РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 711 500**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/444 *(2019.08);* ***A61K 31/4545*** *(2019.08);* ***A61K 31/517*** *(2019.08);* ***A61K 31/5377*** *(2019.08);* ***A61K 45/06*** *(2019.08);* ***A61P 35/00*** *(2019.08)*

(21)(22) Заявка: **2017111204, 04.09.2015**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.09.2015

Дата регистрации:
17.01.2020

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
05.09.2014 US 62/046,502;
20.11.2014 US 62/082,236

(43) Дата публикации заявки: **05.10.2018** Бюл. № **28**

(45) Опубликовано: **17.01.2020** Бюл. № **2**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **05.04.2017**

(86) Заявка PCT:
US 2015/048520 (04.09.2015)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2016/037044 (10.03.2016)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
ДРЭНСФИЛД Дэниэл Т. (US),
ИТХИРАДЖ Судхаршан (US),
ЛАПЬЕРР Жан-Марк (US),
ШВАРТЦ Брайан (US),
Юй И (US)

(73) Патентообладатель(и):
АРКЬЮЛ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **SALEH MANSOOR et al., "Abstract LB-197: First-in-human study with ARQ 092, a novel pan AKT-inhibitor: Results from the advanced solid tumors cohorts.", CANCER RESEARCH, & 104TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-US2010239525 A1, 23.09.2010. US2011172203 A1, 14.07.2011. ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR); WASHINGTON, DC, USA; APRIL 06 -10, 2013,** (см. прод.)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ, КОТОРЫЕ МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использована для лечения клеточного пролиферативного расстройства, выбранного из синдрома Протея, синдрома Клиппел-Треноне, синдрома CLOVES, фиброзно-жировой гиперплазии, синдрома гемигиперплазии-множественного липоматоза, мегалэнцефалии, и синдрома Коудена, что приводит к лечению клеточного пролиферативного расстройства. Для этого пациенту вводят терапевтически эффективное количество композиции, содержащей 3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-фенил-3H-имидазо [4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложена фармацевтическая композиция и набор для лечения указанного клеточного пролиферативного расстройства. Группа

RU 2711500 C2

RU 2711500 C2

изобретений обеспечивает синергетический эффект при лечении перечисленных заболеваний при использовании указанного соединения с ((R)-6-(2-фторфенил)-N-(3-(2-((2-метоксиэтил)амино)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амином). 3 н. и 26 з.п. ф-лы, 18 ил., 4 табл., 9 пр.

(56) (продолжение):
(201304), vol. 73, no. 8, Suppl. 1, реферат.

RU 2711500 C2

RU 2711500 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 711 500**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/444 *(2019.08);* ***A61K 31/4545*** *(2019.08);* ***A61K 31/517*** *(2019.08);* ***A61K 31/5377*** *(2019.08);* ***A61K 45/06*** *(2019.08);* ***A61P 35/00*** *(2019.08)*

(21)(22) Application: **2017111204, 04.09.2015**

(24) Effective date for property rights:
04.09.2015

Registration date:
17.01.2020

Priority:
(30) Convention priority:
05.09.2014 US 62/046,502;
20.11.2014 US 62/082,236

(43) Application published: **05.10.2018** Bull. № **28**

(45) Date of publication: **17.01.2020** Bull. № **2**

(85) Commencement of national phase: **05.04.2017**

(86) PCT application:
US 2015/048520 (04.09.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/037044 (10.03.2016)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
DRANSFIELD, Daniel T. (US),
EATHIRAJ, Sudharshan (US),
LAPIERRE, Jean-Marc (US),
SCHWARTZ, Brian (US),
YU, Yi (US)

(73) Proprietor(s):
ARQULE, INC. (US)

RU 2711500 C2

(54) COMPOSITIONS AND METHODS WHICH CAN BE USED FOR TREATING PROLIFERATIVE DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, namely to oncology, and can be used for treating a cell proliferative disorder, selected from Proteus syndrome, Klippel-Trenaunay syndrome, CLOVES syndrome, fibroadipose hyperplasia, hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome, megalencephaly, and Cowden's syndrome, which leads to the treatment of the cell proliferative disorder. That is ensured by administering a therapeutically effective amount of composition containing 3-(3-(4-(1-aminocyclobutyl)phenyl)-5-phenyl-3H-imidazo[4,5-b] pyridin-2-yl)pyridin-2-amine or its pharmaceutically acceptable salt. Also disclosed is a pharmaceutical composition and a kit for treating said cell proliferative disorder.

EFFECT: group of inventions provides a synergetic effect in treating said diseases using said compound with ((R)-6-(2-fluorophenyl)-N-(3-(2-((2-methoxyethyl) amino)ethyl)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-2-amine).

29 cl, 18 dwg, 4 tbl, 9 ex

RU 2711500 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка претендует на приоритет на основании U.S.S.N. 62/046502, поданной 5 сентября 2014 и U.S.S.N. 62/082236, поданной 20 ноября 2014. Содержание каждой из этих заявок включено в настоящее описание во всей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Рак является второй из основных причин смерти в Соединенных Штатах, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. (*Cancer Facts and Figures 2004*, American Cancer Society, Inc.). Несмотря на последние достижения в области диагностики и лечения рака, хирургия и лучевая терапия могут быть эффективными, если рак обнаружен на ранней стадии, а существующая в настоящее время лекарственная терапия метастатического заболевания, в основном, является паллиативной и редко приводит к долговременному излечению. Несмотря на постоянное поступление на рынок новых химиотерапевтических препаратов, остается потребность в дополнительных лекарственных средствах, эффективных при применении в качестве монотерапии, или в сочетании с существующими средствами в качестве терапии первой линии, а также в качестве терапии второй и третьей линии при лечении резистентных опухолей.

[0003] Раковые клетки по определению являются гетерогенными. Например, в одной ткани или в клетках одного типа развитие рака могут вызывать несколько мутационных "механизмов". Как таковая, гетерогенность часто наблюдается среди раковых клеток, полученных из опухолей одной и той же ткани и относящихся к одному и тому же типу, но образовавшихся у разных индивидуумов. Часто встречающиеся мутационные "механизмы", связанные с некоторыми видами рака, могут различаться в тканях разных типов (например, распространенные мутационные "механизмы", вызывающие рак толстой кишки, могут отличаться от распространенных "механизмов" возникновения лейкозов). Поэтому зачастую трудно предсказать, будет ли конкретный рак отвечать на конкретное химиотерапевтическое средство (*Cancer Medicine*, 5th edition, Bast *et al.*, B. C. Decker Inc., Hamilton, Ontario).

[0004] Компоненты клеточных путей передачи сигналов, регулирующих рост и дифференцировку нормальных клеток, при нарушении регуляции могут вызывать развитие клеточных пролиферативных расстройств и рака. В результате мутаций клеточных сигнальных белков экспрессия или активация таких белков может происходить на несоответствующем уровне, или в неподходящий период клеточного цикла, что, в свою очередь, может приводить к неконтролируемому клеточному росту, или к изменению параметров межклеточного взаимодействия. Например, развитие и прогрессирование раковых заболеваний у человека может быть обусловлено нарушением регуляции рецепторных тирозинкиназ в результате мутации, перегруппировки генов, амплификации гена или повышенной экспрессии как рецептора, так и лиганда.

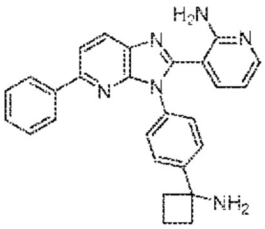
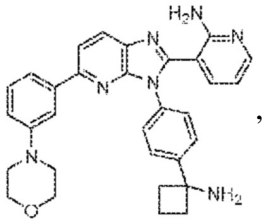
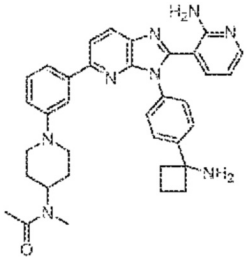
[0005] Семейство белков AKT, члены которого также называют протеинкиназы B (PKB), играет важную роль в передаче сигналов в клетках млекопитающих. У людей существуют три гена, относящиеся к семейству AKT: Akt1, Akt2 и Akt3. Эти гены кодируют ферменты, которые являются членами семейства серин/треонин-специфических протеинкиназ. Akt1 участвует в путях выживания клеток, ингибируя процессы апоптоза. Akt1 также может индуцировать пути синтеза белков и, следовательно, является ключевым сигнальным белком в клеточных путях, приводящих к гипертрофии скелетных мышц, а также к общему росту ткани. Akt2 играет важную роль в сигнальном пути инсулина и является необходимым фактором для индукции транспорта глюкозы. Роль Akt3 менее ясна, хотя, по всей видимости, в основном он экспрессируется в головном

мозге.

[0006] Семейство AKT регулирует выживание и метаболизм клеток путем связывания и регулирования многих нижестоящих эффекторов, таких как ядерный фактор κB, белки семейства Bcl-2 и мышиные двойные микрохромосомы 2 (MDM2). Akt1, как известно, участвует в развитии клеточного цикла. Кроме того, активированный Akt1 может обеспечивать пролиферацию и выживание клеток, претерпевших потенциально мутагенное воздействие, и, следовательно, может вносить вклад в появление мутаций в других генах. Akt1 также участвует в ангиогенезе и развитии опухолей. Исследования демонстрируют, что дефицит Akt1 приводит к патологическому ангиогенезу и росту опухолей, связанных с аномалиями матрикса в коже и кровеносных сосудах. Поскольку он может блокировать апоптоз и тем самым способствовать выживанию клеток, Akt1 является основным фактором многих типов рака.

[0007] Соответственно, в данной области техники существует потребность в новых соединениях и способах модуляции разных генов и сигнальных путей; а также в способах лечения пролиферативных расстройств, включающих в себя рак. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение указанных потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Настоящее изобретение предлагает способ лечения клеточного пролиферативного расстройства, включающий в себя введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей, по меньшей мере, одно из соединения 1 , соединения 2 , соединения 3 

или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или пролекарственных форм, для лечения указанного клеточного пролиферативного расстройства.

[0009] Клеточное пролиферативное расстройство может быть результатом мутации, по меньшей мере, в одном из AKT, PIK3CA или PTEN. Клеточное пролиферативное расстройство может представлять собой рак. Рак может включать в себя рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак анального канала, рак почки, рак шейки матки, рак головного мозга, рак желудочно-кишечного тракта/желудка, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак матки, рак кишечника, рак печени, лейкоз, лимфому, Т-клеточный лимфобластный лейкоз, первичную выпотную лимфому, хронический миелолейкоз, меланому, карциному Меркеля, рак яичников, альвеолярную саркому мягких тканей (ASPS), светлоклеточную саркому (CCS), болезнь Педжета, рабдомиосаркому, ангиосаркому, холангиокарциному или гепатоцеллюлярную

карциному. Рак может представлять собой рак эндометрия, рак яичников, первичную выпотную лимфому, Т-клеточный лимфобластный лейкоз, рабдомиосаркому, болезнь Педжета, ангиосаркому, эндокринную опухоль поджелудочной железы, плоскоклеточный рак анального канала, карциному Меркеля, положительный по рецепторам гормонов рак молочной железы или люминальный рак молочной железы, плоскоклеточную карциному головы и шеи, плоскоклеточную карциному легких, рак желудочно-кишечного тракта/желудка или рак щитовидной железы.

[00010] Клеточное пролиферативное расстройство может представлять собой нераковое состояние, заболевание или расстройство. Нераковое состояние, заболевание или расстройство может включать в себя аденому гипофиза, лейшманиоз, кожные гиперпролиферативные расстройства, псориаз, экзему, расстройства, связанные с гиперпигментацией, глазные гиперпролиферативные расстройства, возрастную макулярную дегенерацию, вирус простого герпеса, синдром Протея (синдром Видеманна), синдром макродактилии, арлекиновый ихтиоз, синдром CLOVES, атопический дерматит, синдром LEOPARD, системный склероз, спиноцеребеллярную атаксию типа 1, фиброзно-жировую гиперплазию, синдром гемигиперплазии-множественного липоматоза, мегалэнцефалию, редко встречающуюся гипогликемию, синдром Клиппел-Треноне, гамартому, синдром Коудена или гипертрофию-гипергликемию. Клеточное пролиферативное расстройство может представлять собой аденому гипофиза, синдром Протея, фиброзно-жировую гиперплазию, синдром CLOVES, синдром макродактилии, арлекиновый ихтиоз, синдром LEOPARD, вирус простого герпеса, лейшманиоз, псориаз, атопический дерматит, спиноцеребеллярную атаксию типа 1 или системный склероз.

[00011] Если не указано иначе, все используемые здесь технические и научные термины имеют значения, хорошо известные рядовым специалистам в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. В данном описании, если из контекста явно не следует иное, формы единственного числа также включают в себя формы множественного числа. Ниже описаны способы и материалы, подходящие для осуществления или тестирования настоящего изобретения, однако можно использовать способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе. Все упомянутые здесь публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки включены в данный документ в качестве ссылки. Цитируемые здесь ссылки не признаются относящимися к уровню техники, предшествующему настоящему изобретению. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет обладать преимущественным правом. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения изобретения.

[00012] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из приведенных ниже подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00013] На фигуре 1 представлен график, демонстрирующий жизнеспособность клеток Протея в присутствии сыворотки и разных доз соединения 1 через 72 часа после обработки.

[00014] На фигуре 2 представлен график, демонстрирующий жизнеспособность клеток Протея в присутствии сыворотки и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 72 часа после обработки.

[00015] На фигуре 3 представлен график, демонстрирующий жизнеспособность клеток PIK3CA в присутствии сыворотки и разных доз соединения 1 через 72 часа после обработки.

[00016] На фигуре 4 представлен график, демонстрирующий жизнеспособность клеток PIK3CA в присутствии сыворотки и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 72 часа после обработки.

[00017] На фигурах 5A и 5B представлен ряд графиков, демонстрирующих жизнеспособность клонов, полученных из одной клетки Протея, в присутствии или в отсутствии сыворотки и разных доз соединения 1 (фиг.5A) или эверолимуса (фиг.5B) после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 72 часа после обработки.

[00018] На фигуре 6 представлен график, демонстрирующий статус фосфорилирования AKT1 в полученных из одной клетки клонах Протея в присутствии или в отсутствии сыворотки и разных дозировках соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00019] На фигурах 7A и 7B представлен ряд графиков, демонстрирующих статус фосфорилирования S6 в полученных из одной клетки клонах Протея в присутствии (фиг.7B) или отсутствии сыворотки (фиг.7A) и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00020] На фигурах 8A и 8B представлен ряд графиков, демонстрирующих состояние фосфорилирования AKT1 в четырех разных клеточных линиях Протея, полученных от одного пациента и различающихся по AKT1 p.E17K, в присутствии (фиг.8A) или отсутствии сыворотки (фиг.8B) и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00021] На фигурах 9A и 9B представлен ряд графиков, демонстрирующих статус фосфорилирования S6 в четырех разных клеточных линиях Протея, полученных от одного пациента и различающихся по AKT1 p.E17K в присутствии (9B) или отсутствии сыворотки (фиг.9a) и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00022] На фигуре 10 представлен график, демонстрирующий статус фосфорилирования AKT1 в клетках, полученных от пациента, несущего мутацию p.H1047R в PIK3CA (PS109.3), или в контрольных клетках (PS95.2) в присутствии или в отсутствии сыворотки и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00023] На фигурах 11A и 11B представлен ряд графиков, демонстрирующих статус фосфорилирования S6 в клетках, полученных от пациента, несущего мутацию p.H1047R в PIK3CA (PS109.3), или в контрольных клетках (PS95.2) в присутствии (фиг.11B) или отсутствии сыворотки (фиг.11A) и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00024] На фигуре 12 представлен график, демонстрирующий статус фосфорилирования AKT1 в клетках, полученных от пациента, несущего мутацию p.H1047L в PIK3CA (PS129.3, G5A), или в контрольных клетках (PS75.1) в присутствии или в отсутствии сыворотки и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 72 часа после обработки.

[00025] На фигурах 13A и 13B представлен ряд графиков, демонстрирующих статус фосфорилирования AKT1 в клетках, полученных от пациента, несущего мутацию p.H1047L в PIK3CA (PS129.3, G5A), или в контрольных клетках (PS75.1) в присутствии (фиг.13B) или отсутствии сыворотки (фиг.13A) и разных доз соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00026] На фигурах 14A, 14B, 14C и 14D представлен ряд графиков, демонстрирующих статус фосфорилирования AKT1 в полученных из одной клетки клонах Протея в присутствии (фиг.14c и 14d) или в отсутствии сыворотки (фиг.14A и 14B) и 125 нМ

соединения 1 после сывороточного голодания в течение 24 ч и через разные промежутки времени после обработки.

[00027] На фигуре 15 представлен график, демонстрирующий статус фосфорилирования AKT1 в полученных из одной клетки клонах Протея в присутствии или в отсутствии сыворотки и разных доз эверолимуса после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00028] На фигурах 16A и 16B представлен ряд графиков, демонстрирующих статус фосфорилирования S6 в полученных из одной клетки клонах Протея в присутствии (фиг.16B) или отсутствии сыворотки (фиг.16A) и разных доз эверолимуса после сывороточного голодания в течение 24 ч и через 24 часа после обработки.

[00029] На фигуре 17 представлен ряд фотографий, демонстрирующих влияние соединения 1 на pAKT и pPRAS40 в клетках KU-19-19 и AN3CA в разных дозах через два часа после обработки.

[00030] На фигуре 18 представлен ряд фотографий, демонстрирующих влияние соединения 1, МК-2206 и GDC0068 на pAKT и pPRAS40 в клетках KU-19-19 в разных дозах через два часа после обработки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способы лечения

[00031] Настоящее изобретение относится к способам лечения клеточного пролиферативного расстройства у индивидуума, нуждающегося в этом, путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей, по меньшей мере, одно из соединения 1, соединения 2, соединения 3, или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или пролекарственных форм, где лечению подлежит указанное клеточное пролиферативное расстройство. Клеточное пролиферативное расстройство может представлять собой рак, предраковое состояние или нераковое состояние, заболевание или расстройство. Настоящее изобретение также предлагает применение соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата для получения лекарственного средства, которое можно использовать для лечения клеточного пролиферативного расстройства.

[00032] Настоящее изобретение также предлагает способы защиты от клеточного пролиферативного расстройства у индивидуума, нуждающегося в этом, путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей, по меньшей мере, одно из соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или пролекарственных форм, где лечению подлежит указанное клеточное пролиферативное расстройство. Клеточное пролиферативное расстройство может представлять собой рак, предраковое состояние или нераковое состояние, заболевание или расстройство. Настоящее изобретение также предлагает применение соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата для получения лекарственного средства, которое можно использовать для предотвращения клеточного пролиферативного расстройства.

[00033] Используемый в данном описании термин "индивидуум, нуждающийся в этом", относится к индивидууму, страдающему от клеточного пролиферативного расстройства, или к индивидууму, имеющему повышенный риск развития клеточного пролиферативного расстройства по сравнению с популяцией в целом. Индивидуум, нуждающийся в этом, может иметь предраковое состояние. Предпочтительно индивидуум, нуждающийся в этом, имеет раковое заболевание. Термин "индивидуум"

включает в себя млекопитающего. Млекопитающее может представлять собой, например, любое млекопитающее, такое как человек, примат, птица, мышь, крыса, домашняя птица, собака, кошка, корова, лошадь, коза, кролик, верблюд, овца или свинья. Предпочтительно млекопитающее представляет собой человека.

[00034] Используемый в данном описании термин "клеточное пролиферативное расстройство" относится к состояниям, характеризующимся нерегулируемым или аномальным ростом клеток, или тем и другим, где указанный рост может привести к развитию нежелательных состояний или заболеваний, необязательно включающих в себя злокачественные заболевания. Типичные клеточные пролиферативные расстройства в соответствии с данным изобретением охватывают ряд состояний, пр которых наблюдается нарушение регуляции клеточного деления. Примеры клеточных пролиферативных расстройств, включают в себя, без ограничения, опухоли, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, предраковые состояния, опухоли *in situ*, инкапсулированные опухоли, метастатические опухоли, жидкие опухоли, солидные опухоли, иммунологические опухоли, гематологические опухоли, раковые опухоли, карциномы, лейкозы, лимфомы, саркомы и быстро делящиеся клетки. Термин "быстро делящиеся клетки" в данном описании относится к любой клетке, которая делится со скоростью, превосходящей или превышающей скорость деления, предполагаемую или наблюдаемую у соседних или находящихся поблизости клеток той же ткани. Клеточное пролиферативное расстройство включает в себя предрак или предраковое состояние. Клеточное пролиферативное расстройство включает в себя рак. Клеточное пролиферативное расстройство включает в себя нераковое состояние или расстройство. Предпочтительно предлагаемые здесь способы используют для лечения или облегчения симптомов рака. Термин "рак" включает в себя солидные опухоли, а также гематологические опухоли и/или злокачественные заболевания. "Предраковая клетка" представляет собой клетку, пораженную клеточным пролиферативным расстройством, которое представляет собой предрак или предраковое состояние. "Раковая клетка" представляет собой клетку, пораженную клеточным пролиферативным расстройством, которое представляет собой рак. Для идентификации раковых или предраковых клеток можно использовать любые воспроизводимые способы измерения. Раковые клетки или предраковые клетки можно идентифицировать с помощью гистологического типирования или анализа образца ткани (такого как биопсийный образец). Раковые клетки или предраковые клетки можно идентифицировать с помощью подходящих молекулярных маркеров.

[00035] Примеры нераковых состояний или расстройств включают в себя, без ограничения, ревматоидный артрит; воспаление; аутоиммунное заболевание; лимфопролиферативные состояния; акромегалию; ревматоидный спондилит; остеоартрит; подагру, другие артритные состояния; сепсис; септический шок; эндотоксический шок; грамотрицательный сепсис; синдром токсического шока; астму; синдром расстройства дыхания у взрослых; хроническое обструктивное заболевание легких; хроническое воспаление легких; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; кожные гиперпролиферативные расстройства, псориаз; экзему; атопический дерматит; расстройства, связанные с гиперпигментацией, глазные гиперпролиферативные расстройства, возрастная макулярная дегенерация, язвенный колит; фиброз поджелудочной железы; фиброз печени; острые и хронические заболевания почек; синдром раздраженного кишечника; нагноение; рестеноз; церебральную малярию; инсульт и ишемическое повреждение; травму нервной системы; болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; острые и хронические

боли; аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; хроническую сердечную недостаточность; острый коронарный синдром; кахексию; малярию; проказу; лейшманиоз; болезнь Лайма; синдром Рейтера; острый синовит; мышечную дистрофиюя, бурсит; тендинит; тендовагинит; грыжу, разрывы или синдром выпадения межпозвоночного диска; остеопетроз; тромбоз; рестеноз; силикоз; саркоз легких; заболевания, связанные с резорбцией костей, такие как остеопороз; реакция трансплантат против хозяина; фиброзно-жировая гиперплазия; спиноцеребеллярную атаксию типа 1; синдром CLOVES; арлекиновый ихтиоз; синдром макродактилии; синдром Протея (синдром Видемана); синдром LEOPARD; системный склероз; рассеянный склероз; волчанку; фибромиалгию; СПИД и другие вирусные заболевания, такие как опоясывающий лишай, вирус простого герпеса I или II, вирус гриппа и цитомегаловирус; сахарный диабет; синдром гемигиперплазии-множественного липоматоза; мегалэнцефалию; редко встречающуюся гипогликемию, синдром Клиппел-Треноне; гамартому; синдром Коудена; или гипертрофию-гипергликемию.

[00036] Типичные виды рака включают в себя, без ограничения, адренокортикальную карциному, связанные со СПИДом раковые заболевания, связанные со СПИДом лимфомы, анальный рак, аноректальный рак, рак анального канала, анальный плоскоклеточный рак, ангиосаркома, рак аппендикса, детская астроцитома мозжечка, детские астроцитомы головного мозга, базально-клеточный рак, рак кожи (отличный от меланомы), рак желчных протоков, рак внепеченочных желчных протоков, рак внутрипеченочных желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак мочевого пузыря, рак костей и суставов, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, рак головного мозга, опухоль головного мозга, глиому ствола головного мозга, мозжечковую астроцитому, церебральную астроцитому/злокачественную глиому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, глиому зрительных нервов и гипоталамической области, рак молочной железы, аденомы/карциноиды бронхов, карциноидную опухоль, рак желудочно-кишечного тракта, рак нервной системы, лимфому нервной системы, рак центральной нервной системы, лимфому центральной нервной системы, рак шейки матки, раковые заболевания у детей, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, кожная Т-клеточная лимфома, лимфосаркому, фунгоидный микоз, синдром Сезари, рак эндометрия, рак пищевода, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, интраокулярную меланому, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенную опухоль, герминогенную опухоль яичников, гестационную трофобластическую опухоль глиому, рак головы и шеи, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (рак печени), лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярную меланому, рак глаза, опухоли островков поджелудочной железы (эндокринной ткани поджелудочной железы,), саркому Капоши, рак почки, рак почки, рак почки, рак гортани, острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лейкоз ворсистых клеток, рак губы и ротовой полости, рак печени, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, макроглобулинемию

Вальденстрема, медуллобластому, меланому, внутриглазную (глазную) меланому, карциному Меркеля, злокачественную мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак ротовой полости, рак языка, синдром множественных эндокринных новообразований, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, хронический миелолейкоз, острый миелобластный лейкоз, множественную миелому, хронические миелопролиферативные заболевания, рак носоглотки, нейробластому, рак рта, рак ротовой полости, рак ротоглотки, рак яичников, рак эпителия яичников, опухоль яичников с низким потенциалом злокачественности, рак поджелудочной железы, рак островковых клеток поджелудочной железы, опухоль эндокринной ткани поджелудочной железы, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак паращитовидной железы, холангиокарциному, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, пинеобластому и супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, опухоль гипофиза, аденому гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плевролегочную бластому, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почечной лоханки и мочеточника, переходноклеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, семейство сарком Юинга, саркому Капоши, саркому мягких тканей, рак матки, саркомау матки, рак кожи (отличный от меланомы), рак кожи (меланому), рак кожи из клеток Меркеля, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, рак желудка, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак яичек, рак горла, тимомы, тимому и карциному вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки, мочеточника и других мочеполовых органов, гестационную трофобластическую опухоль, рак мочеиспускательного канала, рак эндометрия матки, саркому матки, рак тела матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильма.

[00037] "Клеточное пролиферативное расстройство гематологической системы" представляет собой клеточное пролиферативное расстройство, поражающее клетки гематологической системы. Клеточное пролиферативное расстройство гематологической системы может включать в себя лимфому, лейкоз, миелоидные новообразования, новообразования тучных клеток, миелодисплазию, доброкачественную моноклональную гаммапатию, лимфогранулематоз, лимфоматоидный папулез, истинную полицитемию, хронический миелолейкоз, агногенную миелоидную метаплазию и эссенциальную тромбоцитемию. Клеточное пролиферативное нарушение гематологической системы может включать в себя гиперплазию, дисплазию и метаплазию клеток гематологической системы. Предпочтительно композиции настоящего изобретения можно использовать для лечения рака, выбранного из группы, включающей в себя рак крови, в соответствии с настоящим изобретением, или гематологическое клеточное пролиферативное расстройство, в соответствии с настоящим изобретением. Рак крови, в соответствии с настоящим изобретением, может включать в себя множественную миелому, лимфому (в том числе лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, детские лимфомы и лимфомы лимфоцитарного и кожного происхождения), лейкоз (в том числе детский лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелолейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хроническую гранулоцитарную лейкемию, и лейкоз тучных клеток), миелоидные новообразования и новообразования тучных клеток.

[00038] "Клеточное пролиферативное расстройство легкого" представляет собой клеточное пролиферативное расстройство, поражающее клетки легкого. Клеточные

пролиферативные расстройства легких могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных расстройств, поражающих клетки легких. Клеточные пролиферативные расстройства легких могут включать в себя рак легкого, предрак или предраковое состояние легкого, доброкачественные новообразования или поражения легких, а также злокачественные новообразования или поражения легких и метастатические поражения отличных от легких тканей или органов организма. Предпочтительно композиции настоящего изобретения можно использовать для лечения рака легких или клеточных пролиферативных расстройств легких. Рак легкого может включать в себя все формы рака легкого. Рак легкого может включать в себя злокачественные новообразования легких, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак легкого может включать в себя мелкоклеточный рак легкого ("SCLC"), немелкоклеточный рак легкого ("NSCLC"), плоскоклеточный рак, аденокарциному, мелкоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, аденосквамозную карциному и мезотелиому. Рак легкого может включать в себя "рубцовую карциному", бронхоальвеолярную карциному, гигантоклеточную карциному, веретеноклеточную карциному и крупноклеточную нейроэндокринную карциному. Рак легкого может включать в себя новообразования легких, обладающие гистологической и ультраструктурной гетерогенностью (например, содержащие разные типы клеток).

