

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012124817/04, 15.11.2010

Приоритет(ы):

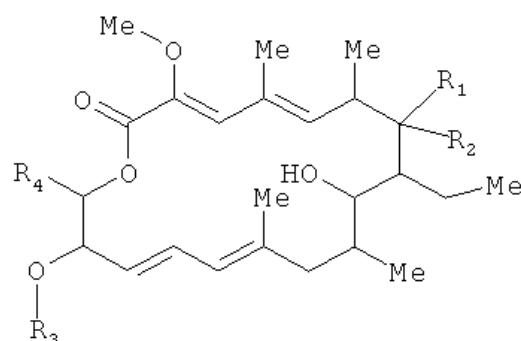
(30) Конвенционный приоритет:
17.11.2009 US 61/261,856

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2013 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.06.2012(86) Заявка РСТ:
IB 2010/055161 (15.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/061666 (26.05.2011)Адрес для переписки:
123242, Москва, Кудринская пл., 1, а/я 35,
Е.Л.Носыревой(71) Заявитель(и):
ПИРАМАЛ ЛАЙФ САЙНСИС
ЛИМИТЕД (IN),
ОНКОТЕСТ ГМБХ (DE)(72) Автор(ы):
МОХАММЕД АБДУЛ Шафи (IN),
МИШРА Прабху Дутт (IN),
ВИШВАКАРМА Рам (IN),
ФИБИГ Хайнц-Херберт (DE),
КЕЛТЕР Герхард (DE)(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛАКТОНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
РАКА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (1):



Формула (1)

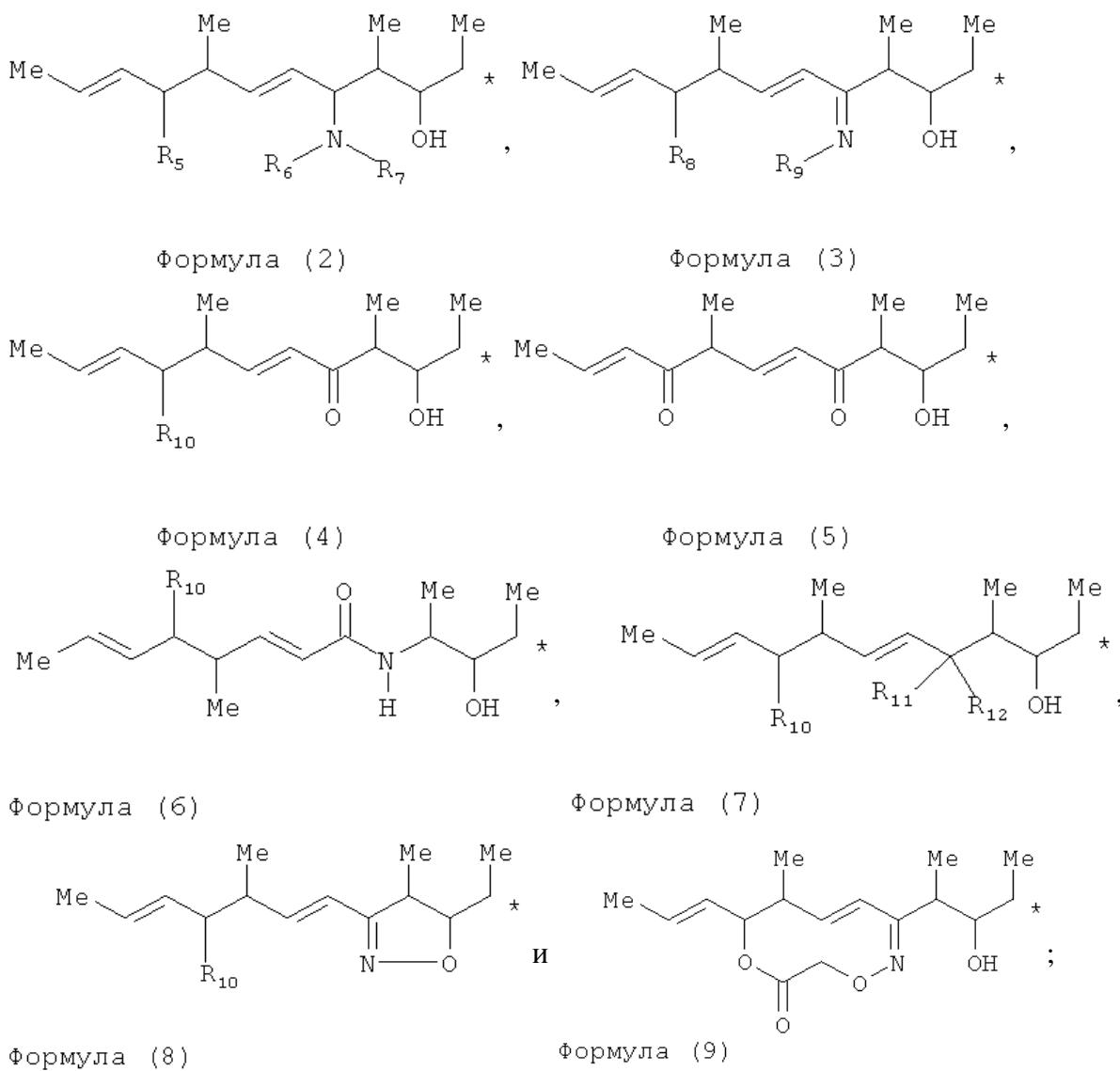
где R₁ выбран из галогена, гидрокси, алкокси, -SR₁₄, и -NR₁₄R₁₅;R₂ представляет собой водород; илифакультативно R₁ отсутствует и R₂ представляет собой =O;R₃ представляет собой алкил;R₄ выбран из следующих формул:

