3-metil-piperidin-2-karboksilna kiselina hidroksiamid;
 3-[[4-(4-fluoro-fenoksi)-benzensulfonil]-(1-hidroksikarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propionska kiselina;

3-[[4-(4-fluoro-fenoksi)-benzensulfonil]-(4-hidroksikarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino]-propionska kiselina;
 3-ekso-3-[4-(4-kloro-fenoksi)-benzensulfonilamino]-8-oksa-biciklo[3.2.1]oktan-3-karboksilna kiselina hidroksiamid;
 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoksi)-benzensulfonilamino]-8-oksa-biciklo[3.2.1]oktan-3-karboksilna kiselina hidroksiamid; i
 3-[4-(4-fluoro-fenoksi)- benzensulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-karboksilna kiselina hidroksiamid;
 i farmaceutski prihvatljive soli, otopine i prolijeckovi spomenutih spojeva.

ErbB2 spojevi kako su gore definirani, i njihove farmaceutski prihvatljive soli, otopine i prolijeckovi, mogu se također koristiti u kombinaciji sa inhibitorima prijenosa signala, kao što su inhibitori VEGF (faktor rasta vaskularnog endotela); i inhibitori erbB2 receptora, kao što su organske molekule ili protutijela koja se vežu na erbB2 receptor, na primjer, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. iz South San Francisco, California, USA).

Inhibitori VEGF, na primjer SU-5416 i SU-6668 (Sugen Inc. iz South San Francisco, California, USA), mogu se također kombinirati s erbB2 spojem kako je gore definiran.

Inhibitori VEGF opisani su u, na primjer, WO 99/24440 (izdan 20. svibnja, 1999), PCT međunarodna prijava PCT/IB99/00797 (podnesena 3. svibnja, 1999), u WO 95/21613 (izdan 17. kolovoza, 1995), WO 99/61422 (izdan 2. listopada, 1999), S.A.D patent 5,834,504 (objavljen 10. studenog, 1998), WO 98/50356 (izdan 12. studenog, 1998), S.A.D patent 5,883,113 (objavljen 16. ožujka, 1999), S.A.D patent 5,886,020 (objavljen 23. ožujka, 1999), S.A.D patent 5,792,783 (objavljen 11. kolovoza, 1998), WO 99/10349 (izdan 4. ožujka, 1999), WO 97/32856 (izdan 12. rujna, 1997), WO 97/22596 (izdan 26. lipnja, 1997), WO 98/54093 (izdan 3. studenog, 1998), WO 98/02438 (izdan 22. siječnja, 1998), WO 99/16755 (izdan 8. travnja, 1999), i WO 98/02437 (izdan 22. siječnja, 1998), koji su svi ovdje u svojoj cijelosti uključeni po referenci. Drugi primjeri pojedinih specifičnih inhibitora VEGF su IM862 (Cytran Inc. iz Kirkland, Washington, USA); anti-VEGF monoklonalno protutijelo od tvrtke Genentech, Inc. iz South San Francisco, California; i angiozim, sintetski ribozim iz tvrtke Ribozyme (Boulder, Colorado) i Chiron (Emeryville, California).

Inhibitori erbB2 receptora, kao što su GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), i monoklonalna protutijela AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. iz The Woodlands, Texas, USA) i 2B-1 (Chiron), mogu se primijeniti u kombinaciji sa spojem formule 1. Takvi inhibitori erbB2 uključuju one opisane u WO 98/02434 (izdan 22. siječnja, 1998), WO 99/35146 (izdan 15. srpnja, 1999), WO 99/35132 (izdan 15. srpnja, 1999), WO 98/02437 (izdan 22. siječnja, 1998), WO 97/13760 (izdan 17. travnja, 1997), WO 95/19970 (izdan 27. srpnja, 1995), S.A.D patent 5,587,458 (objavljen 24. studenog, 1996), i S.A.D patent 5,877,305 (objavljen 2. ožujka, 1999), koji je svaki ovdje u cijelosti uključen po navodu. Inhibitori erbB2 receptora koji su korisni u predmetnom izumu također su opisani u S.A.D. Privremenoj prijavi br. 60/117,341, podnesenoj 27. siječnja, 1999, i u S.A.D. Privremenoj prijavi br. 60/117,346, podnesenoj 27. siječnja, 1999, koje su obje ovdje u cijelosti uključene po navodu.

Druge antiproliferativne tvari koje se mogu koristiti sa spojevima iz predmetnog izuma uključuju inhibitore enzima farnezil protein transferaze i inhibitore receptorske tirozin kinaze PDGFr, uključujući spojeve opisane i zahtijevane u slijedećim S.A.D patentnim prijavama: 09/221946 (podnesena 28. prosinca, 1998); 09/454058 (podnesena 2. prosinca, 1999); 09/501163 (podnesena 9. veljače, 2000); 09/539930 (podnesena 31. ožujka, 2000); 09/202796 (podnesena 22. svibnja, 1997); 09/384339 (podnesena 26. kolovoza, 1999); i 09/383755 (podnesena 26. kolovoza, 1999); i spojevi opisani i zahtijevani u slijedećim S.A.D privremenim patentnim prijavama: 60/168207 (podnesena 30. studenog, 1999); 60/170119 (podnesena 10. prosinca, 1999); 60/177718 (podnesena 21. siječnja, 2000); 60/168217 (podnesena 30. studenog, 1999), i 60/200834 (podnesena 1. svibnja, 2000). Svaka od gore spomenutih patentnih prijava i privremenih patentnih prijava ovdje je u cijelosti uključena po navodu.

ErbB2 inhibitor kako je gore definiran također se može koristiti s drugim tvarima koje su korisne u liječenju abnormalnog staničnog rasta ili raka, uključujući, no ne ograničeno samo na, tvari koje imaju sposobnost pojačavanja antitumorskih imunih odgovora, kao što su protutijela za CTLA4 (citotoksični limfocitni antigen 4), i druge tvari koje imaju sposobnost blokiranja CTLA4; i antiproliferativne tvari kao što su drugi inhibitori farnezil protein transferaze, na primjer inhibitori farnezil protein transferaze koji su opisani u referencama citiranima u odjeljku "Pozadina izuma", gore. Specifična CTLA4 protutijela koja se mogu koristiti u predmetnom izumu uključuju ona koja su opisana u S. A. D privremenoj prijavi 60/113,647 (podnesena 23. studenog, 1998) koja je ovdje u cijelosti uključena po navodu.

"Abnormalni stanični rast", kako se ovdje koristi, ukoliko nije drugačije naznačeno, odnosi se na stanični rast koji je neovisan o normalnim regulatornim mehanizama (npr., gubitak kontaktne inhibicije). Ovaj pojam uključuje abnormalni rast: (1) tumorskih stanica (tumora) koji proliferiraju ekspimirajući mutirane tirozin kinaze ili prekomjerno ekspimiraju receptore s tirozin kinaznom aktivnosti; (2) benigne i maligne stanice drugih proliferativnih bolesti kod kojih se javlja aberantna aktivacija tirozin kinaze; (4) bilo koji tumor koji proliferiraju putem receptora s tirozin kinaznom aktivnosti; (5) bilo koji tumor koji proliferira putem aktivacije serin/treonin kinaza; i (6) benigne i maligne stanice u drugim proliferativnim bolestima u kojima se javlja aberantna aktivacija serin/treonin kinaza.

Mala molekula, kako se ovdje koristi, odnosi se na molekule koje nisu DNA, RNA, polipeptidi i monoklonalna protutijela sa molekulskom težinom od ispod 1000 AMV. Preferirane male molekule selektivnije su za erbB2 nego za erbB1 u omjeru od barem oko 100:1.

