

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 016611

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.06.29

(51) Int. Cl. **A61K 31/4439** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
200870454

(22) Дата подачи заявки
2007.04.19

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МАСТОЦИТОЗА

(31) 60/793,471

(56) WO-A-2006/047277
WO-A-2006/138155
WO-A-2007/048088

(32) 2006.04.20

(33) US

(43) 2009.04.28

(86) PCT/US2007/066985

(87) WO 2007/124369 2007.11.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.
(BE)

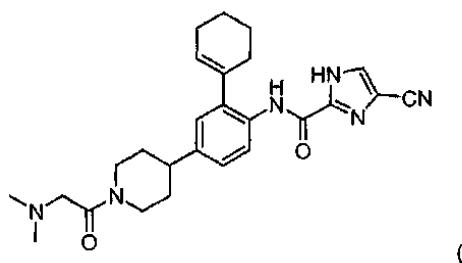
(72) Изобретатель:

Дежарле Рене Л., Моллой Кристофер
Дж., Менти Карл Л., Иллиг Карл
Р., Баллентайн Шелли К., Чэнь
Цзиньшэн, Мигалла Санатх К.,
Уолл Марк Дж., Уилсон Кеннет Дж.,
Рудольф М. Джонатан (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение описывает способ лечения мастоцитоза за счет введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его сольватата, гидрата, таутомерной формы или фармацевтически приемлемой соли. Лечение можно проводить с дополнительным введением химиотерапевтического средства и дополнительным применением радиационной терапии.



(I)

B1 |

016611 |

016611 | B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка приоритет согласно Временной патентной заявке США № 60/793471, поданной 20 апреля 2006 г., полное раскрытие которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения мастоцитоза.

Предпосылки изобретения

Протеинкиназы представляют собой ферментные компоненты путей сигнальной трансдукции, которые катализируют перенос концевого фосфата из АТФ к гидроксигруппе тирозинового, серинового и/или треонинового остатков белков. Таким образом, соединения, которые ингибируют функции протеинкиназ, являются ценными инструментами для оценки физиологических последствий активации протеинкиназ. Сверхэкспрессия или нарушенная экспрессия нормальных или мутантных протеинкиназ у млекопитающих стала предметом широких исследований, и было продемонстрировано, что она играет существенную роль в развитии многих заболеваний, включая диабет, ангиогенез, псориаз, ревматоидный артрит, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания и рак.

Благоприятные кардиотонические эффекты ингибиции киназ также были исследованы. Обобщенная вышеизложенное, ингибиторы протеинкиназ находят особое применение в лечении заболеваний человека и животных.

Тирозинкиназный рецептор C-Kit и его лиганд Фактор Стволовых Клеток (SCF) являются существенными для гематопоэза, меланогенеза и fertильности. SCF действует на разных уровнях гематопоэтической иерархии, промотируя клеточное выживание, пролиферацию, дифференциацию, адгезию и функциональную активацию. Особое значение он имеет в тучных клетках и эритроидных линиях дифференцировки, но также действует на обладающие многими различными потенциалами стволовые и недифференцированные клетки-предшественники, мегакариоциты и подкласс лимфоидных клеток-предшественников (см. Int J. Biochem Cell Biol. 1999 Oct; 31 (10): 1037-51). Спорадические мутации C-KIT, а также аутокринные/паракринные механизмы активации путем SCF/C-KIT задействованы в различных злокачественных процессах. Активация C-Kit способствует развитию метастазов путем усиления роста опухоли и снижения апоптоза. Кроме того, C-Kit часто мутируется и активируется в желудочно-кишечных стромальных опухолях (GISTs), и лиганд-опосредованная активация C-Kit имеет место в некоторых типах рака легкого (см. Leuk Res. 2004 May; 28 Suppl 1:S11-20). C-Kit рецептор также экспрессируется на более чем 10% бластах в 64% de novo острых миелогенных лейкозов (AML) и 95% рецидивов AML. C-kit опосредует пролиферацию и антиапоптозные эффекты при AML (см. Curr Hematol Rep. 2005 Jan; 4(1): 51-8).

Экспрессия C-Kit была документально подтверждена в различных злокачественных заболеваниях человека, включая маслоцитоз, мастоцитарный лейкоз, желудочно-кишечную стромальную опухоль, синоназальную природный киллер/T-клеточную лимфому, семиному, дисгерминому, карциному щитовидной железы; мелкоклеточную карциному легких, злокачественную меланому, аденоидную кистозную карциному, карциному яичников, острый миелогенный лейкоз, анатомическую крупно-клеточную лимфому, ангiosаркому, карциному эндометрия, педиатрический Т-клеточный AL1, лимфому, карциному молочной железы и карциному предстательной железы. См. Heinrich, Michael C. et al. Review Article: Inhibition of KIT Tyrosine Kinase Activity: A Novel Molecular Approach to the Treatment of KIT-Positive Malignancies. Journal of Clinical Oncology, vol 20, No 6 (March 15), 2002: pp 1692-1703.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения мастоцитоза.

Другие характеристики и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из представленного ниже описания изобретения и из формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Термины "включающий", "включающий в себя" и "содержащий" используются в настоящей заявке в их открытом, неограниченном значении.

Аббревиатуры

Как они использованы в настоящей заявке, представленные ниже аббревиатуры имеют следующие значения (дополнительные аббревиатуры указаны далее в описании, где это необходимо):

АТФ аденоинтрифосфат

ВОС или ВОС трет-бутоксикарбонил

DCM дихлорметан

ДМФА диметилформамид

DMSO диметилсульфоксид

DIEA диизопропилэтоксиламин

EDCI гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида

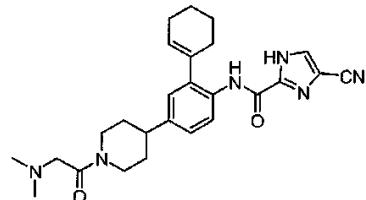
EDTA этилендиаминтетрауксусная кислота

EtOAc этилацетат

FP поляризация флуоресценции
 НОВТ или НОВт гидрат 1-гидроксибензотриазола
 ЖХ/МС (ESI) жидкостная хроматография/масс-спектр
 (ионизация электроспреем)
 MeOH метиловый спирт
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 КТ комнатная температура
 TFA трифтормуксусная кислота
 ТГФ тетрагидрофуран
 ТСХ тонкослойная хроматография

Определения

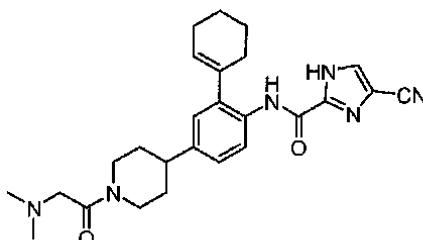
Настоящее изобретение включает способ применения соединения {2-циклогекс-1-енил-4-[1-(2-диметиламиноацетил)пиперидин-4-ил]фенил}амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты со следующей формулой:



для лечения мастоцитоза (указанное в настоящей заявке как "соединение по настоящему изобретению").

Варианты воплощения изобретения

Варианты воплощения настоящего изобретения включают соединение {2-циклогекс-1-енил-4-[1-(2-диметиламиноацетил)пиперидин-4-ил]фенил}амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты со следующей формулой (I)



(I)

и его сольват, гидрат, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

Как он использован в настоящей заявке, термин "соединение по настоящему изобретению" также включает сольват, гидрат, таутомер или фармацевтически приемлемую соль этого соединения.

Фармацевтически приемлемые соли

Как указано, соединения по настоящему изобретению также могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей.

Для применения в медицине соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям." Одобренные FDA фармацевтически приемлемые солевые формы (см. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1) включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли.

Фармацевтически приемлемые кислотные/анионные соли включают, но не ограничиваются этим, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдэтат, эдисилат, эстолят, эсилат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, муцинат, напсилат, нитрат, памоат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танинат, тарtrат, теоклат, тозилат и триэтиодид. Органические или неорганические кислоты также включают, но не ограничиваются этим, иодисто-водородную, перхлорную, серную, фосфорную, пропионовую, гликолевую, метансульфоновую, гидроксизэтансульфоновую, щавлевую, 2-нафтилинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, сахариновую или трифтормуксусную кислоту.

Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, но не ограничиваются этим, соли алюминия, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диола (также известного как трис(гидроксиметил)аминометан, трометан или "ТРИС"), амиака, бензатина, трет-бутиламина, кальция, глюконата кальция, гидроксида кальция, хлорпрокаина, холина, холинбикарбоната, холинхлорида, циклогексиламина, диэтаноламина, этилендиамина, лития, LiOMe, L-лизина, магния, меглумина, NH₃,

NH₄OH, N-метил-D-глюокамина, пиперидина, калия, калий-трет-бутоксида, гидроксида калия (водный), прокайнана, хинина, натрия, карбоната натрия, натрий-2-этилгексаноата (SEH), гидроксида натрия или цинка.

Стереохимические изомеры

Специалистам в данной области должно быть понятно, что соединение по настоящему изобретению содержит один или несколько асимметрических атомов углерода в своей структуре. Предполагается, что в объем настоящего изобретения включены отдельные энантиомерные формы соединения по настоящему изобретению, рацемические смеси и смеси энантиомеров, в которых присутствует энантиомерный избыток.

Термин "отдельный энантиомер", как он использован в настоящей заявке, означает все возможные гомохиральные формы, которые могут иметь соединения по настоящему изобретению и их N-оксиды, аддитивные соли, четвертичные амины и физиологически функциональные производные.