A

2012124817

RU

RU 2012124817 A



* означает место присоединения

R₅ представляет собой гидрокси, или алcoxи;

R₆ выбран из водорода, гидрокси, алкила, и алcoxи;

R₇ выбран из водорода, алкила, и -(CO)R₁₆;

R₈ представляет собой гидрокси, или алcoxи;

R₉ выбран из гидрокси, алкила, алcoxи, арила, аралкила, арилокси, бензилокси, гетероциклила, -O-гетероциклила, -OCH₂COOR₁₇, и -OCH₂COR₁₈;

R₁₀ выбран из галогена, гидрокси, алcoxи, -SR₁₄, и -NR₁₄R₁₅;

R₁₁ представляет собой водород, или галоген;

R₁₂ выбран из водорода, галогена, и гидрокси;

R₁₄ выбран из водорода, алкила, аралкила, арила, и гетероциклила;

R₁₅ представляет собой водород, или алкил;

R₁₆ представляет собой алкил, или арил;

R₁₇ представляет собой водород, или алкил;

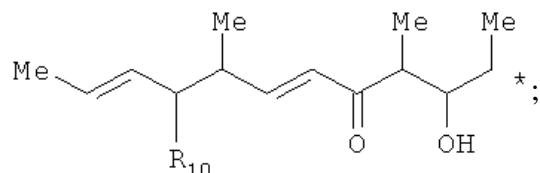
R₁₈ выбран из алкила, -NHCH₂R₂₀, арила, и гетероциклила; и

R₂₀ выбран из водорода, алкила, арила, и гетероциклила;

при условии, что,

когда R₁ представляет собой гидрокси; R₂ представляет собой водород; R₃ представляет собой метил; и

R₄ представляет собой формулу (4):



то R₁₀ не является гидрокси группой.

где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галоген, амино, гидроксиалкил, аллокси, арил, арилокси, и гетероциклик;

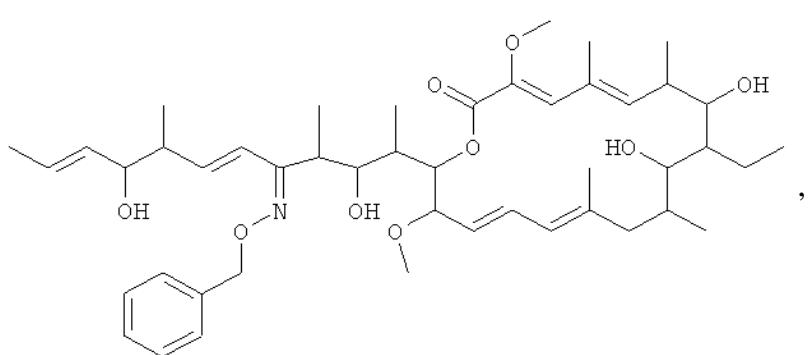
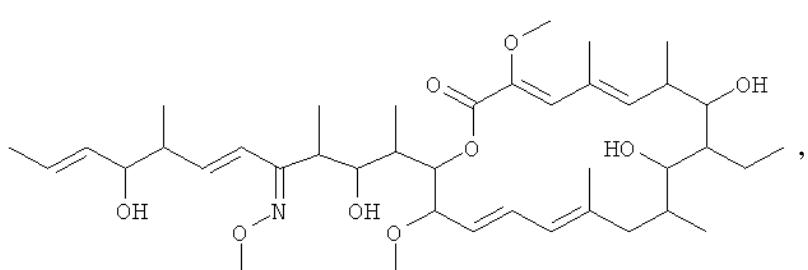
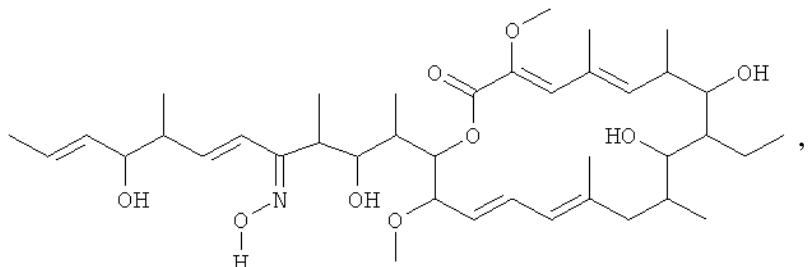
аллокси не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, алкил, и гидроксиалкил;