- 5 Pojam "liječenje", kako se ovdje koristi, ukoliko nije drugačije naznačeno, podrazumijeva obrtanje tijeka, olakšavanje, inhibiranje napredovanja, ili prevenciju poremećaja ili stanja na koji se taj pojam primjenjuje, ili jedan ili više simptoma takvih poremećaja ili stanja. Pojam "liječiti", kako se ovdje koristi ukoliko nije drugačije naznačeno, odnosi se na aktivnost liječenja tako kako je "liječenje" definirano neposredno ispred.
- 10 Pojam "koji pošteduje erbB1", kako se ovdje koristi ukoliko nije drugačije naznačeno, podrazumijeva inhibitor koji pokazuje aktivnost protiv različitih varijanata i homologa kinaza povezanih s erbB2 u sisavaca, ili stanice koje eksprimiraju erbB2 receptor sa smanjenom, ili uopće bez aktivnosti, protiv odgovarajućih kinaza ili stanica povezanih s erbB1. Ovo smanjenje je izraženo u obliku omjera selektivnosti kako je prije definirano.
- 15 Izraz "farmaceutski prihvatljiva sol(i)", kako se ovdje koristi, ukoliko nije drugačije naznačeno, uključuje soli kiselih ili baznih skupina koje mogu biti prisutne u spojevima iz predmetnog izuma. Spojevi iz predmetnog izuma koji su po prirodi bazični imaju sposobnost stvaranja različitih soli sa različitim anorganskim i organskim kiselinama. Kiseline koje se mogu koristiti za pripravu farmaceutski prihvatljivih kiselih adicijskih soli takvih baznih spojeva, su one koje tvore netoksične kisele adicijske soli, to jest, soli koji sadrže farmakološki prihvatljive anione, kao što je klorovodik, bromovodik, jodovodik, nitrat, sulfat, bisulfat, fosfat, kiselni fosfat, izonikotinat, acetat, laktat, salicilat, citrat, kiselni citrat, tartarat, pantotemat, bitartarat, askorbat, sukeinat, malcat, gentisinat, fumarat, glukonat, glukuronat, saharat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat i pamoat [to jest, 1,1'-metilen -bis-(2-hidroksi-3- naftoat)] soli. Spojevi iz predmetnog izuma koji uključuju bazičnu podjedinicu, kao što je amino skupina, mogu tvoriti farmaceutski prihvatljive soli s različitim amino kiselinama, kao i s kiselinama koje su spomenute
- 25 gore.

Takvi spojevi iz predmetnog izuma koji su po prirodi kiseli, imaju sposobnost stvaranja baznih soli s različitim farmakološki prihvatljivim kationima. Primjeri takvih soli uključuju soli alkalijskih metala ili zemno alkalijskih metala i, posebice, kalcijeve, magnezijeve, natrijeve i kalijeve soli spojeva iz predmetnog izuma.

- 30 Pojedine funkcionalne skupine koje se nalaze u spojevima iz predmetnog izuma mogu biti zamijenjene sa bioizosteričkim skupinama, to jest, skupinama koje imaju prostorne ili elektronske zahtjeve slične onima roditeljske skupine, no imaju različite ili poboljšane fizikalno kemijske ili druge osobine. Prikadni primjeri su dobro poznati osobama koje su stručne u području, i uključuju, no nisu ograničene samo na, podjedinice koje su opisane u Patini i sur., Chem. Rev, 1996, 96, 3147-3176 i referencama koje su ondje citirane.
- 35

Spojevi iz predmetnog izuma imaju asimetrične centre te stoga postoje u različitim enantiomernim i diastereomernim oblicima. Ovaj izum odnosi se na upotrebu svih optičkih izomera i stereoizomera spojeva iz predmetnog izuma, i njihovih smjesa, i to u svim farmaceutskim pripravcima i postupcima liječenja koji ih mogu koristiti ili sadržavati. Spojevi iz predmetnog izuma također mogu postojati kao tautomeri. Ovaj izum odnosi se na upotrebu svih takvih tautomera i njihovih smjesa.

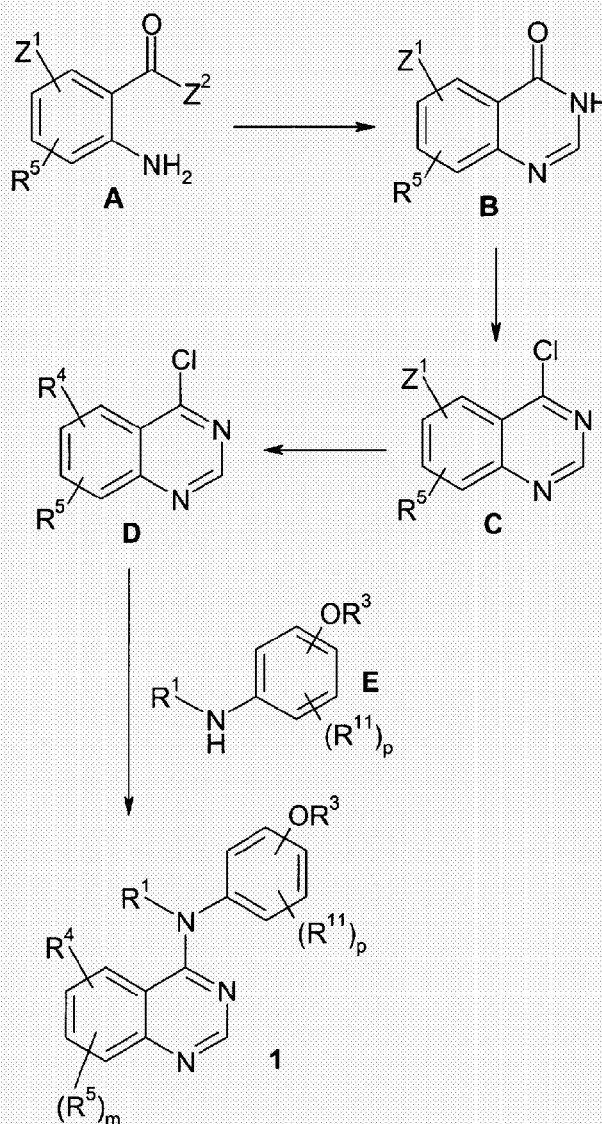
- 40 Predmetni izum također uključuje izotopima označene spojeve, i njihove farmaceutski prihvatljive soli, otopine i prolijekeve, koji su identični onima navedenim gore, osim u činjenici da su jedan ili više atoma zamijenjeni s atomom koji ima atomsku težinu ili maseni broj različit od atomske težine ili masenog broja koji se uobičajeno nalazi u prirodi. Primjeri izotopa koji se mogu ugraditi u spojeve iz izuma uključuju izotope vodika, ugljika, dušika, kisika, fosfora, fluora i klora, kao što su ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , odnosno ^{36}Cl . Unutar obuhvata ovog izuma spadaju i spojevi predmetnog izuma, njihovi prolijeckovi, i farmaceutski prihvatljive soli spomenutih spojeva ili spomenuti prolijeckovi koji sadrže gore spomenute izotope i/ili druge izotope drugih atoma. Pojedini izotopima označeni spojevi predmetnog izuma, na primjer oni u koje su ugrađeni radioaktivni izotopi kao što su ^3H i ^{14}C , korisni su u testovima distribucije u tkivima lijeka i/ili supstrata. Označeni tricijem, to jest, ^3H , i ugljik-14, to jest, ^{14}C izotopi, posebno su preferirani zbog lakoće njihove priprave i mogućnosti detekcije. Nadalje, supstitucija s težim izotopima kao što je deuterij, to jest, ^2H , može omogućiti pojedine terapijske prednosti koje nastaju zbog veće metaboličke stabilnosti, na primjer, povećanog poluživota *in vivo* ili smanjenih količina za dozu i, stoga, može biti preferirana u nekim okolnostima. Izotopima označeni spojevi koji su gore opisani i njihovi prolijeckovi općenito mogu biti pripremljeni tako da se slijede postupci koji su dani u Shemama i/ili u primjerima i pripravama niže, tako da se lako dostupni reagens označen izotopom, upotrebi umjesto reagensa koji nije označen izotopom.
- 55

- 60 Ovaj izum također obuhvaća farmaceutske pripreme koji ih sadrže te postupke za liječenje bakterijskih infekcija na način da se primjenjuju prolijeckovi spojeva iz predmetnog izuma. Spojevi iz predmetnog izuma koji sadržavaju slobodne amino, amido, hidroksi ili karboksilne skupine, mogu se prevesti u prolijeckove. Prolijeckovi uključuju spojeve u kojima je amino kiselinski ostatak, ili polipeptidni lanac od dva ili više (npr., dva, tri ili četiri) amino kiselinskih

ostataka kovalentno vezan pomoću amidne ili esterske veze na slobodnu amino, hidroksi ili karboksilna kiselina skupinu spojeva iz predmetnog izuma. Amino kiselinski ostaci uključuju, no nisu ograničeni samo na 20 amino kiselina koje se javljaju u prirodi, a uobičajeno se označavaju troslovnim simbolima i također uključuju 4-hidroksiprolin, hidroksilizin, demozin, izodemozin, 3-metilhistidin, norvalin, beta-alanin, gama-aminomaslačnu kiselinu, citrulin homocistein, homoserin, ornitin i metionin sulfon. Dodatne vrste prolijejkova također su obuhvaćene. Na primjer, slobodne karboksilne skupine mogu se izvesti kao amidi ili alkilni esteri. Slobodne hidroksi skupine mogu s dobiti pomoću skupina koje uključuju, no ne ograničeno samo na, hemisukcinat, fosfat estere, dimetilaminoacetate, i fosforiloksimetiloksikarbonile, kako je naznačeno u *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1996**, 19, 115. Karbamatni prolijejkovi hidroksi i amino skupina također su uključeni, kao i karbonatni prolijejkovi, sulfonatni esteri i sulfatni esteri hidroksi skupina.