Стереохимически чистые изомерные формы можно получить путем применения принципов, известных из уровня техники. Диастереоизомеры можно разделить методами физического разделения, такими как фракционированная кристаллизация, и хроматографическими методами, и энантиомеры можно отделить друг от друга при помощи селективной кристаллизации диастереомерной соли с использованием оптически активных кислот или оснований или при помощи хиральной хроматографии. Чистые стереоизомеры также можно получить синтетическим путем из соответствующих стереохимически чистых исходных веществ или с использованием стереоселективных реакций.

Термин "изомер" относится к соединениям, которые имеют одинаковую композицию и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Такие вещества имеют одинаковое количество и тип атомов, но отличаются по структуре. Структурные различия могут быть в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (энантиомеры).

Термин "стереоизомер" относится к изомерам с идентичным строением, которые различаются по расположению их атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров.

Термин "хиральный" относится к структурной характеристике молекулы, которая делает невозможным ее наложение на ее зеркальное отражение.

Термин "энантиомер" относится к одному из пары молекулярных частиц, которые являются зеркальным отражением друг друга и не являются взаимонагааемыми.

Термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальными отражениями.

Символы "R" и "S" представляют конфигурацию заместителей вокруг хирального атома (атомов) углерода.

Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к композиции, состоящей из эквимолярных количеств двух энантиомерных видов, где композиция лишена оптической активности.

Термин "гомохиральный" относится к состоянию энантиомерной чистоты.

Термин "оптическая активность" относится к степени, в которой гомохиральная молекула или не-рацемическая смесь хиральных молекул вращает плоскость поляризованного света.

Должно быть понятно, что различные замещающие стереоизомеры, геометрические изомеры и их смеси, используемые для получения соединения по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо их можно получить синтетическим путем из коммерчески доступных исходных веществ, или их можно получить в виде изомерных смесей и затем получить в виде разделенных изомеров с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области.

Изомерные обозначения "R" и "S" используются, как описано в настоящей заявке, для указания конфигурации атома (атомов) относительно ядра молекулы и предназначены для использования, как определено в литературе (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30).

Соединение по настоящему изобретению можно получить в виде индивидуального изомера либо путем изомер-специфического синтеза, либо путем выделения из изомерной смеси. Традиционные методы разделения включают образование свободного основания каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически активной соли (с последующей фракционированной кристаллизацией и восстановлением свободного основания), образование сложного эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного вещества) или разделение изомерной смеси либо исходного вещества, либо конечного продукта с использованием препаративной ТСХ (тонкослойной хроматографии) или хиральной ВЭЖХ колонки.

Сольваты

Соединение может образовывать сольваты, например с водой (т.е. гидраты) или традиционными органическими растворителями. Как он использован в настоящей заявке, термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединений по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителей. Такая физическая ассоциация включает различные степени ионного и ковалентного свя-

зываания, включая водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителей включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин "сольват" охватывает как сольваты в фазе раствора, так и сольваты, которые могут быть выделены. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этаноляты, метаноляты и т.п.

Предполагается, что в объем настоящего изобретения включены сольваты соединения по настоящему изобретению. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению, термин "введение" охватывает средства лечения, ослабления или предотвращения синдрома, расстройства или заболевания, описанного в настоящей заявке, при помощи соединений по настоящему изобретению или их сольватов, которые очевидным образом включены в объем настоящего изобретения, если только нет иного специального указания.

N-оксиды

Соединение по настоящему изобретению может быть преобразовано в соответствующую N-оксидную форму, следуя процедурам, известным из уровня техники для преобразования трехвалентного азота в его N-оксидную форму. Указанную реакцию N-окисления, как правило, осуществляют путем взаимодействия исходного вещества с подходящим органическим или неорганическим пероксидом. Подходящие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, например, пероксид натрия, пероксид калия; подходящие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолкарбопероксокислота или галогензамещенная бензолкарбопероксокислота, например 3-хлорбензолкарбопероксокислота, пероксоалкановые кислоты, например пероксоуксусная кислота, алкилгидропероксиды, например трет-бутилгидропероксид. Подходящие растворители включают, например, воду, низшие спирты, например, этанол и т.п., углеводороды, например, толуол, кетоны, например, 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например, дихлорметан, и смеси таких растворителей.

Таутомерные формы

Соединение по настоящему изобретению также может существовать в его таутомерной форме. Такая форма, хотя и не указана явным образом в настоящем описании, рассматривается как включенная в объем настоящего изобретения.

Получение соединения по настоящему изобретению

В ходе любого процесса получения соединения по настоящему изобретению может быть необходимым и/или желательным защитить чувствительные или реакционноспособные группы в какой-либо из молекул. Это достигается при помощи традиционных защитных групп, таких, которые описаны в Protecting Groups, P. Kocienski, Thieme Medical Publishers, 2000; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. Wiley Interscience, 1999. Защитные группы можно удалить на удобной для этого последующей стадии с использованием способов, известных из уровня техники.

Способы получения

Схема 1

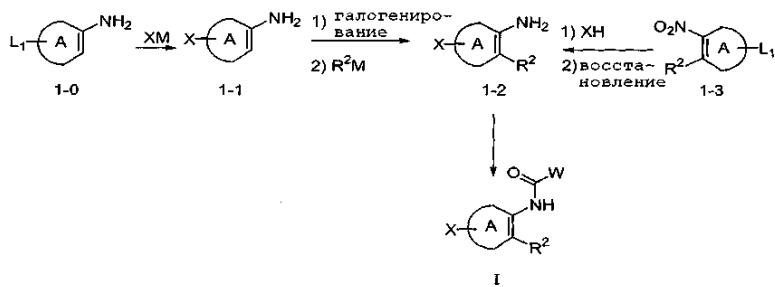


Схема 1 иллюстрирует общую процедуру получения соединения формулы (I) по настоящему изобретению. Соединения формулы 1-2 можно получить путем ортогалогенирования, предпочтительно бромирования, аминосоединений формулы 1-1 с последующими катализируемыми металлом реакциями сочетания с бороновыми кислотами или боронатными сложными эфирами (реакции Сузуки, где R^2M представляет собой $R^2B(OH)_2$ или эфир бороновой кислоты) или оловосодержащими реагентами (реакции Стилле, где R^2M представляет собой $R^2Sn(\text{алкил})_3$) (обзор реакций см. в N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl, 25:508024 (1986) и A. Suzuki in Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)). Соединения формулы 1-1 могут быть коммерчески доступными, или можно использовать указанные опосредованные палладием реакции перекрестного связывания, описанные выше, для получения соединений формулы 1-1 из исходного вещества 1-0.

Предпочтительные условия для бромирования соединения 1-1 представляют собой N-бромусукцинимид (NBS) в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид (ДМФА), дихлорметан (DCM) или ацетонитрил. Катализируемые металлом сочетания, предпочтительно реакции Сузуки, можно осуществить в соответствии со стандартными процедурами, предпочтительно в присутствии

палладиевого катализатора, такого как тетракис (трифенилfosфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), водного основания, такого как водный раствор Na_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как толуол, этанол, диметоксизэтан (DME) или ДМФА.

Соединения формулы I можно получить путем взаимодействия соединений формулы 1-2 с карбоными кислотами WCOOH , в соответствии со стандартными процедурами для образования амидной связи (обзор реакций см. в: M. Bodansky and A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) или путем взаимодействия с хлорангидридами кислот WCOCl или активированными сложными эфирами WCO_2Rq (где Rq представляет собой удаляемую группу, такую как пентафторменил или N-сукцинимид). Предпочтительные реакционные условия для сочетания с WCOOH представляют собой следующие: когда W представляет собой фуран, оксалилхлорид в DCM с ДМФА в качестве катализатора с получением хлорангидрида кислоты WCOCl , а затем сочетание в присутствии триалкиламина, такого как DIEA; когда W представляет собой пиррол, гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDCI) и гидрохлорид 1-гидроксибензотриазол-6-сульфонамидометила (HOBr); и когда W представляет собой имидазол, предпочтительные условия включают гексафтфорфосфат бромтрипираполидинофосфония (PyBrOP) и дизопропилэтиламин (DIEA) в DCM.

Должно быть понятно, что необязательное замещение, присущее в кольце А в формуле I, может присутствовать в исходных веществах 1-1 или 1-3, и в таких случаях будет переноситься в процессе синтеза, в общем виде представленного на схеме 1. Альтернативно, различные заместители в соединениях формулы I могут быть введены различными путями, описанными ниже, с получением необязательного замещения, указанного для формулы I. Удаляемая группа " L_1 ", присущая в кольце А в формуле 1-0 или 1-3, может быть замещена до или на любой стадии способа, представленного на Схеме 1. Когда такие удаляемые группы (предпочтительно, фтор или хлор) являются активированными нитро-группой формулы 1-3 для нуклеофильной атаки, их можно подвергнуть прямому нуклеофильному ароматическому замещению аммиаком и азидным анионом или аминами, спиртами, тиолами и другими нуклеофилами в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3 , N,N-дизопропилэтиламин (DIEA) или NEt_3 . Когда удаляемая группа является подходящей для катализируемого металлом сочетания (предпочтительно бром или трифторметансульфонилокси), можно осуществить ряд реакций перекрестного связывания (таких как реакции Сузуки и Стиле, указанные выше для введения R^2). Другие катализируемые металлом реакции сочетания, которые можно использовать, включают ароматическое и гетероароматическое аминирование и амидирование (обзор реакций см.: S. L. Buchwald, et al., *Top. Curr. Chem.*, 219:131-209 (2001) и J. F. Hartwig in "Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis", Wiley Interscience, NY (2002). Дополнительные катализируемые металлом реакции перекрестного связывания с 2,4,6-триметилциклотрибороксаном можно использовать, если L_1 представляет собой бром, иод или хлор, активированный при помощи нитро, для образования необязательного метильного замещения (см. M. Gray, et al, *Tetrahedron Lett.*, 41:6237-40 (2000)).