арил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, амино, алкил, гидроксиалкил, аллокси, арил, и гетероциклик;

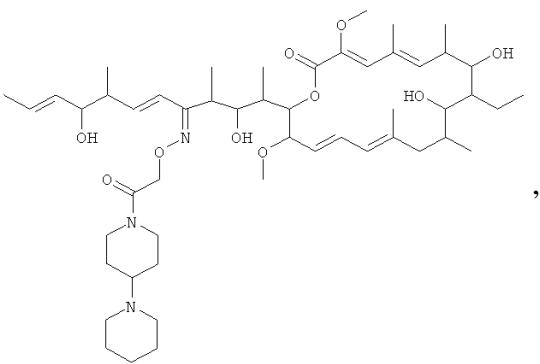
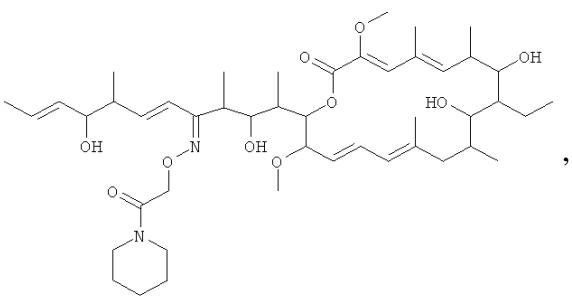
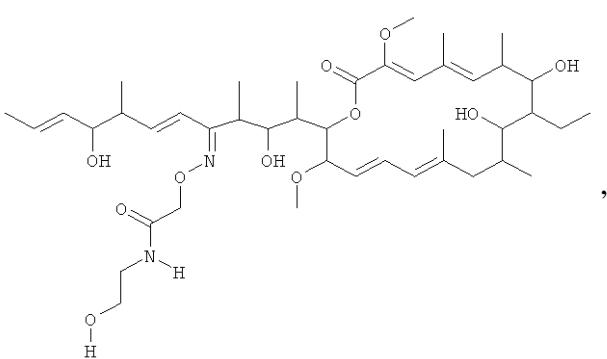
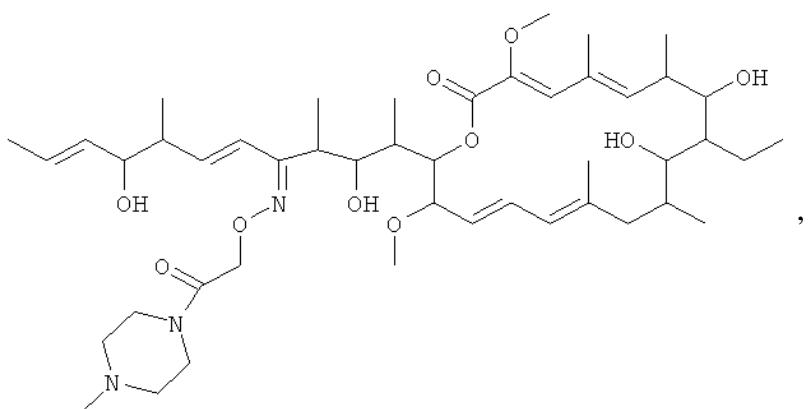
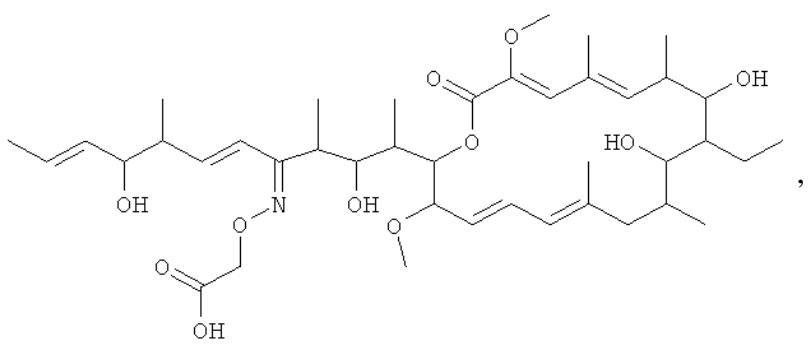
гетероциклик не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, амино, алкил, гидроксиалкил, аллокси, арил, и гетероциклик;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