Derivacija hidroksi skupina kao (aciloksi)metil i (aciloksi)etil etera gdje acil skupina može biti alkil ester, po mogućnosti supstituiran sa skupinama koje uključuju, no ne ograničeno samo na, eter, amin i karboksilna kiselina funkcionalnim skupinama, ili gdje je acil skupina amino kiselinski ester kako je gore opisano, također su obuhvaćeni. Prolijejkovi ovog tipa opisani su u *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 10. Slobodni amini također mogu biti pretvoreni u amide, sulfonamide ili fosfonamide. Sve ove jedinice prolijejkova mogu uključivati skupine koje uključuju, no ne ograničeno samo na, eter, amin i karboksilna kiselina funkcionalne skupine.

Shema 1



Detaljan opis izuma

Općeniti postupci za sintezu koji se mogu koristiti za pripremu spojeva iz predmetnog izuma dani su u S.A.D. patentu 5,747,498 (objavljen 5. svibnja, 1998), S.A.D. patentnoj prijavi serijskog broja 08/953078 (podnesen 17. listopada, 1997), WO 98/02434 (izdana 22. siječnja, 1998), WO 98/02438 (izdana 22. siječnja, 1998), WO 96/40142 (izdana 19. prosinca, 1996), WO 96/09294 (izdana 6. ožujka, 1996), WO 97/03069 (izdana 30. siječnja, 1997), WO 95/19774 (izdana 27. srpnja, 1995) i WO 97/13771 (izdana 17. travnja, 1997). Dodatni postupci navedeni su u S.A.D. patentnim prijavama broj 09/488,350 (podnesena 20. siječnja, 2000) i 09/488,378 (podnesena 20. siječnja, 2000). Gore spomenuti patenti i patentne prijave ovdje su navedeni u svojoj cijelosti po navodu. Pojedini početni materijali mogu se pripremiti u skladu s metodama koje su poznate osobama stručnima u ovom području te se pojedine modifikacije u sintezi mogu napraviti u skladu s metodama koje su poznate osobama stručnima u ovom području. Standardni postupak za pripremu 6-jodokinazolinona dan je u Stevenson, T. M., Kazmierczak, F., Leonard, N. J., J. Org. Chem. 1986, 51, 5, str. 616.

S paladijem katalizirana povezivanja s bornom kiselinom opisana su u Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A. Syn. Comm. 1981, 11, 7, str. 513. S paladijem katalizirana Heck povezivanja opisana su u Heck i sur., Organic Reactions, 1982, 27, 345 ili Cabri i sur. u Acc. Chem. Res. 1995, 28, 2. Za primjere s paladijem kataliziranih povezivanja terminalnih alkina na aril halide vidi: Castro i sur. J. Org. Chem. 1963, 28, 3136. ili Sonogashira i sur. Synthesis, 1977, 777. Sinteza terminalnih alkina može se izvesti pomoću prikladno supstituiranih/zaštićenih aldehida kako je opisano u: Colvin, E. W. J. i sur. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1977, 869; Gilbert, J. C. i sur. J. Org. Chem., 47, 10, 1982; Hauske, J. R. i sur. Tet. Lett., 33, 26, 1992, 3715; Ohira, S. i sur. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 9, 1992, 721; Trost, B. M. J. Amer. Chem. Soc., 119, 4, 1997, 698; ili Marshal, J. A. i sur. J. Org. Chem., 62, 13, 1997, 4313.

Alternativno, terminalni alkinini mogu se pripremiti postupkom u dva koraka. Prvi korak je adicija litij aniona TMS (trimetilsilila)acetilena prikladno supstituiranom/zaštićenom aldehidu kao u: Nakatani, K. i sur. Tetrahedron, 49, 9, 1993, 1901. Zatim se može koristiti odzaštićivanje koje slijedi pomoću baze kako bi se izolirao intermedijerni terminalni alkin kao u Malacria, M.; Tetrahedron, 33, 1977, 2813 ; ili White, J. D. i sur. Tet. Lett., 31, 1, 1990, 59.

Početni materijali čija sinteza ovdje više nije pobliže opisana ili su komercijalno dostupni, ili mogu biti pripremljeni pomoću postupaka koji su dobro poznati osobama koje su stručne u ovom području.

U svakoj od gore opisanih ili ilustriranih reakcija u shemama, tlak nije od kritičke važnosti, ukoliko nije drugačije naznačeno. Općenito je prikladan tlak od oko 0,5 atmosfere do oko 5 atmosfera, a tlak okoliša, to jest, oko 1 atmosfere, preferiran je zbog praktičnosti.

Uzevši u obzir Shemu 1 gore, spoj formule 1 može se pripremiti tako da se spoj formule D u kojem su R^4 i R^5 gore definirani, poveže s aminom formule E pri čemu su R^1 , R^3 i R^{11} kako su gore definirani, u bezvodnom otapalu, posebice otapalu odabranom između DMF (N,N-dimetilformamid), DME (etilen glikol dimetil eter), DCE (dikloroetan) i t-butanol, i fenol, ili mješavina gore spomenutih otapala, temperatura unutar raspona oko 50-150°C u vremenskom periodu raspona od 1 sata do 48 sati. Heteroariloksianilini formule E mogu se pripremiti koristeći postupke poznate osobama vještima u struci, kao što je, redukcija odgovarajućih nitro intermedijera. Redukcija aromatskih nitro skupina može se izvesti pomoću postupaka naznačenih u Brown, R. K., Nelson, N. A. J. Org. Chem. 1954, str. 5149; Yuste, R., Saldana, M., Walls, F., Tet. Lett. 1982, 23, 2, str. 147; ili u WO 96/09294, koji se navodi gore. Prikladni heteroariloksi nitrobenzen derivati mogu se pripremiti iz halo nitrobenzen prekursora nukleofilnom izmjenom halida s prikladnim alkoholom, opisano u Dinsmore, C. J. i sur., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 10, 1997, 1345; Loupy, A. i sur., Synth. Commun., 20, 18, 1990, 2855; ili Brunelle, D. J., Tet. Lett., 25, 32, 1984, 3383. Spojevi formule E u kojima je R^1 C_1 - C_6 alkil skupina mogu se pripremiti reduktivnom aminacijom roditeljskog anilina s $R^1CH(O)$. Spoj formule D može se pripremiti tako da se spoj formule C, gdje je Z^1 aktivirajuća skupina, kao što je bromo, jodo, $-N_2$, ili $-OTf$ (koji je $-OSO_2CF_3$), ili prekursor aktivirajuće skupine kao što je NO_2 , NH_2 ili OH , tretira s partnerom za spajanje, kao što je terminalni alkin, terminalni alken, vinil halid, vinil stanani, viniboran, alkil boran, ili alkil ili alkenil cink reagens. Spoj formule C može se pripremiti tako da se spoj formule B tretira s klorirajućim reagensom kao što je $POCl_3$, $SOCl_2$ ili $CIC(O)C(O)Cl/DMF$ u halogeniranom otapalu pri temperaturi u rasponu od oko 60°C do 150°C za vrijeme perioda u rasponu od oko 2 do 24 sata. Spojevi formule B mogu se pripremiti iz spoja formule A pri čemu je Z^1 kako je gore opisan i Z^2 je NH_2 , C_1 - C_6 alkoksi ili OH , u skladu s jednim ili više postupaka opisanih u WO 95/19774, kako se gore navodi.

Bilo koji spoj opisan gore može se prevesti u drugi spoj uobičajenim manipulacijama na R^4 skupini. Ti postupci poznati su osobama stručnima u ovom području i uključuju a) uklanjanje zaštitne skupine pomoću postupaka naznačenih u T. W. Greene i P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991; b) zamjena izlazeće skupine (halid, mesilat, tosilat, itd.) sa primarnim ili sekundarnim aminom, tiolom ili alkoholom kako bi nastao sekundarni ili tercijarni amin, tioeter ili eter, u tom slijedu; c) tretman fenil (ili supstituirani fenil) karbamata s primarnim ili sekundarnim aminima kako bi nastale odgovarajuće ureje kao u Thavonekham, B i sur. Synthesis (1997), 10, str. 1189; d) redukcija propargil ili homopropargil alkohola ili N-BOC zaštićenih primarnih amina

s odgovarajućim E-alil ili E-homoalil derivatima pomoću tretmana s natrij bis(2- metoksietoksi)aluminij hidridom (Red-AI) kao u Denmark, S. E.; Jones, T. K. J. Org. Chem. (1982) 47, 4595-4597 ili van Benthem, R. A. T. M.; Michels, J. J.; Speckamp, W. N. Synlett (1994), 368-370; e) redukcija alkina u odgovarajuće Z-alken derivate pomoću tretmana s plinovitim vodikom i Pd katalizatorom kao u Tomassy, B. i sur. Synth. Commun. (1998), 28, str. 1201 f) tretman primarnih i sekundarnih amina s izocijanatom, kiselim kloridom (ili drugim aktiviranim derivatom karboksilne kiseline), alkilaril kloroformatom ili sulfonil kloridom kako bi se dobila odgovarajuća urea, amid, karbamat ili sulfonamid; g) reduktivno aminiranje primarnog ili sekundarnog amina pomoću $R^1CH(O)$; i h) tretiranje alkohola sa izocijanatom, kiselim kloridom (ili drugim aktiviranim derivatom karboksilne kiseline), alkil/aril kloroformatom ili sulfonil kloridom kako bi se dobio odgovarajući karbamat, ester, karbonat ili ester sulfonske kiseline.