[00039] Клеточные пролиферативные расстройства легких могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных расстройств, поражающих клетки легких. Клеточные пролиферативные расстройства легких могут включать в себя рак легких, предраковое состояние легкого. Клеточные пролиферативные расстройства легких могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию легких. Клеточные пролиферативные расстройства легких могут включать в себя асбестозависимую гиперплазию, плоскоклеточную метаплазию и доброкачественную реактивную мезотелиальную метаплазию. Клеточные пролиферативные расстройства легких могут включать в себя замену цилиндрического эпителия на многослойный плоский эпителий и дисплазию слизистой оболочки. Индивидуумы, вдыхающие вредные факторы окружающей среды, такие как сигаретный дым и асбест, могут иметь повышенный риск развития клеточных пролиферативных расстройств легких. Предшествующие заболевания легких, которые могут приводить к развитию у индивидуумов клеточных пролиферативных расстройств легких, могут включать в себя хроническое интерстициальное заболевание легких, некротизирующую болезнь легких, склеродермию, ревматоидный артрит, саркоидоз, интерстициальный пневмонит, туберкулез, частые пневмонии, идиопатический фиброз легких, множественные гранулемы, асбестоз, фиброзирующий альвеолит и болезнь Ходжкина.

[00040] "Клеточное пролиферативное расстройство толстой кишки" представляет собой клеточное пролиферативное расстройство, поражающее клетки толстой кишки. Предпочтительно клеточное пролиферативное расстройство толстой кишки представляет собой рак толстой кишки. Предпочтительно композиции настоящего изобретения можно использовать для лечения рака толстой кишки или клеточных пролиферативных расстройств толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя все формы рака толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя спорадические и наследственные виды рака толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя злокачественные новообразования толстой кишки, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак толстой кишки может включать в себя аденокарциному, плоскоклеточную карциному и

аденосквамозную карциному. Рак толстой кишки может быть связан с наследственным синдромом, выбранным из группы, включающей в себя наследственный неполипозный колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз, синдром Гарднера, синдром Пейтца-Егерса, синдром Турко и ювенильный полипоз. Рак толстой кишки может быть вызван наследственным синдромом, выбранным из группы, включающей в себя наследственный неполипозный колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз, синдром Гарднера, синдром Пейтца-Егерса, синдром Турко и ювенильный полипоз.

[00041] Клеточные пролиферативные расстройства толстой кишки могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных расстройств, поражающих клетки толстой кишки. Клеточные пролиферативные расстройства толстой кишки могут включать в себя рак толстой кишки, предраковые состояния толстой кишки, аденоматозные полипы толстой кишки и метахронные поражения толстой кишки. Клеточное пролиферативное расстройство толстой кишки может включать в себя аденому. Клеточные пролиферативные расстройства толстой кишки можно охарактеризовать как гиперплазия, метаплазия и дисплазия толстой кишки. Предшествующие заболевания толстой кишки, которые могут привести к развитию у индивидуумов клеточных пролиферативных расстройств толстой кишки, могут включать в себя состояния, предшествующие раку толстой кишки. Существующие заболевания, которые могут привести к развитию у индивидуумов клеточных пролиферативных расстройств толстой кишки, могут включать в себя болезнь Крона и язвенный колит. Клеточное пролиферативное расстройство толстой кишки может быть связано с мутацией в гене, выбранном из группы, включающей в себя p53, *ras*, *FAP* и *DCC*. Индивидуум может иметь повышенный риск развития клеточного пролиферативного расстройства толстой кишки вследствие наличия мутации в гене, выбранном из группы, включающей в себя p53, *ras*, *FAP* и *DCC*.

[00042] "Клеточное пролиферативное расстройство поджелудочной железы" представляет собой клеточное пролиферативное расстройство, поражающее клетки поджелудочной железы. Клеточные пролиферативные расстройства поджелудочной железы могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных расстройств, поражающих клетки поджелудочной железы. Клеточные пролиферативные расстройства поджелудочной железы могут включать в себя рак поджелудочной железы, предрак или предраковое состояние поджелудочной железы, гиперплазию поджелудочной железы и дисплазию поджелудочной железы, доброкачественные новообразования или поражения поджелудочной железы, а также злокачественные новообразования или поражения поджелудочной железы и метастатические повреждения отличных от поджелудочной железы тканей и органов организма. Рак поджелудочной железы включает в себя все формы рака поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы может включать в себя протоковую аденокарциному, аденосквамозную карциному, плеоморфную гигантоклеточную карциному, муцинозную аденокарциному, карциному, содержащую остеокласт-подобные гигантские клетки, муцинозная цистаденокарцинома, ацинарную аденокарциному, неклассифицированную крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, панкреатобластому, папиллярное новообразование, муцинозную цистаденому, папиллярное кистозное новообразование и серозную цистаденому. Рак поджелудочной железы также может включать в себя новообразования поджелудочной железы, обладающие гистологической и ультраструктурной гетерогенностью (например, содержащие разные типы клеток).

[00043] "Клеточное пролиферативное расстройство предстательной железы" представляет собой клеточное пролиферативное расстройство, поражающее клетки

предстательной железы. Клеточные пролиферативные расстройства предстательной железы могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных расстройств, поражающих клетки предстательной железы. Клеточные пролиферативные расстройства предстательной железы могут включать в себя рак предстательной железы, предрак или предраковое состояние предстательной железы, доброкачественные новообразования или поражения предстательной железы, а также злокачественные новообразования или поражения предстательной железы и метастатические поражения отличных от предстательной железы тканей и органов организма. Клеточные пролиферативные расстройства предстательной железы могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию предстательной железы.

[00044] "Клеточное пролиферативное расстройство кожи" представляет собой клеточное пролиферативное расстройство, поражающее клетки кожи. Клеточные пролиферативные расстройства кожи могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных расстройств, поражающих клетки кожи. Клеточные пролиферативные расстройства кожи могут включать в себя предрак или предраковое состояние кожи, доброкачественные новообразования или поражения кожи, меланому, злокачественную меланому и другие злокачественные новообразования или повреждения кожи, а также метастатические поражения отличных от кожи тканей и органов организма. Клеточные пролиферативные расстройства кожи могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию кожи.

[00045] "Клеточное пролиферативное расстройство яичника" представляет собой клеточное пролиферативное расстройство, поражающее клетки яичника. Клеточные пролиферативные расстройства яичника могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных расстройств, поражающих клетки яичника. Клеточные пролиферативные расстройства яичников могут включать в себя предрак или предраковое состояние яичника, доброкачественные новообразования или поражения яичника, рак яичника, злокачественные новообразования или поражения яичника и метастатических поражения отличных от яичника тканей и органов организма. Клеточные пролиферативные расстройства кожи могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию клеток яичника.

[00046] "Клеточное пролиферативное расстройство молочной железы" представляет собой клеточное пролиферативное расстройство, поражающее клетки молочной железы. Клеточные пролиферативные расстройства молочной железы могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных расстройств, поражающих клетки молочной железы. Клеточные пролиферативные расстройства молочной железы могут включать в себя рак молочной железы, предрак или предраковое состояние молочной железы, доброкачественные новообразования или поражения молочной железы, а также злокачественные новообразования или поражения молочной железы и метастатические поражения отличных от молочной железы тканей и органов организма. Клеточные пролиферативные расстройства молочной железы могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию молочной железы.

[00047] Клеточное пролиферативное расстройство молочной железы может представлять собой предраковое состояние молочной железы. Композиции настоящего изобретения можно использовать для лечения предракового состояния молочной железы. Предраковое состояние молочной железы может включать в себя атипичную гиперплазию молочной железы, протоковую карциному *in situ* (DCIS), внутрипротоковую карциному, лобулярную карциному *in situ* (LCIS), лобулярную неоплазию и 0 стадию или 0 степень роста или поражения молочной железы (например, 0 стадию или 0 степень

рака молочной железы или карциномы *in situ*). Стадию предракового состояния молочной железы можно определить с помощью системы классификации TNM, принятой Американским объединенным онкологическим комитетом (AJCC), где первичной опухоли (T) присваивают стадию T0 или Tis; региональным лимфатическим узлам (N) присваивают стадию N0; и отдаленным метастазам (M) присваивают стадию M0.

[00048] Клеточное пролиферативное нарушение молочной железы может представлять собой рак молочной железы. В предпочтительном варианте композиции настоящего изобретения можно использовать для лечения рака молочной железы. Рак молочной железы включает в себя все формы рака молочной железы. Рак молочной железы может включать в себя первичные раковые заболевания эпителия молочной железы. Рак молочной железы может включать в себя рак, при котором молочная железа поражается другими опухолями, такими как лимфома, саркома или меланома. Рак молочной железы может включать в себя карциному молочной железы, протоковую карциному молочной железы, лобулярную карциному молочной железы, недифференцированную карциному молочной железы, филлоидную цистосаркому молочной железы, ангиосаркому молочной железы и первичную лимфому молочной железы. Рак молочной железы может включать в себя рак молочной железы на стадиях I, II, IIIA, IIIB, IIIC и IV. Протоковая карцинома молочной железы может включать в себя инвазивную карциному, инвазивную карциному *in situ* с преобладающим внутрипротоковым компонентом, воспалительный рак молочной железы, и протоковую карциному молочной железы, гистологический тип которой выбран из группы, включающей в себя комедон, муцинозный (коллоидный), медуллярный, медуллярный с лимфоцитарным инфильтратом, папиллярный, скиррозный и тубулярный. Лобулярная карцинома молочной железы может включать в себя инвазивную лобулярную карциному с преобладающим компонентом *in situ*, инвазивную лобулярную карциному и инфильтративную лобулярную карциному. Рак молочной железы может включать в себя болезнь Педжета, экстрамамиллярную болезнь Педжета, болезнь Педжета с внутрипротоковой карциномой и болезнь Педжета с инвазивной протоковой карциномой. Рак молочной железы может включать в груди новообразования, обладающие гистологической и ультраструктурной гетерогенностью (например, содержащие разные типы клеток). Рак молочной железы можно классифицировать как базально-подобный, люминальный A, люминальный B, ERBB2/Her2+ или как имеющий молекулярный подтип, подобный нормальной молочной железе.

[00049] Предпочтительно соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемые соли, пролекарственные формы, метаболиты, полиморфы или сольваты, можно использовать для лечения рака молочной железы. Подлежащий лечению рак молочной железы может включать в себя наследственный рак молочной железы. Подлежащий лечению рак молочной железы может включать в себя спорадический рак молочной железы. Подлежащий лечению рак молочной железы может развиться у индивидуума мужского пола. Подлежащий лечению рак молочной железы может развиться у индивидуума женского пола. Подлежащий лечению рак молочной железы может развиться у индивидуума женского пола в период пременопаузы или постменопаузы. Подлежащий лечению рак молочной железы может развиться у индивидуума возрастом 30 лет или старше, или у индивидуума моложе 30 лет. Подлежащий лечению рак молочной железы может развиться у индивидуума возрастом 50 лет или старше, или у индивидуума моложе 50 лет. Подлежащий лечению рак молочной железы может развиться у индивидуума возрастом 70 лет или старше, или у индивидуума моложе 70 лет.

[00050] Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать путем идентификации наследственной или спонтанной мутации в BRCA1, BRCA2 или p53. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать как характеризующийся амплификацией гена HER2/neu, гиперэкспрессией HER2/neu, или низким, средним или высоким уровнем экспрессии HER2/neu. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать с использованием маркера, выбранного из группы, включающей в себя рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR), рецептор фактора роста эпидермиса человека 2, Ki-67, CA15-3, CA27-29 и c-Met. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать как имеющий неизвестный уровень ER, высокий уровень ER или низкий уровень ER. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать как ER-отрицательный или ER-положительный. ER-типирование рака молочной железы можно проводить с помощью любого воспроизводимого метода. ER-типирование рака молочной железы можно проводить с помощью метода, описанного в Onkologie 27: 175-179 (2004). Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать как имеющий неизвестный уровень PR, высокий уровень PR или низкий уровень PR. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать как PR-отрицательный или PR-положительный. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать как рецептор-положительный или рецептор-отрицательный. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать как связанный с повышенными уровнями в крови CA15-3 или CA27-29, или того и другого.

[00051] Подлежащий лечению рак молочной железы может включать в себя локализованную опухоль молочной железы. Подлежащий лечению рак молочной железы может включать в себя опухоль молочной железы, которая связана с отрицательной биопсией сигнального лимфатического узла (SLN). Подлежащий лечению рак молочной железы может включать в себя опухоль молочной железы, которая связана с положительной биопсией сигнального лимфатического узла (SLN). Подлежащий лечению рак молочной железы может включать в себя опухоль молочной железы, которая связана с одним или несколькими положительными результатами по подмышечным лимфатическим узлам, где подмышечные лимфатические узлы анализируют с помощью любого подходящего метода. Подлежащий лечению рак молочной железы может включать в себя опухоль молочной железы, которую классифицируют как имеющую отрицательный статус по узлам (например, характеризующуюся отсутствием поражения лимфоузлов) или положительный статус по узлам (например, характеризующуюся поражением лимфоузлов). Подлежащий лечению рак молочной железы может включать в себя опухоль молочной железы, метастазирующую в другие участки организма. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать как метастазирующий в участок, выбранный из группы, включающей в себя кости, легкие, печень или головной мозг. Подлежащий лечению рак молочной железы можно классифицировать на основе характеристической особенности, выбранной из группы, включающей в себя метастатический, локализованный, местно-распространенный, локализованный-местнораспространенный, местнораспространенный, удаленный, мультицентрический, билатеральный, ипсилатеральный, контралатеральный, впервые диагностированный, рецидивирующий и неоперабельный.

[00052] Соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соли, пролекарственные формы, метаболиты, полиморфы или сольваты, можно использовать для лечения или профилактики клеточного пролиферативного

расстройства молочной железы, или для лечения или профилактики рака молочной железы, у индивидуума, имеющего повышенный риск развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом. Индивидуум с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом, представляет собой индивидуума женского пола с семейной историей или личной историей рака молочной железы. Индивидуум с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом представляет собой индивидуума женского пола, несущего зародышевую или спонтанную мутацию в BRCA1 или BRCA2, или в том и другом. Индивидуум с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом, представляет собой индивидуума женского пола с семейной историей рака молочной железы, несущего зародышевую или спонтанную мутацию в BRCA1 или BRCA2, или в том и другом. Индивидуум с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом представляет собой индивидуума женского пола старше 30 лет, старше 40 лет, старше 50 лет, старше 60 лет, старше 70 лет, старше 80 лет или старше 90 лет. Индивидуум с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом представляет собой индивидуума, страдающего от атипичной гиперплазии молочной железы, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), внутрипротоковой карциномы, лобулярной карциномы *in situ* (LCIS), лобулярной неоплазии или 0 стадии роста или поражения молочной железы (например, имеющего 0 стадию или 0 степень рака молочной железы или карциномы *in situ*).

[00053] Подлежащий лечению рак молочной железы можно гистологически классифицировать по системе Скарффа-Блума-Ричардсона, в соответствии с которой опухоли молочной железы присваивают оценку числа митозов 1, 2 или 3; оценку ядерного плейоморфизма 1, 2 или 3; оценку образования трубочек 1, 2 или 3; и общую оценку Скарффа-Блума-Ричардсона от 3 до 9. Подлежащему лечению раку молочной железы можно присвоить степень злокачественности опухоли в соответствии с рекомендациями Международной группы по согласованию лечения рака молочной железы, выбранную из группы, включающей в себя 1 степень, 1-2 степень, 2 степень, 2-3 степень или 3 степень.

[00054] Степень подлежащего лечению рака можно определить с помощью системы классификации TNM Американского объединенного онкологического комитета (AJCC), в соответствии с которой опухоли (T) присваивают степень TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c или T4d; региональным лимфатическим узлам (N) присваивают степень NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b или N3c; а удаленным метастазам (M) присваивают степень MX, M0 или M1. Степень подлежащего лечению рака можно определить с помощью системы классификации Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) как степень I, степень IIA, степень IIB, степень IIIA, степень IIIB, степень IIIC или степень IV. В соответствии с классификацией AJCC подлежащий лечению рак может иметь степень GX (например, степень невозможно установить), степень 1, степень 2, степень 3 или степень 4. В соответствии с классификацией патологии (pN) AJCC подлежащему лечению раку можно присвоить степень pNX, pN0, PN0(I-), PN0(I+), PN0(mol-), PN0(mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b или pN3c.

[00055] Подлежащий лечению рак может представлять собой опухоль, которая идентифицирована как имеющая диаметр 2 сантиметра или менее. Подлежащий лечению рак может представлять собой опухоль, которая идентифицирована как имеющая диаметр примерно от 2 до 5 сантиметров. Подлежащий лечению рак может представлять

собой опухоль, которая идентифицирована как имеющая диаметр примерно 3 сантиметра или более. Подлежащий лечению рак может представлять собой опухоль, которая идентифицирована как имеющая диаметр более 5 сантиметров. Подлежащий лечению рак можно классифицировать по результатам микроскопического анализа внешнего вида, как хорошо дифференцированный, умеренно дифференцированный, слабо дифференцированный или недифференцированный. Подлежащий лечению рак можно классифицировать по результатам микроскопического анализа внешнего вида в зависимости от числа митозов (например, числа клеточных делений) или ядерного плейоморфизма (например, изменений в клетках). Подлежащий лечению рак можно классифицировать по результатам микроскопического анализа внешнего вида как связанный с участками некроза (например, с участками умирающих или дегенерирующих клеток). Подлежащий лечению рак можно классифицировать как имеющий аномальный кариотип, аномальное число хромосом, или одну или несколько хромосом с аномальным внешним видом. Подлежащий лечению рак можно классифицировать как анеуплоидный, триплоидный, тетраплоидный, или как рак с измененной плоидностью. Подлежащий лечению рак можно классифицировать как рак, связанный с хромосомной транслокацией, удалением или дублированием целой хромосомы или участка делеции, дупликацией или амплификацией части хромосомы.

[00056] Подлежащий лечению рак можно проанализировать с помощью ДНК-цитометрии, проточной цитометрии или отображающей цитометрии. Подлежащий лечению рак можно классифицировать как рак, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% клеток которого находятся на стадии синтеза клеточного цикла (например, в S-фазе клеточного цикла). Подлежащий лечению рак можно классифицировать как рак с низким содержанием фракции клеток, находящихся в S-фазе, или с высоким содержанием фракции клеток, находящихся в S-фазе.

[00057] В данном описании термин "нормальная клетка" относится к клетке, которая не может быть классифицирована как часть "клеточного пролиферативного расстройства". Нормальная клетка не подвержена нерегулируемому или аномальному, или тому и другому росту, который может привести к развитию нежелательного состояния или заболевания. Предпочтительно нормальная клетка обладает нормально функционирующими механизмами регуляции контрольных точек клеточного цикла.

[00058] В данном описании термин "контактирование с клеткой" относится к состоянию, в котором соединение или другая композиция находятся в непосредственном контакте с клеткой, или достаточно близко к клетке, чтобы вызвать желательный биологический эффект в клетке.

[00059] В данном описании термин "соединение-кандидат" относится к соединению настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемым солям, пролекарственным формам, метаболитам, полиморфам или сольватам, которые уже были протестированы или будут подвергаться тестированию в одном или нескольких биологических анализах *in vitro* или *in vivo* с целью определения, способно ли это соединение вызвать желательный биологический или медицинский ответ в клетке, ткани, системе, организме животного или человека, находящегося под наблюдением исследователя или клинициста. Соединение-кандидат представляет собой соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарственную форму, метаболит, полиморф или сольват. Биологическим или медицинским ответом может быть лечение рака. Биологическим или медицинским ответом может быть лечение или профилактика клеточного пролиферативного расстройства. Биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать в себя, без ограничения, анализы ферментативной

активности, анализы сдвига электрофоретической подвижности, анализы репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro,* а также описанные здесь анализы.

[00060] В данном описании термин "монотерапия" относится к введению одного активного или терапевтического соединения индивидууму, нуждающемуся в этом. Предпочтительно монотерапия включает в себя введение терапевтически эффективного количества активного вещества. Например, монотерапия рака включает в себя введение одного из соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, аналога или производного, индивидууму, нуждающемуся в лечении рака. Помимо монотерапии можно использовать сочетанную терапию, которая включает в себя введение сочетания нескольких активных соединений, где каждый компонент сочетания предпочтительно присутствует в терапевтически эффективном количестве. В одном аспекте монотерапия с использованием соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата, более эффективно индуцирует желательный биологический эффект, чем сочетанная терапия.

[00061] В данном описании термин "лечение" или "лечить" относится к наблюдению и уходу за пациентом с целью преодоления заболевания, состояния или расстройства и включает в себя введение соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства, или для устранения заболевания, состояния или расстройства.

[00062] Соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, также можно использовать для предотвращения заболевания, состояния или расстройства. В данном описании термин "предотвращение" или "предотвратить" относится к уменьшению или устранению появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства.

[00063] В данном описании термин "облегчать" используется для описания процесса, посредством которого происходит уменьшение тяжести признака или симптома расстройства. Важно отметить, что облегчение признака или симптома может происходить без его устранения. В предпочтительном варианте осуществления введение фармацевтических композиций настоящего изобретения приводит к устранению признака или симптома, однако, устранение не является обязательным. Предполагается, что эффективные дозы уменьшают тяжесть признака или симптома. Например, признак или симптом расстройства, такого как рак, которое может возникать в нескольких участках, облегчается, если тяжесть рака снижается, по меньшей мере, в одном из нескольких участков.

[00064] В данном описании термин "тяжесть" используют для описания способности рака трансформироваться из предракового или доброкачественного состояния в злокачественное состояние. Альтернативно, или в дополнение к вышесказанному, термин "тяжесть" используют для описания стадии рака, определенной, например, с помощью системы TNM (принятой Международным союзом по борьбе с раком (UICC) и Американским объединенным онкологическим комитетом (AJCC)) или с помощью других известных в данной области методов. Стадию рака определяют в соответствии со степенью или тяжестью рака на основании таких факторов, как местоположение первичной опухоли, размер опухоли, число опухолей и поражение лимфатических узлов (распространение рака в лимфатические узлы). Альтернативно, или в дополнение к вышесказанному, термин "тяжесть" используют для описания степени рака,

определенной с помощью известных в данной области методов (см. Национальный институт рака, www.cancer.gov). Степень опухоли представляет собой систему, используемую для классификации раковых клеток по их аномальному виду под микроскопом и по скорости, с которой опухоль может расти и распространяться. При определении степени опухоли учитывают многие факторы, в том числе структуру и характер роста клеток. Конкретные факторы, используемые для определения степени опухоли, варьируют в зависимости от типа рака. Кроме того, термин "тяжесть" описывает гистологическое состояние, называемое также дифференцировка, которое указывает, насколько опухолевые клетки напоминают нормальные клетки ткани того же типа (см. Национальный институт рака, www.cancer.gov). Термин "тяжесть" также описывает состояние ядра, которое включает в себя размер и форму ядра опухолевых клетках и процент делящихся опухолевых клеток (см. Национальный институт рака, www.cancer.gov).

[00065] В другом аспекте настоящего изобретения "тяжесть" определяется уровнем секреции опухолью факторов роста, деградации внеклеточного матрикса, васкуляризации, утраты адгезии к соседним тканям или метастазирования. Кроме того, тяжесть определяется количеством участков, в которые метастазирует первичная опухоль. И, наконец, тяжесть определяется трудностью лечения опухолей разного типа и местоположения. Например, наиболее тяжелыми считаются неоперабельные опухоли, раковые опухоли, которые имеют более широкий доступ к разным системам организма (гематологические и иммунологические опухоли), а также опухоли, наиболее устойчивые к традиционным методам лечения. В указанных случаях увеличение продолжительности жизни индивидуума и/или уменьшение боли, уменьшение доли раковых клеток или ограничение клеток одной системой, а также улучшение стадии рака/степени опухоли/гистологической степени/ядерной степени считаются облегчением признака или симптома рака.

[00066] В данном описании термин "симптом" определяют как указание на наличие заболевания, болезни, травмы, или на то, что в организме что-то не так. Симптомы ощущаются или отмечаются индивидуумом, испытывающим симптом, но могут не замечаться другими индивидуумами. Другие индивидуумы в данном случае не являются работниками здравоохранения.

[00067] Используемый здесь термин "признак" также относится к указанию на то, что в организме что-то не так. Однако признаки определяются как события, которые может заметить врач, медсестра или другой медицинский работник.

[00068] Рак представляет собой группу заболеваний, которые могут вызывать практически любой признак или симптом. Признаки и симптомы могут зависеть от местонахождения рака, размера раковой опухоли, а также от степени поражения близлежащих органов или структур. В случае распространения (метастазирования) рака симптомы могут появляться в разных частях организма.

[00069] По мере роста раковая опухоль начинает давить на близлежащие органы, кровеносные сосуды и нервы. Такое давление обуславливает некоторые из признаков и симптомов рака. Если раковая опухоль находится в важной зоне, такой как некоторые участки головного мозга, даже самая маленькая опухоль может вызывать ранние симптомы.

[00070] Но иногда раковые опухоли возникают в таких участках, в которых они не вызывают никаких симптомов до тех пор, пока не вырастут довольно большими. Например, раковые опухоли поджелудочной железы обычно не вырастают достаточно большими, чтобы ощущаться с внешней стороны тела. Некоторые раковые опухоли

поджелудочной железы не вызывают симптомы, пока они не начинают расти вокруг близлежащих нервов (это приводит к боли в спине). Другие раковые опухоли растут вокруг желчных протоков, блокируя поток желчи и вызывая пожелтение кожи, известное как желтуха. К тому времени, как раковая опухоль поджелудочной железы начинает вызывать указанные признаки или симптомы, она обычно достигает запущенной стадии.

[00071] Рак также может вызывать такие симптомы, как лихорадка, усталость или потеря массы. Данные симптомы могут быть обусловлены тем, что раковые клетки используют большую часть энергетических ресурсов организма, или высвобождают вещества, которые оказывают влияние на метаболизм в организме. Или рак может заставлять иммунную систему действовать через пути, которые продуцируют указанные симптомы.

[00072] Иногда раковые клетки выделяют в кровоток вещества, вызывающие симптомы, которые обычно не относят к симптомам рака. Например, некоторые виды рака поджелудочной железы могут выделять вещества, которые вызывают образование тромбов в венах ног. Некоторые виды рака легких продуцируют гормоноподобные вещества, которые влияют на уровень кальция в крови, поражая нервы и мышцы и вызывая слабость и головокружение.

[00073] Рак имеет несколько общих признаков или симптомов, которые возникают в случае присутствия ряда подтипов раковых клеток. Большинство людей, страдающих от рака, теряют вес в определенный период развития заболевания. Необъяснимое (непреднамеренное) уменьшение массы на 10 фунтов или более может быть первым признаком рака, такого как рак поджелудочной железы, желудка, пищевода или легкого.

[00074] Лихорадка очень распространена при раке, однако она чаще наблюдается на поздних стадиях заболевания. Почти у всех пациентов, страдающих от рака, встречается лихорадка в определенный период, особенно, если рак, или его лечение, влияет на иммунную систему, затрудняя борьбу организма с инфекцией. Реже лихорадка может быть ранним признаком рака, такого как лейкоз или лимфома.

[00075] Усталость может быть важным симптомом, наблюдающимся по мере развития рака. Однако она может возникать и на ранних стадиях, например, в случае таких раковых заболеваний, как лейкоз, или если рак сопровождается постоянной потерей крови, как при некоторых видах рака толстой кишки или желудка.

[00076] Боль может быть ранним симптомом некоторых видов рака, таких как рак кости или рак яичка. Но чаще всего боль является симптомом поздних стадий заболевания.

[00077] Наряду с раком кожи (смотрите следующий раздел), некоторые раковые заболевания внутренних органов могут иметь кожные признаки, которые можно увидеть. Указанные признаки включают в себя потемнение (гиперпигментация), пожелтение (желтуха), или покраснение (эритема) кожи; зуд; или чрезмерный рост волос.