В некоторых случаях, изначальные заместители могут быть далее дериватизированы, как описано ниже, с получением конечного замещения формулы I.

Альтернативный способ введения азотсодержащих гетероциклических заместителей по кольцу А представляет собой образование гетероцикла из аминогруппы в кольце А. Аминогруппа может изначально присутствовать в исходном веществе в защищенной или незащищенной форме или может быть результатом восстановления нитрогруппы, которая также может либо изначально присутствовать в исходном веществе, либо может быть присоединена при помощи реакции нитрирования. Кроме того, аминогруппа может быть образована путем восстановления азидной группы, которая может присутствовать в исходном веществе или может быть образована в результате нуклеофильного ароматического замещения активированного галогенангидрида азидным анионом, как указано выше. Аминогруппа также может быть результатом нуклеофильного ароматического замещения активированного галогенангидрида (например, в нитрогалогеновом соединении) аммиаком или анионом защищенного эквивалента аммиака, например, трет-бутилкарбамата. При введении амина в защищенной форме, защиту амина можно удалить в соответствии со стандартными, известными из литературы способами. (Примеры аминозащитных групп и способов удаления защиты см.: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991).) Реакция образования кольца включает обработку аминогруппы анилина подходящим необязательно замещенным диэлектрофилом, предпочтительно дигалогенангидридом или дикарбонильным соединением, с образованием двух замещений по аминогруппе с получением необязательно замещенного гетероцикла. В случае дигалогенангидридов, можно добавить любое количество подходящих оснований в качестве акцепторов кислоты, таких как карбонат калия, гидроксид натрия или триалкиламин, такой как триэтиламин. Таким образом, обработка бис(2-галогенэтил)амином, таким как бис(2-хлорэтил)амин или бис(2-бромуэтил)амин, даст пiperазиновое кольцо (см., например, *J. Med. Chem.*, 29:640-4 (1986) и *J. Med. Chem.*, 46:2837 (2003)). Необязательное замещение по азоту амина такого реагента приведет к включению необязательного замещения по концевому амину пiperазина. Например, обработка N,N-бис(2-хлорэтил)анилином даст N-фенилпiperазиногруппу. Обработка бис(2-галогенэтил)эфиром или бис(2-галогенэтил)тиоэфиром обеспечит образование морфолинового или тиоморфолинового кольца, соответственно.

Другой альтернативный способ прямого замещения для введения гетероциклических заместителей по кольцу А включает получение гетероцикла из альдегида (т.е. из формильной группы в кольце А). Формильная группа может изначально присутствовать в исходном веществе в защищенной или незащищенной форме или может быть образована в результате любого количества реакций формилирования, известных из литературы, включая реакцию Vilsmeier-Haack (химизм реакции формилирования см. в: G. A. Olah, et al., Chem Rev., 87: (1987)) или путем пара-формилирования нитроароматических соединений (см.: A. Katritzky and L. Xie, Tetrahedron Lett., 37:347-50 (1996)).

И наконец, должно быть понятно, что соединения формулы I могут быть далее дериватизированы. Защитные группы в соединениях формулы I могут быть удалены в соответствии со стандартными процедурами синтеза (Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)), и затем соединения можно подвергнуть дальнейшей дериватизации. Примеры дальнейшей дериватизации соединений формулы I включают, но не ограничиваются этим: когда соединения формулы I содержат первичный или вторичный амин, такой амин можно подвергнуть взаимодействию с альдегидами или кетонами в присутствии восстановителя, такого как триацетоксиборогидрид натрия (см. Abdel-Magid J. Org. Chem. 61, pp. 3849-3862, (1996)) для восстановительного алкилирования; с хлорангидридами кислот или карбоновыми кислотами и агентом образования амидной связи, как описано выше, с получением амидов; с сульфонилхлоридами с получением сульфонамидов; с изоцианатами с получением мочевин; с арил- или гетероарилгалогенидами в присутствии палладиевого катализатора, описанного выше (см. указанный выше ссылочный документ Buchwald and Hartwig) с получением арил- и гетероариламинов. Кроме того, когда соединения формулы I содержат арилгалогенид или гетероарилгалогенид, эти соединения можно подвергнуть реакциям с бороновыми кислотами с использованием металлического катализатора (например, реакции сочетания Сузуки или Стиле, описанные выше) или аминами или спиртами (реакции сочетания Buchwald или Hartwig, см. указанный выше ссылочный документ Buchwald and Hartwig). Когда соединения формулы I содержат цианогруппу, эта группа может быть гидролизована до амидов или кислот в кислотных или щелочных условиях. Основные амины могут быть окислены до N-оксидов, и наоборот, N-оксиды могут быть восстановлены до основных аминов. Когда соединения формулы I содержат сульфид, который может быть ациклическим или циклическим, такой сульфид может быть далее окислен до соответствующих сульфоксидов или сульфонов. Сульфоксиды можно получить путем окисления с использованием подходящего окислителя, такого как один эквивалент (мета-хлорпербензойной кислоты) MCPBA, или обработкой с использованием NaIO₄ (см., например, J. Regan, et al., J. Med. Chem. 46:4676-86 (2003)), а сульфоны можно получить с использованием двух эквивалентов MCPBA или обработкой 4-метилморфолин N-оксидом и каталитическим тетроксидом осмия (см., например, Заявку РСТ WO 01/47919).

Схема 2а

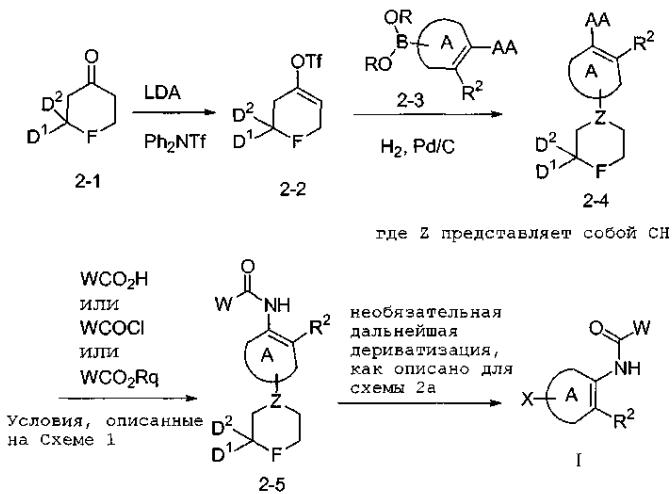


Схема 2а иллюстрирует путь к соединениям формулы I. F представляет собой $-NQ_aQ_bR^3-$, $-O-$, S, SO или SO₂, и AA представляет собой $-NH_2$ или $-NO_2$. D¹ и D² представлены только в целях иллюстрации; специалистам, должно быть понятно, что D⁵ D D⁷ D⁸ также могут присутствовать. Кетоны формулы 2-1 можно преобразовать в винилтрифлат формулы 2-2 путем обработки ненуклеофильным основанием, таким как LDA с последующим улавливанием полученного енолята агентом образования трифлата, таким как трифторметансульфоновый ангидрид или, предпочтительно, N-фенилтрифторметансульфонимид. Сочетание по методу Сузуки бороновых кислот или боронатных сложных эфиров формулы 2-3 с винилтрифлатами формулы 2-2 может обеспечить соединения формулы 2-4, где Z представляет собой C (Synthesis, 993 (1991)).

Для соединений формулы 2-4 обработка при помощи Pd/C может привести к восстановлению олефина (а также нитро, если AA представляет собой NO₂) с получением Z - CH₂, AA - NH₂. Соединения

формулы 2-4, где F представляет собой $-SO_2$, можно получить из соединений формулы 2-4, где AA представляет собой $-NO_2$ и F представляет собой сульфид (F представляет собой $-S-$), путем окисления при помощи MCPBA или другими способами, показанными на схеме 1. Нитрогруппу затем можно восстановить при помощи Pd/C с восстановлением как нитро, так и олефина.

Соединения формулы 2-4 (AA представляет собой NH_2) затем преобразовывают в соединения формулы 2-5 (которые также представляют собой соединения формулы I, если не требуется никаких дальнейших модификаций), как показано на схеме 1.

Соединения формулы 2-5 могут быть далее модифицированы с получением дополнительных соединений формулы I. Например, в случаях, когда F представляет собой $-NQ_aQ_bR^3$, Q_aQ_b представляет собой простую связь и R^3 представляет собой защитную группу ВОС (CO_2tBu), при этом ВОС группу можно удалить в соответствии со стандартными процедурами, например, при помощи трифтормуксусной кислоты (TFA) в DCM (Greene и Wuts, *ibid.*), с получением вторичного амина, который затем может быть далее дериватизирован с получением соединений формулы I. Дальнейшая дериватизация включает, но не ограничивается этим взаимодействием с альдегидами или кетонами в присутствии восстановителя, такого как триацетоксиборогидрид натрия, с получением соединений формулы II, где F представляет собой $-NCH_2R^3$ (A. F. Abdel-Magid, *ibid.*); с хлорангидридами кислот или с карбоновыми кислотами и агентом образования амидной связи (как показано на схеме 1) с получением соединений формулы II, где F представляет собой $-NCOR^3$; с сульфонилхлоридами (как показано на схеме 1) с получением соединений формулы I, где F представляет собой $-NSO_2Ra$; с изоцианатами (как показано на схеме 1) с получением соединений формулы II, где F представляет собой $-NCONR^aR^b$; или используя реакции замещения с использованием металлического катализатора, в общем виде представленные на схеме 1, с получением соединений формулы I, где F представляет собой $-NR$. (S. L. Buchwald, et al., *ibid.*; J. H. Hartwig, *ibid.*). Для описанного выше примера R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил.