Spojevi iz predmetnog izuma mogu sadržavati asimetrične atome ugljika. Dijastereomerne smjese mogu se razdvojiti na njihove pojedinačne diastereomere na osnovi njihovih fizikalno kemijskih razlika pomoću metoda koje su poznate osobama stručnima u ovom području, na primjer, kromatografijom ili frakcionom kristalizacijom. Enantiomeri se mogu razdvojiti tako da se enantiomerne smjese pretvore u diastereomerne smjese tako da reagiraju sa prikladnim optički aktivnim spojem (npr., alkohol), odvajajući diastereomere i pretvarajući (npr., hidrolizacijom) pojedinačne diastereomere u odgovarajuće čiste enantiomere. Svi takvi izomeri, uključujući diastereomerne smjese i čiste enantiomere, smatraju se dijelom izuma.

Spojevi iz predmetnog izuma koji su prirodno bazični imaju sposobnost stvaranja širokog raspona različitih soli s različitim anorganskim i organskim kiselinama. Iako takve soli moraju biti farmaceutski prihvatljive za primjenu na životinjama, često je u praksi poželjno da se u početku iz reakcijske smjese izolira spoj iz predmetnog izuma u obliku farmaceutski neprihvatljive soli te se zatim jednostavno prevede nazad u slobodnu bazu tretmanom s alkalnim reagensom te se naknadno slobodna baza pretvori u farmaceutski prihvatljivu kiselu adicijsku sol. Kisele adicijske soli bazičnih spojeva iz ovog izuma mogu se jednostavno pripremiti tako da se bazni spoj tretira sa jednakom količinom odabrane mineralne ili organske kiseline u mediju vodenog otapala ili u prikladnom organskom otapalu, kao što je metanol ili etanol. Nakon pažljivog isparavanja otapala, dobiva se željena kruta sol. Željena kiselina sol se također može precipitirati iz otopine slobodne baze u organskom otapalu tako da se otopini doda prikladna mineralna ili organska kiselina.

Spojevi iz predmetnog izuma koji su kisele prirode imaju sposobnost stvaranja bazičnih soli s različitim farmakološki prihvatljivim kationima. Primjeri takvih soli uključuju soli alkaljskih metala ili zemnoalkaljskih metala te posebice, natrijeve i kalijeve soli. Te sve soli pripremaju se pomoću konvencionalnih tehnika. Kemijske baze koje se koriste kao reagensi za pripremu farmaceutski prihvatljivih baznih soli iz ovog izuma, one su koje tvore neotrovne bazne soli s kiselim spojevima iz predmetnog izuma. Takve neotrovne bazne soli uključuju one izvedene iz takvih farmakološki prihvatljivih kationa kao što je natrij, kalij, kalcij i magnezij, itd. Te se soli mogu jednostavno pripremiti tako da se odgovarajući kiselini spojevi tretiraju sa vodenom otopinom koja sadrži željene farmakološki prihvatljive katione, te se zatim nastala otopina ispari do suhoće, poželjno pod sniženim tlakom. Alternativno, oni se također mogu pripremiti tako da se otopine nižih alkanola kiselih spojeva pomiješaju zajedno sa željenim alkalnim metalnim alkoksidom, i zatim se nastala otopina ispari do suhoće na isti način kao prije. U svakom slučaju, stehiometrijske količine reagensa koji se koriste, poželjno se koriste tako da osiguraju potpunost reakcije i maksimalni prinos željenog konačnog produkta. Kako pojedini spoj iz predmetnog izuma može uključivati više od jedne kisele ili bazne podjedinice, spojevi iz predmetnog izuma mogu uključivati mono, di ili tri soli u jednom spoju.

Spojevi iz predmetnog izuma snažni su inhibitori erbB obitelji onkogenih i protoonkogenih protein tirozin kinaza, posebice erbB2, te se stoga svi mogu primijeniti u liječenju kao antiproliferativne tvari (npr., protutumorske) u sisavaca, naročito u ljudi. Posebice, spojevi iz predmetnog izuma korisni su u prevenciji i liječenju različitih ljudskih hiperproliferativnih poremećaja kao što su maligni i benigni tumori jetre, bubrega, mokraćnog mjehura, dojke, želuca, jajnika, kolorektalni, prostate, gušterače, pluća, vulve, štitnjače, karcinoma jetre, sarkoma, glioblastoma, glave i vrata, i drugih hiperplastičnih stanja kao što je benigna hiperplazija kože (npr., psorijaza) i benigna hiperplazija prostate (npr. BPH). Uz to, očekuje se da spoj iz predmetnog izuma može imati aktivnost protiv različitih leukemija i limfnih malignih oboljenja.

Spojevi iz predmetnog izuma također mogu biti korisni u liječenju dodatnih poremećaja u kojima je uključena poremećena ekspresija ligand/receptor interakcija ili aktivacija, ili signalni događaji povezani s različitim protein tirozin kinazama. Takvi poremećaji mogu uključivati one porijekla od neurona, glia stanica, astrocita, hipotalamusa, i drugih žlijezda, makrofaga, epitela, strome, blastocoela u kojima dolazi do poremećaja funkcije, ekspresije, aktivacije ili signala erbB tirozin kinaza. Uz to, spojevi iz predmetnog izuma mogu imati vrijednost u liječenju upalnih, angiogenih i imunoloških poremećaja koji uključuju i već identificirane kao i još neidentificirane tirozin kinaze koje spojevi iz predmetnog izuma inhibiraju.

Sposobnost malih molekula, njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, prolijeckova i otopina koje inhibiraju erbB2 receptor s tirozin kinaznom aktivnošću i erbB1 receptor s tirozin kinaznom aktivnošću, te posljedično tome, pokazuju učinkovitost u liječenju bolesti koje su karakterizirane s erbB2, pokazana je u slijedećem *in vitro* staničnom testu.

In vitro aktivnost malih molekula kao spojeva inhibitora erbB kinaze u intaktnim stanicama mogu se odrediti pomoću slijedećih postupaka. Stanice, na primjer 3T3 stanice transfecirane s humanim EGFR (Cohen i sur. J. Virology 67:5303, 1993) ili s kimernim EGFR/erbB2 kinaza (EGFR ekstracelularni/erbB2 intracelularni, Fazioli i sur. Mol. Cell. Biol. 11:2040, 1991) posadene su u pločice s 96 bunarića, 12,000 stanica po bunariću u 100 µl medija (Dulbeccov minimalni osnovni medij (DMEM) s 5% fetalnim telećim serumom, 1% pen/streptomycin, 1% L-glutamin) i inkubirane pri 37°C, 5% CO₂. Testni spojevi otopljeni su u DMSO u koncentraciji od 10 mM, i testirani u konačnim koncentracijama od 0, 0,3 µM, 1 µM, 0,3µM, 0,1 µM i 10 µM u mediju. Stanice su inkubirane pri 37° C za vrijeme 2 h. EGF (40 ng/ml konačna koncentracija) dodan je u svaki bunarić i stanice su inkubirane pri sobnoj temperaturi 15 min nakon čega je medij aspiriran, te je zatim dodano 100 µl/bunarić hladnog fiksativa (50% etanol/50% aceton koji sadržava 200 mikromolarni natrij ortovanadata). Pločica je inkubirana 30 min na sobnoj temperaturi nakon čega je slijedilo ispiranje sa puferom za ispiranje (0,5% Tween 20 u fosfatni pufer fiziološkoj otopini). Zatim je dodan pufer za blokiranje (3% goveđi serum albumin, 0,05% Tween 20, 200 µM natrij ortovanadat u fosfatni pufer fiziološkoj otopini, 100 µl/bunarić) nakon čega je slijedila inkubacija u trajanju od 2 sata na sobnoj temperaturi, nakon čega su slijedila dva ispiranja s puferom za ispiranje. Dodano je PY54 monoklonalno anti-fosfotirozin protutijelo izravno vezano na peroksidazu iz hrena (50 µl/bunarić, 1µg/ml u puferu za blokiranje) ili blokirani konjugat (1 µg/ml s 1 mM fosfotirozinom u puferu za blokiranje, za provjeru specifičnosti) te su pločice inkubirane 2 sata na sobnoj temperaturi. Bunarići na pločicama su zatim 4 puta isprani s puferom za ispiranje. Kolorimetrijski signal je razvijen dodatkom supstrata TMB Microwell Peroxidase Substrate (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD), 50 µl po bunariću, te je zaustavljen dodatkom 0,09 M sumporne kiseline, 50 µl po bunariću. Absorbancija na 450 nM predstavlja sadržaj fosfotirozina u proteinima. Pojačanje signala u stanicama tretiranim s EGF-om u odnosu na kontrolne (ne tretirane s EGF-om) predstavlja aktivnost EGFR odnosno EGFR/kimere. Snaga inhibitora određuje se mjerenjem koncentracije spoja koja je potrebna da inhibira povećanje sadržaja fosfotirozina za 50% (IC₅₀) u svakoj staničnoj liniji. Selektivnost spojeva za erbB2 vs. EGFR određena je usporedbom IC₅₀ za EGFR transfektant u odnosu na onu erbB2/EGFR kimeričnog transfektanta. Stoga se, na primjer, spoj sa IC₅₀ od 100 nM za EGFR transfektant i 10 nM za erbB2/EGFR kimerični transfektant, smatra 10 puta selektivniji za erbB2 kinazu.