[00078] Альтернативно, или в дополнение к вышесказанному, подтипы рака сопровождаются специфическими признаками или симптомами. Изменения частоты и характера стула или функционирования мочевого пузыря может указывать на наличие рака. Продолжительный запор, диарея, или изменение размера стула могут быть признаками рака толстой кишки. Боль при мочеиспускании, кровь в моче или изменение функции мочевого пузыря (например, более частое или менее частое мочеиспускание) могут быть связаны с раком мочевого пузыря или простаты.

[00079] Изменение состояния кожи или появление нового состояния кожи может свидетельствовать о наличии рака. Рак кожи может кровоточить и выглядеть как

незаживающие язвы. Длительное воспаление в полости рта может быть следствием рака ротовой полости, особенно у пациентов, которые курят, жуют табак, или часто пьют алкоголь. Язвы на половом члене или во влагалище могут быть признаками инфекции или ранней стадии рака.

[00080] Необычные кровотечения или выделения могут указывать на рак. Необычное кровотечение может наблюдаться как на ранней, так и на поздней стадии рака. Кровь в слюне (мокроте) может быть признаком рака легких. Кровь в стуле (или темный или черный стул) может быть признаком рака толстой или прямой кишки. Рак шейки матки или эндометрия (внутреннего слоя матки) может сопровождаться вагинальным кровотечением. Кровь в моче может быть признаком рака мочевого пузыря или почки. Кровянистые выделения из соска могут быть признаком рака молочной железы.

[00081] Уплотнение или припухлость в груди или в других частях тела может указывать на наличие рака. Многие виды рака могут ощущаться через кожу, главным образом, в груди, яичках, лимфатических узлах (железах) и мягких тканях организма. Припухлость или уплотнение может быть ранним или поздним признаком рака. Любые припухлости или уплотнения могут свидетельствовать о наличии рака, особенно если образование является новым или увеличивается в размере.

[00082] Расстройство желудка или проблемы с глотанием могут свидетельствовать о наличии рака. Хотя указанные симптомы обычно имеют другие причины, расстройство желудка или проблемы с глотанием могут являться признаками рака пищевода, желудка или глотки (горла).

[00083] Недавно возникшие изменения в бородавках или родинках могут свидетельствовать о наличии рака. Изменения цвета, размера, формы или утрата четких границ любых бородавок, родинок или веснушек указывает на возможное развитие рака. Например, повреждение кожи может представлять собой меланому.

[00084] Постоянный кашель или охриплость может быть признаком рака. Кашель, который не уходит, может быть признаком рака легких. Охриплость может быть признаком рака гортани (голосового аппарата) или щитовидной железы.

[00085] Выше перечислены наиболее распространенные признаки и симптомы рака, однако существует и много других, менее распространенных и не указанных здесь признаков и симптомов. Тем не менее, все известные в данной области признаки и симптомы рака рассматриваются и охватываются настоящим изобретением.

[00086] Лечение рака может привести к уменьшению размера опухоли. Уменьшение размера опухоли может также упоминаться как "регрессия опухоли". Предпочтительно после лечения размер опухоли уменьшается на 5% или более по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно, размер опухоли уменьшается на 10% или более; более предпочтительно он уменьшается на 20% или более; более предпочтительно он уменьшается на 30% или более; более предпочтительно он уменьшается на 40% или более; еще более предпочтительно он уменьшается на 50% или более; и наиболее предпочтительно размер опухоли уменьшается более чем на 75%. Размер опухоли можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов измерения. Размер опухоли можно измерить как диаметр опухоли.

[00087] Лечение рака может привести к уменьшению объема опухоли. Предпочтительно после лечения объем опухоли уменьшается на 5% или более по сравнению с ее объемом до лечения; более предпочтительно, объем опухоли уменьшается на 10% или более; более предпочтительно он уменьшается на 20% или более; более предпочтительно он уменьшается на 30% или более; более предпочтительно он уменьшается на 40% или более; еще более предпочтительно, он уменьшается на 50%

или более; и наиболее предпочтительно объем опухоли уменьшается более чем на 75%. Объем опухоли можно измерить с помощью любого воспроизводимого метода измерения.

[00088] Лечение рака приводит к уменьшению числа опухолей. Предпочтительно после лечения число опухолей уменьшается на 5% или более по сравнению с числом опухолей, присутствующих до лечения; более предпочтительно, число опухолей уменьшается на 10% или более; более предпочтительно оно уменьшается на 20% или более; более предпочтительно оно уменьшается на 30% или более; более предпочтительно оно уменьшается на 40% или более; еще более предпочтительно, оно уменьшается на 50% или более; и наиболее предпочтительно оно уменьшается более чем на 75%. Число опухолей можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов. Число опухолей можно измерить путем подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом, или при заданном увеличении. Предпочтительно заданное увеличение составляет 2×, 3×, 4×, 5×, 10× или 50×.

[00089] Лечение рака может привести к уменьшению числа метастатических поражений в других тканях или органах, удаленных от участка первичной опухоли. Предпочтительно после лечения число метастатических поражений уменьшается на 5% или более по сравнению с числом метастатических поражений, наблюдающимся до лечения; более предпочтительно, количество метастатических поражений уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно оно уменьшается на 20% или более; более предпочтительно оно уменьшается на 30% или более; более предпочтительно оно уменьшается на 40% или более; еще более предпочтительно оно уменьшается на 50% или более; и наиболее предпочтительно оно уменьшается более чем на 75%. Число метастатических поражений можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов измерения. Число метастатических поражений можно измерить путем подсчета метастатических поражений, видимых невооруженным глазом или при заданном увеличении. Предпочтительно заданное увеличение составляет 2×, 3×, 4×, 5×, 10× или 50×.

[00090] Лечение рака может привести к увеличению средней продолжительности жизни в популяции подвергавшихся лечению индивидуумов по сравнению с популяцией, принимавшей только носитель. Предпочтительно средняя продолжительность жизни увеличивается более чем на 30 дней; более предпочтительно, более чем на 60 дней; более предпочтительно, более чем на 90 дней; и, наиболее предпочтительно, более чем на 120 дней. Увеличение средней продолжительности жизни в популяции можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов. Например, увеличение средней продолжительности жизни популяции можно измерить путем расчета средней продолжительности жизни в популяции после начала лечения активным соединением. Увеличение средней продолжительности жизни популяции также можно измерить, например, путем расчета средней продолжительности жизни в популяции после завершения первого цикла лечения активным соединением.

[00091] Лечение рака может привести к увеличению средней продолжительности жизни в популяции подвергавшихся лечению индивидуумов по сравнению с популяцией, не получавшей лечение. Предпочтительно средняя продолжительность жизни увеличивается более чем на 30 дней; более предпочтительно, более чем на 60 дней; более предпочтительно, более чем на 90 дней; и, наиболее предпочтительно, более чем на 120 дней. Увеличение средней продолжительности жизни в популяции можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов. Например, увеличение средней продолжительности жизни популяции можно измерить путем расчета средней

продолжительности жизни в популяции после начала лечения активным соединением. Увеличение средней продолжительности жизни популяции также можно измерить, например, путем расчета средней продолжительности жизни в популяции после завершения первого цикла лечения активным соединением.

[00092] Лечение рака может привести к увеличению средней продолжительности жизни в популяции подвергавшихся лечению индивидуумов по сравнению с популяцией, получающей монотерапию лекарственным средством, отличным от соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых солей, пролекарственных форм, метаболитов, аналогов или производных. Предпочтительно средняя продолжительность жизни увеличивается более чем на 30 дней; более предпочтительно, более чем на 60 дней; более предпочтительно, более чем на 90 дней; и, наиболее предпочтительно, более чем 120 дней. Увеличение средней продолжительности жизни в популяции можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов. Увеличение средней продолжительности жизни популяции можно измерить, например, путем расчета средней продолжительности жизни в популяции после начала лечения активным соединением. Увеличение средней продолжительности жизни популяции также можно измерить, например, путем расчета средняя продолжительность жизни в популяции после завершения первого цикла лечения активным соединением.

[00093] Лечение рака может привести к снижению уровня смертности в популяции подвергавшихся лечению индивидуумов по сравнению с популяцией, получавшей только носитель. Лечение рака может привести к снижению уровня смертности в популяции подвергавшихся лечению индивидуумов по сравнению с популяцией, не получавшей лечение. Лечение рака может привести к снижению уровня смертности в популяции подвергавшихся лечению индивидуумов по сравнению с популяцией, получавшей монотерапию лекарственным средством, отличным от соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых солей, пролекарственных форм, метаболитов, аналогов или производных. Предпочтительно уровень смертности снижается более чем на 2%; более предпочтительно, более чем на 5%; более предпочтительно, более чем на 10%; и, наиболее предпочтительно, более чем на 25%. Снижение уровня смертности в популяции подвергавшихся лечению индивидуумов можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов. Снижение уровня смертности популяции можно измерить, например, путем расчета среднего числа связанных с болезнью смертей в популяции в единицу времени после начала лечения с активным соединением. Снижение уровня смертности населения также можно измерить, например, путем расчета среднего числа связанных с болезнью смертей в популяции в единицу времени после завершения первого цикла лечения активным соединением.

[00094] Лечение рака может привести к уменьшению скорости роста опухоли. Предпочтительно после лечения скорость роста опухоли уменьшается, по меньшей мере, на 5% по отношению к скорости роста, наблюдающейся до лечения; более предпочтительно, скорость роста опухоли уменьшается по меньшей мере на 10%; более предпочтительно, она уменьшается по меньшей мере на 20%; более предпочтительно, она уменьшается по меньшей мере на 30%; более предпочтительно, она уменьшается по меньшей мере на 40%; более предпочтительно, она уменьшается по меньшей мере на 50%; еще более предпочтительно, она уменьшается по меньшей мере на 50%; и, наиболее предпочтительно, она уменьшается по меньшей мере на 75%. Скорость роста опухоли можно измерить с помощью любого воспроизводимого метода измерения. Скорость роста опухоли можно измерить по изменению диаметра опухоли в единицу времени.

[00095] Лечение рака может привести к уменьшению повторного роста опухоли. Предпочтительно после лечения повторный рост опухоли составляет менее 5%; более предпочтительно, повторный рост опухоли составляет менее 10%; более предпочтительно, менее 20%; более предпочтительно, менее 30%; более предпочтительно, менее 40%; более предпочтительно, менее 50%; еще более предпочтительно, менее 50%; и, наиболее предпочтительно, менее 75%. Повторный рост опухоли можно измерить с помощью любого воспроизводимого метода измерения. Повторный рост опухоли определяют, например, путем измерения увеличения диаметра опухоли после уменьшения размера опухоли, наблюдающегося ранее после лечения. Уменьшение повторного роста опухоли свидетельствует о неспособности опухолей к рецидиву после прекращения лечения.

[00096] Лечение или профилактика клеточного пролиферативного расстройства может привести к уменьшению скорости пролиферации клеток. Предпочтительно после лечения скорость клеточной пролиферации уменьшается, по меньшей мере, на 5%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 10%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 20%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 30%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 40%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 50%; еще более предпочтительно, по меньшей мере, на 50%; и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, на 75%. Скорость пролиферации клеток можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов измерения. Скорость пролиферации клеток определяют, например, путем измерения числа делящихся клеток в образце ткани в единицу времени.

[00097] Лечение или профилактика клеточного пролиферативного расстройства может привести к уменьшению доли пролиферирующих клеток. Предпочтительно после лечения доля пролиферирующих клеток уменьшается, по меньшей мере, на 5%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 10%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 20%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 30%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 40%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 50%; еще более предпочтительно, по меньшей мере, на 50%; и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, на 75%. Долю пролиферирующих клеток можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов измерения. Предпочтительно долю пролиферирующих клеток измеряют, например, путем количественного определения числа делящихся клеток по отношению к числу неделящихся клеток в образце ткани. Доля пролиферирующих клеток может быть эквивалентна индексу частоты митозов.

[00098] Лечение или профилактика клеточного пролиферативного расстройства может привести к уменьшению размера площади или зоны клеточной пролиферации. Предпочтительно после обработки размер площади или зоны клеточной пролиферации уменьшается, по меньшей мере, на 5% по сравнению с размером, наблюдающимся до начала лечения; более предпочтительно он уменьшается, по меньшей мере, на 10%; более предпочтительно он уменьшается, по меньшей мере, на 20%; более предпочтительно он уменьшается, по меньшей мере, на 30%; более предпочтительно он уменьшается, по меньшей мере, на 40%; более предпочтительно он уменьшается, по меньшей мере, на 50%; еще более предпочтительно он уменьшается, по меньшей мере, на 50%; и наиболее предпочтительно он уменьшается, по меньшей мере, на 75%. Размер площади или зоны клеточной пролиферации можно измерить с помощью любого воспроизводимого метода измерения. Размер площади или зоны клеточной пролиферации можно измерить как диаметр или ширину площади или зоны клеточной пролиферации.

[00099] Лечение или профилактика клеточного пролиферативного расстройства

может привести к уменьшению числа или доли клеток, имеющих аномальный внешний вид или аномальную морфологию. Предпочтительно после лечения число клеток, имеющих аномальную морфологию, уменьшается, по меньшей мере, на 5% по сравнению с числом, наблюдающимся до начала лечения; более предпочтительно уменьшается по меньшей мере на 10%; более предпочтительно оно уменьшается, по меньшей мере, на 20%; более предпочтительно оно уменьшается, по меньшей мере, на 30%; более предпочтительно оно уменьшается, по меньшей мере, на 40%; более предпочтительно оно уменьшается, по меньшей мере, на 50%; еще более предпочтительно оно уменьшается, по меньшей мере, на 50%; и наиболее предпочтительно оно уменьшается, по меньшей мере, на 75%. Аномальный клеточный внешний вид или аномальную морфологию можно измерить с помощью любого воспроизводимого метода измерения. Аномальную клеточную морфологию можно измерить с помощью микроскопа, например, с помощью инвертированного микроскопа для тканевых культур. Аномальная клеточная морфология может принять форму ядерного плейоморфизма.

[000100] В данном описании термин "избирательно" относится к тенденции события встречаться в одной популяции с более высокой частотой, чем в другой популяции. Сравниваемые популяции могут представлять собой клеточные популяции. Предпочтительно соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, селективно действуют на раковые или предраковые клетки, но не на нормальные клетки. Предпочтительно соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, действуют селективно, модулируя одну молекулярную мишень (например, целевую киназу), но не оказывая существенного влияния на другую молекулярную мишень (например, нецелевую киназу). Изобретение также предлагает способ селективного ингибирования активности фермента, такого как киназа. Предпочтительно событие селективно происходит в популяции А по сравнению с популяцией В, если в популяции А оно происходит более чем в два раза чаще, чем в популяции В. Событие происходит селективно, если в популяции А оно встречается более чем в пять раз чаще. Событие происходит селективно, если в популяции А оно встречается более чем в десять раз чаще; более предпочтительно, более чем в пятьдесят раз; еще более предпочтительно, более чем в 100 раз; и, наиболее предпочтительно, более чем в 1000 раз чаще в популяции А, чем в популяции В. Например, гибель раковых клеток можно назвать селективной, если раковые клетки умирают более чем в два раза чаще, чем нормальные клетки.

[000101] Соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, могут модулировать активность молекулярной мишени (например, целевой киназы). Модулирование включает в себя стимуляцию или ингибирование активности молекулярной мишени. Предпочтительно соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, модулируют активность молекулярной мишени, если они увеличивают или уменьшают активность молекулярной мишени, по меньшей мере, в 2 раза по сравнению с активностью молекулярной мишени в тех же условиях, но в отсутствии указанного соединения. Более предпочтительно, соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, модулируют активность молекулярной мишени, если они увеличивают или уменьшают активность молекулярной мишени, по меньшей мере, в 5 раз, по меньшей мере, в 10 раз, по меньшей мере, в 20 раз, по меньшей мере, в 50 раз, по меньшей мере,

в 100 раз по сравнению с активностью молекулярной мишени в тех же условиях, но в отсутствии указанного соединения. Активность молекулярной мишени можно измерить с помощью любого воспроизводимого метода. Активность молекулярной мишени можно измерить *in vitro* или *in vivo*. Например, активность молекулярной мишени можно измерить *in vitro* с помощью ферментного анализа активности или анализа связывания ДНК, или активность молекулярной мишени можно измерить *in vivo* путем анализа экспрессии репортерного гена.

[000102] Соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, по существу не модулируют активность молекулярной мишени, если добавление соединения не приводит к увеличению или уменьшению активности молекулярной мишени более чем на 10% по сравнению с активностью молекулярной мишени в тех же условиях, но в отсутствии указанного соединения.

[000103] В данном описании термин "изофермент-селективный" означает преимущественное ингибирование или стимулирование первой изоформы фермента по сравнению со второй изоформой фермента (например, предпочтительное ингибирование или предпочтительную стимуляцию изофермента альфа-киназы по сравнению с изоферментом бета-киназой). Предпочтительно соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, в дозе, необходимой для достижения биологического эффекта, оказывают дифференциальное действие, различающееся, как минимум, в четыре раза, предпочтительно в десять раз, более предпочтительно в пятьдесят раз. Предпочтительно, соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, полиморф или сольват, оказывают дифференциальное действие на всем диапазоне ингибирования, но дифференциал иллюстрируются при IC_{50}, т.е. для 50% ингибирования представляющей интерес молекулярной мишени.

[000104] Введение соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата, в клетку или индивидууму, нуждающемуся в этом, может привести к модуляции (т.е. стимуляции или ингибированию) активности представляющей интерес киназы.

[000105] Настоящее изобретение предлагает способы определения биологической активности соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата. В одном способе можно использовать анализ ферментативной активности. В конкретном анализе ферментативной активности определяют ферментативную активность киназы. Используемый в данном описании термин "киназа" относится к большому классу ферментов, которые катализируют перенос γ-фосфата АТФ на гидроксильную группу боковой цепи Ser/Thr или Tyr белков и пептидов и непосредственно участвуют в контроле разных важных клеточных функций, среди которых наиболее значительными, возможно, являются следующие: передача сигнала, дифференцировка и пролиферация. По оценкам, в человеческом организме существует примерно 2000 разных протеинкиназ, и, хотя каждая из них фосфорилирует специфический белковый/пептидный субстрат, все они связывают один и тот же второй субстрат АТФ в высококонсервативном кармане. Примерно 50% известных онкогенных продуктов составляют тирозин-специфичные протеинкиназы (PTK), причем показано, что их киназная активность приводит к трансформации клеток. Предпочтительно анализируемая киназа представляет собой тирозинкиназу.

[000106] Изменение ферментативной активности, вызванное соединением настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемыми солью, пролекарственной формой, метаболитом, полиморфом или сольватом, можно измерить с помощью описанных здесь анализов. Изменение ферментативной активности можно охарактеризовать по изменению степени фосфорилирования некоторых субстратов. В данном описании термин "фосфорилирование" относится к добавлению фосфатных групп к субстрату, включающему в себя белки и органические молекулы; фосфорилирование играет важную роль в регулировании биологической активности белков. Предпочтительно анализируемое и измеряемое фосфорилирование включает в себя добавление фосфатных групп к остаткам тирозина. Субстрат может представлять собой пептид или белок.

[000107] В некоторых анализах используют иммунологические реагенты, например, антитела и антигены. В некоторых анализах для измерения ферментативной активности можно использовать флуоресценцию. В данном описании термин "флуоресценция" относится к процессу испускания молекулой фотона в результате поглощения той же молекулой входящего фотона более высокой энергии. Конкретные способы определения биологической активности раскрываемых соединений описаны в примерах.

[000108] Введение соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата, в клетку или индивидууму, нуждающемуся в этом, приводит к модуляции (например, стимуляции или ингибированию) активности внутриклеточной мишени (например, субстрата). С помощью соединений настоящего изобретения можно модулировать несколько внутриклеточных мишеней, включающих в себя, без ограничения, адаптерные белки, такие как Gab-1, Grb-2, Shc, FRS2α, SHP2 и c-Cbl, и переносчики сигналов, такие как Ras, Src, PI3K, PLC-γ, STAT, ERK1 и 2 и FAK.

[000109] Термин "активация" относится к помещению представляющей интерес композиции (например, белка или нуклеиновой кислоты) в состояние, подходящее для выполнения желательной биологической функции. Представляющая интерес и способная активироваться композиция также имеет неактивное состояние. Активированная представляющая интерес композиция может выполнять ингибирующую или стимулирующую биологическую функцию, или ту и другую.

[000110] Повышение относится к увеличению желательной биологической активности представляющей интерес композиции (например, белка или нуклеиновой кислоты). Повышение может происходить за счет увеличения концентрации представляющей интерес композиции.

[000111] В данном описании термин "путь контрольной точки клеточного цикла" относится к биохимическому пути, который участвует в модуляции контрольной точки клеточного цикла. Пути контрольных точек клеточного цикла могут оказывать стимулирующее или ингибирующее действие, или то и другое, на одну или несколько функций, включающих в себя контрольные точки клеточного цикла. Путь контрольной точки клеточного цикла состоит, по меньшей мере, из двух представляющих интерес композиций, предпочтительно белков, которые оба участвуют в модуляции контрольной точки клеточного цикла. Путь контрольной точки клеточного цикла можно активировать посредством активации одного или нескольких членов пути контрольной точки клеточного цикла. Предпочтительно путь контрольной точки клеточного цикла представляет собой биохимический сигнальный путь.

[000112] В данном описании термин "регулятор контрольной точки клеточного цикла" относится к представляющей интерес композиции, которая может функционировать, по меньшей мере, частично, путем модуляции контрольной точки

клеточного цикла. Регулятор контрольной точки клеточного цикла может оказывать стимулирующее или ингибирующее действие, или то и другое, на одну или несколько функций, выполняемых контрольной точкой клеточного цикла. Регулятор контрольной точки клеточного цикла может представлять собой белок или отличное от белка вещество.

[000113] Лечение рака или клеточного пролиферативного расстройства может приводить к гибели клеток, предпочтительно, к гибели клеток, в результате которой число клеток в популяции уменьшается, по меньшей мере, на 10%. Более предпочтительно, в результате гибели клеток их число уменьшается, по меньшей мере, на 20%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 30%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 40%; более предпочтительно, по меньшей мере, на 50%; наиболее предпочтительно, по меньшей мере, на 75%. Число клеток в популяции можно измерить с помощью любых воспроизводимых методов. Число клеток в популяции можно измерить с помощью такого анализа, как сортировка клеток с активацией флуоресценции (FACS), иммунофлюоресцентная микроскопия и световая микроскопия. Способы измерения гибели клеток описаны в Li *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(5): 2674-8, 2003. В одном аспекте гибель клеток происходит в результате апоптоза.

[000114] Предпочтительно, эффективное количество соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата, не оказывает значительного цитотоксического действия на нормальные клетки. Терапевтически эффективное количество соединения не оказывает значительного цитотоксического действия на нормальные клетки, если введение соединения в терапевтически эффективном количестве индуцирует гибель не более 10% нормальных клеток. Терапевтически эффективное количество соединения не оказывает существенного влияния на жизнеспособность нормальных клеток, если введение соединения в терапевтически эффективном количестве не приводит к гибели более 10% нормальных клеток. В одном аспекте гибель клеток происходит посредством апоптоза.

[000115] Приведение клетки в контакт с соединением настоящего изобретения, или с его фармацевтически приемлемыми солью, пролекарственной формой, метаболитом, полиморфом или сольватом, может селективно индуцировать или активировать гибель раковых клеток. Введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата, может селективно индуцировать или активировать гибель раковых клеток. Приведение клетки в контакт с соединением настоящего изобретения, или с его фармацевтически приемлемыми солью, пролекарственной формой, метаболитом, полиморфом или сольватом, может селективно индуцировать гибель одной или нескольких клеток, пораженных клеточным пролиферативным расстройством. Предпочтительно введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата, селективно индуцирует гибель одной или нескольких клеток, пораженных клеточным пролиферативным расстройством.

[000116] Настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики рака путем введения соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита, полиморфа или сольвата, индивидууму, нуждающемуся в этом, где введение соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарственной формы, метаболита,

полиморфа или сольвата, обуславливает одно или несколько из следующих событий: накопление клеток в фазе G1 и/или S клеточного цикла, гибель раковых клеток в результате цитотоксичности при отсутствии гибели значительного числа нормальных клеток, противоопухолевая активность у животных с терапевтическим индексом, равным, по меньшей мере, 2, и активация контрольной точки клеточного цикла. Используемый здесь термин "терапевтический индекс" относится к максимально переносимой дозе, деленной на эффективную дозу.

[000117] Специалист в данной области может найти подробное описание известных методов, обсуждаемых в данном документе, или эквивалентных методов, в общих справочных документах. Указанные документы включают в себя Ausubel *et al., Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3^{rd} edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^{th} edition (1990). Само собой разумеется, указанные документы также могут упоминаться при получении или использовании одного из аспектов настоящего изобретения.

[000118] Используемый здесь термин "сочетанная терапия" или "совместная терапия" включает в себя введение, по меньшей мере, двух соединений настоящего изобретения, или их фармацевтически приемлемых солей, пролекарственных форм, метаболитов, полиморфов или сольватов, в рамках конкретного режима лечения, предназначенного для достижения благоприятного эффекта в результате совместного действия указанных, по меньшей мере, двух соединений настоящего изобретения. Благоприятный эффект сочетания включает в себя, без ограничения, фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие сочетания указанных, по меньшей мере, двух соединений настоящего изобретения. Введение указанного сочетания, по меньшей мере, двух соединений настоящего изобретения обычно проводят в течение определенного периода времени (как правило, в течение нескольких минут, часов, дней или недель, в зависимости от выбранного сочетания). Термин "сочетанная терапия" может охватывать, хотя обычно не охватывает, введение двух или более из указанных соединений настоящего изобретения в качестве части отдельных режимов монотерапии, которые случайным образом и произвольно составляют сочетания настоящего изобретения.

[000119] Термин "сочетанная терапия" предназначается для описания последовательного введения указанных терапевтических средств, где все терапевтические средства вводят в разное время, а также для описания по существу одновременного введения указанных терапевтических средств, или, по меньшей мере, двух терапевтических средств. Используемый здесь термин "по существу одновременно" означает, что два терапевтических средства вводят с интервалом, составляющим, по меньшей мере, 1 час. По существу одновременное введение можно осуществлять, например, путем введения индивидууму одной композиции, содержащей фиксированное отношение всех терапевтических средств, или путем введения каждого из терапевтических средств в отдельной капсуле. Используемый здесь термин "последовательное введение" относится к введению одного из, по меньшей мере, двух терапевтических средств, более чем через один час после введения другого из, по меньшей мере, двух терапевтических средств. Предпочтительно при последовательном введении одно из, по меньшей мере, двух терапевтических средств, вводят, по меньшей

мере, через 12 часов, по меньшей мере, через 24 часа, по меньшей мере, через 48 часов, по меньшей мере, через 96 часов или, по меньшей мере, через одну неделю после введения другого терапевтического средства. Последовательное или по существу одновременное введение всех терапевтических средств можно осуществлять любым подходящим способом, включающим в себя, без ограничения, пероральное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение и непосредственную абсорбцию через ткани слизистой оболочки. Терапевтические средства можно вводить одним способом, или разными способами. Например, первое терапевтическое средство выбранного сочетания можно вводить путем внутривенной инъекции, а другие терапевтические средства сочетания можно вводить перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства можно вводить перорально, или все терапевтические средства можно вводить путем внутривенной инъекции. Последовательность, в которой вводят терапевтические средства, не имеет большого значения.

[000120] Термин "сочетанная терапия" также охватывает введение, по меньшей мере, двух соединений настоящего изобретения, как описано выше, в дополнительном сочетании с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозными способами лечения (такими как хирургическое вмешательство или лучевая терапия). Если сочетанная терапия дополнительно включает в себя немедикаментозный способ лечения, его может проводить в любое подходящее время до достижения полезного эффекта совместного действия сочетания терапевтических средств и немедикаментозного способа лечения. Например, в соответствующих случаях, положительный эффект все еще достигается, когда немедикаментозное лечение временно удаляют из схемы введения терапевтических средств, возможно, на несколько дней или даже недель.

[000121] Соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, аналог или производное, или сочетание, по меньшей мере, двух соединений настоящего изобретения, или их фармацевтически приемлемых солей, пролекарственных форм, метаболитов, полиморфов или сольватов, можно дополнительно вводить в сочетании с другим химиотерапевтическим средством. Другое химиотерапевтическое средство (также называемое противоопухолевое средство или антипролиферативное средство) может представлять собой алкилирующее средство; антибиотик; антиметаболит; средство для детоксикации; интерферон; поликлональное или моноклональное антитело; ингибитор EGFR; ингибитор FGFR, ингибитор HER2; ингибитор гистондеацетилазы; гормон; ингибитор митоза; ингибитор MTOR; мультикиназный ингибитор; ингибитор серин/треонин-киназы; ингибиторы тирозинкиназы; ингибитор VEGF/VEGFR; таксан или производное таксана, ингибитор ароматазы, антрациклин, средство, специфичное к микротрубочкам, яд топоизомеразы, ингибитор молекулярной мишени или фермента (например, ингибитор киназы), аналог цитидина или любое химиотерапевтическое средство, противоопухолевые или противопролиферативные средства, перечисленные в www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp.