Схема 2b

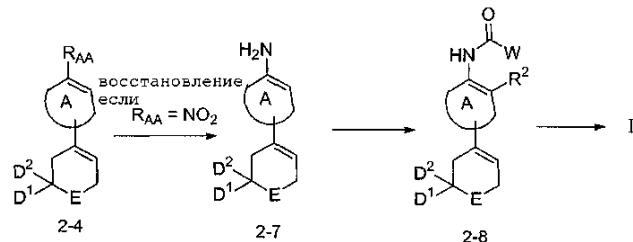


Схема 2b иллюстрирует модификацию схемы 2a для синтеза частично ненасыщенных соединений формулы I. Е представляет собой $-NQ_aQ_bR^3$, $-O-$ (D^1 и D^2 представляют собой H), $-S-$ (D^1 и D^2 представляют собой H), $-(D^1$ и D^2 представляют собой H) или $-SO_2-$ (D^1 и D^2 представляют собой H) и RAA представляет собой $-NH_2$ или $-NO_2$. Соединения формулы 2-4 получают, как показано на схеме 2. Когда RAA представляет собой $-NO_2$, нитрогруппа должна быть восстановлена способом, который не восстанавливает олефины, например при помощи железа и хлорида аммония. Когда RAA формулы 2-4 представляет собой аминогруппу, тогда нет необходимости в какой-либо еще стадии, и соединения формулы 2-4 представляют собой также соединения формулы 2-7. Для полученных соединений формулы 2-7, где E представляет собой $-SO_2$ -или $-SO-$, следует осуществить окисление сульфида в соединении 2-4, где RAA представляет собой $-NO_2$, как описано выше, с последующим восстановлением нитрогруппы.

Схема 3

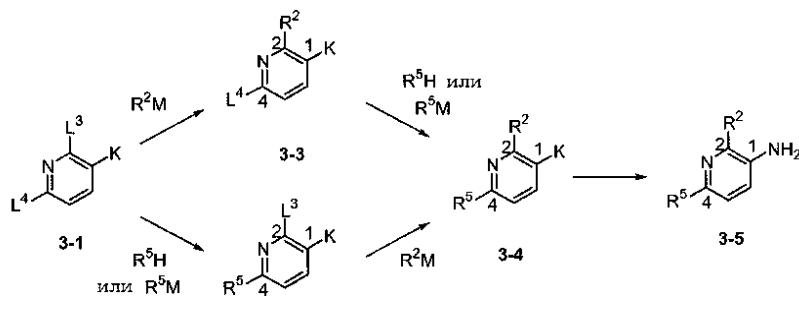


Схема 3 иллюстрирует получение промежуточных соединений для синтеза соединений формулы I, где кольцо А представляет собой пиридин и R^5 представляет собой необязательное замещение в кольце А или один из гетероциклических заместителей, как определено в формуле I. К представляет собой NH_2 или другие функциональные группы, такие как NO_2 , $COOH$ или $COOR$, которые в результате могут быть преобразованы в аминогруппу способами, известными из литературы, такими как восстановление для NO_2 (как обсуждалось для схемы 1) или перегруппировка Кутиуса для $COOH$ (см. обзор в Organic Reac-

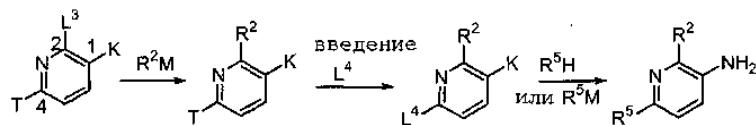
tions, 3:337 (1947)). L^3 и L^4 представляют собой галогены. (К, который представляет собой COOH, также может быть образован из K, который представляет собой COOR, путем простого катализируемого основанием или кислотой гидролиза.) Как правило, селективность и порядок введения R^2 и R^5 достигаются при помощи относительной реакционноспособности галогенов L^3 и L^4 , выбранных в соединении (3-1), характеристической селективности гетероцикла и/или используемых реакционных условий. Пример использования относительной реакционноспособности галогенов L^3 и L^4 при селективном введении R^2 и R^5 включает ситуацию, когда в соединениях формулы 3-1, где L^3 представляет собой группу фтора и L^4 представляет собой группу брома, может быть достигнуто селективное замещение группы фтора с последующим замещением оставшейся группы брома с использованием катализируемой металлом химии замещения (такой, как реакции перекрестного связывания Сузуки или Стиле, как в общем виде представлено ниже). Подобным образом, в соединениях формулы 3-1, где один из L^3 и L^4 представляет собой группу иода, а другой представляет собой группу брома или хлора, достигается селективная катализируемая металлом химия замещения (такая, как реакции перекрестного связывания Сузуки или Стиле или реакции аминирования Бухвальда/Хартвига, как обсуждается ниже) по группе иода с последующим замещением оставшейся группы брома или хлора с использованием другой катализируемой металлом реакции замещения.

Как показано на схеме 3, удаляемая группа L^3 в формуле 3-1 может быть сначала замещена с получением соединений формулы 3-3 или удаляемая группа L^4 может быть сначала замещена с получением соединений формулы 3-2. Соединения 3-2 или 3-3 затем можно подвергнуть взаимодействию для замещения L или L для получения соединений формулы 3-4.

Таким образом, можно использовать прямое нуклеофильное замещение или катализируемое металлом аминирование соединения формулы 3-1 с использованием вторичного амина, аммиака или защищенного амина, такого как трет-бутилкарбамат (см. обзор в Modern Amination Methods: Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000), для введения R^5 в формулы 3-2 или 3-3, где R^5 представляет собой первичный или вторичный амин, аминогруппу (NH_2) и аминовый эквивалент или защищенную аминогруппу. Катализируемое металлом сочетание соединения 3-1 с бороновыми кислотами или боронатными сложными эфирами (реакция Сузуки, M представляет собой группу бороновой кислоты или группу боронатного сложного эфира) или с литийорганическими соединениями (реакция Стиле, M представляет собой SnR^3 , где R представляет собой алкил, и другие заместители определены выше, как показано на схеме 1, может обеспечить соединения формул 3-2 или 3-3).

Соединение 3-2 может быть далее преобразовано в соединение 3-4 с использованием катализируемой металлом реакции сочетания Сузуки или Стиле, как описано выше. L^4 в соединении 3-3 также затем может быть замещен группой R^5 с получением соединений формулы 3-4, снова, путем прямого нуклеофильного замещения или катализируемого металлом взаимодействия нуклеофилом, или при помощи такой же катализируемой металлом реакции перекрестного связывания, как описано выше. Когда R^5 в формуле (3-2, 3-3 или 3-4) представляет собой защищенный амин и K является отличным от аминогруппы, можно осуществить удаление защиты для демаскирования функциональной аминогруппы. Такая функциональная аминогруппа затем может быть дериватизирована, как показано на схеме 1. Когда K-группа в формуле 3-4 является отличной от аминогруппы (такой, как функциональная группа, описанная выше), ее можно преобразовать в аминогруппу в соответствии со способами, известными из литературы (см., например, Comprehensive Organic Transformations: Larock, R.S.; Wiley and Sons Inc., USA, 1999), и полученный амин 3-5 можно использовать в реакции образования амидной связи, как показано на схеме (1), с получением соединений формулы I. Когда K в формуле 3-4 представляет собой аминогруппу, ее можно использовать непосредственно в амидном связывании, как описано выше.

Схема 4а



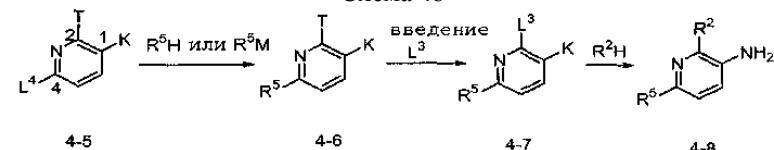
4-1

4-2

4-3

4-4

Схема 4б



4-5

4-6

4-7

4-8

Схемы 4а и 4б иллюстрируют получение промежуточных соединений, которые затем подвергают модификации в соответствии со схемой 3, исходя из моногалоген-замещенного соединения формулы 4-1 и 4-5, путем введения второй удаляемой группы по завершении замещения первой. Такие соединения также можно использовать для синтеза соединений формулы I, где кольцо А представляет собой пири-

дин, и R^5 представляет собой либо необязательное замещение в кольце A, либо один из гетероциклических заместителей. Как показано на схеме 3, остальные положения в пиридиновом кольце могут быть замещены, как показано в формуле I. К представляет собой NH_2 или другие функциональные группы, такие как NO_2 , $COOH$ или $COOR$, которые в результате могут быть преобразованы в аминогруппу способами, известными из литературы, такими как восстановление или перегруппировка Куртиуса, как показано на схеме 3. L^3 и L^4 представляют собой галогены. В таких соединениях T представляет собой либо H, либо представляет собой функциональную группу, такую как OH, которую можно преобразовать в удаляемые группы L^3 или L^4 , такие как галоген, трифлат или мезилат, способами, известными из литературы (см., например, Nicolai, E., et al., J. Heterocyclic Chemistry, 31, (73), (1994)). Замещение L^3 в соединении формулы 4-1 или L^4 в формуле 4-5 способами, описанными для схемы 3, может дать соединения формул 4-2 и 4-6. В этом момент заместитель T соединений 4-2 или 4-6 можно преобразовать в удаляемую группу L^4 или L^3 (предпочтительно, галоген) стандартными способами с получением соединений формул 4-3 и 4-5. Например, когда T представляет собой OH, предпочтительными реагентами для осуществления такого преобразования являются тионилхлорид, PCl_5 , $POCl_3$ или PBr_3 (см., например, Kolder, den Hertog., Reel. Trav. Chim. Pays-Bas; 285, (1953) и Iddon, B., et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1370, (1980)). Когда T представляет собой H, он может быть непосредственно галогенирован (предпочтительно бромирован) с получением соединений формулы 4-3 или 4-7 (см., например, Canibano, V., et al., Synthesis, 14, 2175, (2001)). Предпочтительные условия для бромирования представляют собой NBS в подходящем растворителе, таком как DCM или ацетонитрил.