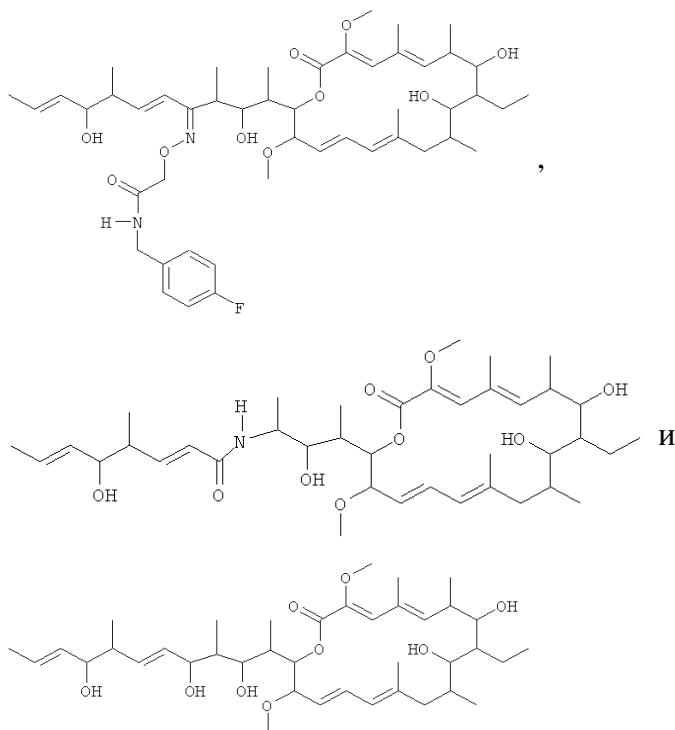
2. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:



R U 2012124817 A



R U 2012124817 A



или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

3. Соединение по п.1,

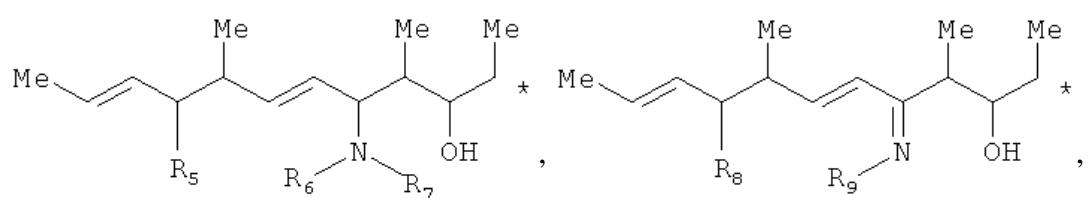
где

R_1 выбран из галогена, гидрокси, алкокси, $-SR_{14}$, и $-NR_{14}R_{15}$;

R_2 представляет собой водород;

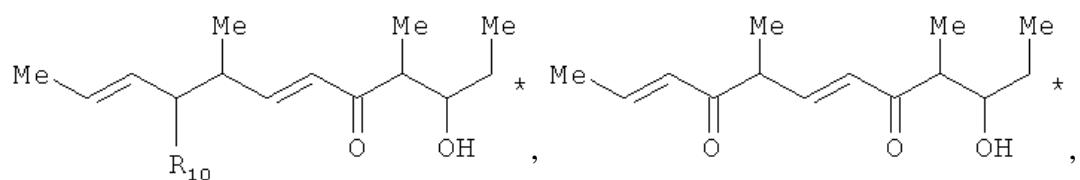
R_3 представляет собой алкил;

R_4 выбран из следующих формул:



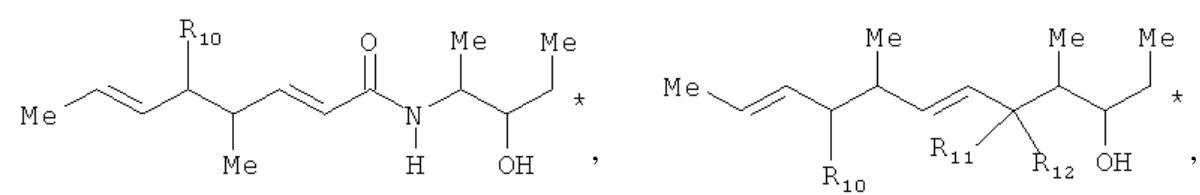
Формула (2)

Формула (3)



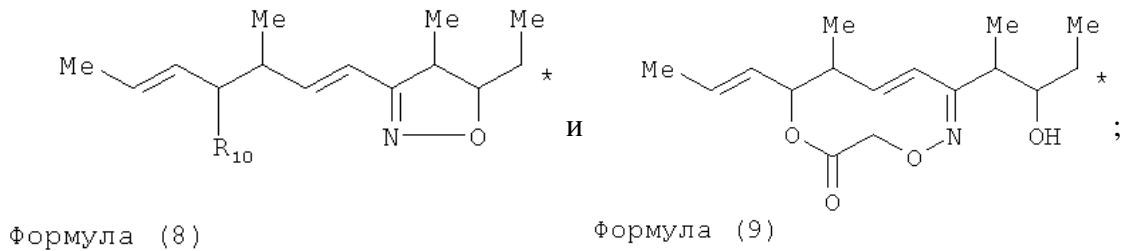
Формула (4)

Формула (5)



Формула (6)

Формула (7)



Формула (8)

Формула (9)

* означает место присоединения

R_5 представляет собой гидрокси, или алcoxси;

R_6 выбран из водорода, гидрокси, алкила, и алcoxси;

R_7 выбран из водорода, алкила, и $-(CO)R_{16}$;