Davanje spojeva iz predmetnog izuma (od ovdje nadalje "aktivni spoj(evi)") može se omogućiti bilo kojim postupkom koji omogućuje pružanje spojeva na mjesto djelovanja. Ti postupci uključuju oralne putove, intraduodenalne puteve, parenteralne injekcije (uključujući intravenozne, subkutane, intramuskularne, intravaskularne ili infuzije), topikalnu i rektalnu primjenu.

Količina aktivnog spoja koja se primjenjuje ovisiti će o osobi koja se liječi, ozbiljnosti poremećaja ili stanja, brzini primjene, dispoziciji spoja i odluci liječnika koji prepisuje lijek. Usprkos tome, učinkovita doza je u rasponu od oko 0,001 do oko 100 mg po kg tjelesne težine po danu, poželjno oko 1 do oko 35 mg/kg/dan, u jednoj ili više doza. Za čovjeka od 70 kg, to znači količinu od oko 0,05 do oko 7 g/dan, poželjno oko 0,2 do oko 2,5 g/dan. U nekim slučajevima, razina doze ispod donje granice gore spomenutog raspona može biti više nego prikladna, dok se u drugim slučajevima mogu koristiti još više doze bez da uzrokuju štetne nuspojave, pod uvjetom da se takve više doze prvo podijele u nekoliko malih doza za davanje tijekom dana.

Aktivni spoj se može primijeniti kao samostalna terapija, ili može uključivati jednu ili više drugih protutumorskih tvari, na primjer one odabrane između, na primjer, inhibitora mitoze, na primjer vinblastin; alkilirajućih tvari, na primjer cis-platine, karboplatine i ciklofosfamida; anti-metabolita, na primjer 5-fluorouracila, citozin arabinozida i hidroksiureje, ili, na primjer, jedan od preferiranih anti metabolita danih u Europskoj patentnoj prijavi br. 239362 kao što je N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oksokinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-1-glutaminska kiselina; inhibitore faktora rasta; inhibitore staničnog ciklusa; interkalirajuće antibiotike, na primjer adriamicin i bleomicin; enzime, na primjer interferon; i protu hormone, na primjer anti-estrogene kao što je NolvadexTM (tamoksifen) ili, na primjer anti-androgene kao što je CasodexTM (4'-cijano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroksi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilid). Takvo kombinirano liječenje može se postići simultanom primjenom, primjenom jednog spoja nakon drugog ili posebnim doziranjem pojedinačnih komponenata u postupku liječenja.

Farmaceutski pripravak može, na primjer, biti u obliku prikladnom za oralnu primjenu u obliku tablete, kapsule, pilule, praška, formulacija za odgođeno otpuštanje, otopine, suspenzije, za parenteralne injekcije u obliku sterilne otopine, suspenzije ili emulzije, za topikalnu primjenu u obliku masti ili kreme ili za rektalnu primjenu u obliku supozitorija. Farmaceutski pripravak može biti u obliku za jedinično doziranje prikladnom za jednostruku primjenu preciznih doza. Farmaceutski pripravak će uključiti uobičajeni farmaceutski nosač ili ekscipijent i spoj u skladu s izumom kao aktivnim sastojkom. Uz to, može sadržavati i druge medicinske ili farmaceutske tvari, nosače, adjuvanse, itd.

Primjeri oblika za parenteralnu primjenu uključuju otopine ili suspenzije aktivnih spojeva u sterilnim vodenim otopinama, na primjer, vodenoj otopini propilen glikola ili otopini dekstroze. Takvi oblici za doziranje mogu biti prikladno puferirani, ukoliko je to poželjno.

Prikladni farmaceutski nosači uključuju inertne razrjeđivače i punila, vodu te različita organska otapala. Farmaceutski pripravci mogu, ukoliko je to poželjno, sadržavati dodatne sastojke kao što su arome, sredstva za vezanje, ekscipijente i slično. Stoga se za oralnu primjenu mogu koristiti tablete koje sadrže različite ekscipijente, kao što je limunska kiselina, zajedno sa različitim dezintegratorima kao što su škrob, alginska kiselina i neki kompleksni silikati te sa sredstvima za vezanje kao što su saharoza, želatin i akacia. Dodatno su za formiranje tableta često korisna i sredstva za ovlaživanje kao što je magnezij stearat, natrij lauril sulfat i talk. Kruti pripravci sličnog tipa mogu se također koristiti u mekim i tvrdim punjenim želatinoznim kapsulama. Preferirani sastojci, stoga, uključuju laktozu ili mliječni šećer i polietilen glikole visoke molekulske težine. U slučaju kada su za oralnu primjenu poželjne vodene suspenzije ili eliksiri aktivni spoj se u njima može kombinirati sa različitim sredstvima za zaslađivanje ili aromama, sredstvima za bojenje ili bojama i, ukoliko je poželjno, emulgatorima ili sredstvima za suspendiranje, zajedno sa razrjeđivačima kao što su voda, etanol, propilen glikol, glicerol, ili njihovim kombinacijama.

Postupci za pripremu različitih farmaceutskih pripravaka sa određenom količinom aktivnog spoja poznati su, ili će biti očigledni osobama koje su stručne u ovom području. Na primjer, vidi Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Primjeri i pripreme koje su dane niže, nadalje ilustriraju i daju primjer spojeva iz predmetnog izuma i postupaka pripreme takvih spojeva. Potrebno je shvatiti da doseg predmetnog izuma nije ni na koji način ograničen dosegom primjera i priprema koje slijede. U primjerima koji slijede, molekule s jednim kiralnim centrom, ukoliko nije drugačije naznačeno, postoje u obliku racemičnih smjesa. Takve molekule s dva ili više kiralnih centara, ukoliko nije drugačije naznačeno, postoje kao racemične smjese diastereomera. Jednostavni enantiomeri/diastereomeri mogu se dobiti pomoću metoda poznatih osobama koje su stručne u ovom području.

Kada se u niže u pripravama i primjerima spominje HPLC kromatografija, koriste se općeniti uvjeti kako slijede, ukoliko nije drugačije naznačeno. Korištena kolona je ZORBAX™ RXC18 kolona (proizvođač Hewlett Packard) dužine 150 mm i 4,6 mm unutarnjeg promjera. Uzorci u propuštani na Hewlett Packard-1100 sistemu. Korištena je metoda gradijenta otapala te je propuštana 100 postotni amonij acetat/octena kiselina pufer (0,2 M) do 100 postotnog acetonitrila u periodu od 10 minuta. Sistem zatim prolazi ciklus pranja sa 100 postotnim acetonitrilom za vrijeme 1,5 minuta te zatim 100 postotnom puferskom otopinom 3 minute. Brzina protoka u tom periodu je konstantnih 3 mL/minuti.

U slijedećim primjerima i pripravama, "Et" predstavlja etil, "Ac" predstavlja acetyl, "Me" predstavlja metil, "ETOAC" ili "ETOAc" predstavlja etil acetat, "THF" predstavlja tetrahidrofuran, i "Bu" predstavlja butil.