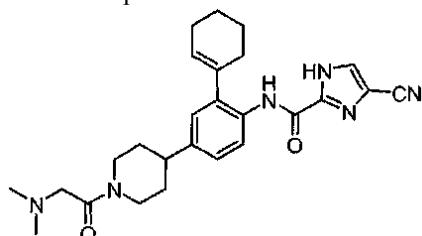
Соединения формул 4-3 или 4-7 можно преобразовать в соединения формул 4-4 или 4-8 путем введения остальных групп R^2 или R^5 , соответственно, способами, описанными выше, и затем в соединения формулы I способами, описанными для схемы 3 для преобразования соединений формул 3-4 и 3-5 в соединения формулы I.

Следующее соединение и его синтез представлены в таблице ниже и следующим за ней примере. Они представлены только в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

	Наименование	Структура
I	{2-циклогекс-1-енил-4-[1-(2-диметиламиноацетил)пиперидин-4-ил]фенил}амид 4-циано-1Н-имидаэол-2-карбоновой кислоты	

Пример получения соединения формулы (I)

{2-Циклогекс-1-енил-4-[1-(2-диметиламиноацетил)пиперидин-4-ил]фенил}амид 4-циано-1Н-имидаэол-2-карбоновой кислоты



Смесь (2-циклогекс-1-енил-4-пиперидин-4-илфенил)амида 4-циано-1Н-имидаэол-2-карбоновой кислоты в форме соли трифтормуксусной кислоты (655 мг, 1,30 ммоль) в DCM (15 мл) охлаждали до 0°C и добавляли DIEA (0,92 мл, 5,2 ммоль). Затем добавляли гидрохлорид диметиламиноацетилхлорида (211 мг, 1,3 моль) по порциям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч.

Растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток распределяли между насыщенным солевым раствором и DCM. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный остаток очищали на диоксиде кремния (5% MeOH:DCM) с получением 432 мг (70%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

1H -ЯМР ($CDCl_3$; 400 МГц) : δ 9,49 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, $J = 2,3$ Гц), 7,70 (с, 1H), 7,12 (дд, 1H, $J = 8,4, 2,1$ Гц), 7,01 (с, 1H), 5,82 (м, 1H), 4,75 (д, 1H, $J = 13,4$ Гц), 4,13 (д, 1H, $J = 13,4$ Гц), 3,57 (д, 1H, $J = 14,2$ Гц), 3,18 (д, 1H, $J = 14,2$ Гц), 3,12 (тд, 1H, $J = 13,3, 2,4$ Гц), 2,73 (ддд, 1H, $J = 11,9, 11,9, 3,8, 3,8$ Гц), 2,65 (дд, 1H, $J = 13,3, 13,3, 2,4$ Гц), 2,40 (с, 6H), 2,18-2,32 (м, 4H), 1,60-1,98 (м, 8H). Масс-спектр (ESI, m/z): рассчитано для $C_{26}H_{32}N_6O_2$, 461,3 ($M+H$), найдено 461,2.

Биологическая активность

In vitro анализы

Следующие репрезентативные *in vitro* анализы осуществляли для определения биологической активности соединений формулы I в отношении С-Kit. Они представлены для иллюстрации изобретения, не ограничивая его.

Анализ с-Kit киназы на основании поляризации флуоресценции

Соединения по настоящему изобретению также являются специфическими ингибиторами с-Kit. Выбор предпочтительных соединений формулы I для использования в качестве ингибиторов с-Kit осуществляли следующим образом с использованием *in vitro* анализа киназы для измерения ингибирования выделенного киназного домена с-Kit рецептора человека в протоколе поляризации флуоресценции (FP). В анализе с-kit использовали флуоресцеинмеченный фосфопептид и антифосфотирозиновое антитело, включенные в набор Panvera Phospho-Tyrosine Kinase Kit (Green), поставляемый фирмой Invitrogen. Когда с-kit фосфорилировала полиглу4Туг, флуоресцеин-меченный фосфопептид вытеснялся из антифосфотирозинового антитела фосфорилированным полиглу4Туг, таким образом, снижая значение FP с-kit киназную реакцию инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин в следующих условиях: 1 нМ с-kit (ProQinase, lot SP005), 100 мкг/мл полиглу4Туг, 50 мкМ АТФ, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,01% Tween-20, 1% DMSO или соединения в 100 нМ Hepes, pH 7,5. Киназную реакцию останавливали добавлением EDTA. Добавляли флуоресцеин-меченный фосфопептид и анти-фосфотирозиновое антитело и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре и регистрировали данные поляризации флуоресценции. Данные представляли собой средние значения для трех образцов. Анализ ингибирования и данных ИК₅₀ осуществляли при помощи GraphPad Prism с использованием функции нелинейной регрессии и уравнения с несколькими параметрами и сигмоидальной кривой доза-ответ (наклонная линия изломанного очертания). ИК₅₀ для ингибирования киназы представляет дозу соединения, которая обеспечивает 50% ингибирование активности киназы по сравнению с контролем введения носителя DMSO.

Анализ С-Kit с использованием BR-1

Клетки BR-1 представляют собой клеточную линию мастоцитомы собаки, которая экспрессирует функционально-активный мутант KIT (Ma Y., B.J. Longley, X. Wang, J.L. Blount, K. Langley, G.H. Caughey. Clustering of activating mutations in C-kit's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. *J. Invest Dermatol* 112:165-170, 1999.). Пролиферацию BR-1 клеток можно ингибировать при помощи ингибиторов KIT, и существует хорошая взаимосвязь между активностью соединения в ферментных анализах KIT и ингибированием пролиферации BR-1. Для оценки ингибирования пролиферации BR-1 клеток, клетки BR-1 суспендировали (1 миллион клеток/мл) в DMEM (модифицированная Дульбекко среда Игла), содержащей 10% FCS, и засевали при плотности 100 мкл/лунка в 96-луночные культуральные планшеты с прозрачным дном (CoStar 3 610), содержащие 50 мкл такой же среды, дополненной серийными разведениями испытуемых соединений. Сразу после посева (время ноль), 6 лунок, содержащих клетки, обрабатывали 100 мкл реагента Promega Cell TiterGlo и инкубировали в течение 10 мин при встряхивании.

Интенсивность сигнала Cell TiterGlo (1 с/лунка) определяли с использованием люминометра. Остальные клетки культивировали в течение 72 ч (37°C и 5% CO₂). После 72-часового интервала для клеточного роста в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента Promega Cell TiterGlo. Планшеты инкубировали еще в течение 10 мин при встряхивании и интенсивности сигнала Cell TiterGlo (1 с/лунка) определяли с использованием люминометра. Клеточную пролиферацию определяли по разнице между сигналами на время ноль и на время 72 ч. Значения ИК₅₀ для испытуемых соединений рассчитывали как концентрации, обеспечивающие 50% ингибирование роста.

Биологические данные

Биологические данные для С-KIT

Активность выбранных соединений по настоящему изобретению представлена ниже. Все данные активности представлены в мкМ, и они имеют следующие погрешности: С-Kit киназа: +10%.

Номер соединения	Наименование	Поляризация флуоресценции С-KIT ИК ₅₀ (мкМ)	Пролиферация С-KIT BR-1 ИК ₅₀ (мкМ)
I	{2-циклогекс-1-енил-4-[1-(2-диметиламиноацетил)пiperидин-4-ил]фенил}амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты	0,039	0,09

Способы лечения/профилактики

Настоящее изобретение включает применение соединений по настоящему изобретению для ингибирования активности C-Kit киназы в клетке или у субъекта или для лечения расстройств, связанных с активностью или экспрессией C-Kit киназы у субъекта.

В одном варианте воплощения, относящемуся к этому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает способ снижения или ингибирования киназной активности C-Kit в клетке, включающий стадию контактирования клетки с соединением по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также обеспечивает способ снижения или ингибирования киназной активности C-Kit у субъекта, включающий стадию введения субъекту соединения по настоящему изобретению. Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ ингибирования клеточной пролиферации в клетке, включающий стадию контактирования клетки с соединением по настоящему изобретению.

Киназную активность C-Kit в клетке или у субъекта можно определить с использованием процедуры, хорошо известной из уровня техники, такой как анализ C-Kit киназы, описанный в настоящей заявке.

Термин "субъект", как он использован в настоящей заявке, относится к животному, предпочтительно, к млекопитающему, наиболее предпочтительно, к человеку, являющемуся объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "контактирование", как он использован в настоящей заявке, относится к добавлению соединения к клетке, так чтобы соединение поглощалось клеткой.

В других вариантах воплощения, относящихся к этому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает как профилактический, так и терапевтический способы лечения субъекта, подверженного риску (или восприимчивого к) развития клеточно-пролиферативного расстройства или расстройства, связанного с C-Kit.

В одном примере изобретение обеспечивает способы профилактики у субъекта клеточно-пролиферативного расстройства или расстройств, связанного с C-Kit, включающие введение субъекту профилактически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Введение указанного профилактического средства можно осуществлять до проявления симптомов, характерных для клеточно-пролиферативного расстройства или расстройства, связанного с C-Kit, так чтобы предотвратить или, альтернативно, замедлить прогрессирование заболевания или расстройства.