[000122] Примеры алкилирующих средств включают в себя, без ограничения, циклофосфамид (цитоксан; неосар); хлорамбуцил (лейкеран); мелфалан (алкеран); кармустин (BiCNU); бусульфан (бусульфекс); ломустин (CeeNU); дакарбазин (DTIC-Dome); оксалиплатин (элоксатин); кармустин (глиадел); ифосфамид (IFEX); мехлорэтамин (мустарген); бусульфан (милераном); карбоплатин (параплатин); цисплатин (CDDP; платинол); темозоломид (темодар); тиотепа (тиоплекс); бендамустин (треанда); или стрептозоцин (заносар).

[000123] Примеры антибиотиков включают в себя, без ограничения, доксорубицин (адриамицин); доксорубицин липосомальный (доксил); митоксантрон (новантрон);

блеомицин (бленоксан); даунорубицин (церубидин); даунорубицин липосомальный (DaunoXome); дактиномицин (космеген); эпирубицин (элленс); идаруцибин (идамицин); пликамицин (митрацин); митомицин (мутамицин); пентостатин (нипент); или вальрубицин (вальстар).

[000124] Примеры антиметаболитов включают в себя, без ограничения, фторурацил (адруцил); капецитабин (кселода); гидроксимочевину (гидрея); меркаптопурин (пуринетол); пеметрексед (алимта); флударабин (флудара); неларабин (арранон); кладрибин (кладрибин Novaplus); клофарабин (клолар); цитарабин (цитозар-U); децитабин (дакоген); цитарабин липосомальный (DepoCyt); гидроксимочевину (дроксия); пралатрексат (фолотин); флоксуридин (FUDR); гемцитабин (гемзар); кладрибин (лейстатин); флударабин (офорта); метотрексат (MTX; ревматрекс); метотрексат (трексалл); тиогуанин (таблоид); TS-1 или цитарабин (тарабин PFS).

[000125] Примеры средств для детоксикации включают в себя, без ограничения, амифостин (этиол) или месну (меснекс).

[000126] Примеры интерферонов включают в себя, без ограничения, интерферон альфа-2b (интрон A) или интерферон альфа-2a (роферон-A).

[000127] Примеры поликлональных или моноклональных антител включают в себя, без ограничения, трастузумаб (герцептин); офатумумаб (арзерра); бевацизумаб (авастин); ритуксимаб (ритуксан); цетуксимаб (эрбитукс); панитумумаб (вектибикс); тозитумомаб/иод^{131} тозитумомаб (BEXXAR); алемтузумаб (Campath); ибритумомаб (зевалин, In-111, Y-90 зевалин); гемтузумаб (милотарг); экулизумаб (солирис) орденозумаб; ниволумаб (опдиво); пембролизумаб (кейтруда); ипилимумаб (йервой); пидилизумаб; атезолизумаб.

[000128] Примеры ингибиторов EGFR включают в себя, без ограничения, гефитиниб (иресса); лапатиниб (тикерб); цетуксимаб (эрбитукс); эрлотиниб (тарцева); панитумумаб (вектибикс); PKI-166; канертиниб (CI-1033); матузумаб (Emd7200) или EKB-569.

[000129] Примеры ингибиторов HER2 включают в себя, без ограничения, трастузумаб (герцептин); лапатиниб (тикерб) или AC-480.

[000130] Ингибиторы гистондеацетилазы включают в себя, без ограничения, вориностат (золинза).

[000131] Примеры гормонов включают в себя, без ограничения, тамоксифен (солтамокс; нолвадекс); ралоксифен (эвиста); мегестрол (мегас); лейпролид (лупрон; лупрон-депо; элигард; виадур); фулвестрант (фаслодекс); летрозол (фемара); трипторелин (трелстар LA, трелстар-депо); экземестан (аромасин); гозерелин (золадекс); бикалутамид (касодекс); анастрозол (аримидекс); флюоксиместерон (андрокси; галотестин); медроксипрогестерон (провера; депо-провера); эстрамустин (эмцит); флутамид (эйлексин); торемифен (фарестон); дегареликс (фирмагон); нилютамид (ниландрон); абареликс (пленаксиз); или тестолактон (теслак).

[000132] Примеры ингибиторов митоза включают в себя, без ограничения, паклитаксел (таксол; онксол; абраксан); доцетаксел (таксотер); винкристин (онковин; винкасар PFS); винбластин (велбан); этопозид (топосар; этопофос; VePesid); тенипозид (вумон); иксабепилон (мксемпра); нокодазолом; эпотилон; винорелбин (навелбин); камптотецин (CPT); иринотекан (Камптозар); топотекан (гикамтин); амсакрин или ламелларин D (LAM-D).

[000133] Примеры ингибиторов MTOR включают в себя, без ограничения, эверолимус (афинитор) или темсиролимус (торисел); рапамун, ридафоролимус; или AP23573.

[000134] Примеры мультикиназных ингибиторов включают в себя, без ограничения, сорафениб (нексавар); сунитиниб (сутент); BIBW 2992; E7080; ZD6474; PKC-412;

мотесаниб; или AP24534.

[000135] Примеры ингибиторов серин/треонин-киназ включают в себя, без ограничения, рубоксистаурин; эриля/эасудила гидрохлорид; флавопиридол; селициклиб (CYC202; росковитрин); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; бриостатин; KAI-9803; SF1126; VX-680; Azd1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 или PD 332991.

[000136] Примеры ингибиторов тирозинкиназ включают в себя, без ограничения, эрлотиниб (тарцева); гефитиниб (иресса); иматиниб (гливек); сорафениб (нексавар); сунитиниб (сутент); трастузумаб (герцептин); бевацизумаб (авастин); ритуксимаб (ритуксан); лапатиниб (тукерб); цетуксимаб (эрбитукс); панитумумаб (вектибикс); эверолимус (афинитор); алемтузумаб (кампат); гемтузумаб (милотарг); темсиролимус (торисел); пазопаниб (вотриент); дазатиниб (сприцел); нилотиниб (тасигна); ваталаниб (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; или AMG888.

[000137] Примеры ингибиторов VEGF/VEGFR включают в себя, без ограничения, бевацизумаб (авастин); сорафениб (нексавар); сунитиниб (сутент); ранибизумаб; пегаптаниб; или вандетиниб.

[000138] Примеры средств, специфичных к микротрубочкам, включают в себя, без ограничения, паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, нокодазол, эпотилоны и навелбин.

[000139] Примеры ядов топоизомеразы включают в себя, без ограничения, тенипозид, этопозид, адриамицин, камптотецин, даунорубицин, дактиномицин, митоксантрон, амсакрин, эпирубицин и идарубицин.

[000140] Примеры таксанов или производных таксана, включают в себя, без ограничения, паклитаксел и доцетаксел.

[000141] Примеры общих химиотерапевтических, противоопухолевых, антипролиферативных средств включают в себя, без ограничения, алтретамин (гексален); изотретиноин (аккутан; амнестим; кларавис; сотрет); третиноин (весаноид); азацитидин (видаза); бортезомибом (велкад) аспарагиназу (элспар); левамизол (эргамизол); митотан (лизодрен); прокарбазин (матулан); пегаспаргазу (онкаспар); денилейкин дифтитокс (онтак); порфимер (фотофрин); алдеслейкин (пролекин); леналидомид (ревлимид); бексаротен (таргретин); талидомид (таломид); темсиролимус (торисел); триоксид мышьяка (трисенокс); вертепорфин (визудин); мимозин (лейценол); (1М тегафур - 0,4М 5-хлор-2,4-дигидроксипиримидин - 1М оксонат калия) или ловастатин.

[000142] В другом аспекте дополнительное химиотерапевтическое средство может представлять собой цитокин, такой как G-CSF, (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). В другом аспекте соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственная форма, метаболит, аналог или производное, можно вводить в сочетании с лучевой терапией. Лучевую терапию также можно вводить в сочетании с соединением настоящего изобретения и другим химиотерапевтическим средством, описанным в данном документе как часть терапии с использованием нескольких средств. В следующем аспекте соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственную форму, метаболит, аналог или производное, можно вводить в сочетании со стандартными химиотерапевтическими сочетаниями, включающими в себя, без ограничения, CMF (циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил), CAF (циклофосфамид, адриамицин и 5-фторурацил), AC (адриамицин и циклофосфамид), FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид), ACT или ATC (адриамицин, циклофосфамид и паклитаксел),

ритуксимаб, кселода (капецитабин), цисплатин (CDDP), карбоплатин, TC-1 (тегафур, гиместат и отастат калия в молярном соотношении 1:0,4:1), камптотецин-11 (CPT-11, иринотекан или Camptosar™) или CMFP (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил и преднизон).

[000143] В предпочтительных вариантах осуществления соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарственную форму, метаболит, полиморф или сольват, можно вводить с ингибитором фермента, такого как рецепторная или нерецепторная киназа. Рецепторные и нерецепторные киназы согласно настоящему изобретению включают в себя, например, тирозинкиназы или серин/треонин-киназы. Ингибиторы киназы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя низкомолекулярные соединения, полинуклеиновые кислоты, полипептиды или антитела.

[000144] Примеры ингибиторов киназ включают в себя, без ограничения, BIBW 2992 (мишени EGFR и Erb2), цетуксимаб/эрбитукс (мишень Erb1), иматиниб/гливик (мишень Bcr-Abl), трастузумаб (мишени Erb2), гефитиниб/иресса (мишень EGFR), ранибизумаб (мишень VEGF), пегаптаниб (мишень VEGF), эрлотиниб/тарцева (мишень Erb1), нилотиниб (мишень Bcr-Abl), лапатиниб (мишени Erb1 и Erb2/Her2), GW-572016/ лапатиниба дитозилат (мишени HER2/Erb2), панитумумаб/вектибикс (мишень EGFR), вандетиниб (мишени RET/VEGFR), E7080 (несколько мишеней, в том числе RET и VEGFR), герцептин (мишени HER2/Erb2), PKI-166 (мишень EGFR), канертиниб/CI-1033 (мишень EGFR), сунитиниб/SU-11464/сутент (мишени EGFR и FLT3), матузумаб/Emd7200 (мишень EGFR), EKB-569 (мишень EGFR), ZD6474 (мишени EGFR и VEGFR), PKC-412 (мишени VEGR и FLT3), ваталаниб/Ptk787/ZK222584 (мишень VEGR), CEP-701 (мишень FLT3), SU5614 (мишень FLT3), MLN518 (мишень FLT3), XL999 (мишень FLT3), VX-322 (мишень FLT3), Azd0530 (мишень SRC), BMS-354825 (мишень SRC), SKI-606 (мишень SRC), CP-690 (мишень ЯК), AG-490 (мишень JAK), WHI-P154 (мишень JAK), WHI-P131 (мишень JAK), сорафениб/Нексавар (мишени RAF-киназа, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, KIT, FLT-3 и RET), дасатиниб/сприцел (BCR/ABL и Src), AC-220 (мишень Flt3), AC-480 (мишенями являются все белки HER, "panHER"), мотесаниба дифосфат (мишени VEGF1-3, PDGFR и c-Kit), деносумаб (мишень RANKL, ингибирует SRC), AMG888 (мишень HER3) и AP24534 (несколько мишеней, в том числе Flt3).

[000145] Примеры ингибиторов серин/треонин-киназ включают в себя, без ограничения, рапамун (мишень MPM/FRAP1), дефоролимус (мишень MPM), сертикан/ эверолимус (мишень MPM/FRAP1), AP23573 (мишени MPM/FRAP1), эриля/фасудила гидрохлорид (мишень Rho), флавопиридол (мишень CDK), селициклиб/CYC202/ росковитрин (мишень CDK), SNS-032/BMS-387032 (мишень CDK), рубоксистаурин (мишень PKC), PKC412 (мишень PKC), бриостатин (мишень PKC), KAI-9803 (мишень PKC), SF1126 (мишень PI3K), VX-680 (мишень киназа Aurora), Azd1152 (мишень киназа Aurora), Arry-142886/AZD-6244 (мишень MAP/MEK), SCIO-469 (мишени MAP/MEK), GW681323 (мишени MAP/MEK), CC-401 (мишень JNK), CEP-1347 (мишень JNK) и PD 332991 (мишень CDK).

[000146] В конкретных вариантах осуществления соединения настоящего изобретения (соединение 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарственную форму) можно объединять с ингибитором FGFR или FGFR2 для лечения клеточного пролиферативного расстройства. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR или FGFR2 представляет собой соединение 4, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или 3, или его фармацевтически приемлемые

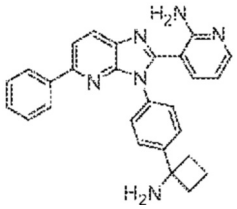
соль, сольват, гидрат или пролекарственную форму можно объединять с соединением 4, или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом или пролекарственной формой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарственную форму, можно объединять с соединением 4, или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом или пролекарственной формой. В некоторых вариантах осуществления соединение 3, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарственную форму, можно объединять с соединением 4, или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом или пролекарственной формой. В некоторых вариантах осуществления соединение 2, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарственную форму можно объединять с соединением 4, или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом или пролекарственной формой.

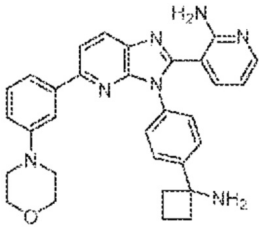
[000147] FGFR2 является членом семейства рецепторов фактора роста фибробластов, аминокислотная последовательность которых высоко консервативна среди членов семейства и в процессе эволюции. Члены семейства FGFR отличаются друг от друга сродством к своим лигандам и распределением в тканях. Типичный полноразмерный белок состоит из внеклеточного участка, содержащего три иммуноглобулин-подобных домена, одного гидрофобного трансмембранного сегмента и цитоплазматического тирозинкиназного домена. Внеклеточный фрагмент белка взаимодействует с факторами роста фибробластов, формируя нижестоящие сигналы, которые, в конечном счете, влияют на митогенез и дифференциацию.

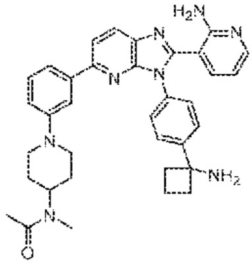
[000148] Изменения в активности (экспрессии) гена FGFR2 связаны с некоторыми видами рака. Измененная экспрессия данного гена может повышать интенсивность некоторых событий, связанных с раком, таких как пролиферация клеток, клеточное движение и развитие новых кровеносных сосудов, питающих растущую опухоль. При некоторых типах рака желудка наблюдается аномальная активность (избыточная экспрессия) гена FGFR2, которая связана с неблагоприятными прогнозом и ответом на стандартные клинические способы лечения. Аномальная экспрессия FGFR2 также встречается у пациентов с раком простаты. Кроме того, более 60 процентов женщин с раком молочной железы в Соединенных Штатах несут, по меньшей мере, одну мутацию в данном гене.

2. Соединения настоящего изобретения

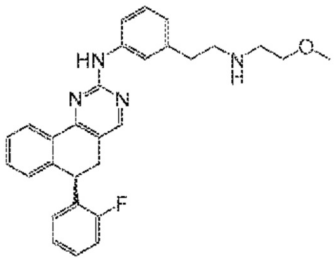
[000149] Настоящее изобретение предлагает соединение 1, соединение 2 и соединение 3, синтетические способы получения указанных соединений, фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно из указанных соединений, и разные способы применения указанных соединений.

[000150] Соединение 1  (3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-амин), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарственная форма.

[000151] Соединение 2  3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-(3-морфолинофенил)-3*H*-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-амин, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарственная форма.

[000152] Соединение 3  N-(1-(3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-N-метилацетамид, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарственная форма.

[000153] Настоящее изобретение также предлагает соединение 4, синтетические способы получения данного соединения, фармацевтические композиции, содержащие указанное соединение и разные способы применения данного соединения.

[000154] Соединение 4  ((R)-6-(2-фторфенил)-N-(3-(2-((2-метоксиэтил)амино)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амин), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарственная форма.

3. Определения

[000155] В данном описании термин "алкил", "C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 алкил" или "C_1-C_6 алкил" включает в себя C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 насыщенные алифатические углеводородные группы с прямой цепью (линейные) и C_3, C_4, C_5 или C_6 насыщенные алифатические углеводородные группы с разветвленной цепью. Например, термин "C_1-C_6 алкил" включает в себя C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 алкильные группы. Примеры алкила включают в себя фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как, без ограничения, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил или н-гексил.

[000156] В некоторых вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода (например, C_1-C_6 для прямой цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи), а в другом варианте осуществления прямой или разветвленный алкил содержит четыре или менее атомов углерода.

[000157] "Гетероалкильные" группы представляют собой алкильные группы, определенные выше, которые содержат атом кислорода, азота, серы или фосфора вместо одного или нескольких атомов углерода углеводородной цепи.

[000158] Используемый в данном описании термин "циклоалкил", "C_3, C_4, C_5, C_6, C_7

или C_8 циклоалкил" или "C_3-C_8 циклоалкил" включает в себя углеводородные циклы, содержащие от трех до восьми атомов углерода в циклической структуре. В одном варианте осуществления циклоалкильная группа содержит пять или шесть атомов углерода в циклической структуре.

[000159] Термин "замещенный алкил" относится к алкильным фрагментам, содержащим заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородной цепи. Такие заместители могут включать в себя, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил, или ароматический или гетероароматический остаток. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены, например, описанными выше заместителями. "Алкиларильная" или "аралкильная" группа представляет собой алкил, замещенный арилом (такой как фенилметил (бензил)).

[000160] Если конкретно не указано число атомов углерода, "низший алкил" включает в себя определенную выше алкильную группу, содержащую от одного до шести, или в другом варианте осуществления от одного до четырех атомов углерода в структуре основной цепи. Длина цепи "низшего алкенила" и "низшего алкинила" составляет, например, от двух до шести, или от двух до четырех атомов углерода.

[000161] Используемый в данном описании термин "алкильный линкер" включает в себя C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 прямоцепочечные (линейные) насыщенные алифатические углеводородные группы и C_3, C_4, C_5 или C_6 разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C_1-C_6 алкильный линкер включает в себя C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкильные линкерные группы. Примерами алкильного линкера являются фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, которые включают в себя, без ограничения, метил (-CH_2-), этил (-CH_2CH_2-), н-пропил (-$CH_2CH_2CH_2$-), изопропил (-$CHCH_3CH_2$-), н-бутил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), втор-бутил (-$CHCH_3CH_2CH_2$-), изо-бутил (-$C(CH_3)_2CH_2$-), н-пентил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-), втор-пентил (-$CHCH_3CH_2CH_2CH_2$-) или н-гексил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-).

[000162] Термин "алкенил" включает в себя ненасыщенные алифатические группы, которые аналогичны по длине и возможному замещению описанным выше алкильным группам, но содержат, по меньшей мере, одну двойную связь. Например, термин "алкенил" включает в себя алкенильные группы с прямой цепью (такие как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил), разветвленные алкенильные группы, циклоалкенильные (например, алициклические) группы (например, циклопропенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил), алкил- или алкенил-замещенные циклоалкенильные группы, и циклоалкил- или циклоалкенил-замещенные алкенильные группы. В некоторых вариантах осуществления прямоцепочечная или разветвленная алкенильная группа содержит шесть или менее атомов углерода в цепи (например, C_2-C_6 в случае

прямоцепочечных групп, C_3-C_6 в случае групп с разветвленной цепью). Подобным образом, циклоалкенильные группы могут содержать от пяти до восьми атомов углерода в циклической структуре, а в одном из вариантов осуществления, циклоалкенильные группы содержат пять или шесть атомов углерода в циклической структуре. Термин "C_2-C_6" включает в себя алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин "C_3-C_6" включает в себя алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[000163] Термин "гетероалкенил" включает в себя определенные здесь алкенильные группы, содержащие атом кислорода, азота, серы или фосфора, замещающий один или несколько атомов углерода углеводородной цепи.

[000164] Термин "замещенный алкенил" относится к алкенильным фрагментам, содержащим заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородной цепи. Такие заместители могут включать в себя, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонильную, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[000165] Термин "алкинил" включает в себя ненасыщенные алифатические группы, которые аналогичны по длине и возможному замещению описанным выше алкильным группам, но содержат, по меньшей мере, одну тройную связь. Например, термин "алкинил" включает в себя алкинильные группы с прямой цепью (такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил), алкинильные группы с разветвленной цепью, а также циклоалкил или циклоалкенил, замещенный алкинилом. В некоторых вариантах осуществления прямоцепочечная или разветвленная алкинильная группа содержит шесть или менее атомов углерода в цепи (например, C_2-C_6 в случае прямоцепочечных групп, C_3-C_6 в случае групп с разветвленной цепью). Термин "C_2-C_6" включает в себя алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин "C_3-C_6" включает в себя алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[000166] Термин "гетероалкинил" включает в себя определенные здесь алкинильные группы, содержащие атом кислорода, азота, серы или фосфора, замещающий один или несколько атомов углерода углеводородной цепи.

[000167] Термин "замещенный алкинил" относится к алкинильным фрагментам, содержащим заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородной цепи. Такие заместители могут включать в себя, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино,

арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[000168] Термин "арил" включает в себя группы, обладающие ароматичностью и включающие в себя "конъюгированные", или полициклические системы, содержащие, по меньшей мере, один ароматический цикл. Примеры включают в себя фенил, бензил и т.д.

[000169] "Гетероарильные" группы представляют собой определенные выше арильные группы, содержащие от одного до четырех гетероатомов в циклической структуре, которые также могут называться "арильные гетероциклы" или "гетероароматические группы". В данном описании термин "гетероарил" включает в себя стабильные 5-, 6- или 7-членные моноциклические или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членные бициклические ароматические гетероциклические фрагменты, которые содержат атомы углерода и один или несколько гетероатомов, например, 1, или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е., он может представлять собой N или NR, где R обозначает H или другие заместители, определенные в данном документе). Гетероатомы азота и серы могут находиться в окисленном состоянии (т.е. они могут находиться в виде $N\rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p=1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1.

[000170] Примеры гетероарильных групп включают в себя пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и т.п.

[000171] Кроме того, термины "арил" и "гетероарил" включают в себя полициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, такие как нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензимидазол, бензотиофен, метилендиоксифенил, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин, индолизин.

[000172] В случае полициклических ароматических фрагментов только один цикл должен быть ароматическим (например, 2,3-дигидроиндол), хотя ароматическими могут быть и все циклы (как, например, в хинолине). Второй цикл также может быть сопряжен или присоединен через мостик.

[000173] Арильный или гетероарильный ароматический цикл может быть замещен по одному или нескольким положениям цикла, например, описанными выше заместителями, такими как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкокси, алкилкарбонил, арилкарбонилокси, алкоксикарбонил, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, алкиламинокарбонил, аралкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкилкарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкилтиокарбонил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Арильные группы также могут быть сопряжены или оединены через мостик с алициклическими или гетероциклическими

фрагментами, которые не являются ароматическими, с образованием полициклической системы (такой как тетралин, метилендиоксифенил).

[000174] В данном описании термин "карбоцикл" или "карбоциклическая группа" включает в себя любые стабильные моноциклические, бициклические или трициклические фрагменты, содержащие заданное число атомов углерода, любой из которых может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Например, C_3-C_{14} карбоцикл включает в себя моноциклические, бициклические или трициклические фрагменты, содержащиие 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода. Примеры карбоциклов включают в себя, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил. Определение карбоцикла также охватывает соединенные мостиком циклы, включающие в себя, например, [3.3.0] бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан и [2.2.2]бициклооктан. Соединенные мостиком циклы представляют собой структуру, в котрой один или несколько атомов углерода соединяют два несмежных атома углерода. В одном варианте осуществления мостиковые фрагменты содержат один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклический фрагмент в трициклический фрагмент. Если цикл присоединен через мостик, заместители, указанные для цикла, также могут присутствовать на мостике. Данный термин также охватывает конденсированные (например, нафтил, тетрагидронафтил) и спиро-циклы.

[000175] Используемый в данном описании термин "гетероцикл" включает в себя любую циклическую структуру (насыщенную или частично ненасыщенную), которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом в цикле (например, N, O или S). Примеры гетероциклов включают в себя, без ограничения, морфолин, пирролидин, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин и тетрагидрофуран.

[000176] Примеры гетероциклических групп включают в себя, без ограничения, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, дигидропиридин, бензимидазолинил, карбазолил, 4H-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H, 6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, тиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

[000177] В соответствии с данным описанием термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме замещают группой, выбранной из указанных фрагментов, при условии, что не превышается нормальная валентность указанного атома, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Если заместитель представляет собой кетогруппу (т.е. =O), замещаются 2 атома водорода на одном атоме. Кето-заместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Циклические двойные связи, в соответствии с данным описанием, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами цикла (например, C=C, C=N или N=N). Термины "стабильное соединение" и "стабильная структура" используются для обозначения соединений, которые являются достаточно устойчивыми, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с достижением подходящей степени чистоты и обработку с целью получения эффективного терапевтического средства.

[000178] Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома цикла, такой заместитель может быть связан с любым атомом в цикле. Если заместитель описывается без указания атома, через который такой заместитель присоединяется к остальной части соединения данной формулы, то такой заместитель может быть присоединен через любой атом данной формулы. Сочетания заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если они приводят к получению стабильных соединений.

[000179] Если какая-либо переменная (например, R_1) встречается несколько раз в заместителе или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от определения в каждом другом случае. Так, например, если указано, что группа замещена 0-2 фрагментами R_1, это означает, что группа может быть необязательно замещена не более чем двумя фрагментами R_1, причем R_1 выбирают из определения R_1 в каждом случае независимо. Кроме того, сочетания заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если они приводят к получению стабильных соединений.

[000180] Термин "гидрокси" или "гидроксил" включает в себя группы, содержащие -OH или -O-.

[000181] Используемый здесь термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром и иод. Термин "пергалогенированный" обычно относится к фрагменту, в котором все атомы водорода замещены атомами галогена.

[000182] Термин "карбонил" или "карбокси" включает в себя соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, связанный двойной связью с атомом кислорода. Примеры фрагментов, содержащих карбонил, включают в себя, без ограничения, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амиды, сложные эфиры, ангидриды и т.д.

[000183] Термин "ацил" включает в себя фрагменты, содержащие ацильный радикал (-C(O)-) или карбонильную группу. Термин "замещенный ацил" включает в себя ацильные группы, в которых один или несколько атомов водорода замещены заместителями, включающими в себя, например, алкильные группы, алкинильные группы, атомы галогенов, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил,

сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[000184] Термин "ароил" относится к фрагментам, содержащим арил или гетероароматический остаток, связанный с карбонильной группой. Примеры ароильных групп включают в себя фенилкарбокси, нафтилкарбокси и т.д.

[000185] Термины "алкоксиалкил", "алкиламиноалкил" и "тиоалкоксиалкил" включают в себя алкильные группы, определенные выше, в которых атомы кислорода, азота или серы замещают один или несколько углеродных атомов углеводородной цепи.

[000186] Термин "алкокси" или "алкоксил" относится к замещенным и незамещенным алкильным, алкенильным и алкинильным группам, ковалентно связанным с атомом кислорода. Примеры алкоксильных групп или алкоксильных радикалов включают в себя, без ограничения, метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси-группы. Примеры замещенных алкоксильных групп включают в себя галогенированные алкоксильные группы. Алкоксигруппы могут быть замещены такими группами, как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил, или ароматический или гетероароматический фрагменты. Примеры галоген-замещенных алкоксильных групп включают в себя, без ограничения, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

[000187] Термин "простой эфир" или "алкокси" относится к соединениям или фрагментам, которые содержат атом кислорода, связанный с двумя атомами углерода или гетероатомами. Например, данный термин включает в себя "алкоксиалкил", который относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, ковалентно связанной с атомом кислорода, который ковалентно связан с алкильной группой.

[000188] Термин "сложный эфир" относится к соединениям или фрагментам, которые содержат атом углерода или гетероатом, связанный с атомом кислорода, который связан с атомом углерода карбонильной группы. Термин "сложный эфир" включает в себя алкоксикарбоксильные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил и т.д.