Postupak A: Sintaza [3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil]-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amin (1):

4-(4-Kloro-kinazolin-6-iletinil)-piperidin-1-karboksilna kiselina *tert*-butil ester:

Smjesa 4-etenil-piperidin-1-karboksilna kiselina *tert*-butil estera (1,12 g, 5,35 mmol), 4-kloro-6-jodokinazolina (1,35 g, 4,65 mmol), diklorobis(trifenilfosfin) paladij(II) (0,16 g, 0,23 mmol), bakar(I) jodida (0,044 g, 0,23 mmol), i diizopropilamina (0,47 g, 4,65 mmol) u bezvodnom THF (20 mL) miješana je na sobnoj temperaturi u dušiku 2 sata. Nakon koncentriranja, talog je otopljen u CH₂Cl₂ (100 mL), opran s vodenom otopinom NH₄Cl i slane vode, osušen nad natrij sulfatom, i koncentriran kako bi se dobio sirovi produkt u obliku smeđeg ulja. Pročišćavanje na koloni silikagela pomoću 20% EtOAc u heksanu dala je 1,63 g (94%) naslovnog spoja u obliku ljepljivog, žutog ulja: ¹H NMR CDCl₃ δ 1,45 (s, 9H), 1,67 - 1,75 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,78 (br d, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil]-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amin:

Zajedno su pomiješani 4-(4-kloro-kinazolin-6-iletinil)-piperidin-1-karboksilna kiselina *tert*-butil ester (80 mg, 0,21 mmol) i 3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamin (43 mg, 0,21 mmol) u *tert*-butanolu (1 mL) i dikloroetanu (1 mL) i zagrijavani u začepjenoj bočici na 90°C 20 minuta. Reakcija je ohlađena i HCl (plin) upuhavan je kroz otopinu za vrijeme 5 minuta. Zatim je dodan EtOAc nakon čega je došlo do formiranja žutog precipitata. Precipitat je sakupljen i osušen kako bi se dobio željeni produkt [3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil]-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amin u obliku žute krutine (96 mg, 95%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,01 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,75 (dd, 3H, J₁ = 8,7, J₂ = 8,7 Hz), 8,06 (dd, J = 8,7), 8,10 (dd, J₁ = J₂ = 8,7 Hz), 8,17 (m, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,80 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). MS: M+1, 436,6.

Postupak B: Sintaza 2-Kloro-N-(3-{4-[3-metil]-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamida (2):**2-Kloro-N-[3-(4-kloro-kinazolin-6-il)-prop-2-inil]-acetamid:**

5 U suhom THF i diizopropilaminu (296 mg; 0,41 mL; 1 ekviv.) otopljeni su 2-kloro-N-prop-2-inil-acetamid (385mg; 2,93 mmol) i 4-kloro-6-jodokinazolin (850 mg; 1 ekviv.). Toj smjesi dodano je 0,04 ekvivalenta bakar jodida (22 mg) i Pd (PPh₃)₂Cl₂ (82 mg). Reakcija je miješana na sobnoj temperaturi u atmosferi dušika preko noći (~20 sati). Otapalo je zatim uklonjeno u vakuumu i talog je otopljen u CH₂Cl₂. Ova otopina je prebačena u posebni lijevak i oprana s 1 x zasićenom NH₄Cl, slanom vodom, osušena iznad Na₂SO₄ i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Produkt je pročišćen

10 kromatografijom na silikagelu, eluiran pomoću 1:1 heksani/EtOAc te su frakcije sakupljene s R_f = 0,25. 2-Kloro-N-[3-(4-kloro-kinazolin-6-il)-prop-2-inil]-acetamid sakupljen je u obliku prljavo bijele krutine (454 mg; 53%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 4,12 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,91- 7,93 (1H, dd, J = 2, 6,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,03 (1H, s). I_{ms} (M⁺): 294,0, 296,0, 298,1.

2-Kloro-N-(3-{4-[3-metil]-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid:

15 Smjesa 2-kloro-N-[3-(4-kloro-kinazolin-6-il)-prop-2-inil]-acetamida (0,90 g, 3,05 mmol) i 3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamina (0,61 g, 3,05 mmol) u ^tBuOH/DCE (5,0 / 5,0 mL) držana je na refluksu u dušiku 40 minuta i koncentrirana. Talog je otopljen u MeOH (2,0 mL) i dodan u EtOAc uz snažno miješanje kako bi se precipitirao produkt HCl soli u obliku svijetlo smeđe krutine koja je sakupljena filtracijom u vakuumu, isprana s EtOAc, i nadalje osušena kako bi se

20 dobilo 1,24 g (82%) 2-kloro-N-(3-{4-[3-metil]-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamida: ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,27 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,75 (s, 1H); MS *m/z* (MH⁺) 458,0.

Postupak C: Sintaza 2-Dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil]-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamida (3):**2-Dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil]-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid:**

Otopini 2-kloro-N-(3-{4-[3-metil]-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamida (99 mg, 0,20 mmol) u MeOH (5 mL) dodana je otopina dimetilamina u THF-u (2 mL, 4,0 mmol). Nastala otopina bila je na refluksu u dušiku 1 sat. Nakon koncentracije, talog je nadalje osušen, otopljen u MeOH (1,0 mL), i tretiran s plinovitim HCl 3 minute. Nastala otopina dodana je u EtOAc uz snažno miješanje kako bi se precipitirao produkt kao HCl sol u obliku žute krutine, koja je sakupljena filtracijom u vakuumu, isprana s EtOAc, i nadalje osušena kako bi se dobilo 110 mg (99%) naslovnog spoja. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,30 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 4,03 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); MS *m/z* (MH⁺) 467,3.

Postupak D: Sintaza 1-(3-{4-[3-Kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il-prop-2-inil}-3-metil-urea (4):**1-(3-{4-[3-Kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il-prop-2-inil}-3-metil-urea:**

40 Smjesa (3-{4-[3-kloro-4-(metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il-prop-2-inil}-karbaminska kiselina fenil estera (0,1g, 0,18 mmol) pripravljena u Postupku B, metil amina (2,0 M otopina metanola, 1 mL, 2 mmol) i DMSO (0,5 mL) miješana je pri 80°C preko noći. Otapala su uklonjena u vakuumu (GeneVac HT- 8) i talog je ponovno otopljen u MeOH (~1 mL). Plinoviti HCl je upuhivan kroz otopinu, i EtOAc što je dovelo do precipitacije željenog produkta.

45 Naslovni spoj (80 mg, 90% prinos) dobiven je filtracijom u obliku žute krutine. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2,72 (3H, s), 2,76 (3H, s), 4,19 (2H, s), 7,49 (1H, d, J=9 Hz), 7,84 (1H, d, J=2 Hz), 7,86 (1H, d, J=2 Hz), 7,92 (1H, d, J=9Hz), 8,12 (2H, m, J=2Hz), 8,16 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,60 (1H, d, J=3, 2 Hz), 8,74 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,87 (1H, s). LRMS (M⁺): 473,0, 475,0, 476,0.

Postupak E: Sintaza 3-{4-[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]- kinazolin-6-il}-prop-2-en-1-ol (5):**3-{4-[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]- kinazolin-6-il}-prop-2-en-1-ol.**

Otopini 0,56 g (1,47 mmol) 3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-in-1-ol (pripravljenoj u Postupku B) u 6 mL suhog tetrahidrofurana pri 0°C, dodano je 0,73 mL 65% težinske toluenske otopine natrij bis(2-metoksietoksi)aluminij hidrida (Red-Al, 2,35 mmol) u 1 mL THF-a. Reakcija je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata. Nakon ponovnog hlađenja na 0°C dodano je dodatnih 0,73 mL Red-Al otopine u 1 mL THF. Nakon miješanja za vrijeme 1 sata na sobnoj temperaturi, smjesa je ugašena sa dodatkom 10% vodene otopine kalij karbonata kap po kap, te ekstrahirana s etil acetatom. Organski ekstrakti su osušeni nad natrij sulfatom, filtrirani i ispareni kako bi se dobilo 650 mg. Kromatografija na 90 g silikagela, eluiranje s 96:4:0,1 kloroform/metanol/koncentrirani amonij hidroksid dala je

60 268 mg naslovnog spoja. ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 9,79 (s, 1), 8,57 (m, 2), 8,35 (m, 2), 8,01 (m, 1), 7,80 (m, 3), 7,41 (m, 1), 7,29 (m, 1), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1), 6,77 (d, J = 16,2 Hz, 1), 6,67 (m, 1), 5,04 (t, J = 5,6 Hz, 1), 4,23 (m, 2), 2,23 (s, 3).