В другом примере изобретение относится к способам лечения у субъекта клеточно-пролиферативного расстройства или расстройства, связанного с C-Kit, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Введение указанного терапевтического средства можно осуществлять одновременно с проявлением симптомов, характерных для расстройства, так чтобы указанное терапевтическое средство служило в качестве лечения для компенсации клеточно-пролиферативного расстройства или расстройств, связанных с C-Kit.

Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое ингибирует или замедляет у субъекта проявление расстройства, чего добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист.

Термин "терапевтически эффективное количество", как он использован в настоящей заявке, относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ у субъекта, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, который включает ослабление симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

Способы определения терапевтически и профилактически эффективных доз для фармацевтических композиций, включающих соединение по настоящему изобретению, раскрыты в настоящей заявке и известны из уровня техники.

Как он использован в настоящей заявке, термин "композиция" охватывает продукт, включающий определенные указанные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который является результатом, непосредственно или опосредованно, комбинаций указанных ингредиентов в указанных количествах.

Как они использованы в настоящей заявке, термины "расстройства, связанные с C-Kit" или "расстройства, связанные с C-Kit рецептором" или "расстройства, связанные с тирозинкиназным рецептором C-Kit", включают заболевания связанные с C-Kit активностью или включающие C-Kit активность, например, сверхактивность C-Kit, и состояния, которые сопутствуют таким заболеваниям. Термин "сверхактивность C-Kit" относится к любому из нижеперечисленного: 1) C-Kit экспрессии в клетках, которые в норме не экспрессируют C-Kit; 2) C-Kit экспрессии клетками, которые в норме не экспрессируют C-Kit; 3) повышенной C-Kit экспрессии, приводящей к нежелательной клеточной пролиферации; или 4) мутациям, приводящим к функциональной активации C-Kit. Примеры "расстройств, связанных с C-Kit" включают расстройства, являющиеся результатом чрезмерной стимуляции C-Kit из-за аномально высокого количества C-Kit или мутаций в C-Kit, или расстройства, являющиеся результатом аномально высокого количества активности C-Kit из-за аномально высокого количества C-Kit или мутаций в C-Kit. Известно,

что чрезмерная активность C-Kit связана с патогенезом многих заболеваний, включая клеточно-пролиферативные расстройства, неопластические расстройства и типы рака, перечисленные ниже.

Термин "клеточно-пролиферативные расстройства" относится к нежелательной клеточной пролиферации одной или нескольких клеточных субпопуляций в многоклеточном организме, принося вред (т.е. дискомфорт или пониженную предполагаемую продолжительность жизни) многоклеточным организмам. Клеточно-пролиферативные расстройства могут возникать у различных видов животных и у человека. Как это использовано в настоящей заявке, "клеточно-пролиферативного расстройства" включают неопластические расстройства.

Как это использовано в настоящей заявке, "неопластическое расстройство" относится к опухоли, являющейся результатом аномального или неконтролируемого клеточного роста. Примеры неопластических расстройств включают, но не ограничиваются этим, гематopoэтические расстройства, такие как, например, миелопролиферативные расстройства, такие как тромбоцитемия, идиопатический тромбоцитоз (ET), агногенная миелоидная метаплазия, миелофиброз (MF), миелофиброз с миелоидной метаплазией (MMM), хронический идиопатический миелофиброз (IMF) и истинная полицитемия (PV), цитопении и пред-злокачественные миелодиспластические синдромы; типы рака, такие как глиомы, рак легких, рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), рак пищевода, рак прямой кишки, рак поджелудочной железы, рак яичников и гематологические злокачественные заболевания, включая миелодисплазии, множественную миелому, лейкозы и лимфомы. Примеры гематологических опухолей включают, например, лейкозы, лимфомы (не-Ходжкинскую лимфому), болезнь Ходжкина (также называемую как лимфома Ходжкина) и миелому - например, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), острый недифференцированный лейкоз (AUL), анапластическую крупно-клеточную лимфому (ALCL), пролимфоцитарный лейкоз (PML), юношеский миеломоцитарный лейкоз (JMML), Т-клеточный ALL взрослых, AML с миелодисплазией по трем линиям (AML/TMDS), смешанно-дифференцированный лейкоз (MML), миелодиспластические синдромы (MDSS), миелопролиферативные расстройства (MPD) и множественную миелому (MM).

В следующем варианте воплощения, относящемся к этому аспекту, изобретение охватывает комбинированную терапию для лечения или ингибирования развития клеточно-пролиферативного расстройства или расстройства, связанного с C-Kit, у субъекта. Комбинированная терапия включает введение субъекту терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по настоящему изобретению и одного или нескольких других антиклеточно-пролиферативных терапевтических средств, включая химиотерапию, радиационную терапию, генную терапию и иммунотерапию.

Еще в одном варианте воплощения настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с химиотерапией. Как это использовано в настоящей заявке, химиотерапия относится к терапии, включающей химиотерапевтическое средство. Различные химиотерапевтические средства можно использовать в комбинированных способах лечения, раскрытых в настоящей заявке. Химиотерапевтические средства, рассматриваемые как иллюстративные средства, включают, но не ограничиваются этим: соединения платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин); таксановые соединения (например, паклитаксел, доцетаксол); кампототециновые соединения (иринотекан, топотекан); алкалоиды барвинка (например, винクリстин, винбластин, винорелбин); противоопухолевые нуклеозидные производные (например, 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, капецитабин); алкилирующие средства (например, циклофосфамид, карmustин, ломустин, тиотепа); эпиподофилотоксины/подофилотоксины (например, этопозид, тенипозид); ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, эксеместан); антиэстрогеновые соединения (например, тамоксифен, фулвастрант), антифолаты (например, преметрексед динатрий); гипометилирующие средства (например, азасидидин); биологические средства (например, гемтузамаб, цетуксимаб, ритуксимаб, пертузумаб, трастузумаб, бевацизумаб, эрлотиниб); антибиотики/антракциклины (например, идарубицин, актиномицин D, блеомицин, даунорубицин, доксорубицин, митомицин С, дактиномицин, карминомицин, дауномицин); антиметаболиты (например, аминоптерин, клофарабин, цитозин арабинозид, метотрексат); тубулинсвязывающие средства (например, комбretастатин, колхицин, нокодазол); ингибиторы топоизомеразы (например, камптотецин). Другие полезные средства включают верапамил, антагонист кальция, который, как было обнаружено, является полезным в сочетании с антинеопластическими средствами для установления химиочувствительности в опухолевых клетках, резистентных к общепринятым химиотерапевтическим средствам, и для усиления эффективности таких соединений при чувствительных к лекарственным средствам опухолевым заболеваниям. См. Simpson WG, The calciumchannel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium. 1985 Dec; 6 (6): 449-67. Кроме того, предусматривается, что химиотерапевтические средства, которые должны появиться на рынке, являются полезными в сочетании с соединением по настоящему изобретению.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с радиационной терапией. Как это использовано в настоящей заявке, "радиационная терапия" относится к терапии, которая включает воздействие на субъекта, нуждающегося в

этом, облучения. Такая терапия известна специалистам в данной области. Подходящая схема радиационной терапии аналогична той, которая уже используется в клинической терапии, где радиационную терапию применяют отдельно или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с генной терапией. Как это использовано в настоящей заявке, "генная терапия" относится к терапии, нацеленной на конкретные гены, задействованные в развитии опухоли. Возможные генно-терапевтические стратегии включают восстановление дефектных опухоль-ингибирующих генов, трансдукцию или трансфекцию клеток антисмысловой РНК, соответствующей генам, кодирующими факторы роста и их рецепторы, стратегии на основе РНК, такие как рибозимы, РНК ловушки, антисмысловые матричные РНК и малые интерферирующие молекулы РНК (siРНК), а также так называемые "суицидные гены".

В других вариантах воплощения настоящего изобретения, соединения по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с иммунотерапией. Как это использовано в настоящей заявке, "иммунотерапия" относится к терапии, нацеленной на конкретный белок, задействованный в развитии опухоли, через антитела, специфические к такому белку. Например, моноклональные антитела против сосудистого эндотелиального фактора роста используются в лечении различных типов рака.

Когда используют второе фармацевтическое средство в дополнение к соединению по настоящему изобретению, эти два фармацевтических средства можно вводить одновременно (например, в отдельных или объединенных композициях), последовательно в любом порядке, примерно в одно и то же время или по отдельным схемам дозирования. В последнем случае, эти два соединения можно вводить в течение такого времени и в таком количестве и таким способом, чтобы этого было достаточно для обеспечения достижения благоприятного или синергетического эффекта. Должно быть понятно, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующие дозируемые количества и режимы для каждого компонента такой комбинации зависят от конкретного химиотерапевтического средства, вводимого в сочетании с соединением по настоящему изобретению, путем их введения, конкретного опухолевого заболевания, подлежащего лечению, и конкретного хозяина, которого лечат.

Как должно быть понятно специалистам в данной области, подходящие дозы химиотерапевтических средств, как правило, находятся на уровне или меньше доз, которые уже применяются в клинической терапии, при этом такие химиотерапевтические средства вводят отдельно или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами.

Оптимальный способ и порядок введения и дозируемые количества и режим легко определит специалист в данной области с использованием традиционных способов и с учетом информации, изложенной в настоящей заявке.

Только в качестве примера, соединения платины для получения благоприятного результата вводят при дозах от 1 до 500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, от 50 до 400 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для цисплатина при дозе около 75 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для карбоплатина около 300 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения. Цисплатин не абсорбируется перорально, и поэтому его доставку осуществляют через инъекцию внутривенно, подкожно, внутриопухолевую инъекцию или интраперитонеально.