[000189] Термин "тиоалкил" относится к соединениям или фрагментам, которые содержат алкильную группу, связанную с атомом серы. Тиоалкильные группы могут быть замещены такими группами, как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, карбокси, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксилом, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматические или гетероароматические фрагменты.

[000190] Термин "тиокарбонил" или "тиокарбокси" относится к соединеним и фрагментам, которые содержат атом углерода, связанный двойной связью с атомом серы.

[000191] Термин "тиоэфир" относится к фрагментам, которые содержат атом серы, связанный с двумя атомами углерода или гетероатомами. Примеры тиоэфиров включают в себя, без ограничения, алктиоалкилы, алктиоалкенилы и алктиоалкинилы. Термин "алктиоалкилы" включает в себя фрагменты, содержащие алкильные, алкенильные или алкинильные группы, связанные с атомом серы, который связан с алкильной группой. Аналогичным образом, термин "алктиоалкенил" относится к фрагментам, в которых алкильная, алкенильная или алкинильная группа связана с атомом серы, который ковалентно связан с алкенильной группой; а "алктиоалкинил" относится к фрагментам, в которых алкильная, алкенильная или алкинильная группа связана с атомом серы, который ковалентно связан с алкинильной группой.

[000192] В данном описании термин "амин" или "амино" относится к фрагментам, в которых атом азота ковалентно связан, по меньшей мере, с одним атомом углерода или гетероатомом. Термин "алкиламино" включает в себя группы соединений, в которых азот связан, по меньшей мере, с одной алкильной группой. Примеры алкиламиногрупп включают в себя бензиламино, метиламино, этиламино, фенетиламино и т.д. Термин "диалкиламино" включает в себя группы, в которых атом азота связан, по меньшей мере, с двумя дополнительными алкильными группами. Примеры диалкиламиногрупп включают в себя, без ограничения, диметиламино и диэтиламино. Термины "ариламино" и "диариламино" включают в себя группы, в которых атом азота связан, по меньшей мере, с одной или двумя арильными группами, соответственно. Термины "алкилариламино", "алкиламиноарил" или "ариламиноалкил" относится к аминогруппе, которая связана, по меньшей мере, с одной алкильной группой и, по меньшей мере, с одной арильной группой. Термин "алкаминоалкил" относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, связанной с атомом азота, который также связан с алкильной группой. Термин "ациламино" включает в себя фрагменты, в которых азот связан с ацильной группой. Примеры ациламино включают в себя, без ограничения, такие группы, как алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо.

[000193] Термин "амид" или "аминокарбокси" относится к соединеним или фрагментам, которые содержат атом азота, связанный с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Данный термин относится к "алкаминокарбоксильным" группам, которые включают в себя алкильные, алкенильные или алкинильные группы, связанные с аминогруппой, которая связана с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Этот термин также охватывает "ариламинокарбоксильные" группы, которые содержат арильные или гетероарильные фрагменты, присоединенные к аминогруппе, связанной с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Термины "алкиламинокарбокси", "алкениламинокарбокси", "алкиниламинокарбокси" и "ариламинокарбокси" относятся к фрагментам, в которых алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные фрагменты, соответственно, связаны с атомом азота, который, в свою очередь, связан с атомом углерода карбонильной группы. Амиды могут быть замещены заместителями, такими как линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл. Заместители на амидных группах могут быть дополнительно замещены.

[000194] Соединения настоящего изобретения, которые содержат атомы азота, можно превратить в N-оксиды путем обработки окисляющим реагентом (таким как 3-хлорпероксибензойная кислота (*m*-CPBA) и/или пероксид водорода) с получением

других соединений настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения включают в себя как описанные соединения, так и их N-оксидные производные (которые могут обозначаться как N→O или N^+-O^-), если это допускают валентность и структура. Кроме того, в других случаях, азотсодержащие соединения настоящего изобретения можно превратить в N-гидрокси- или N-алкокси-соединения. Например, N-гидрокси-соединения можно получить путем окисления исходного амина окисляющим реагентом, таким как м-CPBA. Кроме того, предполагается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения охватывают их N-гидроксильные (т.е., содержащие N-OH) и N-алкоксильные (например, содержащие N-OR, где R представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкенил, C_1-C_6 алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные, если это допускают валентность и структура.

[000195] В настоящем описании структурная формула соединения для удобства в некоторых случаях изображает определенный изомер, однако настоящее изобретение охватывает все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры, содержащие асимметричный атом углерода, стереоизомеры, таутомеры и т.п. Кроме того, соединения, описываемые приведенной формулой, могут обладать кристаллическим полиморфизмом. Следует отметить, что все кристаллические формы, смеси кристаллических форм, или их ангидриды или гидраты входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, так называемые метаболиты, которые образуются в результате деградации соединений настоящего изобретения *in vivo,* входят в объем настоящего изобретения.

[000196] Термин "изомерия" относится к соединениям, которые имеют одинаковые молекулярные формулы, но различаются по последовательности соединения атомов, или по расположению атомов в пространстве. Изомеры, различающиеся по расположению атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называют "диастереоизомеры", а стереоизомеры, которые являются зеркальными отображениями друг друга и не совмещаются в пространстве, называют "энантиомеры", или иногда оптические изомеры. Смесь, содержащую равные количества отдельных энантиомерных форм с противоположной хиральностью, называют "рацемической смесью".

[000197] Атом углерода, связанный с четырьмя неодинаковыми заместителями, называют "хиральным центром".

[000198] "Хиральный изомер" представляет собой соединение, содержащее, по меньшей мере, один хиральный центр. Соединения, содержащие несколько хиральных центров, могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой "диастереомерная смесь". Если присутствует один хиральный центр, стереоизомер можно охарактеризовать абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Термин "абсолютная конфигурация" относится к пространственному расположению заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, располагают в соответствии с *Sequence Rule* of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[000199] Термин "геометрический изомер" относится к диастереомерам, которые обязаны своим существованием затрудненному вращениию вокруг двойных связей.

Названия соответствующих конфигураций различаются префиксами цис- и транс-, или Z- и E-, которые указывают, что группы находятся по одну сторону двойной связи, или на разных сторонах двойной связи, присутствующей в молекуле, в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

[000200] Кроме того, структуры и другие соединения, описанные в данном изобретении, включают в себя все атропические изомеры. Термин "атропические изомеры" относится к стереоизомерам, в которых атомы двух изомеров по-разному расположены в пространстве. Атропические изомеры обязаны своим существованием затруднению вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропические изомеры обычно существуют в виде смеси, однако благодаря последним достижениям в области хроматографии разделение смеси двух атропических изомеров в отдельных случаях оказалось возможным.

[000201] Термин "таутомер" относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко переходят из одной изомерной формы в другую. Данное превращение приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождающейся переключением смежных конъюгированных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерных форм в растворе. В твердой форме, как правило, преобладает один таутомер. В растворах, где возможна таутомеризация, достигается химическое равновесие между таутомерами. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включающих в себя температуру, растворитель и pH. Процесс взаимного превращения таутомеров в результате таутомеризации называется таутомерия.

[000202] Среди разных возможных типов таутомерии чаще всего встречаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Кольчато-цепная таутомерия возникает в результате взаимодействия альдегидной группы (-CHO), присутствующей в цепочной молекуле сахара, с одной из гидроксильных групп (-OH) той же молекулы, с образованием циклической (кольцеобразной) формы, как в случае молекулы глюкозы.

[000203] Распространенные таутомерные пары возникают в результате следующих типов таутомерии: кетон-енол, амид-нитрил, лактам-лактим, амид-имидокислота в гетероциклических фрагментах (например, в нуклеотидных основаниях, таких как гуанин, тимин и цитозин), амин-енамин и енамин-енамин.

[000204] Следует понимать, что соединения настоящего изобретения можно изобразить в виде разных таутомеров. Следует также понимать, что если соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения, и называния соединений не исключают наличия каких-либо таутомерных форм.

[000205] Термин "кристаллические полиморфы", "полиморфы" или "кристаллические формы" относится к кристаллическим структурам, которые может образовывать соединение (или его соль или сольват) при кристаллизации с использованием разных механизмов укладки кристаллов, где все структуры имеют одинаковый элементный состав. Разные кристаллические формы обычно различаются по дифракционным рентгенограммам, инфракрасным спектрам, точкам плавления, плотности, формам кристаллов, оптическим и электрическим свойствам, стабильности и растворимости. Растворитель, используемый для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут приводить к преобладанию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединения можно получить путем кристаллизации в разных условиях.

[000206] Кроме того, соединения настоящего изобретения, например, соли соединений, могут существовать в гидратированной или негидратированной (безводной) форме, или в виде сольватов с молекулами другого растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают в себя моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры сольватов включают в себя сольваты, образованные этанолом, ацетоном и т.д.

[000207] Термин "сольват" относится к формам, образованным в результате присоединения молекул растворителя в стехиометрическом, либо нестехиометрическом количестве. Некоторые соединения имеют тенденцию улавливать фиксированное молярное отношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат; а если растворителем является спирт, образованный сольват представляет собой алкоголят. Гидраты образуются в результате объединения одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, где вода сохраняет свое молекулярное состояние как H_2O.

[000208] Используемый в данном описании термин "аналог" относится к химическому соединению, структурно подобному другому соединению, но немного отличающемуся по составу (например, в результате замены атома одного элемента на атом другого элемента, или введения конкретной функциональной группы, или замены одной функциональной группы на другую функциональную группу). Таким образом, аналог представляет собой соединение, подобное исходному соединению, или сравнимое с исходным соединением, по функциям и внешнему виду, но не по структуре или происхождению.

[000209] Как указано в данном описании, термин "производное" относится к соединениям, которые имеют общую базовую структуру, но замещены разными группами, описанными в настоящем документе.

[000210] Термин "биоизостер" относится к соединению, полученному в результате обмена атома или группы атомов на другой атом или другую группу атомов, которые в широком смысле являются подобными исходному атому или исходной группе атомов. Целью биоизостерической замены является создание нового соединения, обладающего биологическими свойствами, подобными свойствам исходного соединения. Биоизостерическую замену можно осуществлять на физико-химической или топологической основе. Примеры биоизостерических карбоновых кислот включают в себя, без ограничения, ацилсульфонимиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты. См., например, Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996.

[000211] Настоящее изобретение охватывает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях настоящего изобретения. Изотопы представляют собой атомы, которые имеют один и тот же атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего неограничивающего примера можно упомянуть изотопы водорода, которые включают в себя тритий и дейтерий, и изотопы углерода, которые включают в себя С-13 и С-14.

4. Синтез соединений настоящего изобретения

[000212] Соединения настоящего изобретения можно получить с помощью разных способов с использованием коммерчески доступных исходных веществ, соединений, известных в литературе, или легко получаемых промежуточных продуктов, с помощью методов и процедур стандартных способов синтеза, либо известных специалистам в данной области техники, либо очевидных для специалиста в данной области в свете приведенных здесь разъяснений. Описание стандартных синтетических методов и процедур, используемых для получения органических молекул, преобразования функциональных групп и манипуляций с ними, можно найти в соответствующей научной

литературе или в стандартных учебниках, существующих в данной области техники. В качестве примеров, не ограниченных каким-либо одним или несколькими источниками, можно привести классические документы, такие как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, включенные в данное описание в качестве ссылки, которые можно использовать в качестве признанных справочников по органическому синтезу, известных специалистам в данной области. Приведенные ниже описания методов синтеза предназначены для иллюстрации, но не для ограничения общих процедур получения соединений настоящего изобретения.

[000213] Подразумевается, что композиции, описанные в данном документе как имеющие, включающие в себя или содержащие конкретные компоненты, также состоят по существу из, или состоят из перечисленных компонентов. Подобным образом, методы или способы, описанные как имеющие, включающие в себя или содержащие конкретные технологические стадии, также состоят по существу из, или состоят из перечисленных технологических стадий. Следует также понимать, что порядок проведения стадий или порядок выполнения определенных действий несущественен, при условии, что изобретение остается выполнимым. Кроме того, две или более стадии или несколько действий можно выполнять одновременно.

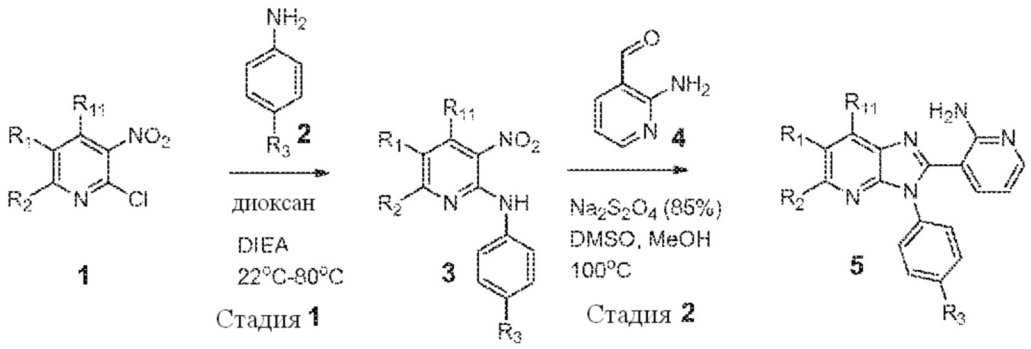
[000214] Способы синтеза настоящего изобретения могут допускать присутствие большого числа разных функциональных групп, поэтому можно использовать разные замещенные исходные вещества. Как правило, способы позволяют получить целевое конечное соединение в конце общего процесса, или ближе к его концу, хотя в некоторых случаях может быть желательно осуществление дальнейшего превращения соединения в фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или пролекарственную форму.

[000215] Настоящее изобретение предлагает способы синтеза соединения 1, соединения 2 и соединения 3. Настоящее изобретение также предлагает подробное описание способов синтеза соединения 1, соединения 2 и соединения 3, которые иллюстрируются с помощью нижеследующих схем и приведенных ниже примеров.

[000216] Соединение 1 можно получить с помощью нижеследующих способов из коммерчески доступных исходных веществ, или из исходных веществ, которые можно получить по способам, описанным в литературе. Указанные способы иллюстрируют получение соединений 1, 2 и 3.

Общий способ А

[000217] На схеме 1-1 изображен общий способ получения имидазопиридина:
Получение имидазопиридина



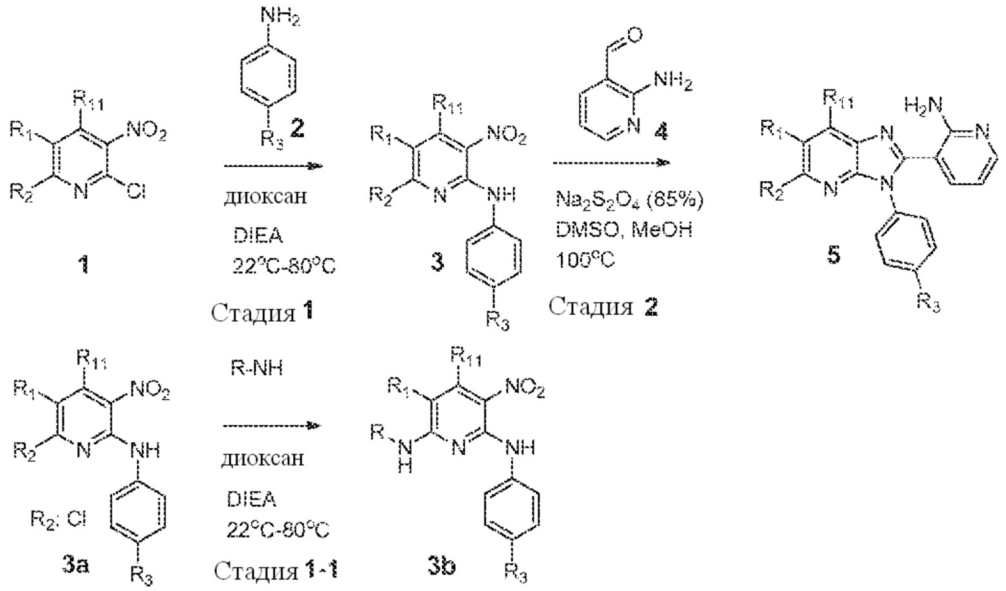
[000218] Стадия 1. Синтез 3-нитро-N-фенилпиридин-2-амина (структура 3, показана на схеме 1-1). 2-хлор-3-нитропиридин 1 растворяют в диоксане (10 мл/ммоль) в

круглодонной колбе. Добавляют анилин (структура 2, показана на схеме 1-1) (1,1 экв.) и диизопропилэтиламин (3 экв.). Реакционную смесь нагревают до соответствующей температуры в течение периода от 4 до 36 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате (20 мл/ммоль) и промывают водой и насыщенным раствором соли (20 мл/ммоль соответственно). Органическую фазу отделяют и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (твердое вещество от красного до коричневого цвета) используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

[000219] Стадия 2. Синтез 3-(3-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-амина (структура 5, показана на схеме 1-1). 3-нитро-N-фенилпиридин-2-амин (структура 3, показана на схеме 1-1) растворяют в диметилсульфоксиде (8 мл/ммоль) и метаноле (1,5 мл/ммоль) в круглодонной колбе. Добавляют 2-аминоникотинальдегид (структура 4, показана на схеме 1-1) (1,1 экв.) и $Na_2S_2O_4$ (85%, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение периода от 15 до 36 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (20 мл/ммоль) и промывают водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу отделяют и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают методом хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 0-20% метанола в течение 60 мин) с получением твердого вещества от желтого до коричневого цвета.

Общий способ A-1

[000220] Общий способ получения R2-амино-замещенного имидазопиридина описан ниже на схеме 1-2: Получение имидазолпиридина с замещением аминогруппы пиридина



[000221] Стадия 1. Синтез 3-нитро-N-фенилпиридин-2-амина (структура 3, показана на схеме 1-2). 2-Хлор-3-нитропиридин (структура 1, показана на схеме 1-2) растворяют в диоксане (10 мл/ммоль) в круглодонной колбе. Добавляют анилин (структура 2, показана на схеме 1-2) (1,1 экв.) и диизопропилэтиламин (3 экв.). Реакционную смесь нагревают до соответствующей температуры в течение периода от 4 до 36 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате (20 мл/ммоль) и промывают водой и насыщенным раствором соли (20 мл/ммоль соответственно). Органическую фазу

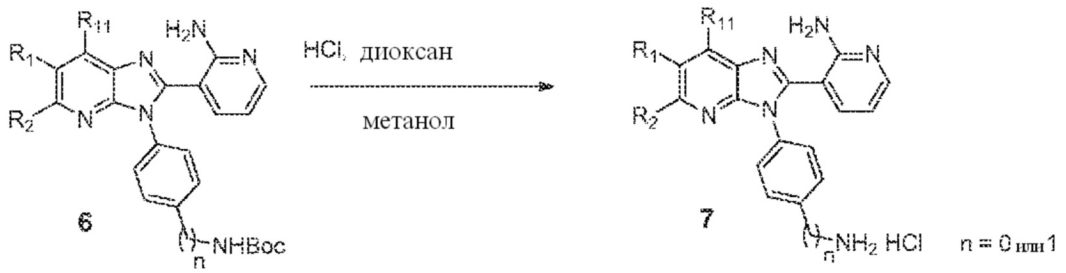
отделяют и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (твердое вещество от красного до коричневого цвета) используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

[000222] Стадия 1-1. Синтез N^1-алкил/арил-3-нитро-N^2-фенилпиридин-2,6-диамина (структура 3b, показана на схеме 1-2). Промежуточный продукт (структура 3a, показана на схеме 1-2) (1 экв.) растворяют в диоксане (5 мл/ммоль) в круглодонной колбе. Добавляют алкил/ариламин (2 экв.) и диизопропиламин (2,5 экв.). Реакционную смесь нагревают при 80°C на масляной бане в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате (10 мл/ммоль) и промывают водой и насыщенным солевым раствором (5 мл/ммоль соответственно). Органическую фазу отделяют и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (структура 3b, показана на схеме 1-2) используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

[000223] Стадия 2. Синтез 3-(3-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-амина (структура 5, показана на схеме 1-2). 3-Нитро-N-фенилпиридин-2-амин (структура 3, показана на схеме 1-2) растворяют в диметилсульфоксиде (8 мл/ммоль) и метаноле (1,5 мл/ммоль) в круглодонной колбе. Добавляют 2-аминоникотинальдегид 4 (1,1 экв.) и $Na_2S_2O_4$ (85%, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение периода от 15 до 36 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (20 мл/ммоль) и промывают водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу отделяют и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают методом хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол, 0-20% метанола в течение 60 мин) с получением твердого вещества от желтого до коричневого цвета.

Общий способ B

[000224] Общий способ удаления защитной группы BOC описан ниже на схеме 2: Удаление защитной группы Boc

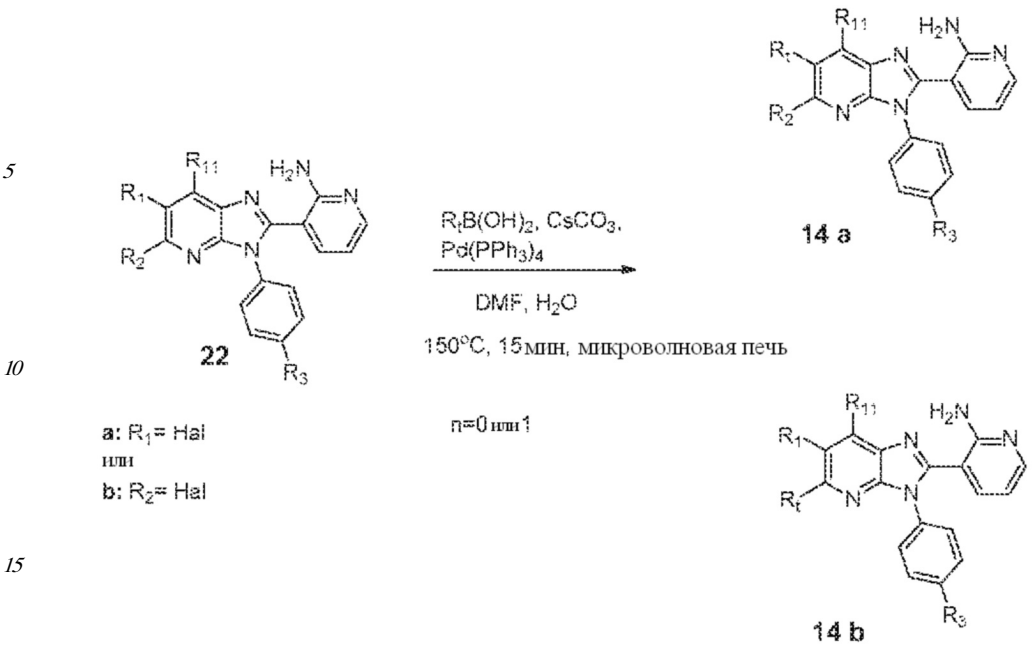


[000225] Карбамат (структура 6, показана на схеме 2) (1 экв.) растворяют в метаноле. Добавляют HCl (20 экв., 4M в диоксане) и перемешивают при комнатной температуре в течение периода от 2 до 4 часов. В результате концентрирования раствора при пониженном давлении получают незащищенный амин (структура 7, показана на схеме 2) в виде соли хлористоводородной кислоты, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общий способ C

[000226] Общие способы проведения реакции сочетания Сузуки описаны ниже на схемах 8 и 9.

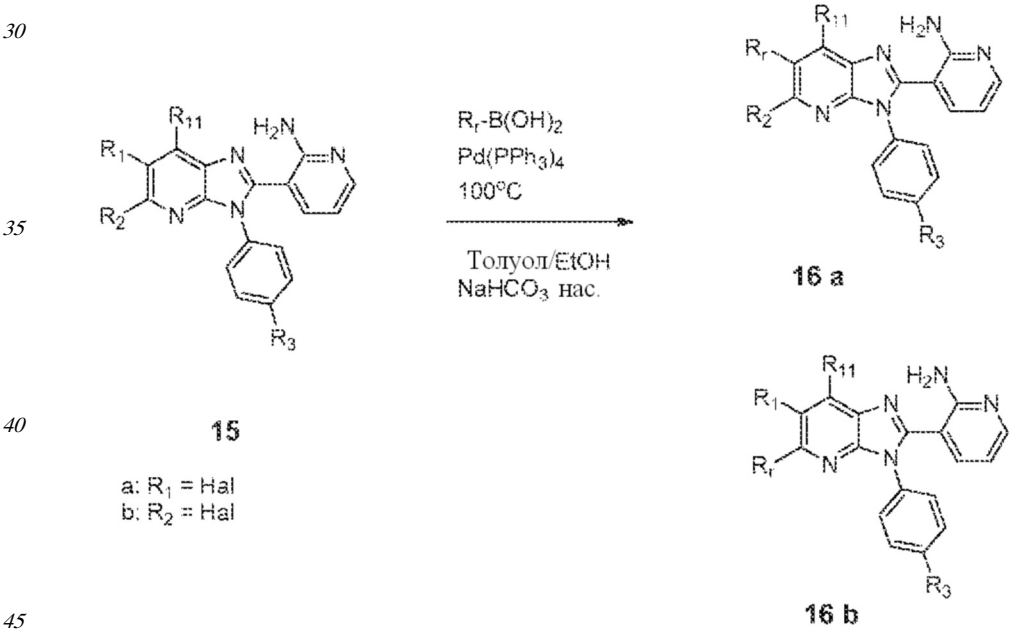
Схема 8: Сочетание Сузуки



[000227] Органический галогенид (структура 22, показана на схеме 8) (1 экв.), $CsCO_3$ (1 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 экв.) и арилборную кислоту (2 экв.) растворяют в DMF. После дегазации азотом в течение 10 мин реакционную смесь нагревают в микроволновой печи в течение 15 мин при 150°C. Реакционную смесь фильтруют через колонку для фильтрования Bakerbound и очищают методом препаративной ВЭЖХ на обращенной фазе (вода, 0,05M TFA/ACN 0,05M TFA 0-100% ACN) без предварительного удаления растворителя, либо растворитель удаляют при пониженном давлении и затем неочищенный продукт (структура 14, показана на схеме 8) очищают методом хроматографии на силикагеле (0-20% метанол в дихлорметане).

Общий способ D

Схема 9: Сочетание Сузуки

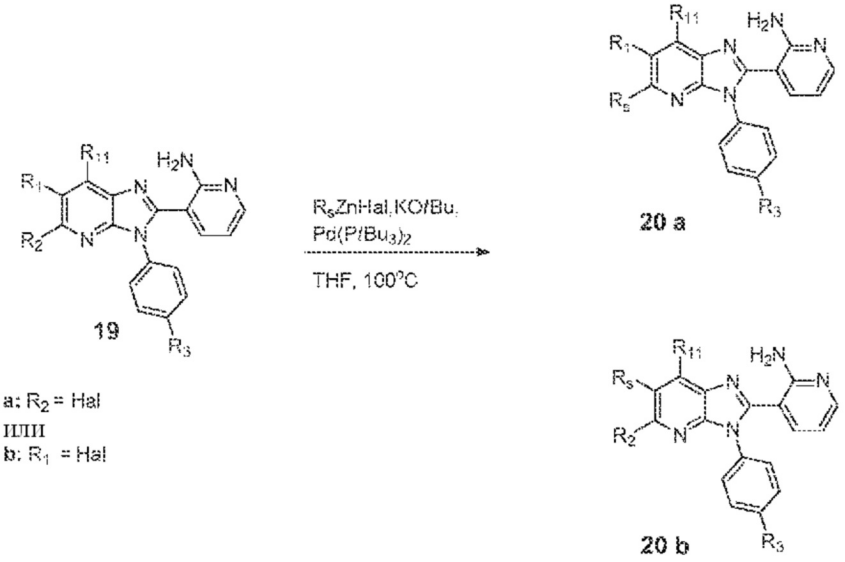


[000228] Органический галогенид (структура 15, показана на схеме 9) (1 экв.) суспендируют в смеси этанола и толуола, 10 мл/ммоль соответственно. Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$ (3 мл/ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом в

течение 30 мин. Затем ее нагревают при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют дихлорметаном (20 мл/ммоль) и водой (10 мл/ммоль). Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли (10 мл/ммоль) и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный остаток (структура 16, показана на схеме 9) очищают методом хроматографии на силикагеле (3-20% метанол в этилацетате).