Postupak F: Sinteza [3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)fenil]-[6-(3-morfolin-4-il-propenil)-kinazolin-4-il]-amina (6):**[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)fenil]-[6-(3-morfolin-4-il-propenil)-kinazolin-4-il]-amin.**

Suspenciji 0,035 g (0,091 mmol) 3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-en-1-ola u 0,5 mL metilen klorida i 1 mL etilen diklorida dodan je 1 mL tionil klorida. Reakcija je zagrijavana na 100°C 1 sat te su otapala isparena kako bi se dobio [6-(3-kloro-propenil)-kinazolin-4-il]-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil]-amin [MS: M^+ 403,1] koji je otopljen u THF te izravno korišten u slijedećoj reakciji. Otopini [6-(3-kloro-propenil)-kinazolin-4-il]-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil]-amina dodano je 0,10 mL morfolina i 0,044 mL trietilamina. Smjesa je zagrijavana na 85°C 16 sati, ohlađena na sobnu temperaturu, i razdvojena između 10% vodene otopine kalij karbonata i etil acetata. Vodeni sloj je zatim ekstrahiran s etil acetatom i združene organske faze su osušene i isparene kako bi se dobilo 57 mg materijala. Produkt je pročišćen na silikagel prep. ploči, eluiran s 96:4:0,1 kloroform/metanol/koncentrirani amonij hidroksid kako bi se dobilo 26 mg naslovnog spoja; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,71 (s, 1), 8,33 (m, 2), 7,94 (s, 1), 7,80 (m, 2), 7,69 (s, 1), 7,58 (m, 1), 7,20 (m, 1), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1), 6,68 (d, $J = 15,8$ Hz, 1), 6,46 (m, 1), 3,79 (m, 4), 3,26 (m, 2), 2,63 (m, 4), 2,25 (s, 3).

Postupak G: Sinteza E-N-(3-{4-3-[kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamida (7):**E-(3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina tert-butil ester:**

Otopini od 7,53 mL 65% težinske otopine natrij bis(2-metoksietoksi)aluminij hidrida u toluenu (Red-Al , 24,2 mmol) u 90 mL tetrahidrofurana pri 0°C dodano je 5,0 g [3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-enil]-karbaminska kiselina tert-butil estera u krutom obliku. Reakcija je miješana pri 0°C 2 sata, ugašena s 10% vodenom otopinom kalij karbonata i ekstrahirana s etil acetatom. Združene organske faze su osušene i isparene. Sirovi materijal pročišćen je na 115 g silika gela, eluiran s 80% etil acetat/heksanima kako bi se dobilo 4,42 g E-(3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina tert-butil estera. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,66 (s, 1), 8,24 (m, 1), 8,03 (m, 2), 7,77-7,65 (m, 3), 7,13 (m, 2), 6,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 1), 6,54 (d, 1), 6,35 (m, 1), 4,9 (m, 1), 3,90 (m, 2), 2,52 (s, 3), 1,46 (s, 9).

E-[6-(3-amino-propenil)-kinazolin-4-il]-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenil]-amin.

Otopini 4,42 g E-(3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina tert-butil estera u 21 mL tetrahidrofurana dodano je 21 mL 2 N klorovodične kiseline. Smjesa je zagrijavana na 60°C 3 sata, ohlađena na sobnu temperaturu i učinjena lužnatom s 10% vodenom otopinom kalij karbonata. U vodenu smjesu dodan je metilen klorid te se krutina precipitirala. Krutina je filtrirana i osušena kako bi se dobilo 2,98 g E-[6-(3-amino-propenil)-kinazolin-4-il]-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenil]-amina. $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 8,62 (s, 1), 8,53 (m, 1), 8,26 (m, 2), 7,99 (m, 1), 7,89 (m, 1), 7,77 (m, 1), 7,30 (m, 3), 6,67 (m, 2), 3,44 (m, 2), 2,47 (s, 3).

E-N-(3-{4-3-[kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid.

Smjesa 14,4 μL (0,25 mmol) octene kiseline i 40,3 mg (0,33 mmol) dicikloheksilkarbodiimida u 2 mL metilen klorida miješana je 10 minuta i tretirana s 100,3 mg E-[6-(3-amino-propenil)-kinazolin-4-il]-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenil]-amina. Reakcija je puštena da se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Nastao precipitat je filtriran i podvrgnut kromatografiji na silikagelu, eluiran s 6-10% metanol/kloroformom kako bi se dobilo 106 mg naslovnog spoja; t. t. 254 - 256°C; $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 9,88 (s, 1), 8,58 (s, 1), 8,48 (m, 1), 8,20 (m, 3), 7,95 (m, 1), 7,83 (m, 1), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1), 7,24 (m, 2), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1), 6,61 (d, $J = 16,2$ Hz, 1), 6,48 (m, 1), 3,90 (m, 2).

Postupak H: E-2S-Metoksimetil-pirolidin-1-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid (8):

Otopini koja je miješana, a sastoji se od 0,125 g (0,31 mmol) E-[6-(3-amino-propenil)-kinazolin-4-il]-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenil]-amina (pripravljenog u skladu s postupkom G) u 1 mL diklorometana pri 0°C dodano je 60,3 μL (0,34 mmol) Hunigove baze nakon čega je kap po kap dodana otopina 48,2 μL (0,34 mmol) 4-klorofenil kloroformata u 1 mL diklorometana. Reakcija je miješana 30 minuta i isparena pod sniženim tlakom. Talog je otopljen u 2 mL dimetil sulfoksida i dodano je 123 μL (0,94 mmol) (S)-(+)-2-(metoksimetil)-pirolidina. Reakcija je miješana 3 sata na sobnoj temperaturi. Reakcija je ugašena u 10% kalij karbonatu i ekstrahirana u etil acetatu. Organski sloj je nekoliko puta opran s vodom i dva puta sa slanom vodom. Organski sloj je osušen nad natrij sulfatom i reduciran kako bi se dobio sirovi materijal. Taj materijal je pročišćen preko 90 g silikagela pomoću 96:4:0,1 kloroform:metanol:amonij hidroksida kao eluensa kako bi se dobilo 75 mg (0,14 mmol) naslovnog spoja. $^1\text{HNMR}$ (d_6 DMSO): δ 9,83 (s, 1), 8,56 (s, 2), 8,21 (d, 1), 7,95 (d, 1), 7,80 (d, 1), 7,50 (d, 1), 7,25 (m, 2), 7,01 (d, 1), 6,63 (d, 1), 6,53 (m, 1), 3,95 (m, 2), 3,40 (dd, 1), 3,28 (s, 3), 2,49 (s, 3), 2,24 (s, 3), 1,85 (m, 4).

Postupak I: E-2-Hidroksi-N-(3-{4-(3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il-alil)-izo
butiramid (9):

Otopini 0,170 g (0,42 mmol) E-[6-(3-amino-propenil)-kinazolin-4-il]-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenil]-amina (pripravljenog u skladu s postupkom G) u 1 mL diklorometana pri 0°C dodano je 65 µL (0,47 mmol) trietilamina te nakon toga otopina 65 µL (0,45 mmol) 2-acetoksiizobutiril klorida u 1 mL diklorometana. Reakcija je miješana pri 0°C 1 sat. Smjesa je ugašena dodatkom 10% kalij karbonata kap po kap. Vodeni sloj je ekstrahiran s diklorometanom i združene organske faze su oprane sa slanom vodom, osušene nad natrij sulfatom i isparene. Sirovi materijal pročišćen je na 90 g silikagela, eluiran s 96:4:0,1 kloroform/metanol/amonij hidroksidom kako bi se dobio 2-acetoksi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-izobutiramid. Otopina ove tvari u 2 mL metanola tretirana je kap po kap s otopinom 41 mg (3,02 mmol) kalij karbonata u 0,5 mL vode. Otopina je miješana na sobnoj temperaturi 1 sat. Reakcija je isparena i talog je odijeljen između vode i kloroforma. Vodeni sloj je dva puta ekstrahiran s kloroformom i združene organske faze oprane su sa slanom vodom, osušene nad natrij sulfatom i isparene kako bi se dobilo 100 mg naslovnog spoja (47%). ¹HNMR (d₆ DMSO): δ 9,78 (s, 1), 8,50 (s, 1), 8,48 (s, 1), 8,15 (d, 1), 7,95 (m, 2), 7,65 (m, 3), 7,21 (m, 2), 6,96 (d, 1), 6,56 (dt, 1), 3,92 (t, 2), 2,46 (s, 3), 2,1.

Slijedeći primjeri pripremljeni su pomoću gore opisanih postupaka.