Только в качестве примера, таксановые соединения для получения благоприятного результата вводят при дозах от 50 до 400 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, от 75 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для паклитаксела при дозах от около 175 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для доксетаксела от около 75 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Только в качестве примера, камптоцеиновые соединения для получения благоприятного результата вводят при дозах от 0,1 до 400 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например от 1 до 300 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для иринотекана при дозах от около 100 до 350 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для топотекана от около 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Только в качестве примера, алкалоиды барвинка для получения благоприятного результата можно вводить при дозах от 2 до 30 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, в частности, для винбластина при дозах от около 3 до 12 $\text{мг}/\text{м}^2$, для винкристина при дозах от около 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для винорелбина при дозах от около 10 до 30 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Только в качестве примера, противоопухолевые нуклеозидные производные для получения благоприятного результата можно вводить при дозах от 200 до 2500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например 700 до 1500 $\text{мг}/\text{м}^2$. 5-Фторурацил (5-FU) обычно применяют путем внутривенного введения при дозах в пределах от 200 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$ (предпочтительно от 3 до 15 $\text{мг}/\text{кг}/\text{день}$). Гемцитабин для получения благоприятного результата вводят при дозах от около 800 до 1200 $\text{мг}/\text{м}^2$ и капецитабин для получения благоприятного результата вводят при дозах от около 1000 до 2500 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Только в качестве примера, алкилирующие средства для получения благоприятного результата можно вводить при дозах от 100 до 500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 120 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для циклофосфамида при дозах от около 100 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для клорамбуцила при дозах от около 0,1 до 0,2 $\text{мг}/\text{кг}$ массы тела, для карmustина при дозах от около 150 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для ломустина при дозах от около 100 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Только в качестве примера, подофилюксиновые производные для получения благоприятного результата можно вводить при дозах от 30 до 300 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, от 50 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для этопозида при дозах от около 35 до 100 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для тенипозида от около 50 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Только в качестве примера, антрациклиновые производные для получения благоприятного результата можно вводить при дозах от 10 до 75 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например от 15 до 60 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для доксорубицина при дозах от около 40 до 75 $\text{мг}/\text{м}^2$, для даунорубицина при дозах от около 25 до 45 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для идарубицина при дозах от около 10 до 15 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Только в качестве примера, антиэстрогеновые соединения для получения благоприятного результата можно вводить при дозах от около 1 до 100 мг в сутки, в зависимости от используемого конкретного средства и состояния, подлежащего лечению. Тамоксифен для получения благоприятного результата вводят перорально при дозах от 5 до 50 мг, предпочтительно от 10 до 20 мг два раза в день, продолжая лечение в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен для получения благоприятного результата вводят перорально при дозах от около 60 мг один раз в день, продолжая лечение в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта.

Анастразол для получения благоприятного результата вводят перорально при дозе около 1 мг один раз в день. Дролоксифен для получения благоприятного результата вводят перорально при дозах около 20-100 мг один раз в день. Ралоксифен для получения благоприятного результата вводят перорально при дозе около 60 мг один раз в день. Эксеместан для получения благоприятного результата вводят перорально при дозе около 25 мг один раз в день.

Только в качестве примера, биологические средства для получения благоприятного результата можно вводить при дозах от около 1 до 5 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела или, в иных случаях, как это известно из уровня техники. Например, трастузумаб для получения благоприятного результата вводят при дозах от 1 до 5 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, от 2 до 4 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Дозы можно вводить, например один раз, два раза или более на курс лечения, который можно повторять, например, каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту системно, например, внутривенно, перорально, подкожно, внутримышечно, внутрикожно или парентерально. Соединения по настоящему изобретению также можно вводить субъекту местным путем. Неограничивающие примеры систем местной доставки включают использование интраплазматических медицинских устройств, которые включают внутрисосудистые катетеры для доставки лекарственных средств, проволоки, фармакологические стенты и эндоплазматические выстилки. Соединение по настоящему изобретению также можно вводить субъекту в сочетании с таргетирующим агентом для достижения высокой локальной концентрации соединения на мишневом участке. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно формулировать в композицию для быстрого высвобождения или медленного высвобождения с целью поддержания лекарственных средств или агентов в контакте с тканями, которые являются мишнями для них, в течение времени от нескольких часов до нескольких недель.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению в ассоциации с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтическая композиция может содержать от около 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от около 100 до 500 мг, соединения и может быть в любой форме, подходящей для выбранного способа введения.

Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к молекулярным структурам и композициям, которые не вызывают неблагоприятных, аллергических или нежелательных реакций при их введении животным или человеку, как это является подходящим. Применение в ветеринарии равным образом включено в объем настоящего изобретения, и "фармацевтически приемлемые" композиции включают композиции как для клинического, так и/или ветеринарного применения.

Носители включают необходимые и инертные фармацевтические эксципиенты, включая, но не ограничиваясь этим, связующие, супендирующие вещества, смазывающие вещества, отдушки, подсластители, консерванты, красители и покрытия. Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, каплеты, капсулы (при этом каждая форма включает композиции немедленного высвобождения, рассчитанного по времени высвобождения и замедленного высвобождения), гранулы и порошки, и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии и супензии. Формы, полезные для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и супензии.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также включают фармацевтические композиции для медленного высвобождения соединений по настоящему изобретению. Такая композиция включает носитель для медленного высвобождения (типично, полимерный носитель) и соединение по настоящему изобретению.

Биоразлагаемые носители медленного высвобождения хорошо известны из уровня техники. Они представляют собой вещества, которые могут образовывать частицы для захвата в них активного соединения.

нения(соединений) и которые медленно разлагаются/растворяются в подходящей среде (например, водной, кислотной, щелочной и т.д.) и, таким образом, разлагаются/растворяются в жидкостях организма с высвобождением включенного в них активного соединения(соединений). Такие частицы, предпочтительно, представляют собой наночастицы (т.е. в пределах от около 1 до 500 нм в диаметре, предпочтительно около 50-200 нм в диаметре, и наиболее предпочтительно около 100 нм в диаметре).

Настоящее изобретение также обеспечивает способы получения фармацевтических композиций по изобретению. Соединение по настоящему изобретению, в качестве активного ингредиента, тесно смешивают с фармацевтическим носителем, в соответствии с традиционными методами составления фармацевтических композиций, при этом носитель может принимать самые различные формы, в зависимости от формы препарата, желательной для введения, например перорального или парентерального, такого как внутримышечное. Для получения композиций в пероральной лекарственной форме можно использовать любую обычную фармацевтическую среду. Так, для жидких пероральных препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, отдушки, консерванты, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы, каплеты, желатиновые капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, добавки для гранулирования, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и т.п. Благодаря простоте их введения, таблетки и капсулы представляют собой наиболее выгодные пероральные стандартные лекарственные формы, в этом случае очевидно использование твердых фармацевтических носителей. Если желательно, на таблетки может быть нанесено сахарное покрытие или энтеросолюбильное покрытие с использованием стандартных способов. Для парентеральных препаратов носитель обычно включает стерильную воду, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например, такие как способствующие растворению или консерванты. Также можно получить суспензии для инъекций, в этом случае можно использовать подходящие жидкие носители, суспенцирующие вещества и т.п. В препаратах медленного высвобождения, носитель для медленного высвобождения, типично полимерный носитель, и соединение по настоящему изобретению сначала растворяют или диспергируют в органическом растворителе. Полученный органический раствор затем добавляют в водный раствор с получением эмульсии типа масло-в-воде. Предпочтительно водный раствор включает поверхностно-активное вещество(вещества). Затем органический растворитель выпаривают из эмульсии типа масло-в-воде с получением коллоидной суспензии частиц, содержащей носитель для медленного высвобождения и соединение по настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат, на единицу лекарственной формы, например, таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и т.п., количество активного ингредиента, необходимое для доставки эффективной дозы, указанной выше. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат, на единицу лекарственной формы, например, таблетки, капсулы, порошка, инъекции, суппозитория, чайной ложки и т.п., от около 0,01 мг до 200 мг/кг массы тела в день. Предпочтительно, эти пределы составляют от около 0,03 до около 100 мг/кг массы тела в день, наиболее предпочтительно, от около 0,05 до около 10 мг/кг массы тела в день. Соединение можно вводить по схеме от 1 до 5 раз в день. Дозы, однако, могут варьировать в зависимости от требований пациентов, тяжести состояния, подлежащего лечению, и используемого соединения(соединений). Можно использовать как ежедневное введение, так и постпериодическое.

Предпочтительно такие композиции представляют собой стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии, аэрозоли или жидкие спреи с отмеренными дозами, капли, ампулы, автоинжекторные устройства или суппозитории; для перорального, парентерального, интраназального, сублингвального или ректального введения или для введения путем ингаляции или инсуффляции. Альтернативно, композиция может присутствовать в форме, подходящей для введения раз в неделю или раз в месяц; например, нерастворимую соль активного соединения, такую как деканоатная соль, можно адаптировать для получения депо препаратов для внутримышечной инъекции. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат, или смолами и другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, с получением твердой предварительно сформулированной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Когда такие предварительно сформулированные композиции указаны как гомогенные, это означает, что активный ингредиент диспергирован равномерно по всему объему композиции так, чтобы композицию легко можно было подразделить на равно эффективные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такую твердую предварительно сформулированную композицию затем делят на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от 0,1 до около 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению. Таблетки или пилюли, включающие композицию по настоящему изобретению, могут иметь покрытие или могут быть скомпаундированы каким-либо иным образом с получением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут включать внутренний дозируемых и внешний дозируе-

мый компонент, последний в форме конверта для первого. Эти два компонента могут быть разделены энтеросолибильным слоем, который служит для защиты от разложения в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить неповрежденным в двенадцатерстную кишку или замедляет его высвобождение. Для таких энтеросолибильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, и такие вещества включают различные полимерные кислоты с такими веществами, как шеллак, ацетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые может быть включено соединение по настоящему изобретению, для введение пероральным путем или путем инъекции включают, водные растворы, сиропы с подходящими отдушками, водные или масляные суспензии и эмульсии с такими вкусовыми веществами, как пищевые масла, такие как масло семян хлопчатника, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие вещества для водных суспензий включают синтетические и природные смолы, например, трагакант, аравийскую камедь, альгинат, декстран, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон или желатин. Жидкие формы, в которых используют подходящие ароматизированные суспендирующие или диспергирующие вещества, также могут включать синтетические и природные смолы, например трагакант, аравийскую камедь, метилцеллюлозу и т.п. Для парентерального введения желательными являются стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, которые, как правило, содержат подходящие консерванты, используют, когда желательно внутривенное введение.