Общий способ E

Схема 11: Сочетание Негиши



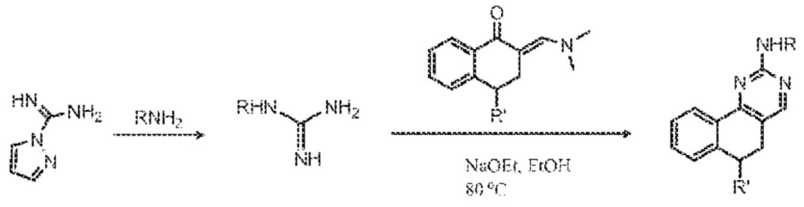
[000229] Промежуточное соединение (структура 19, показана на схеме 11) (1 экв.) растворяют в тетрагидрофуране, 10 мл/ммоль. В условиях инертной атмосферы добавляют галогенид алкил/арилцинка (1,5 экв.), $Pd(PtBu_3)_2$ (0,1 экв.) и трет-бутоксид калия (1 экв.). Реакционную смесь дегазируют азотом в течение 30 мин. Затем ее нагревают при 100°C в течение 15 мин в микроволновой печи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через целит. Смесь разбавляют дихлорметаном (20 мл/ммоль) и водой (20 мл/ммоль). Добавляют этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) (1 экв.). Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли (10 мл/ммоль) и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный остаток 20 очищают методом хроматографии на силикагеле (3-20% метанол в этилацетате).

Синтез замещенного соединения 5,6-дигидро-6-фенилбензо[f]изохинолин-2-амина

[000230] Настоящее изобретение предлагает способы синтеза соединения 4. Настоящее изобретение также предлагает подробное описание способов синтеза соединения 4, которые иллюстрируются с помощью нижеследующих схем и приведенных ниже примеров.

[000231] Соединение 4 можно получить с помощью описанных ниже способов из коммерчески доступных исходных веществ, или из исходных веществ, которые можно получить с помощью описанных в литературе способов. Указанные способы иллюстрируют получение соединения 4.

Общий способ 1



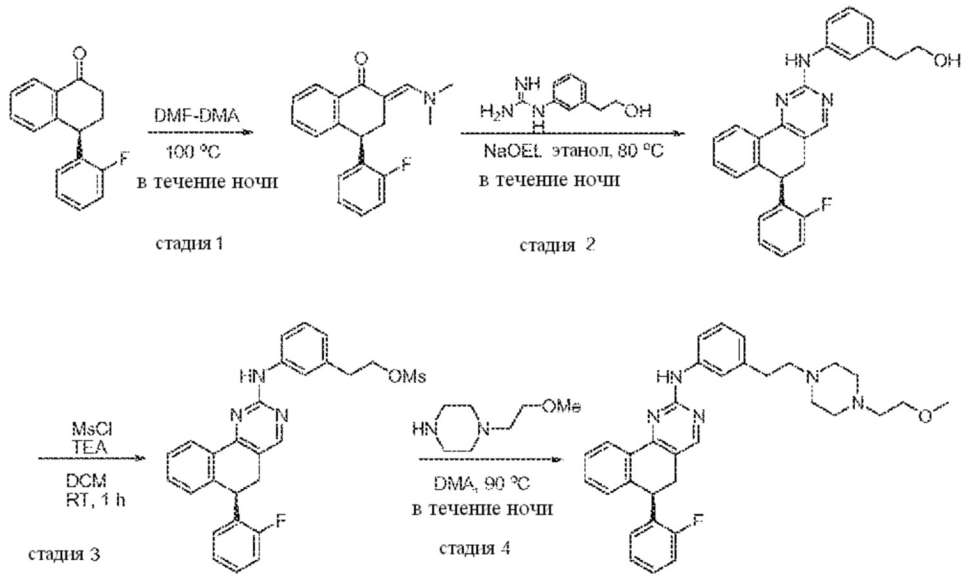
стадия 1 стадия 2

[000232] Стадия 1. Получение гуанидина. Получают 1М раствор DIPEA в безводном DMF (раствор А). Используя раствор А, получают 0,5М раствор гидрохлорида 1-Н-пиразол-1-карбоксамидина. Также получают 0,25М растворы аминов в безводном DMF. 800 мкл (200 мкмоль, 1,0 экв.) растворов аминов распределяют в 2-dram флаконы. 400 мкл (200 мкмоль, 1,0 экв.) раствора гидрохлорида 1-Н-пиразол-1-карбоксамидина распределяют во флаконы. Во флаконы также распределяют DIPEA точно по 80 мкл (2,3 экв.). Флаконы закрывают и перемешивают на вортексе. Встряхивают при 100°С в течение 12-24 часов. Наблюдают исчезновение исходного амина. Если амин еще присутствует, нагревание продолжают. Растворитель упаривают досуха/до маслянистого остатка. Остаточную влагу удаляют путем азеотропной перегонки с сухим ацетоном (1 мл), после чего снова упаривают.

[000233] Стадия 2. Циклизация (образование пиримидина). Получают 0,1М раствор либо (Е)-2-((диметиламино)метилен)-4-фенил-3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она, либо (Е)-4-(3,4-дихлорфенил)-2-((диметиламино)метилен)-3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она в 200 пруф EtOH. 2000 мкл EtOH распределяют к остаткам, полученным на предыдущей стадии. 2000 мкл (200 мкмоль, 1,0 экв.) (Е)-2-((диметиламино)метилен)-4-фенил-3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она или (Е)-4-(3,4-дихлорфенил)-2-((диметиламино)метилен)-3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она распределяют к остаткам, полученным на стадии 1. 75 мкл, 200 мкмоль, раствора этоксида натрия в этаноле (Aldrich, 21% по массе) распределяют во все флаконы. Встряхивают при 80°С в течение 72 часов. Растворитель упаривают досуха/до маслянистого остатка. Распределяют 2000 мкл воды и 2000 мкл этилацетата. Оставляют встряхиваться при 70°С в течение 1 часа до растворения. Переносят 1200 мкл верхнего органического слоя в новые флаконы. Распределяют 2000 мкл этилацетата. Переносят 2300 мкл верхнего органического слоя в новые флаконы. Упаривают все органические вещества досуха, после чего образцы очищают методом хроматографии на обращенной фазе, используя препаративную систему ЖХ/УФ/МС с фракционированием по массе. Соединения элюируют с колонки ВЭЖХ (Maccel 120-10-C18 SH 10 мкм вн.д.20 мм × 50 мм) со скоростью 88 мл/мин, используя градиент ацетонитрил/вода в присутствии 0,1% TFA в качестве модификатора.

Общий способ 2

[000234] Соединения настоящего изобретения также можно легко получить с помощью общего способа, показанного ниже.



[000235] Стадия 1: (*R*)-2-((Диметиламино)метилен)-4-(2-фторфенил)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-он. Раствор (*R*)-4-(2-фторфенил)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-она (8,0 г, 33,33 ммоль) в *N,N*-диметилформамид диметилацеталь (80 мл) нагревают при 100°C в течение 40 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляют гексан (50 мл). Продукт собирают фильтрацией и сушат в высоком вакууме в течение ночи, получая указанное в заголовке соединение в виде желтых игл (6,95 г, выход 70%). ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,92 (дд, *J*=7,2 и 1,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,09 (т, 1H), 6,91-6,88 (м, 2H), 4,48 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,25-3,13 (м, 2H), 3,2 (с, 6H). ЖХМС m/e 296 [M+H].

[000236] Стадия 2: (*R*)-2-(3-(6-(2-Фторфенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-иламино)фенил)этанол. К смеси (*R*)-2-((диметиламино)метилен)-4-(2-фторфенил)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-она (4,20 г, 14,24 ммоль) и гидрохлорида 1-(3-(2-гидроксиэтил) фенил)гуанидина (6,17 г, 28,47 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляют этоксид натрия (21% масс/масс в этаноле) (9,60 мл, 25,62 ммоль). Смесь нагревают при 80°C в течение 24 ч и фильтруют, пока она еще остается горячей. Твердое вещество промывают ацетоном (50 мл). Фильтрат концентрируют досуха, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт растворяют в этаноле (20 мл) при 80°C. Продукт осаждается после охлаждения до комнатной температуры в течение 2 часов. Твердое вещество собирают фильтрацией и затем растворяют в ацетоне (30 мл) в другой колбе. К раствору в ацетоне медленно добавляют 120 мл воды, полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и фильтруют. Твердое вещество сушат при 50°C в высоком вакууме в течение 24 часов, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (3,78 г, выход 65%). ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,52 (с, 1H), 8,38-8,36 (дд, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,32-7,20 (м, 3H), 7,07-7,02 (м, 2H), 6,83-6,78 (м, 2H), 4,72-4,65 (м, 2H), 3,68-3,63 (м, 2H), 3,22-3,07 (м, 2H), 2,73 (т, *J*=7,6 Гц, 2H). ЖХМС m/e 412 [M+H].

[000237] Стадия 3: (*R*)-3-(6-(2-Фторфенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-иламино) фенетил метансульфонат. К раствору (*R*)-2-(3-(6-(2-фторфенил)-5,6-дигидробензо[h] хиназолин-2-иламино)фенил)этанола (4,59 г, 11,7 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляют триэтиламин (2,33 мл, 16,75 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,95 мл, 12,28 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, промывают водой (60 мл × 3), сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая указанное

в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (5,37 г, выход 98%). ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,59 (с, 1H), 8,37-8,35 (дд, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,71 (д, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 3H), 7,07-7,02 (м, 2H), 6,82-6,78 (м, 2H), 4,67 (т, *J*=6,8 Гц, 1H), 4,45 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,22-3,08 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,01 (т, *J*=6,4 Гц, 2H). ЖХМС m/e 490 [M+H].

[000238] Стадия 4: (*R*)-6-(2-Фторфенил)-N-(3-(2-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амин. Раствор (*R*)-3-(6-(2-фторфенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-иламино)фенэтил метансульфоната (5,37 г, 11,00 ммоль), 1-(2-метоксиэтил)пиперазин (3,32 мл, 22,34 ммоль) и триэтиламина (1,5 мл, 11,17 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (30 мл) нагревают при 90°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры при перемешивании добавляют воду (200 мл). Суспензию перемешивают в течение 15 мин и фильтруют. Твердое вещество помещают в дихлорметан (200 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Продукт очищают методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (колонка, содержащая 120 г силикагеля, 0-10% 7N NH_3 в смеси метанол-дихлорметан, в течение 80 мин), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (5,50 г, выход 93%). ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,53 (с, 1H), 8,37-8,34 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 3H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,82-6,79 (м, 2H), 4,67 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,41 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,22-3,08 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,74-2,0 (м, 2H), 2,59-2,42 (м, 12H). ЖХМС m/e 539 [M+H].

[000239] Стадия 5: (*R*)-6-(2-Фторфенил)-N-(3-(2-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амина гидрохлорид. Раствор (*R*)-6-(2-фторфенил)-*N*-(3-(2-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амина (5,5 г, 10,22 ммоль) растворяют в смеси растворителей, содержащей дихлорметан (30 мл) и этилацетат (20 мл). К полученному раствору медленно при перемешивании добавляют 2,5 М HCl в этилацетате (30 мл). После добавления суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляют диэтиловый эфир (300 мл). Продукт собирают фильтрацией и сушат при 60°C в течение 24 часов, получая 6,2 г (~93%) конечного продукта в виде желтого твердого вещества. Чистота данной соли составляет 100% по данным, полученным с помощью краткого метода ВЭЖХ (прогон в течение 2,5 мин) с УФ-детекцией при 254 нм, и 92% по данным, полученным с помощью длительного метода ВЭЖХ (прогон в течение 20 мин) с УФ-детекцией при 254 нм. Соль дополнительно очищают, как показано в приведенных ниже примерах.

5. Фармацевтические композиции

[000240] Настоящее изобретение также предлагает фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно из описанных здесь соединений в сочетании, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем.

[000241] "Фармацевтическая композиция" представляет собой композицию, содержащую соединения настоящего изобретения и находящуюся в виде формы, подходящей для введения индивидууму. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в виде нерасфасованной массы, или в виде стандартной лекарственной формы. Стандартная лекарственная форма может представлять собой любую из ряда форм, включающих в себя, например, капсулу, пакет для внутривенного вливания, таблетку, одноцилиндровый насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, раскрытого здесь соединения, или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в однократной дозе

композиции представляет собой эффективное количество и варьирует в зависимости от конкретного используемого способа лечения. Специалистам в данной области известно, что иногда нужно вносить рутинные изменения в режим дозирования с учетом возраста и состояния пациента. Доза также зависит от способа введения.Можно использовать ряд способов введения, включающих в себяпероральное, легочное, ректальное, парентеральное, чрезкожное, подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, ингаляционное, буккальное, подъязычное, внутриплевральное, интратекальное, интраназальное и т.п. Лекарственные формы для местного или чрезкожного введения соединения настоящего изобретения включают в себя порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и лекарственные формы для ингаляции. В одном варианте осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, а также с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[000242] В данном описании фраза "фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, веществам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые, в соответствии с существующими медицинскими представлениями, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений, и удовлетворяя разумному отношению польза/риск.

[000243] Термин "фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к наполнителю, подходящему для получения фармацевтической композиции, которая в целом является безопасной, нетоксичной и не является нежелательной с биологической или иной точки зрения, и включает в себя наполнители, приемлемые для применения в ветеринарии и в производстве фармацевтических препаратов для людей. Термин "фармацевтически приемлемый наполнитель", используемый в настоящем описании и формуле изобретения, включает в себя как один наполнитель, так и несколько таких наполнителей.

[000244] Фармацевтическую композицию настоящего изобретения получают в виде формы, подходящей для предполагаемого способа введения. Примеры способов введения включают в себя парентеральное, например, внутривенное, нутрикожное, подкожное, пероральное (например, путем ингаляции), чрезкожное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут содержать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; противобактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, а также средства, регулирующие тоничность, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральные препараты можно поместить в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы для нескольких доз, изготовленные из стекла или пластика.

[000245] Соединение или фармацевтическую композицию настоящего изобретения можно вводить индивидууму с помощью разных, хорошо известных в данной области способов, используемых в настоящее время для введения химиотерапевтических средств. Например, в целях лечения рака соединение настоящего изобретения можно вводить

непосредственно в опухоли, в кровоток или в полости организма, его также можно вводить перорально или наносить на кожу при помощи пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной, чтобы обеспечить эффективное лечение, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Предпочтительно статус заболевания (например, рак, предрак и т.п.) и состояние здоровья пациента тщательно отслеживают на протяжении определенного периода после лечения.

[000246] В данном описании термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству фармацевтического средства, необходимому для лечения, улучшения или предотвращения идентифицированного заболевания или состояния, или для того, чтобы вызвать детектируемый терапевтический или ингибиторный эффект. Эффект можно детектировать с помощью любого аналитического метода, известного в данной области. Точное эффективное количество для конкретного индивидуума зависит от массы, размера и здоровья индивидуума; природы и тяжести состояния; а также от вида терапевтического средства или сочетания терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективное количество для конкретного случая можно определить путем рутинного экспериментирования, которое относится к сфере компетенции клинициста и зависит от его усмотрения. В предпочтитлеьном варианте осуществления заболевание или состояние, подлежащее лечению, представляет собой рак. В другом аспекте заболевание или состояние, подлежащее лечению, представляет собой клеточное пролиферативное расстройство.

[000247] Вначале терапевтически эффективное количество любого соединения можно определить либо с помощью анализов клеточных культур, например, опухолевых клеток, либо с помощью животных моделей, таких как крысы, мыши, кролики, собаки или свиньи. Животную модель также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и способа введения. Затем полученную информацию можно использовать для определения доз и способов введения, подходящих для людей. Показатели терапевтической/профилактической эффективности и токсичности, такие как ED_{50} (доза, являющаяся терапевтически эффективной у 50% индивидуумов популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% индивидуумов популяции), можно определить с помощью стандартных фармацевтических процедур, проводимых на клеточных культурах или на экспериментальных животных. Отношение доз, вызывающих токсические и терапевтические эффекты, представляет собой терапевтически индекс и может быть выражено в виде отношения LD_{50}/ED_{50}. Предпочтительны фармацевтические композиции с высокими терапевтическими индексами. Доза может варьировать в указанном диапазоне, в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и способа введения.

[000248] Дозу и способ введения корректируют, чтобы обеспечить достаточный уровень активного средства (средств), или чтобы поддержать желательный эффект. Факторы, которые можно при этом учитывать, включают в себя тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья индивидуума, возраст, массу и пол индивидуума, рацион, время и частоту введения, сочетание (сочетания) лекарственных средств, чувствительность реакции, а также нечувствительность к терапии/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю, или один раз в две недели, в зависимости от периода полужизни и скорости выведения конкретной композиции.

[000249] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения настоящего изобретения, можно получить с помощью широко известного способа,

например, с использованием традиционных процессов перемешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилицации. Фармацевтические композиции можно получить с помощью традиционного способа, используя один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, включающих в себя наполнители и/или вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активных соединений при получении фармацевтических препаратов. Разумеется, вид получаемой композиции зависит от способа введения.

[000250] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекций, могут находиться в виде водных растворов (в случае водорастворимых компонентов) или дисперсий, а также стерильных порошков для приготовления инъекционных растворов и дисперсий непосредственно перед введением. Носители, подходящие для внутривенного введения, включают в себя физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и достаточно жидкой, чтобы ее можно было лгко вводить через шприц. Она должна быть стабильной в условиях промышленного получения и хранения и должна быть защищена от вредного воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, которые могут содержать, например, воду, этанол, полиол (такой как глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), а также их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно достичь, например, путем применения покрывающего средства, такого как лецитин, путем поддержания нужного размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Защиту от воздействия микроорганизмов можно обеспечить путем применения разных пробивобактериальных и противогрибковых средств, таких как парабены, хлорбутанол, фенол, аскорбиновая кислота, тимеросал и т.п. Во многих случаях в состав композиций предпочтительно включать изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно достичь путем включения в состав композиций средства, замедляющего абсорбцию, такого как моностеарат алюминия и желатин.

[000251] Стерильные инъекционные растворы можно получить путем растворения нужного количества активного соединения в подходящем растворителе, наряду с одним или несколькими из перечисленных выше ингредиентов, по необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем смешивания активного соединения со стерильной средой, которая включает в себя основную диспергирующую среду и необходимое количество других ингредиентов, выбранных из перечисленных выше. Способы получения стерильных порошков, предназначенных для приготовления стерильных инъекционных растворов, включают в себя вакуумную сушку и лиофилизацию, которые позволяют получить порошок активного ингредиента и любого другого нужного ингредиента из раствора, предварительно стерилизованного фильтрованием.

[000252] Пероральные композиции обычно содержат инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Их можно помещать в желатиновые капсулы или прессовать в таблетки. В целях перорального терапевтического введения активное соединение наряду с наполнителями может применяться в виде таблеток, пастилок или капсул. Перорральные композиции также можно получить с использованием жидкого носителя в виде жидкости для полоскания рта, которую

держат в полости рта и затем выплевывают или проглатывают. В состав композиции можно включить фармацевтически совместимые связующие средства и/или вспомогательные вещества. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любые из нижеследующих ингредиентов, или подобные им соединения: связующее средство, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния или стеротез; вещество, обеспечивающее скольжение, такое как коллоидный диоксид кремния; подслащивающее средство, такое как сахароза или сахарин; или ароматизирующее средство, такое как ароматизатор со вкусом мяты перечной, метилсалицилат или апельсиновая вкусовая добавка.

[000253] В случае введения путем ингаляции соединения доставляют в виде аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или из распылителя.

[000254] Системное введение также можно осуществлять путем трансмукозального или чрезкожного введения. В состав композиций, предназначенных для трансмукозального или чрезкожного введения, могут входить облегчающие проникание вещества, подходящие для преодолеваемого барьера. Такие облегчающие проникание вещества широко известны в данной области и включают в себя, например, в случае трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Трансмукозальное введение можно осуществлять с использованием назальных спреев или суппозиториев. В случае чрезкожного введения активные соединения вводят в составе мазей, бальзамов, гелей или кремов, широко известных в данной области.

[000255] Путем совместного применения активных соединений и фармацевтически приемлемых носителей, защищающих соединения от быстрого выведения из организма, можно получить композиции с контролируемым высвобождением, такие как имплантаты и системы доставки, заключенные в микрокапсулы. Можно использовать биоразрушаемые и биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы получения таких композиций должны быть очевидны для специалистов в данной области. Указанные вещества также можно приобрести у таких производителей как Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей также можно использовать суспензии, содержащие липосомы (в том числе липосомы, направленные на инфицированные клетки в результате применения моноклональных антител против вирусных антигенов). Их можно получить с помощью известных в данной области способов, например, описанных в патенте США № 4522811.

[000256] Особенно предпочтительно использовать пероральные или парентеральные композиции в виде стандартных лекарственных форм, обеспечивающих легкое введение и однородное дозирование. В данном описании термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным элементам, которые подлежащий лечению индивидуум может использовать в качестве единичных доз; каждый такой элемент содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное так, чтобы продуцировать желательный терапевтический эффект в сочетании с необходимым терапевтическим носителем. Характеристики стандартных лекарственных форм определяются и зависят от уникальных свойств активного соединения и предполагаемого

терапевтического эффекта.

[000257] При терапевтическом применении дозы фармацевтических композиций, используемых в соответствии с настоящим изобретением, зависят от вида лекарственного средства, возраста, массы и клинического состояния пациента, получающего лечение, от опыта и усмотрения клинициста или практикующего врача, проводящего лечение, а также от других факторов, влияющих на выбор дозы. Как правило, доза должна быть достаточной для того, чтобы вызвать замедление, предпочтительно регрессию роста опухоли, также предпочтительно, чтобы она могла вызвать полную регрессию рака. Доза может варьировать примерно от 0,01 мг/кг в день до 5000 мг/кг в день. В предпочтительных аспектах доза может варьировать примерно от 1 мг/кг в день до 1000 мг/кг в день. В одном аспекте доза может находиться в диапазоне примерно от 0,1 мг/день до 50 г/день; примерно от 0,1 мг/день до 25 г/день; примерно от 0,1 мг/день до 10 г/день; примерно от 0,1 мг до 3 г/день; или примерно от 0,1 мг до 1 г/день, причем вводить дозу можно в один прием, в несколько приемов, или путем непрерывного введения (где дозу можно корректировать в зависиости от массы пациента в кг, площади поверхности тела в $м^2$ и возраста в годах). Эффективное количество фармацевтического средства представляет собой количество, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, которое фиксируется клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Например, регрессию опухоли у пациента можно измерить по изменению ее диаметра. Уменьшение диаметра опухоли свительствует об ее регрессии. На регрессию также указывает неспособность опухоли к возобновлению роста после прекращения лечения. В данном документе термин "эффективная схема дозирования" относится к количеству активного соединения, которое обеспечивает желательный биологический эффект в организме индивидуума или в клетке.

[000258] Фармацевтические композиции могут находиться в контейнере, упаковке или дозаторе вместе с инструкциями по введению.

[000259] Соединения настоящего изобретения могут образовывать соли. Все солевые формы также входят в объем настоящего изобретения.

[000260] В данном описании термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений настоящего изобретения, полученным в результате модификации исходных соединений с образованием их кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, без ограничения, соли, образованные минеральными ли органическими кислотами и основными остатками, такими как амины, соли, образованные щелочами или органическими основаниями и кислыми остатками, такими как карбоновые кислоты и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные нетоксичные соли, или соли, образованные исходным соединением, несущим ион четвертичного аммония, и, например, нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают в себя, без ограничения, соли, образованные такими неорганическими и органическими кислотами, как 2-ацетоксибензойная, 2-гидроксиэтансульфоновая, уксусная, аскорбиновая, бензолсульфоновая, бензойная, дикарбоновая, карбоновая, лимонная, эдетеовая, этандисульфоновая, 1,2-этансульфоновая, фумаровая, глюкогептоновая, глюконовая, глутаминовая, гликолевая, гликолиларсаниловая, гексилрезорциновая, гидрабаминовая, бромистоводородная, хлористоводородная, иодистоводородная, гидроксималеиновая, гидроксинафтойная, изетиновая, молочная, лактобионовая, лаурилсульфоновая, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, напсиловая, азотная, щавелевая, памоевая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, полигалактуроновая, пропионовая,

салициловая, стеариновая, субуксусная, янтарная, сульфаминовая, сульфаниловая, серная, таниновая, винная, толуолсульфоновая, а также часто встречающимися аминокислотами, такими как глицин, аланин, фенилаланин, аргинин и др.

[000261] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя соли таких кислот, как гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, 4-хлобензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, муконовая кислота и т.п. Настоящее изобретение также охватывает соли, полученные либо в результате замещения кислого протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, таким как ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; либо в результате образования координационной связи указанного протона с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п.

[000262] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают в себя все формы соли, образованные в результате присоединения растворителя (сольваты), или все кристаллические формы (полиморфы) одной соли, как описано в данном документе.

[000263] Соединения настоящего изобретения также можно получить в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых эфиров. Например, карбоксильную функциональную группу, присутствующую в соединении, можно превратить в соответствующий сложный эфир, такой как метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Кроме того, спиртовую группу, присутствующую в соединении, также можно превратить в соответствующий сложный эфир, такой как ацетатный, пропионатный или другой сложный эфир.

[000264] Соединения настоящего изобретения также можно получить в виде пролекарственных форм, например, фармацевтически приемлемых пролекарственных форм. Термины "пролекарственная форма" и "пролекарство" используются здесь как взаимозаменяемые и относятся к любому соединению, которое *in vivo* высвобождает активное исходное лекарственное средство. Поскольку известно, что пролекарственные формы улучшают многие желаемые свойства фармацевтических препаратов (такие как растворимость, биодоступность, характеристики, облегчающие обработку и др.), соединения настоящего изобретения можно доставлять в виде пролекарственных форм. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение охватывает пролекарственные формы описанных здесь соединений, способы доставки указанных форм и композиции, содержащие указанные формы. Подразумевается, что термин "пролекарство" включает в себя любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство настоящего изобретения *in vivo* после введения такого пролекарства индивидууму. Пролекарственные формы настоящего изобретения получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, причем модифицированные функциональные группы способны отщепляться, либо в результате рутинной манипуляции, либо *in vivo*, с образованием исходного соединения. Пролекарства включают в себя соединения настоящего изобретения, в которых гидроксильная группа, аминогруппа, сульфгидрильная группа, карбоксильная группа или карбонильная группа связана с любой группой, способной отщепляться *in vivo* с образованием свободной

гидроксильной группы, аминогруппы, сульфгидрильной группы, карбоксильной группы или карбонильной группы, соответственно.

[000265] Примеры пролекарственных форм включают в себя, без ограничения, сложные эфиры (такие как ацетаты, диалкиламиноацетаты, форматы, фосфаты, сульфаты и бензоаты) и карбаматы (такие как N,N-диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп, сложные эфиры (такие как этиловые сложные эфиры, морфолиноэтанольные сложные эфиры) карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные (такие как N-ацетил), N-основания Манниха, шиффовы основания и енаминоны функциональных аминогрупп, оксимы, ацетали, кетали и енольные сложные эфиры кетоновых и альдегидных функциональных групп соединений настоящего изобретения, и т.п., см. Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elesevier, New York-Oxford (1985).

[000266] Соединения, или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарственные формы, можно вводить перорально, назально, чрезкожно, через легкие, путем ингаляции, буккально, сублингвально, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, внутриплеврально, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления соединение вводят перорально. Специалистам в данной области известны преимущества некоторых способов введения.

[000267] Режим введения соединений выбирают с учетом ряда факторов, включающих в себя тип, вид, возраст, массу, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; способ введения; функционирование почек и печени пациента; а также вид используемого соединения или его соли. Врач или ветеринар обычной квалификации может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предотвращения, противодействия или прекращения развития состояния.

[000268] Режим дозирования соединения настоящего изобретения может включать в себя ежедневное введение (например, каждые 24 часа). Режим дозирования может включать в себя ежедневное введение в течение нескольких последовательных дней, например, в течение, по меньшей мере, двух, по меньшей мере, трех, по меньшей мере, четырех, по меньшей мере, пяти, по меньшей мере, шести, или, по меньшей мере, семи последовательных дней. Введение можно осуществлять более одного раза в день, например, два раза, три раза или четыре раза в день (в течение 24-часового периода). Режим дозирования может включать в себя ежедневное введение с последующим отсутствием введения в течение, по меньшей мере, одного дня, по меньшей мере, двух дней, по меньшей мере, трех дней, по меньшей мере, четырех дней, по меньшей мере, пяти дней, или, по меньшей мере, шести дней. Например, соединение настоящего изобретения вводят индивидууму, нуждающемуся в этом, по меньшей мере, один раз в течение 24-часового периода, затем соединение настоящего изобретения не вводят в течение, по меньшей мере, шести дней, после чего снова вводят соединение настоящего изобретения.