R_8 представляет собой гидрокси, или алcoxси;

R_9 выбран из гидрокси, алкила, алcoxси, арила, аралкила, арилокси, бензилокси, гетероциклила, $-O$ -гетероциклила, $-OCH_2COOR_{17}$, и $-OCH_2COR_{18}$;

R_{10} выбран из галогена, гидрокси, алcoxси, $-SR_{14}$, и $-NR_{14}R_{15}$;

R_{11} представляет собой водород, или галоген;

R_{12} выбран из водорода, галогена, и гидрокси;

R_{14} выбран из водорода, алкила, аралкила, арила, и гетероциклила;

R_{15} представляет собой водород, или алкил;

R_{16} представляет собой алкил, или арил;

R_{17} представляет собой водород, или алкил;

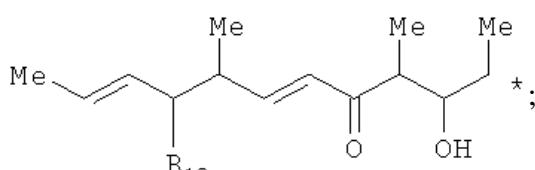
R_{18} выбран из алкила, $-NHCH_2R_{20}$, арила, и гетероциклила; и

R_{20} выбран из водорода, алкила, арила, и гетероциклила;

при условии, что,

когда R_1 представляет собой гидрокси; R_2 представляет собой водород; R_3 представляет собой метил; и

R_4 представляет собой формулу (4):



то R_{10} не является гидрокси группой.

где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галогена, амино, гидроксиалкила, алcoxси, арила, арилокси, и гетероциклил;

алcoxси не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, алкил, и гидроксиалкил;

арил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, амино, алкил, гидроксиалкил, алcoxси, арил, и гетероциклил;

гетероциклил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, амино, алкил, гидроксиалкил, алcoxси, арил, и гетероциклил;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

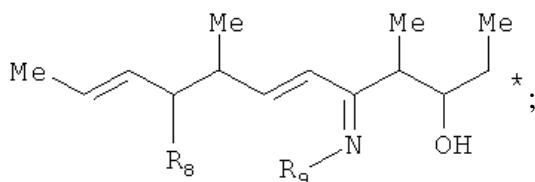
4. Соединение по п.3, где

R₁ выбран из галогена, гидрокси, и алкокси;

R₂ представляет собой водород;

R₃ представляет собой алкил;

R₄ представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения

R₈ представляет собой гидрокси;

R₉ выбран из гидрокси, алкила, алкокси, арила, аралкила, арилокси, бензилокси, -OCH₂COOR₁₇, и -OCH₂COR₁₈;

R₁₇ представляет собой водород, или алкил;

R₁₈ выбран из алкила, -NHCH₂R₂₀, арила, и гетероциклила; и

R₂₀ выбран из водорода, алкила, арила, и гетероциклила;

где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галоген, амино, гидроксиалкил, алкокси, арил, арилокси, и гетероциклил;

алкокси не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, алкил, и гидроксиалкил;

арил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, амино, алкил, гидроксиалкил, алкокси, арил, и гетероциклил;

гетероциклил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, амино, алкил, гидроксиалкил, алкокси, арил, и гетероциклил;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

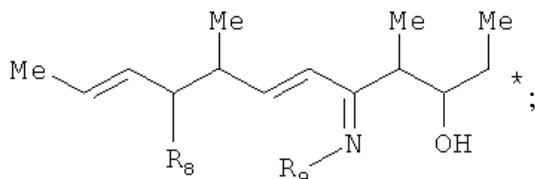
5. Соединение по п. 4, где

R₁ представляет собой гидрокси;

R₂ представляет собой водород;

R₃ представляет собой алкил;

R₄ представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения

R₈ представляет собой гидрокси; и

R₉ выбран из гидрокси, алкила, алкокси, и бензилокси;

где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галоген, амино, гидроксиалкил, и алкокси;

алкокси не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными

группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, алкил, и гидроксиалкил; или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

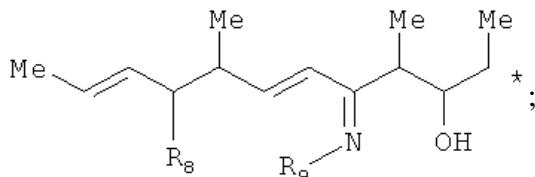
6. Соединение по п.5, где

R_1 представляет собой гидрокси;

R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой метил;

R_4 представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения

R_8 представляет собой гидрокси; и

R_9 выбран из гидрокси, метокси, и бензилокси;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

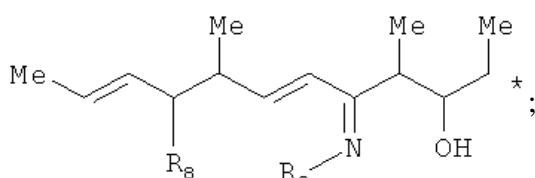
7. Соединение по п.6, где

R_1 представляет собой гидрокси;