Для получения благоприятного результата соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде разовой суточной дозы или общую суточную дозу можно вводить в виде раздельных доз два, три или четыре раза в сутки. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить в интраназальной форме путем местного применения подходящих интраназальных носителей или посредством наносимых на кожу пластырей для чрескожной доставки, хорошо известных специалистам в данной области. Для введения в форме чрескожных систем доставки, введение, конечно, должно быть скорее непрерывным, чем прерывистым, в течение всего периода применения такой схемы лекарственного лечения.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы, активный лекарственный компонент можно объединить с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этианол, глицерин, вода и т.п. Кроме того, когда это желательно или необходимо, в смесь также могут быть включены подходящие связующие, смазывающие вещества, разрыхлители и красители. Подходящие связующие включают, без ограничения, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, природные и синтетические смолы, такие как аравийская камедь, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Суточная доза продуктов по настоящему изобретению может варьировать в широких пределах от 1 до 5000 мг на взрослого человека в день. Для перорального введения композиции предпочтительно представляют в форме таблеток, содержащих, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозы для пациента, которого лечат. Эффективное количество соединения по настоящему изобретению обычно обеспечивается при дозах на уровне от около 0,01 до около 200 мг/кг массы тела в день. В частности, пределы составляют от около 0,03 до около 15 мг/кг массы тела в день, и более конкретно, от около 0,05 до около 10 мг/кг массы тела в день. Соединения по настоящему изобретению можно вводить по схеме вплоть до четырех или более раз в день, предпочтительно от 1 до 2 раз в день.

Оптимальные дозы для введения легко может определить специалист в данной области, и они варьируют в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, активности препарата, способа введения и развития состояния заболевания. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, которого лечат, включающие возраст пациента, массу тела, режим питания и время введения, могут привести к необходимости регулирования дозы.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как мелкие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных липидов, включая, но не ограничиваясь этим, амфипатические липиды, такие как фосфатидилхолины, сфингомиелины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилхолины, кардиолипины, фосфатидилсерины, фосфатидилглицерины, фосфатидиновые кислоты, фосфатидилинозиты, диацилтриметиламмонийпропаны, диацилдиметиламмонийпропан и стеариламин, нейтральные липиды, такие как триглицериды, и их сочетания. Они могут содержать холестерин, либо могут не содержать холестерина.

Другим альтернативным способом введения соединения по настоящему изобретению может быть конъюгирование соединения с таргетирующими агентом для направления такого конъюгата к предполагаемому месту его действия, т.е. к клеткам сосудистого эндотелия или к опухолевым клеткам. Можно использовать таргетирующие агенты как на основе антител, так и не на основе антител. Благодаря спе-

цифическому взаимодействию между таргетирующими агентом и соответствующим связывающимся с ним партнером соединение по настоящему изобретению можно вводить с высокими локальными концентрациями на целевом участке или около этого участка, и, таким образом, можно лечить расстройство на целевом участке более эффективно.

Таргетирующие агенты на основе антител включают антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с мишневым или достижимым компонентом опухолевой клетки, опухолевой вакулатуры или опухолевой стромы. "Мишневый или достижимый компонент" опухолевой клетки, опухолевой вакулатуры или опухолевой стромы, предпочтительно, представляет собой поверхностно-экспрессируемый, поверхностно-достижимый или поверхностно-локализованный компонент. Таргетирующие агенты на основе антител также включают антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с внутриклеточным компонентом, который представляет собой высвобожденную форму некротической опухолевой клетки. Предпочтительно такие антитела представляют собой моно克лональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с нерастворимым внутриклеточным антигеном(антigenами), присутствующим в клетках, которые могут быть индуцированы таким образом, что становятся проницаемыми, или в "тенях" клеток по существу всех опухолевых и нормальных клеток, но не присутствует или не является достижимым на внешней поверхности нормальных живых клеток млекопитающего.

Как он использован в настоящей заявке, термин "антитело" в широком смысле относится к любому иммунологическому агенту связывания, такому как IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, моновалентному фрагменту, такому как Fab', Fab, Dab, а также к полученным при помощи инженерии антителам, таким как рекомбинантные антитела, гуманизированные антитела, биспецифические антитела и т.п. Антитело может быть либо поликлональным, либо моно克лональным, хотя моно克лональное является предпочтительным. Существует широкий ряд антител, известных из уровня техники, которые обладают иммунологической специфичностью к клеточной поверхности по существу любого типа солидных опухолей (см., таблицу, представляющую моно克лональные антитела для солидных опухолей, в патенте США № 5855866 на имя Thorpe et al.). Специалистам в данной области известны способы получения и выделения антител против опухоли (см. патент США № 5855866 на имя Thorpe et al. и патент США № 6342219 на имя Thorpe et al.).

Методы конъюгирования терапевтических составляющих с антителами хорошо известны из уровня техники. (См., например, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs in Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies '84: Biological and Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985)). Подобные методы также можно применять для присоединения соединений по настоящему изобретению к таргетирующим средствам, отличным от антител. Специалистам в данной области должны быть известны, или они могут их определить, способы образования конъюгатов с таргетирующими средствами, отличными от антител, такими как малые молекулы, олигопептиды, полисахариды или другие полианионные соединения.

Хотя можно использовать любой связывающийся фрагмент, который является приемлемо стабильным в крови, для связывания соединения по настоящему изобретению с агентом таргетирования, биологически-высвобождаемые связи и/или селективно расщепляемые спейсеры или линкеры являются предпочтительными. "Биологически-высвобождаемые связи" и "селективно расщепляемые спейсеры или линкеры" остаются приемлемо стабильными в кровотоке, но являются высвобождаемыми, расщепляемыми или гидролизуемыми только, или преимущественно, в определенных условиях, т.е. в определенном окружении или в контакте с конкретным веществом. Такие связи включают, например, дисульфидные и трисульфидные связи и кислотно-лабильные связи, как описано в патентах США №№ 5474765 и 5762918, и фермент-чувствительные связи, включая пептидные связи, сложные эфиры, амиды, сложные фосфодиэфиры и гликозиды, как описано в патентах США №№ 5474765 и 5762918. Такие конструктивные особенности селективного высвобождения способствуют замедленному высвобождению соединений из конъюгатов на представляемом мишень участке.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения расстройства, связанного с C-Kit, в частности, опухоли, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, конъюгированного с агентом таргетирования.

Когда белки, такие как антитела или факторы роста, или полисахариды используют в качестве агентов таргетирования, их предпочтительно вводят в форме композиций для инъекций. Раствор антитела для инъекций вводят в вену, артерию или в спинальную жидкость в течение времени от 2 до около 45 мин, предпочтительно от 10 до 20 мин. В некоторых случаях, внутрискожное и внутривенное введение является предпочтительным, когда опухоли ограничены областью вблизи определенных участков кожи и/или конкретной полости тела. Кроме того, можно использовать интракраниальное введение, когда опухоли локализованы в головном мозге.

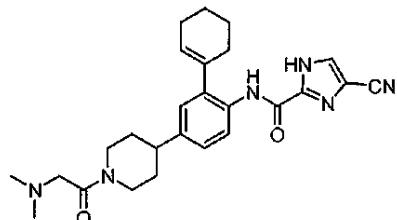
Терапевтически эффективная доза соединения по настоящему изобретению, конъюгированного с

агентом таргетирования, зависит от индивидуума, типа заболевания, состояния заболевания, способа введения и других клинических факторов. Эффективные дозы можно легко определить с использованием данных, полученных с использованием животных моделей, включая представленные в настоящей заявке.

Хотя представленное выше описание изобретения раскрывает принципы настоящего изобретения с описанием примеров, представленных в иллюстративных целях, должно быть понятно, что при реализации на практике настоящего изобретения охватываются все обычные варианты, адаптации и/или модификации, входящие в объем представленной ниже формулы изобретения, и их эквиваленты.

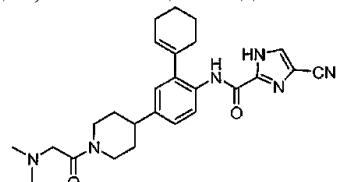
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения мастоцитоза, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы



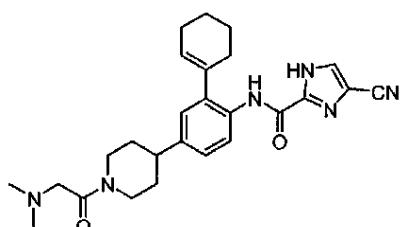
или его сольваты, гидраты, таутомеры или фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ лечения мастоцитоза, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению



или его сольват, гидрат, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

3. Способ лечения мастоцитоза, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению



или его сольваты, гидраты, таутомеры или фармацевтически приемлемой соли, конъюгированного с агентом таргетирования.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором указанный способ дополнительно включает введение химиотерапевтического средства.

5. Способ по любому из пп.1-3, в котором указанный способ дополнительно включает применение радиационной терапии.