[000269] Режим дозирования может включать в себя ежедневное введение в течение, по меньшей мере, одной недели, по меньшей мере, двух недель, или, по меньшей мере, трех недель. Предпочтительно режим дозирования может включать в себя введение примерно от 50 мг до 100 мг ежедневно. Более предпочтительно режим дозирования может включать в себя введение примерно 60 мг ежедневно.

[000270] Режим дозирования может включать в себя введение один раз в неделю. А именно, введение один раз в течение недельного периода. Более конкретно, композицию вводят, по меньшей мере, один раз в течение 24 часов, не вводят в течение, по меньшей

мере, шести дней, и вводят, по меньшей мере, один раз в течение 24 часов, после, по меньшей мере, шести дней. Предпочтительно режим дозирования может включать в себя введение примерно от 250 мг до 250 мг в течение одного дня в неделю. Более предпочтительно режим дозирования может включать в себя введение примерно 300 мг в течение одного дня в неделю.

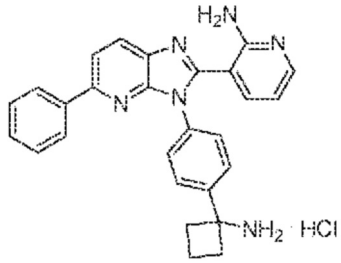
[000271] Режим дозирования может включать в себя ежедневное введение в течение, по меньшей мере, одной недели, прекращение введения в течение, по меньшей мере, одной недели, и затем ежедневное введение в течение, по меньшей мере, другой недели. Например, соединение настоящего изобретения ежедневно вводят в течение, по меньшей мере, одной недели, в течение второй недели соединение настоящего изобретения не вводят, после чего соединение настоящего изобретения ежедневно вводят в течение, по меньшей мере, третьей недели. Предпочтительно режим дозирования может включать в себя введение примерно от 150 мг до 250 мг ежедневно. Более предпочтительно режим дозирования может включать в себя введение примерно 200 мг ежедневно.

[000272] Описание способов получения композиций и введения раскрытых соединений настоящего изобретения можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном варианте осуществления описанные здесь соединения и их фармацевтически приемлемые соли используют в составе фармацевтических композиций в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают в себя инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения присутствуют в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желательной величины дозы в пределах указанного здесь диапазона.

[000273] Если не указано иначе, в данном документе все проценты и отношения определяются по массе. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения могут стать очевидными из разных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют применение разных компонентов и методологий при осуществлении настоящеего изобретения. Примеры не ограничивают настоящее изобретение. На основе данного описания опытный специалист может идентифицировать и использовать для осуществления настоящего изобретения другие компоненты и методологии.

6. Примеры

[000274] Пример 1: Синтез 3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-фенил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиридин-2-амина (Соединение 1) гидрохлорида



[000275] 3-(3-(4-(1-Аминоциклобутил)фенил)-5-фенил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиридин-2-амина гидрохлорид синтезируют по общему способу A, используя общие способы D и B.

[000276] Стадия 1: *трет*-бутил (1-(4-((6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)фенил) циклобутил)карбамат

[000277] К раствору 2,6-дихлор-3-нитропиридина (5,11 г) в DMA (50 мл) и триэтиламине (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляют по каплям раствор *трет*-бутил

(1-(4-аминофенил)циклобутил)карбамата (6,3 г) в DMA (25 мл) в течение 20 минут. Реакционную смесь оставляют перемешиваться при 0°C в течение одного часа, затем оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры и взаимодействовать в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь разбавляют водой (250 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×200 мл). Органические фракции объединяют, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (1×200 мл), водой (1×200 мл) и насыщенным раствором соли (1×100 мл). Органические фракции сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. После очистки колоночной хроматографией (15% этилацетата в гексанах) получают продукт в виде оранжевого твердого вещества (5,05 г, 50%). 400 МГц ^{1}Н-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,05 (с, 1Н), 8,52 (д, *J*=8,8Hz, 1Н), 7,56-7,52 (м, 2Н), 7,42-7,37 (м, 3Н), 6,98 (д, *J*=8,8 Гц, 1Н), 2,47-2,34 (м, 4Н), 2,04-1,96 (м, 1Н), 1,84-1,74 (м, 1Н), 1,30 (шир.с, 9Н); ЖХМС: 419 [М+Н].

[000278] Стадия 2: *трет*-Бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-хлор-3*H*-имидазо [4,5-*b*]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамат

[000279] К раствору *трет*-бутил (1-(4-((6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)фенил) циклобутил)карбамата (5,0 г) в безводном DMSO (60 мл) и безводном метаноле (10 мл) добавляют 2-аминоникотинальдегид (1,53 г) и затем $Na_2S_2O_4$ (6,25 г). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 2 дней. После завершения реакции добавляют воду (250 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение 1 дня при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном (2×200 мл). После второй экстракции большое количество желтого твердого вещества осаждается из водного и органического слоя. Твердое вещество отфильтровывают и подтверждают, что оно является продуктом. Продукт объединяют с органическими слоями и сушат при пониженном давлении, получая продукт в виде желтого твердого вещества (3,1 г, 52%). 400 МГц ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,26 (д, *J*=8,0 Гц, 1Н), 8,00-7,96 (м, 1Н), 7,69 (шир.с, 1Н), 7,54-7,35 (м, 5Н), 7,24-7,08 (м, 1Н), 7,04-6,96 (м, 2Н), 6,32-6,28 (м, 1Н), 2,48-2,35 (м, 4Н), 2,06-1,96 (м, 1Н), 1,86-1,76 (м, 1Н), 1,40-1,06 (м, 9Н); ЖХМС: 491 [М+Н].

[000280] Стадия 3: *трет*-бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-фенил-3Н-имидазо [4,5-b]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамат

[000281] К суспензии *трет*-бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-хлор-3*H*-имидазо [4,5-*b*]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамата (20 г) в толуоле (200 мл) и этаноле (200 мл) добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (150 мл) и фенилбороновую кислоту (9,9 г). Реакционную смесь дегазируют в течение 5 минут и добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (1,0 г). Реакционную смесь снова дегазируют в течение 5 минут и затем нагревают при 100°C в течение 2 дней, или до подтверждения завершения реакции методом ЖХМС. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют дихлорметан (250 мл ×3) и воду (100 мл). Органические фракции промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (1×250 мл) и водой (1×250 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют. После очистки колоночной хроматографией (10-100% этилацетата в гексанах) получают продукт с небольшим количеством примесей. Твердое вещество перекристаллизовывают из этилацетата и получают не совсем белое твердое вещество (7,2 г). 400 МГц ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,23 (д, *J*=8,0 Гц, 1Н), 8,04-7,98 (м, 3Н), 7,94 (д, *J*=8,0 Гц, 1Н), 7,55 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 7,46-7,35 (м, 6Н), 7,18-7,14 (м, 1Н), 6,90 (шир.с, 1Н), 6,33 (дд, *J*=7,6Hzи4,4 Гц, 1Н), 2,48-2,40 (м, 4Н), 2,09-2,00 (м, 1Н), 1,89-1,79 (м, 1Н), 1,30 (м, 9Н); ЖХМС: 533 [М+Н].

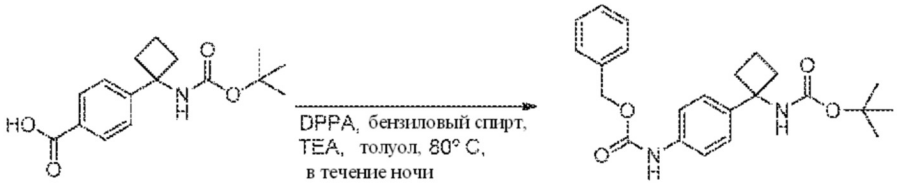
[000282] Стадия 4: 3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-фенил-3*H*-имидазо

[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиридин-2-амина гидрохлорид

[000283] К раствору *трет*-бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-фенил-3*H*-имидазо [4,5-b]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамата (4,1 г) в дихлорметане (100 мл) медленно добавляют 4,0М HCl в диоксане (20 мл). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 2,5 часов. После завершения реакции к суспензии добавляют эфир (50 мл), твердое вещество фильтруют и получают продукт (4,032 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) 400 МГц δ: 8,94 (с, 3H), 8,47 (шир.с, 1H) 8,38 (д, *J*=8,8Hz, 1H), 8,19-8,15 (м, 1H), 8,10-8,03 (м, 3H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,76 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,52-7,40 (м, 3H), 6,92 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 2,70-2,57 (м, 4H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H); ЖХМС: 433 [M+H]. Рассчитано для $C_{29}H_{27}ON_7$3,06 хлористоводородная кислота·0,01 диоксан 0,03 диэтиловый эфир: C 59,61, H 5,28, N 15,36; Обнаружено: C 59,62, H 5,05, N 15,36.

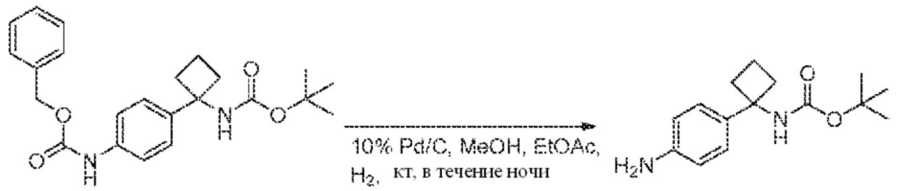
[000284] Синтез *трет*-бутил (1-(4-аминофенил)циклобутил)карбамата, структурного блока2, используемого в примере 21, общий способ A:

[000285] Стадия 1: Cbz-защита (1-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)фенил)циклобутил) карбаминовой кислоты



[000286] К раствору 4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)бензойной кислоты (15 г) в толуоле (75 мл) и триэтиламине (14,36 мл, 2 экв.) добавляют дифенилфосфорилазид (12,22 мл, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревают до 100°C и оставляют взаимодействовать в течение 2 часов, или до прекращения интенсивного выделения пузырьков. Добавляют бензиловый спирт (26,6 мл, 5 экв.) и реакционную смесь оставляют протекать при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и помещают на баню со льдом для дальнейшего охлаждения. После осаждения белого твердого вещества реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. К реакционной смеси добавляют эфир (200 мл) и отфильтровывают продукт с получением 13,1 г белого твердого вещества. 400 МГц ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,55 (с, 1H), 7,44-7,24 (м, 10H), 5,14 (с, 2H), 2,4-2,28 (м, 4H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,28 (шир.с, 9H); ЖХМС: 397 [M+H].

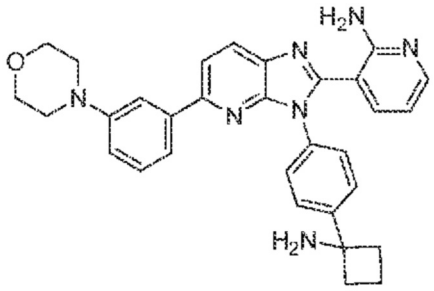
[000287] Стадия 2: *трет*-бутил (1-(4-аминофенил)циклобутил)карбамат; промежуточное соединение 2, используемое в общем способе A



[000288] Суспензию cbz-защищенной 4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил) бензойной кислоты (9,545 г) в этилацетате (125 мл) и метаноле (125 мл) нагревают до ее превращения в раствор. Раствор оставляют охлаждаться до комнатной температуры и добавляют 10% Pd/C (1,1 г). В колбу загружают водород и оставляют взаимодействовать в течение ночи при комнатной температуре. После завершения

реакции реакционную смесь фильтруют через слой целита и затем целит промывают метанолом (2×100 мл). Органические фракции концентрируют при пониженном давлении с получением продукта в виде бесцветного масла (6,3 г, 100%), который используют без дополнительной очистки. ЖХМС: 263 [M+H].

[000289] Пример 2: Синтез 3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-(3-морфолинофенил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиридин-2-амина



[000290]

[000291] Стадия 1: *трет*-бутил (1-(4-((6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)циклобутил)карбамат

[000292] К раствору 2,6-дихлор-3-нитропиридина (5,11 г) в DMA (50 мл) и триэтиламине (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляют по каплям раствор *трет*-бутил (1-(4-аминофенил)циклобутил)карбамата (6,3 г) в DMA (25 мл) в течение 20 минут. Реакционную смесь оставляют перемешиваться при 0°C в течение одного часа, затем оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры и взаимодейтвовать в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь разбавляют водой (250 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×200 мл). Органические фракции объединяют, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (1×200 мл), водой (1×200 мл) и насыщенным раствором соли (1×100 мл). Органические фракции сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. После очистки колоночной хроматографией (15% этилацетата в гексанах) получают продукт в виде оранжевого твердого вещества (5,05 г, 50%). 400 МГц ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,05 (с, 1H), 8,52 (д, *J*=8,8Hz, 1H), 7,56-7,52 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 3H), 6,98 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,47-2,34 (м, 4H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,30 (шир.с, 9H); ЖХМС: 419 [M+H].

[000293] Стадия 2: *трет*-бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамат

[000294] К раствору *трет*-бутил (1-(4-((6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)циклобутил)карбамата (5,0 г) в безводном DMSO (60 мл) и безводном метаноле (10 мл) добавляют 2-аминоникотинальдегид (1,53 г) и затем $Na_2S_2O_4$ (6,25 г). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 2 дней. После завершения реакции добавляют воду (250 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение 1 дня при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном (2×200 мл). После второй экстракции из водного и органического слоев осаждается большое количество желтого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывают и подтверждают, что оно представляет собой продукт. Продукт объединяют с органическими слоями и сушат при пониженном давлении, получая продукт в виде желтого твердого вещества (3,1 г, 52%). 400 МГц ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,26 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,69 (шир.с, 1H), 7,54-7,35 (м, 5H), 7,24-7,08 (м, 1H), 7,04-6,96 (м, 2H), 6,32-6,28 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 4H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,40-1,06 (м, 9H); ЖХМС: 491 [M+H].

[000295] Стадия 3: *трет*-бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-(3-морфолинофенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамат

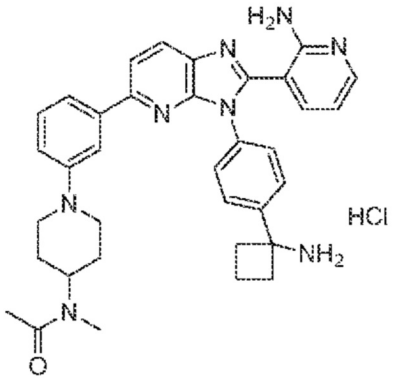
[000296] *трет*-бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамат (1 экв.) суспендируют в смеси этанола и толуола, 10 мл/ммоль соответственно. Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$ (3 мл/ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 экв.) и бороновую кислоту (1,1 экв.). Затем ее нагревают при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют дихлорметаном (20 мл/ммоль) и водой (10 мл/ммоль). Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли (10 мл/ммоль) и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный остаток очищают методом хроматографии на силикагеле (3-20% метанола в этилацетате).

[000297] Стадия 4: 3-{3-[4-(1-аминоциклобутил)фенил]-5-(3-морфолин-4-илфенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-амин

[000298] Карбамат (1 экв.) растворяют в метаноле. Добавляют HCl (20 экв., 4M в диоксане) и перемешивают при комнатной температуре в течение периода от 2 до 4 часов. После концентрирования раствора при пониженном давлении получают амин, не содержащий защитных групп (структура 7, показана на схеме 2), в виде соли хлористоводородной кислоты, которую используют на следующей стадии без дополнительной очистки. 400 МГц ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,97-8,78 (м, 1H), 8,87 (шир.с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,45 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 8,41 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,31-8,02 (м, 1H), 8,16 (дд,, *J*=6,0 Hz и 1,8 Гц, 1H), 7,87-7,80 (м, 1H), 7,77 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,69 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,90-6,80 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 4H), 3,71-3,63 (м, 4H), 2,73-2,56 (м, 4H), 2,31-2,17 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 1H); ЖХМС: 520 [M+H].

[000299]

[000300] Пример 3: Синтез N-[1-(3-{3-[4-(1-аминоциклобутил)фенил]-2-(2-аминопиридин-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил}фенил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамида тригидрохлорида (соединение 3)

[000301] 

[000302] Стадия 1: Синтез N-метил-N-{1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-4-ил}ацетамида

[000303] Смесь N-[1-(3-бромфенил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамида (68 мг, 0,217 ммоль), бис(пинаколато)диборона (66 мг, 0,260 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (9 мг, 0,0109 ммоль) и ацетата калия (64 мг, 0,651 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревают при 80°C в течение 13 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют EtOAc и фильтруют через слой целита. Фильтрат и смывы объединяют и концентрируют. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt=35:65→0:100) с получением N-метил-N-(1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)ацетамида (61 мг, 78%) в виде белого твердого вещества.

500 МГц ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,41-7,38 (м, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,06-7,03 (м, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,85 (с, 1H), 2,83-2,76 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 2,11 (с, 2H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 1H), 1,34-1,34 (м, 12H); ЖХМС: 359 [M+H].

[000304] Стадия 2: сочетание

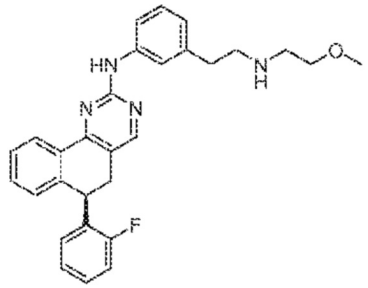
[000305] Смесь трет-бутил (1-{4-[2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-хлор-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]фенил}циклобутил)карбамата (56 мг, 0,113 ммоль), N-метил-N-{1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-4-ил}ацетамида (61 мг, 0,170 ммоль), бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (8 мг, 0,0113 ммоль) и 2M водного раствора Na_2CO_3 (0,062 мл, 0,124 ммоль) в DMF (2,5 мл) подвергают воздействию микроволнового излучения (160°C в течение 1 часа). Затем смесь разбавляют AcOEt, промывают водой (×3), насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют, остаток очищают методом препаративной тонкослойной хроматографии (AcOEt/MeOH=20:1), после чего проводят дополнительную очистку методом препаративной тонкослойной хроматографии (CH_2Cl_2/MeOH=20:1×2) с получением *трет*-бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-(3-(4-(N-метилацетамидо)пиперидин-1-ил)фенил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамата (14 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

[000306] Стадия 3: Удаление защитных групп

[000307] К *трет*-бутил (1-(4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)-5-(3-(4-(N-метилацетамидо)пиперидин-1-ил)фенил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)фенил)циклобутил)карбамату (14 мг, 0,0204 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляют 4N HCl-диоксан (3 мл) и перемешивают при кт в течение 14 часов. Смесь концентрируют и получают N-[1-(3-{3-[4-(1-аминоциклобутил)фенил]-2-(2-аминопиридин-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил}фенил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамида тригидрохлорид (19 мг, колич. выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

500 МГц ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,86-8,82 (м, 2H), 8,41-8,37 (м, 1H), 8,36-8,23 (м, 2H), 8,27 (дд, *J*=10,0 Hz и 5,0 Гц, 1H), 8,15 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,6Hz и 2,9 Гц, 2H), 7,69 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,51-7,36 (м, 2H), 6,88 (т, *J*=6,9 Гц, 1H), 3,74-3,64 (м, 2H), 3,50-3,45 (м, 3H), 2,85 (с, 2H), 2,70 (с, 1H), 2,68-2,57 (м, 4H), 2,26-2,18 (м, 2H), 2,10 (с, 1H), 2,02 (с, 2H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,82-1,80 (м, 1H), 1,67-1,60 (м, 2H); ЖХМС: 587 [M+H].

[000308] Пример 4: (*R*)-6-(2-Фторфенил)-N-(3-(2-(2-метоксиэтиламино)этил)фенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-амина (соединение 4) гидрохлорид.



[000309] Данное соединение синтезируют с использованием (R)-4-(6-(2-фторфенил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2-иламино)фенетилметансульфоната, 2-метоксиэтанамина

и триэтиламина по общему способу 6 с получением целевого продукта. Т.пл.=173-175°C. ^{1}H ЯМР 400 МГц (DMSO-d_6) δ 9,68 (с, 1H), 8,99 (шир.с, 2H), 8,33-8,31 (м, 2H), 7,73-7,69 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 3H), 7,06-7,00 (м, 2H), 6,85-6,78 (м, 2H), 5,55 (шир.с, 2H), 4,65 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,61 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,20-3,08 (м, 6H), 2,98-2,94 (м, 2H). ЖХМС m/e 469 (M+H).

[000310] Пример 5: Скрининговый анализ неактивной AKT альфа:

[000311] Активность AKT1 анализируют с использованием полученного из GSK3 биотинилированного пептидного субстрата, кросстида (*crosstide*) (биотин-GRPRTSSFAEG) и технологии AlphaScreen™ (гомогенный анализ усиленной за счет эффекта близости люминесценции). Активацию AKT1 осуществляют путем добавления активирующих киназ PDK1 и MAPKAPK2, липидных везикул и АТФ. Степень фосфорилирования пептида определяют с использованием антитела против фосфо-субстрата AKT, акцепторных гранул, конъюгированных с белком A, и донорных гранул, конъюгированных со стрептавидином, который связывается с биотином на пептиде. В результате возбуждения донорных гранул кислород окружающей среды превращается в возбужденный синглетный кислород, который, находясь в непосредственной близости с акцепторными гранулами, взаимодействует с ними, приводя к усилению сигнала.

[000312] Тестируемые ингибиторы и контрольные соединения ((*S*)-1-((5-(3-метил-1*H*-индазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-3-фенилпропан-2-амин, 1-(1-(4-(7-фенил-1*H*-имидазо[4,5-*g*]хиноксалин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он и 8-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-9-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6] нафтиридин-3(2*H*)-он) получают в 10% DMSO в концентрации, превышающей целевую конечную концентрацию в 10 раз, и добавляют в каждую лунку реакционного планшета (96-луночный планшет Corning с несвязывающей поверхностью со сплошной белой окраской на половине площади) в объеме 2,5 мкл. Полноразмерную неактивную AKT1 разбавляют буфером для анализа (50 мМ трис, pH 8,0, 0,02 мг/мл BSA, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA, 10% глицерин, 0,2 мМ Na_3VO_4, 1 мМ DTT, 0,1 мМ β-глицерофосфат и 0,2 мМ NaF) и добавляют в каждую лунку в объеме 17,5 мл с получением конечной концентрации 8 нМ (AKT1) в 25 мкл реакционной смеси. После предварительной инкубации в течение 20 минут при комнатной температуре инициируют киназную реакцию путем добавления 5 мкл активирующей смеси, разбавленной буфером для анализа, содержащей биотинилированный кросстид, PDK1, MAPKAPK2, DOPS/DOPC, PtdIns(3,4,5)P3 и АТФ, с получением конечных концентраций 60 нМ биотинилированного кросстида, 0,1 нМ PDK1, 0,7 нМ MK2, 5,5 мкМ DOPS, 5,5 мкМ DOPC, 0,5 мкМ PtdIns (3,4,5)P3 и 50 мкМ АТФ. Планшеты инкубируют в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего реакцию останавливают в темноте путем добавления 10 мкл смеси для остановки реакции/детекции, полученной в буфере для анализа, содержащей EDTA, стрептавидин-содержащий донор AlphaScreen™ и белок A-содержащие акцепторные гранулы, а также антитело против фосфо-субстрата AKT, с получением конечных концентраций 10 мМ EDTA, 500 нг/лунку каждых из стрептавидин-содержащих донорных гранул AlphaScreen™ и белок A-содержащих акцепторных гранул, и антитело против фосфо-субстрата AKT в конечном разведении 1:350. Аналитические планшеты инкубируют в течение 90 минут при комнатной температуре в темноте, после чего планшеты прочитывают на многофункциональном планшетном анализаторе Perkin Elmer Envision (длина волны возбуждения: 640 нм, длина волны испускания: 570 нм).

Реакция:

2,5 мкл 10× ингибитора AKT в 10% DMSO

17,5 мкл буфера, содержащего неактивную AKT, или пустого буфера
инкубация в течение 20 минут при комнатной температуре
5 мкл реакционной смеси (смесь, содержащая 5× АТФ, 5× субстрат, 5× PDK1, 5× MK2 и 5× липидных везикул)
инкубация в течение 30 минут при комнатной температуре
10 мкл буфера для детекции
инкубация в течение 90 минут при комнатной температуре
детекция (длина волны возбуждения: 640 нм, длина волны испускания: 570 нм)
параметры настройки Envision:
прибор: Perkin Elmer Envision
планшет: 96-луночный
название программы:
возбуждение: Ex Top
зеркало: General Dual - Slot 2
фильтр возбуждения: CFP430 Ex. Slot 2
фильтр испускания: Emission 579 - Em slot 2
2-ой фильтр испускания: отсутствует
высота измерения (мм): 3,8
возбуждающий свет (%): 1
коэффициент усиления детектора: 1
2-ой коэффициент усиления детектора: 0
число импульсов: 10
число импульсов/AD: 1
стандартный сигнал: 383722
приращение AD: 4
стандартное возбуждение (%): 100

[000313] Пример 6: HTRF анализ неактивной AKT:

[000314] Активность AKT1 анализируют с помощью аналитической технологи CisBio KinEASE™ HTRF. В данной технологии используется запатентованный биотинилированный пептидный субстрат (STKS3), меченое стрептавидином антитело XL665 и меченое Eu^{3+}-криптатом антитело STK. Активацию AKT1 достигают путем добавления активирующих киназ PDK1 and MAPKAPK2, липидных везикул и АТФ. Степень фосфорилирования биотинилированного пептида STKS3 определяют, используя антитело-Eu^{3+}-криптат против фосфо-STK и меченое стрептавидином антитело XL665 antibody. XL665 стимулируется Eu^{3+}-криптатом, генерируя сигнал TR-FRET, пропорциональный уровню фосфорилирования SKS3.

[000315] Тестируемые ингибиторы и контрольные соединения ((*S*)-1-((5-(3-метил-1*H*-индазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-3-фенилпропан-2-амин, 1-(1-(4-(7-фенил-1*H*-имидазо[4,5-*g*]хиноксалин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он и 8-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-9-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-3(2*H*)-он) получают в 10% DMSO в концентрации, превышающей целевую конечную концентрацию в 10 раз, и добавляют в каждую лунку реакционного планшета (96-луночный планшет Corning с несвязывающей поверхностью со сплошной черной окраской на половине площади) в объеме 2,5 мкл. Полноразмерные неактивные AKT1, AKT2 и AKT3 разбавляют буфером для анализа (50 мМ трис, pH 8,0, 0,02 мг/мл BSA, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA, 10% глицерин, 0,2 мМ Na_3VO_4, 1 мМ DTT, 0,1 мМ β-глицерофосфат и 0,2 мМ NaF) и добавляют в каждую лунку в объеме 17,5 мл с

получением конечной концентрации 8 нМ (AKT1) в 25 мкл реакционной смеси. После предварительной инкубации в течение 20 минут при комнатной температуре инициируют киназную реакцию путем добавления 5 мкл активирующей смеси, разбавленной буфером для анализа, содержащей биотинилированный STKS3, PDK1, MAPKAPK2, DOPS/DOPC, PtdIns(3,4,5)P3 и АТФ, с получением конечных концентраций 150 нМ биотинилированного STKS3, 1 нМ (AKT1), 2,5 нМ (AKT2) или 0,4 нМ (AKT3) PDK1, 0,8 нМ (AKT1), 2 нМ (AKT2) или 0,3 нМ (AKT3) MK2, 5,5 мкМ DOPS, 5,5 мкМ DOPC, 0,5 мкМ PtdIns(3,4,5)P3 и 50 мкМ АТФ. Планшеты инкубируют в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего реакцию останавливают путем добавления 25 мкл буфера для детекции HTRF, содержащего меченое Eu^{3+}-криптатом антитело против фосфо-STK и меченое стрептавидином антитело XL665 в разведениях 1:192 и 1:500, соответственно. Конечные аналитические разведения меченого Eu^{3+}-криптатом антитела против фосфо-STK и меченого стрептавидином антитела XL665 составляют 1:384 и 1:1000, соответственно. Аналитические планшеты инкубируют в течение 60 минут при комнатной температуре, после чего планшеты прочитывают на многофункциональном планшетном анализаторе Perkin Elmer Envision (длина волны возбуждения: 320 нм, длина волны испускания I: 665 нм, длина волны испускания II: 615 нм).