R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой метил;

R_4 представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения

R_8 представляет собой гидрокси; и

R_9 представляет собой гидрокси;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

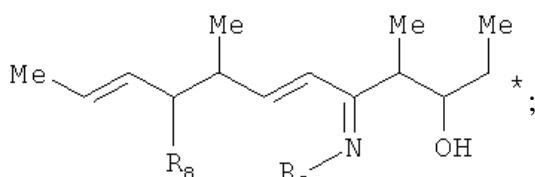
8. Соединение по п.1, где

R_1 выбран из галогена, гидрокси, и алcoxи;

R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой алкил;

R_4 представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения

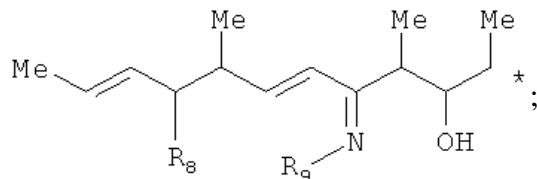
R_8 представляет собой гидрокси, или алcoxи;

R_9 представляет собой $-OCH_2COOR_{17}$, или $-OCH_2COR_{18}$;

R_{17} представляет собой водород, или алкил;
 R_{18} выбран из алкила, гетероциклила и $-NHCH_2R_{20}$; и
 R_{20} выбран из водорода, алкила, арила, и гетероциклила;
где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галоген, амино, гидроксиалкил, и алcoxис;
алcoxис не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, алкил, и гидроксиалкил;
арил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, гидроксиалкил, алcoxис, арил, и гетероциклил;
гетероциклил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, гидроксиалкил, алкил, алcoxис, арил, и гетероциклил;
или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

9. Соединение по п.8, где

R_1 представляет собой гидрокси;
 R_2 представляет собой водород;
 R_3 представляет собой метил;
 R_4 представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения

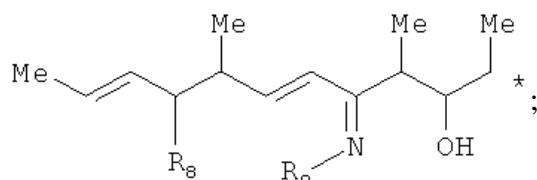
R_8 представляет собой гидрокси;
 R_9 представляет собой $-OCH_2COOR_{17}$; и
 R_{17} представляет собой водород, или алкил;

где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галоген, амино, гидроксиалкил, и алcoxис;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

10. Соединение по п.8, где

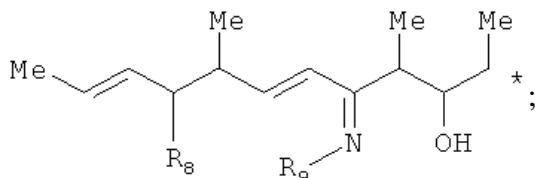
R_1 представляет собой гидрокси;
 R_2 представляет собой водород;
 R_3 представляет собой метил;
 R_4 представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения
 R_8 представляет собой гидрокси;

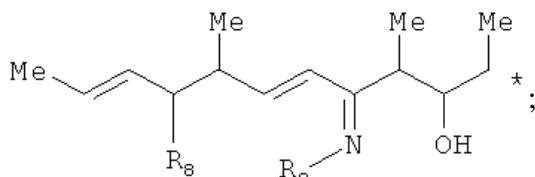
R₉ представляет собой -OCH₂COR₁₈; и
 R₁₈ выбран из 4-метилпиперазин-1-ил, пиперидин-1-ил, и 1,4'-бипиперидин-1'-ил;
 или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль,
 сольват или пролекарство его.

11. Соединение по п.8, где
 R₁ представляет собой гидрокси;
 R₂ представляет собой водород;
 R₃ представляет собой метил;
 R₄ представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения
 R₈ представляет собой гидрокси;
 R₉ представляет собой -OCH₂COR₁₈;
 R₁₈ представляет собой -NHCH₂R₂₀; и
 R₂₀ представляет собой алкил, или арил;
 где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галоген, амино, гидроксиалкил, и алcoxи;
 арил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, и алcoxи;
 или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

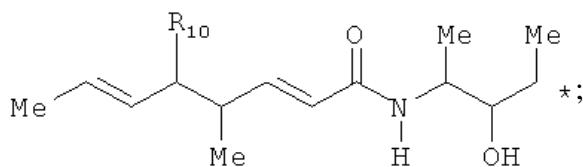
12. Соединение по п.11, где
 R₁ представляет собой гидрокси;
 R₂ представляет собой водород;
 R₃ представляет собой метил;
 R₄ представляет собой формулу (3):



* означает место присоединения
 R₈ представляет собой гидрокси;
 R₉ представляет собой -OCH₂COR₁₈;
 R₁₈ представляет собой -NHCH₂R₂₀; и
 R₂₀ представляет собой -CH₂OH, или 4-фторфенил;
 или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