Tabela I

Primjer br.	Ime spoja	Postupak	LRMS	HPLC RT
1	N- {3- [4- (5-Metil-6-fenoksi-piridin-3- ilamino)-kinazolin-6-il]-prop-2-inil} -2-okso-propionamid	B	452,2	7,10
2	E-Ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid	G	452,2	5,48
3	2-Metoksi-N-(3-{4-[4-(3-metoksi-fenoksi)-3-metil-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid	B	483,2	6,72
4	E-Ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid	G	485,7	5,77
5	E-N-(3-{4-[3-Kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid	G	460,0	5,01
6	E-5-Metil-izoksazol-3-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid	G	507,2	6,04
7	E-(3-{4-[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina metil ester	G	442,3	5,60
8	3-Metoksi-pirolidin-1-karboksilna kiselina (1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid	D	551,3	6,27
9	E-2-Metoksi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid	G	470,1	5,05
10	1-Etil-3-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-urea	D	453,1	5,16
11	E-Ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid	G	466,1	5,41
12	1-(3-{4-[3-Kloro-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-3-etil-urea	D	473,2	5,45
13	2-Dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid	C	467,3	4,15
14	[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil]-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amin	A	236,6	4,35
15	(3-{4-[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-karbaminska kiselina metil ester	B	440,3	5,61
16	3-Metil-izoksazol-5-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid	B	505,4	6,05

PRIMJER 17

5 IC_{50} vrijednosti za inhibiciju autofosforilacije erbB1 receptora i autofosforilacije erbB2 receptora određene su pomoću *in vitro* staničnog testa koji je opisan iznad. Slijedeća tabela pokazuje selektivnost male molekule za erbB2 tirozin kinazu nasuprot erbB1 tirozin kinaze u obliku omjera erbB2:erbB1 omjera selektivnosti. Zadnji stupac pokazuje snagu djelovanja (IC_{50}) za svaku od malih molekula na erbB2 receptor uz slijedeće značenje: *** < 20 nM; ** 21-50 nM; i * označava 51-100 nM. Spojevi malih molekula koji su prikazani dolje snažni su i visoko selektivni inhibitori erbB2 receptorske tirozin kinaze.

Ime spoja	Omjer erbB2/erbB1	Snaga djelovanja	Postupak pripreve	Primjer #
N-(3-[4-(5-Metil-6-fenoksi-piridin-3-ilamino)-kinazolin-6-il]-prop-2-inil}-2-okso-propionamid	101	***	B	1
E-Ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid	658	**	G	2
2-Metoksi-N-(3-{4-[4-(3-metoksi-fenoksi)-3-metil-fenilamino]-kinazolin-6-il]-prop-2-inil}-acetamid	103	**	B	3
E-Ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid	142	**	G	4
E-N-(3-{4-[3-Kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid	108	**	G	5
E-5-Metil-izoksazol-3-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid	437	***	G	6
E-(3-{4-[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina metil ester	1133	**	G	7
3-Metoksi-pirolidin-1-karboksilna kiselina (1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid	308	*	D	8
E-2-Metoksi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid	116	**	G	9
1-Etil-3-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-urea	112	**	D	10
E-Ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid	122	**	G	11
1-(3-{4-[3-Kloro-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-3-etil-urea	121	**	D	12
2-Dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid	182	***	C	13
[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil]-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amine	196	**	A	14
(3-{4-[3-Metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-karbaminska kiselina metil ester	140	*	B	15
3-Metil-izoksazol-5-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid	216	**	B	16

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Mala molekula erbB2 inhibitora, **naznačena time**, da spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500.
- 5 2. Mala molekula erbB2 inhibitora iz zahtijeva 1, **naznačena time**, da spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 60-1200.
3. Mala molekula erbB2 inhibitora iz zahtijeva 2, **naznačena time**, da spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 80-1000.
- 10 4. Mala molekula erbB2 inhibitora iz zahtijeva 3, **naznačena time**, da spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 90-500.
5. Mala molekula erbB2 inhibitora iz zahtijeva 4, **naznačena time**, da spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 100-300.
6. Mala molekula erbB2 inhibitora iz zahtijeva 5, **naznačena time**, da spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 110-200.
- 15 7. Mala molekula erbB2 inhibitora iz zahtijeva 6, **naznačena time**, da spomenuti erbB2 inhibitor ima IC₅₀ manji od oko 50 nM.
8. Postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta u sisavca **naznačena time**, da se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine male molekule erbB2 inhibitora koji je učinkovit u liječenju abnormalnog staničnog rasta i spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500.
- 20 9. Postupak iz zahtijeva 8, **naznačen time**, da je spomenuti erbB2 inhibitor odabran iz skupine koja se sastoji od slijedeće grupe spojeva:
N-{3-[4-(5-metil-6-fenoksi-piridin-3-ilamino)-kinazolin-6-il]-prop-2-inil}-2-okso-propionamid
E-ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
2-metoksi-N-(3-{4-[4-(3-metoksi-fenoksi)-3-metil-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid
25 E-ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
E-N-(3-{4-[3-kloro-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid
E-5-metil-izoksazol-3-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
E-3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-karbaminska kiselina metil ester
30 3-metoksi-pirolidin-1-karboksilna kiselina (1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid
E-2-metoksi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-acetamid
1-etil-3-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-urea
E-ciklopropankarboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-alil)-amid
35 1-(3-{4-[3-kloro-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-3-etil-urea
2-dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-acetamid
3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenil-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amin
(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-karbaminska kiselina metil ester
3-metil-izoksazol-5-karboksilna kiselina (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloksi)-fenilamino]-kinazolin-6-il}-prop-2-inil)-amid,
40 i farmaceutski prihvatljivih soli, prolijekova i otopina gore navedenih spojeva.
10. Postupak za liječenje raka u sisavaca, **naznačen time**, da se sastoji od davanja spomenutom sisavcu određene količine spoja iz zahtijeva 1 koja je učinkovita u liječenju raka.
11. Postupak u skladu sa zahtjevom 10 **naznačen time**, da je spomenuti rak odabran između raka pluća, karcinoma ne malih plućnih stanica (NSCL), raka kostiju, raka gušterače, raka kože, raka glave i vrata, melanoma kože ili intraokularnog melanoma, raka maternice, raka jajnika, raka rektuma, raka analnog područja, raka trbuha, raka želuca, raka debelog crijeva, raka dojke, raka maternice, raka Fallopijevih tuba, karcinoma endometrija, karcinoma grlića maternice, karcinoma vagine, karcinoma vulve, Hodgkinove bolesti, raka jednjaka, raka tankog crijeva, raka endokrinog sustava, raka štitne žlijezde, raka nusštitne žlijezde, raka nadbubrežne žlijezde, sarkoma mekog tkiva, raka uretera, raka penisa, raka prostate, kronične ili akutne leukemije, limfocitnih limfoma, raka mokraćnog mjehura, raka bubrega ili uretera, karcinoma bubrežnih stanica, karcinom bubrežne čašice, neoplazme središnjeg živčanog sustava (CNS), kolorektalnog raka (CRC), primarnog CNS limfoma, tumora spinalne osi, glioma moždanog debla, adenoma hipofize, ili kombinacije jednog ili više gore spomenutih tumora.
12. Postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca, **naznačen time**, da uključuje davanje spomenutom sisavcu određene količine spoja iz zahtijeva 1, koja je učinkovita u liječenju abnormalnog staničnog rasta u kombinaciji s protutumorskom tvari odabranom iz skupine koja se sastoji od inhibitora mitoze, alkilirajuće tvari, anti-metabolita, interkalirajućih antibiotika, inhibitora faktora rasta, zračenja, inhibitora staničnog ciklusa, enzima, inhibitora topoizomerase, modifikatora biološkog odgovora, protutijela, citotoksične tvari, anti-hormona, i anti-androgena.
13. Postupak za liječenje abnormalnog staničnog rasta kod sisavca **naznačen time**, da uključuje davanje spomenutom sisavcu male molekule erbB2 inhibitora u količini koja je učinkovita u liječenju abnormalnog staničnog rasta te da

spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500, kako je izmjereno pomoću *in vitro* testa na stanicama.

14. Postupak za liječenje sisavca koji boluje od bolesti koja je karakterizirana prekomjernom ekspresijom erbB2, **naznačen time**, da uključuje davanje sisavcu male molekule erbB2 inhibitora u količini koja je učinkovita u liječenju bolesti karakterizirane prekomjernom ekspresijom erbB2 te da spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500.
15. Postupak za liječenje sisavca koji boluje od raka koji je karakteriziran prekomjernom ekspresijom erbB2, **naznačen time**, da uključuje davanje sisavcu male molekule erbB2 inhibitora u količini koja je učinkovita u liječenju spomenutog raka koji je karakteriziran prekomjernom ekspresijom erbB2 te da spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500.

SAŽETAK

- 15 Ovaj se izum odnosi na derivate kinazolina koji su korisni u liječenju abnormalnog staničnog rasta, kao što je rak, u sisavaca. Ovaj izum se također odnosi na postupak za korištenje takvih malih molekula u liječenju abnormalnog staničnog rasta u sisavaca, posebice ljudi, i na farmaceutske pripravke koji sadrže takve spojeve. Izum se nadalje odnosi na male molekule koje su selektivnije za erbB2 receptor nego za erbB1 receptor, pri čemu spomenuti erbB2 inhibitor ima raspon selektivnosti za erbB2 veći nego za erbB1 između 50-1500.