13. Соединение по п.1, где
 R₁ выбран из галогена, гидрокси, и алcoxи;

- R₂ представляет собой водород;
 R₃ представляет собой алкил;
 R₄ представляет собой формулу (6):



* означает место присоединения

R₁₀ выбран из галогена, гидрокси, и алcoxи;

где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галоген, амино, гидроксиалкил, и алcoxи;

алcoxи не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, алкил, и гидроксиалкил;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

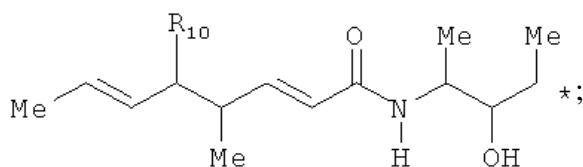
14. Соединение по п.13, где

R₁ представляет собой гидрокси;

R₂ представляет собой водород;

R₃ представляет собой метил;

R₄ представляет собой формулу (6):



* означает место присоединения

R₁₀ представляет собой гидрокси, или алcoxи;

алcoxи не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, алкил, и гидроксиалкил;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

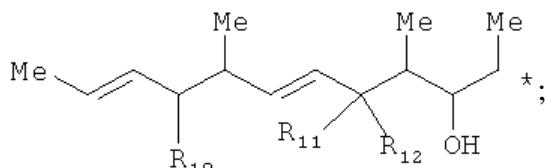
15. Соединение по п.1, где

R₁ выбран из галогена, гидрокси, и алcoxи;

R₂ представляет собой водород;

R₃ представляет собой алкил;

R₄ представляет собой формулу (7):



* означает место присоединения

R₁₀ выбран из галогена, гидрокси, и алcoxи;

R₁₁ выбран из водорода, и галогена; и

R₁₂ выбран из водорода, галогена, и гидрокси;

где алкил не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: гидрокси, галоген, амино, гидроксиалкил, и аллокси;

аллокси не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, алкил, и гидроксиалкил;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

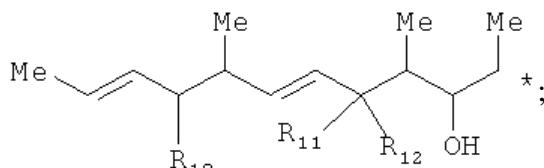
16. Соединение по п.15, где

R_1 представляет собой гидрокси;

R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой метил;

R_4 представляет собой формулу (7):



* означает место присоединения

R_{10} представляет собой гидрокси, или аллокси;

R_{11} представляет собой водород; и

R_{12} представляет собой гидрокси;

аллокси не замещен или замещен одной или двумя одинаковыми или различными группами, выбранными из следующего: галоген, гидрокси, алкил, и гидроксиалкил;

или стереоизомерная форма, таутомерная форма, фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство его.

17. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы (1) по п.1, или фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват его, и фармацевтически приемлемый носитель или растворитель.

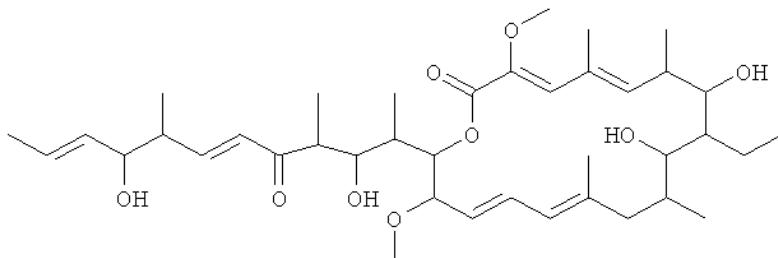
18. Способ лечения рака, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в нем, терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы (1) по п.1 или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата его.

19. Способ по п.18, где рак выбран из следующего: рак мочевого пузыря, рак груди, колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, меланома, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, ренальный рак, саркома мягких тканей, рак пищевода, рак шейки матки, рак яичек, герминогенный рак, рак щитовидной железы, глиобластома, астроцитома мозжечка, астроцитома мозга, эпендимома, медуллобластома, нейробластома, ретинобластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные и шишковидные опухоли, глиома зрительных путей и гипоталамуса, глиома ствола головного мозга, рак печени, саркома Юинга семейства опухолей, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, рабдомиосаркома, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, опухоль Вильмса, острый лимфобластный лейкоз, взрослый острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома, лейкоз ворсистых клеток, множественная миелома и первичная лимфома центральной нервной системы.

20. Способ по п.19, где рак выбран из следующего: рак мочевого пузыря, рак груди,

колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, меланома, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, ренальный рак, саркома мягких тканей, рак пищевода, рак шейки матки, рак яичек, рак щитовидной железы, медуллобластома, нейробластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные и шишковидные опухоли, глиома ствола головного мозга, рак печени, остеосаркома, мелкоклеточный рак легких, острый лимфобластный лейкоз, взрослый острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома, лейкоз ворсистых клеток, и множественная миелома.

21. Способ лечения рака, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество соединения формулы (1а),



Формула (1а)

или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольваты его.

22. Способ по п.21, где рак выбран из следующего: рак мочевого пузыря, рак груди, колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, меланома, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, ренальный рак, саркома мягких тканей, рак пищевода, рак шейки матки, рак яичек, герминогенный рак, рак щитовидной железы, глиобластома, астроцитома мозжечка, астроцитома мозга, эпендимома, медуллобластома, нейробластома, ретинобластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные и шишковидные опухоли, глиома зрительных путей и гипоталамуса, глиома ствола головного мозга, рак печени, саркома Юинга семейства опухолей, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, рабдомиосаркома, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, опухоль Вильмса, острый лимфобластный лейкоз, взрослый острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома, лейкоз ворсистых клеток, множественная миелома и первичная лимфома центральной нервной системы.

23. Способ по п.22, где рак выбран из следующего: рак мочевого пузыря, рак груди, колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, меланома, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, ренальный рак, саркома мягких тканей, рак пищевода, рак шейки матки, рак яичек, рак щитовидной железы, медуллобластома, нейробластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные и шишковидные опухоли, глиома ствола головного мозга, рак печени, остеосаркома, мелкоклеточный рак легких, острый лимфобластный лейкоз, взрослый острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома, лейкоз ворсистых клеток, и множественная миелома.

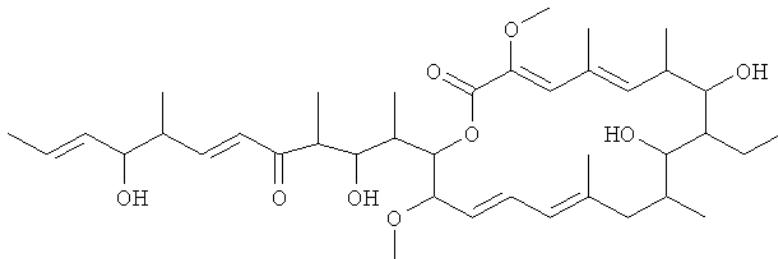
24. Применение соединения формулы (1) по п. 1 или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольваты его для производства лекарственного средства для лечения рака у млекопитающих.

25. Применение по п.24, где рак выбран из следующего: рак мочевого пузыря, рак

груди, колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, меланома, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, ренальный рак, саркома мягких тканей, рак пищевода, рак шейки матки, рак яичек, герминогенный рак, рак щитовидной железы, глиобластома, астроцитома мозжечка, астроцитома мозга, эпендимома, медуллобластома, нейробластома, ретинобластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные и шишковидные опухоли, глиома зрительных путей и гипоталамуса, глиома ствола головного мозга, рак печени, саркома Юинга семейства опухолей, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, рабдомиосаркома, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, опухоль Вильмса, острый лимфобластный лейкоз, взрослый острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома, лейкоз ворсистых клеток, множественная миелома и первичная лимфома центральной нервной системы.

26. Применение по п.25, где рак выбран из следующего: рак мочевого пузыря, рак груди, колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, меланома, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, ренальный рак, саркома мягких тканей, рак пищевода, рак шейки матки, рак яичек, рак щитовидной железы, медуллобластома, нейробластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные и шишковидные опухоли, глиома ствола головного мозга, рак печени, остеосаркома, мелкоклеточный рак легких, острый лимфобластный лейкоз, взрослый острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома, лейкоз ворсистых клеток, и множественная миелома.

27. Применение соединения формулы (1а),



Формула (1а)

или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольватата его для получения лекарственного средства для лечения рака у млекопитающего.

28. Применение по п.27, где рак выбран из следующего: рак мочевого пузыря, рак груди, колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, меланома, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, ренальный рак, саркома мягких тканей, рак пищевода, рак шейки матки, рак яичек, герминогенный рак, рак щитовидной железы, глиобластома, астроцитома мозжечка, астроцитома мозга, эпендимома, медуллобластома, нейробластома, ретинобластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные и шишковидные опухоли, глиома зрительных путей и гипоталамуса, глиома ствола головного мозга, рак печени, саркома Юинга семейства опухолей, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, рабдомиосаркома, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, опухоль Вильмса, острый лимфобластный лейкоз, взрослый острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома, лейкоз ворсистых клеток, множественная миелома и первичная лимфома центральной нервной системы.

29. Применение по п.28, где рак выбран из следующего: рак мочевого пузыря, рак груди, колоректальный рак, эндометриальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, меланома, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, ренальный рак, саркома мягких тканей, рак пищевода, рак шейки матки, рак яичек, рак щитовидной железы, медуллобластома, нейробластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные и шишковидные опухоли, глиома ствола головного мозга, рак печени, остеосаркома, мелкоклеточный рак легких, острый лимфобластный лейкоз, взрослый острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома, лейкоз ворсистых клеток, и множественная миелома.