Реакция:

2,5 мкл 10× ингибитора AKT в 10% DMSO

17,5 мкл буфера, содержащего неактивную AKT, или пустого буфера

предварительная инкубация в течение 20 минут при комнатной температуре

5 мкл реакционной смеси (смесь, содержащая 5× АТФ, 5× субстрат, 5× PDK1, 5× MK2 и 5× липидных везикул)

инкубация в течение 30 минут при комнатной температуре

25 мкл буфера для детекции

инкубация в течение 60 минут при комнатной температуре

детекция (длина волны возбуждения: 320 нм, длина волны испускания I: 665 нм, длина волны испускания II: 615 нм)

[000316] Пример 7: Анализ MTS

[000317] Анализ пролиферации клеток. Выживание клеток определяют с помощью анализа MTS. Коротко говоря, клетки помещают в 96-луночный планшет с плотностью 2000-15000 клеток на лунку, культивируют в течение 24 часов в полной питательной среде и затем обрабатывают разными лекарственными средствами и сочетаниями лекарственных средств в течение 72 часов. Добавляют реагенты MTS и PMS и инкубируют в течение 4 часов, после чего анализируют жизнеспособность клеток с помощью анализатора для микропланшет при 490 нм. Данные нормализуют по необработанным контролям и анализируют с помощью Microsoft Excel.

[000318] В таблице 1 показаны физические свойства соединения 1, соединения 2 и соединения 3.

Таблица 1

Соединение	Химическое название	[M+H]
1	3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-фенил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиридин-2-амин	433
2	3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-(3-морфолинофенил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиридин-2-амин	518
3	N-(1-(3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-N-метилацетамиде	587

[000319] В таблице 2 показана способность соединения 1, соединения 2 и соединения 3 ингибировать киназу AKT.

Таблица 2

Соединение	Химическое название	IC_{50} AKT1, (AlphaScreen) (мкМ)
1	3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-амин	0,0032
2	3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-5-(3-морфолинофенил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиридин-2-амин	0,0022
3	N-(1-(3-(3-(4-(1-аминоциклобутил)фенил)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-N-метилацетамиде	0,0020

[000320] В таблице 3 показана MTS-активность соединения 1.

Таблица 3

Среднее значение [CELL], IC50, MTS (72 часа; 10 процентов; FBS) (мкМ)					
A2780	AN3CA	BT474	LnCap	IGROV	Zr75-1
0,72	0,62	1,3	2,1	1,7	4,2

[000321] Для исследования сочетаний клетки высевают в 96-луночные планшеты для культивирования тканей при оптимальном числе клеток на лунку, инкубируют в течение ночи и затем обрабатывают серийными разведениями соединения 1 в сочетании с серийными разведениями соединения 4. Исходную концентрацию для обоих средств определяют на основе GI_{50} каждого средства. Обработанные клетки инкубируют при 37°C в течение 72 ч в 5% CO_2.

[000322] Тридцать микролитров смеси реагента MTS (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2H-тетразолия)) (18,4 мг/мл) и PMS (феназинметосульфат) (0,92 мг/мл) в соотношении 20:1 добавляют в каждую лунку, после чего планшеты инкубируют при 37°C в течение 4 ч в атмосфере 5% CO_2. Поглощение измеряют при 490 нМ с помощью анализатора микропланшет.

[000323] Для анализа сочетаний определяют показатель аддитивности (CI) по методу Чоу-Талалая. Наличие синергической активности: CI≤0,85; наличие аддитивной активности: CI≥0,85 и≤1,2; и наличие антагонистической активности: CI≥1,2.

[000324] Сорок пять клеточных линий, представляющих тринадцать типов рака, используют для тестирования сочетания соединения 1 и соединения 4: рак яичника, рак эндометрия, CRC, рак мочевого пузыря, трижды негативный рак молочной железы, рак ЦНС, лимфома/лейкоз, рак легкого и рак простаты. Соединение 1 и соединение 4 подходят для сочетанного применения, демонстрируя в 24% (11/45) случаев синергическую активность; в 62% (28/45) случаев аддитивную активность; и только в 13% (6/45) случаев антагонистическую активность. При раке яичника и раке эндометрия синергическая активность наблюдается чаще, в 50% (3/6) и в 67% (4/6) случаев соответственно. Кроме того, встречаемость синергической активности в линиях клеток трижды негативного рака молочной железы составляет 33% (2/6).

[000325] результаты приведены в таблице 4.

[000326] Таблица 4.

Клетки	Тип	Сочетание		GI_{50} (мМ)	
		CI (N)	Эффект	Соединение 1	Соединение 4
IGROV-1	Рак яичника	0,59±0,21 (5)	Синергический	0,27±0,26 (10)	1,26±0,57 (10)
SKOV-3	Рак яичника	0,80±0,12 (6)	Синергический	4,22±1,50 (11)	4,41±0,76 (11)
CaoV-3	Рак яичника	0,98±0,08 (3)	Аддитивный	6,66±1,57 (7)	3,12±0,68 (7)

OVCAR3	Рак яичника	0,82±0,08 (5)	Синергический	0,40±0,19 (5)	4,17±0,68 (5)
TOV21G	Рак яичника	0,92±0,11 (3)	Аддитивный	8,62±4,07 (2)	3,69±1,17 (2)
MCAS	Рак яичника	0,92±0,05 (2)	Аддитивный	6,37±2,45 (4)	6,96±3,00 (4)
OVMANA	Рак яичника	1,01±0,06 (2)	Аддитивный	4,21±0,93 (2)	4,26±0,11 (2)
OVISE	Рак яичника	1,34±0,12 (3)	Антагонистический	2,20±0,81 (3)	6,24±1,45 (3)
AN3CA	Рак эндометрия	0,48±0,20 (4)	Синергический	0,75±0,24 (10)	1,03±0,25 (8)
MFE296	Рак эндометрия	0,43±0,16 (4)	Синергический	0,82±0,38 (8)	3,22±0,42 (8)
RL95-2	Рак эндометрия	1,00±0,00 (2)	Аддитивный	2,06±0,47 (3)	2,53±0,64 (3)
MFE-280	Рак эндометрия	0,70±0,10 (4)	Синергический	0,11±0,08 (7)	1,17±0,32 (7)
HEC-1B	Рак эндометрия	0,95±0,15 (2)	Аддитивный	4,09±0,77 (4)	5,27±2,74 (4)
EN	Рак эндометрия	0,67±0,13 (3)	Синергический	1,33±0,57 (4)	2,08±0,78 (6)
Ishikawa	Рак эндометрия	0,91±0,06 (3)	Аддитивный	5,40±0,36 (2)	3,49±0,40 (2)
HEC-251	Рак эндометрия	0,96±0,06 (3)	Аддитивный	15,2±0,24 (3)	10,3±0,98 (3)
SNG-II	Рак эндометрия	0,90±0,12 (4)	Аддитивный	5,85±0,83 (3)	3,71±0,40 (3)
C-33A	Рак шейки матки	1,24±0,18 (3)	Антагонистический	4,78±0,62 (2)	4,28±0,19 (2)
Ca Ski	Рак шейки матки	1,27±0,05 (3)	Антагонистический	5,82±0,68 (2)	6,38±1,80 (2)
ME-180	Рак шейки матки	1,07±0,13 (3)	Аддитивный	1,00±0,48 (3)	4,10±0,25 (3)
SW962	Рак вульвы	1,03±0,04 (2)	Аддитивный	4,41±0,17 (3)	3,15±0,52 (3)
HCT116	CRC	0,90±0,17 (4)	Аддитивный	7,56±1,64 (6)	4,82±0,08 (6)
DLD1	CRC	0,97±0,13 (4)	Аддитивный	13,4±1,31 (6)	4,50±0,36 (6)
HT-1197	Рак мочевого пузыря	1,01±0,16 (2)	Аддитивный	1,04±0,34 (3)	1,78±0,23 (3)
639-V	Рак мочевого пузыря	0,92±0,07 (2)	Аддитивный	4,58±0,05 (3)	2,30±0,34 (3)
TCCSUP	Рак мочевого пузыря	0,78±0,08 (5)	Синергический	1,62±0,31 (3)	3,36±0,92 (4)
MDA-MB-468	Рак молочной железы	1,08±0,09 (3)	Аддитивный	1,34±0,41 (3)	3,76±0,12 (3)
MDA-MB-231	Рак молочной железы	0,93±0,11 (3)	Аддитивный	8,33±1,94 (4)	4,05±0,31 (4)
BT549	Рак молочной железы	0,89±0,00 (2)	Аддитивный	3,10±0,56 (3)	3,26±0,54 (3)
BT20	Рак молочной железы	0,83±0,10 (4)	Синергический	5,75±2,77(7)	3,92±0,27(7)
Cal-51	Рак молочной железы	0,60±0,09 (4)	Синергический	3,85±0,63 (3)	1,40±0,62 (4)
MDA-MB-453	Рак молочной железы	1,05±0,11 (4)	Аддитивный	1,23±0,65 (4)	2,71±0,98 (4)
REC-1	Лимфома	1,06±0,06 (2)	Аддитивный	9,03±1,15 (3)	3,97±0,34 (3)
Jurkat	Лейкоз	1,17±0,14 (4)	Аддитивный	0,21±0,14 (3)	1,35±011 (3)
NCI-H460	Рак легкого	0,96±0,06(4)	Аддитивный	12,53±8,84 (4)	3,21±1,78 (4)
NCI-H596	Рак легкого	0,64±0,14 (3)	Синергический	6,87±0,22 (2)	9,02±1,03 (2)
22Rv1	Рак простаты	1,44±0,11 (4)	Антагонистический	0,98±0,36 (7)	5,08±1,55 (3)

A-172	Рак ЦНС	1,03±0,1 (3)	Аддитивный	6,79±1,48 (7)	2,68±0,43 (7)
U87MG	РАК ЦНС	0,88±0,22 (4)	Аддитивный	11,35±2,49 (4)	3,90±0,47 (4)
IMR-32	Рак ЦНС	1,21±0,24 (2)	Аддитивный	4,79±0,42 (2)	2,74±1,08 (2)
SK-N-AS	Рак ЦНС	0,86±0,07 (3)	Аддитивный	11,3±2,30 (4)	5,78±0,99 (4)
SK-N-SH	Рак ЦНС	1,11±0,09 (2)	Аддитивный	4,52±0,03 (1)	2,81±0,41 (1)
SCC-25	Рак головы и шеи	1,25 (1)	Антагонистический	1,34±0,85 (2)	3,38±0,39 (2)
SCC-9	Рак головы и шеи	1,08±0,10 (2)	Аддитивный	5,37±0,80 (2)	3,82±0,69 (2)
Fadu	Рак головы и шеи	1,05±0,09 (3)	Аддитивный	8,95±1,75 (4)	4,15±0,17 (4)

Пример 8: Синдром Протея

[000327] Соединения настоящего изобретения, по отдельности или в сочетании, можно использовать для лечения синдрома Протея.

[000328] На фигуре 1 показана жизнеспособность клеток Протея в присутствии сыворотки и разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. К клеткам добавляют нормальную среду, содержащую соединение 1, и через 72 часа их собирают. Мутация-положительные и мутация-отрицательные клеточные линии получают от пациентов с синдромом Протея (на фигуре 1 они обозначены как 75.2 пол.1, пол.2, отр.1, отр.2; 53.3 пол.1, пол.2, отр.1, отр.2). 1 и 2 обозначают номера экспериментов (одну клеточную линию тестируют дважды). Пол. F6B и отр. H4A представляют собой клоны, полученные из одной клетки клеточной линии пациента 134.3. Жизнеспособность измеряют с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiterGlo, Promega. Каждая экспериментальная точка соответствует среднему значению, полученному от 3 лунок (технический повтор), а каждая линия является биологическим повтором. Все отрицательные по мутациям клетки имеют более высокую жизнеспособность при использовании соединения в концентрации до 2,5 мкМ.

[000329] На фигуре 2 показана жизнеспособность клеток Протея в присутствии низкого содержания сыворотки и разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки и соединение 1, через 72 часа клетки собирают.

[000330] На фигуре 3 показана жизнеспособность клеток PIK3CA в присутствии сыворотки и разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. К клеткам добавляют нормальную среду, содержащую соединение 1, и через 72 часа их собирают. Мутация-положительные клеточные линии (обозначенные на фигуре 3 как пол.109.3 и пол.110.3) получают от пациентов PIK3CA, а мутация-отрицательные клеточные линии (обозначенные на фигуре 3 как отр.95.1 и отр.95.2) получают от контрольных индивидуумов, не относящихся к OG. Мутация-положительные клетки являются более чувствительными при использовании соединений в концентрациях до 1,25 мкМ.

[000331] На фигуре 4 показана жизнеспособность клеток PIK3CA в присутствии низкого содержания сыворотки и разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки

промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки и соединение 1, через 72 часа клетки собирают. Результаты показывают, что мутация-положительные клетки являются более чувствительными, чем контрольные клетки.

[000332] На фигурах 5A и 5B показана жизнеспособность полученных из одной клетки клонов Протея (A6B AKT1 p.E17K-положительные и мутация E8F9A-отрицательные клетки) в присутствии или отсутствии сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1 (фигура 5A) или эверолимуса (фигура 5B). Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1 или эверолимус, и через 72 часа клетки собирают. Результаты показывают, что мутация-положительные клетки являются более чувствительными, чем контрольные клетки.

[000333] На фигуре 6 показан статус фосфорилирования AKT1 в полученных из одной клетки клонах Протея (A6B AKT1 p.E17K-положительные и мутация E8F9A-отрицательные клетки) в присутствии или отсутствии сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1, и инкубируют в течение 24 часов. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования AKT1. Результаты свидетельствуют об уменьшении фосфорилирования при снижении дозы; однако клетки дикого типа изначально имеют минимальный сигнал pAKT в отсутствии сыворотки.

[000334] На фигурах 7A и 7B показан статус фосфорилирования S6 в полученных из одной клетки клонах Протея (A6B AKT1 p.E17K-положительные и мутация E8F9A-отрицательные клетки) в присутствии (фигура 7B) или отсутствии (фигура 7A) сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1, и инкубируют в течение 24 часов. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования S6. Результаты свидетельствуют о том, что соединение 1 не оказывает влияние на уровень pS6 в клетках, выращенных в среде, не содержащей сыворотки, и оказывает лшь незначительной влияние в клетках, выращенных в нормальной среде.

[000335] На фигурах 8A и 8B показан статус фосфорилирования AKT1 в четырех разных линиях клеток Протея, полученных от одного пациента и различающихся по AKT1 p.E17K, в присутствии (фигура 8A) или отсутствии (фигура 8B) сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1, и инкубируют в течение 24 часов. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования AKT1. Результаты свидетельствуют об уменьшении фосфорилирования при снижении дозы, которое особенно выраженным в клеточной линии с высоким уровнем AKT1 p.E17K.

[000336] На фигурах 9A и 9B показан статус фосфорилирования S6 в четырех разных

линиях клеток Протея, полученных от одного пациента и различающихся по AKT1 p.E17K, в присутствии (фигура 9B) или отсутствии (фигура 9A) сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1, и инкубируют в течение 24 часов. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования S6. Результаты свидетельствуют об отсутствии какого-либо специфического влияния соединения 1 на pS6 в указанных клеточных линиях.

[000337] На фигуре 10 показан статус фосфорилирования AKT1 в клетках, полученнух от пациента, несущего мутацию PIK3CA p.H1047R (PS109.3), или в контрольных клетках (PS95.2) в присутствии или отсутствии сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1, и инкубируют в течение 24 часов. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования AKT. Результаты свидетельствуют об уменьшении фосфорилирования при снижении дозы.

[000338] На фигурах 11A и 11B показан статус фосфорилирования S6 в клетках, полученнух от пациента, несущего мутацию PIK3CA p.H1047R (PS109.3), или в контрольных клетках (PS95.2) в присутствии (фигура 11B) или отсутствии (фигура 11A) сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1, и инкубируют в течение 24 часов. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования S6. Результаты свидетельствуют о том, что соединение 1 оказывает умеренное влияние на клетки, несущие мутацию, как в присутствии, так и в отсутствии сыворотки.

[000339] На фигуре 12 показан статус фосфорилирования AKT1 в клетках, полученнух от пациента, несущего мутацию PIK3CA p.H1047L (PS129.3, G5A), или в контрольных клетках (PS75.1) в присутствии или отсутствии сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1, и инкубируют в течение 24 часов. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования AKT. Результаты свидетельствуют о наличии такого же профиля, как и в мутантных клетках p.H105R.

[000340] На фигурах 13A и 13B показан статус фосфорилирования S6 в клетках, полученнух от пациента, несущего мутацию PIK3CA p.H1047L (PS129.3, G5A), или в контрольных клетках (PS75.1) в присутствии (фигура 13B) или отсутствии (фигура 13A) сыворотки и в присутствии разных доз соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат соединение 1, и инкубируют в течение 24 часов. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования S6. Результаты свидетельствуют о том, что

соединение 1 оказывает умеренное влияние на клетки, несущие мутацию, как в присутствии, так и в отсутствии сыворотки.

[000341] На фигурах 14A, 14B, 14C и 14D показан статус фосфорилирования AKT1 в полученных из одной клетки клонах Протея (F6B AKT1 p.E17K-положительные и мутация H4A-отрицательные клетки) в присутствии (фигуры 14C и 14D) или отсутствии (фигуры 14A и 14B) сыворотки и в присутствии 125 нМ соединения 1. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат 125 нМ соединения 1. Клетки собирают в указанные моменты времени и анализируют на статус фосфорилирования AKT1.

[000342] На фигуре 15 показан статус фосфорилирования AKT1 в полученных из одной клетки клонах Протея (F6B AKT1 p.E17K-положительные и мутация H4A-отрицательные клетки) в присутствии или отсутствии сыворотки и в присутствии разных доз эверолимуса. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат разные дозы эверолимуса. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования AKT1. Результаты свидетельствуют о том, что эверолимус уменьшает отношение pAKT/AKT в мутантных клетках в условиях отсутствия сыворотки, но не оказывает влияние на данное отношение, или увеличивает его в клетках, не несущих мутацию, или в мутантных клетках, выращенных в условиях отсутствия сыворотки.

[000343] На фигурах 16A и 16B показан статус фосфорилирования S6 в полученных из одной клетки клонах Протея (F6B AKT1 p.E17K-положительные и мутация H4A-отрицательные клетки) в присутствии (фигура 16B) или отсутствии (фигура 16A) сыворотки и в присутствии разных доз эверолимуса. Клетки помещают в планшеты и оставляют прикрепляться в течение ночи. Клетки промывают, добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, и инкубируют в течение 24 часов. Затем клетки промывают и добавляют среду, содержащую 0,5% сыворотки, или нормальную среду, которые содержат разные дозы эверолимуса. Клеточные лизаты анализируют на статус фосфорилирования S6. Результаты свидетельствуют о том, что эверолимус значительно уменьшает уровни pS6 как в положительных по мутации, так и в отрицательных по мутации полученных из одной клетки клонах Протея.

[000344] На фигуре 17 показано фосфорилирование AKT в мутантных клетках рака мочевого пузыря KU-19-19 (E17K) и в клетках рака эндометрия AN3CA после обработки разными дозами соединения 1. А именно, клетки культивируют в нормальной среде, содержащей разные дозы соединения 1, в течение 2 часов. Белки детектируют с использованием следующих антител: pAKT(T473)(CST#4060); pAKT(S308)(CST#2965); AKT1(CST#2967); AKT(pan)(CST#2920); pPRAS40(T246)(CST#2997). Результаты демонстрируют, что соединение 1 ингибирует pAKT и pPRAS40 (фосфорилированный обогащенный пролином субстрат AKT размером 40 кДа) в клетках KU-19-19 и AN3CA.

[000345] На фигуре 18 показано фосфорилирование AKT в мутантных клетках рака мочевого пузыря KU-19-19 (E17K) после обработки разными дозами соединения 1, MK-2206 (аллостерический ингибитор AKT) и GDC0068 (селективный АТФ-конкурентный ингибитор pan-AKT). А именно, клетки культивируют в нормальной среде, содержащей разные дозы соединения 1, в течение 2 часов. Белки детектируют с использованием следующих антител: pAKT(T473)(CST#4060); AKT(pan)(CST#2920); pPRAS40(T246)

(CST#2997); pERK (T202/Y204)(CST#4370). Результаты демонстрируют, что соединение 1 и MK-2206, но не GDC0068, ингибируют pAKT и pPRAS40 в клетках KU-19-19.

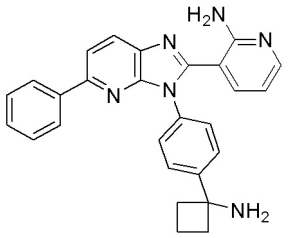
[000346] Пример 9: Исследование с повышением дозы

[000347] Восемьдесят два индивидуума с запущенными солидными опухолями или с рецидивирующей злокачественной лимфомой получают соединение 1 в рамках исследования с повышением дозы. Наблюдают предварительные сигналы активности одного средства в отношении запущенных опухолей, в том числе один частичный ответ у индивидуума с плохо поддающейся лечению лимфомой. Общая частота контроля заболевания, включающая в себя частичные ответы, минорные ответы и стабилизацию заболевания, составляет 34,1%. После лечения наблюдают уменьшение уровней экспрессии соответствующих биомаркеров.

[000348] Контролируемые показатели безопасности у раковых пациентов определяют с учетом результатов доклинических исследований и исследований других ингибиторов AKT. Показано, что действие лекарственного средства на пациентов усиливается в дозо-зависимой манере. Максимальные переносимые дозы (MTD) и рекомендуемые в фазе 2 дозы устанавливают для непрерывного (60 миллиграмм в день), периодического (200 миллиграмм в день через неделю) и еженедельного (300 миллиграмм один раз в неделю) режимов введения.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения клеточного пролиферативного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей



или его фармацевтически приемлемую соль, где клеточное пролиферативное расстройство выбрано из синдрома Протея, синдрома Клиппел-Треноне, синдрома CLOVES, фиброзно-жировой гиперплазии, синдрома гемигиперплазии-множественного липоматоза, мегалэнцефалии, и синдрома Коудена, что приводит к лечению клеточного пролиферативного расстройства.

2. Способ по п.1, где указанное клеточное пролиферативное расстройство представляет собой синдром Протея.

3. Способ по п.1, где указанное клеточное пролиферативное расстройство представляет собой синдром Клиппел-Тренона.

4. Способ по п.1, где указанное клеточное пролиферативное расстройство представляет собой синдром CLOVES.

5. Способ по п.1, где указанное клеточное пролиферативное расстройство представляет собой фиброзно-жировую гиперплазию.

6. Способ по п.1, где указанное клеточное пролиферативное расстройство представляет собой синдром гемигиперплазия-множественный липоматоз.

7. Способ по п.1, где указанное клеточное пролиферативное расстройство представляет собой мегалэнцефалию.

8. Способ по п.1, где указанный субъект представляет собой человека.

9. Способ по п.1, где композицию вводят внутривенно, перорально или внутрибрюшинно.

10. Способ по п.1, где композиция дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей.

11. Способ по п.1, где композицию вводят ежедневно.

12. Способ по п.11, где композицию вводят в количестве от 50 мг до 100 мг в день.

13. Способ по п.12, где композицию вводят в количестве 60 мг в день.

14. Способ по п.1, где композицию вводят в режиме периодического дозирования, который включает введение композиции, по меньшей мере, один раз в течение 24 часов, перерыв в течение, по меньшей мере, шести дней, и введение, по меньшей мере, один раз в течение 24 часов после перерыва в течение, по меньшей мере, шести дней.

15. Способ по п.14, где композицию вводят один раз в неделю.

16. Способ по п.14, где композицию вводят один раз в количестве от 250 мг до 350 мг.

17. Способ по п.14, где композицию вводят в количестве 200 мг в день.

18. Способ по п.16, где композицию вводят один раз в количестве 300 мг.

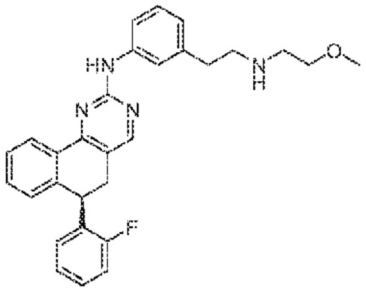
19. Способ по п.1, где композицию вводят в режиме периодического дозирования, который включает в себя введение композиции, по меньшей мере, один раз в день в течение, по меньшей мере, недели, не вводят в течение, по меньшей мере, второй недели, и вводят ежедневно в течение, по меньшей мере, третьей недели после по меньшей мере второй недели.

20. Способ по п.19, где композицию вводят в количестве от 150 мг до 250 мг в день.

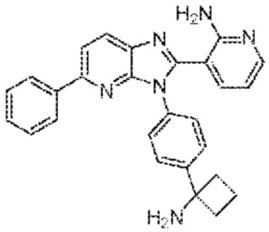
21. Способ по п.1, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества дополнительного антипролиферативного средства, проведение лучевой терапии, или того и другого.

22. Способ по п.21, где дополнительное антипролиферативное средство представляет собой ингибитор киназы, алкилирующее средство, антибиотик, антиметаболит, средство для детоксикации, интерферон, поликлональное или моноклональное антитело, ингибитор HER2, ингибитор гистондеацетилазы, гормон, ингибитор митоза, ингибитор MTOR, таксан или производное таксана, ингибитор ароматазы, антрациклин, средство, специфичное к микротрубочкам, яд топоизомеразы или аналог цитидина.

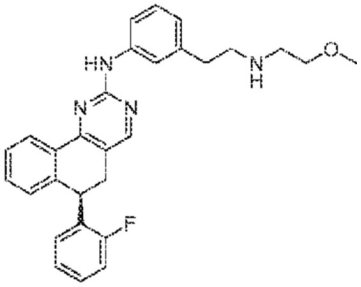
23. Способ по п.21, где дополнительное антипролиферативное средство представляет собой ингибитор рецептора фактора роста фибробластов.

24. Способ по п.21, где дополнительное антипролиферативное средство представляет собой композицию, содержащую  или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Способ по п.24, где композицию, содержащую

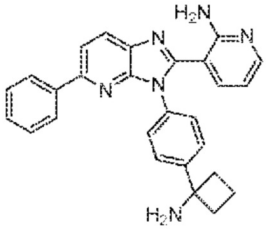


или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно с введением, до введения, или после введения композиции, содержащей

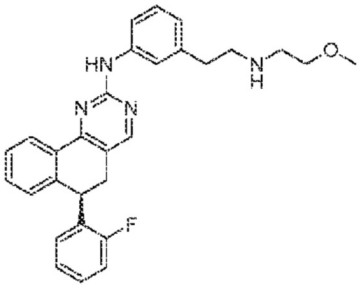


или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Способ по п.24, где композицию, содержащую

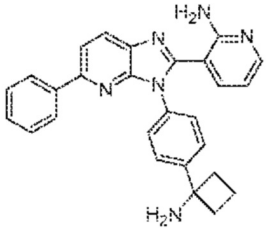


или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в течение 24 часов после введения композиции, содержащей

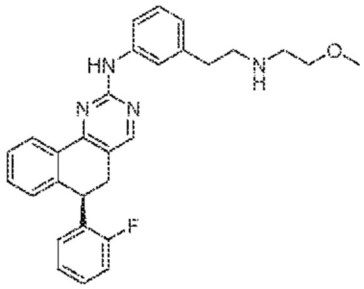


или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Фармацевтическая композиция для лечения клеточного пролиферативного расстройства, где клеточное пролиферативное расстройство выбрано из синдрома Протея, синдрома Клиппел-Треноне, синдрома CLOVES, фиброзно-жировой гиперплазии, синдрома гемигиперплазии-множественного липоматоза, мегалэнцефалии, и синдрома Коудена, содержащая терапевтически эффективное количество

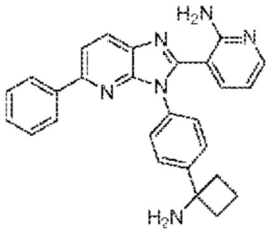


или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективное количество

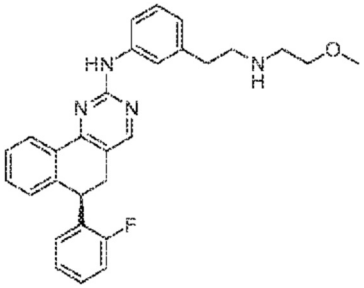


или его фармацевтически приемлемой соли, а также один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей.

28. Набор для лечения клеточного пролиферативного расстройства у субъекта, содержащий, по меньшей мере, два отдельных флакона, где первый флакон содержит терапевтически эффективное количество композиции, содержащей



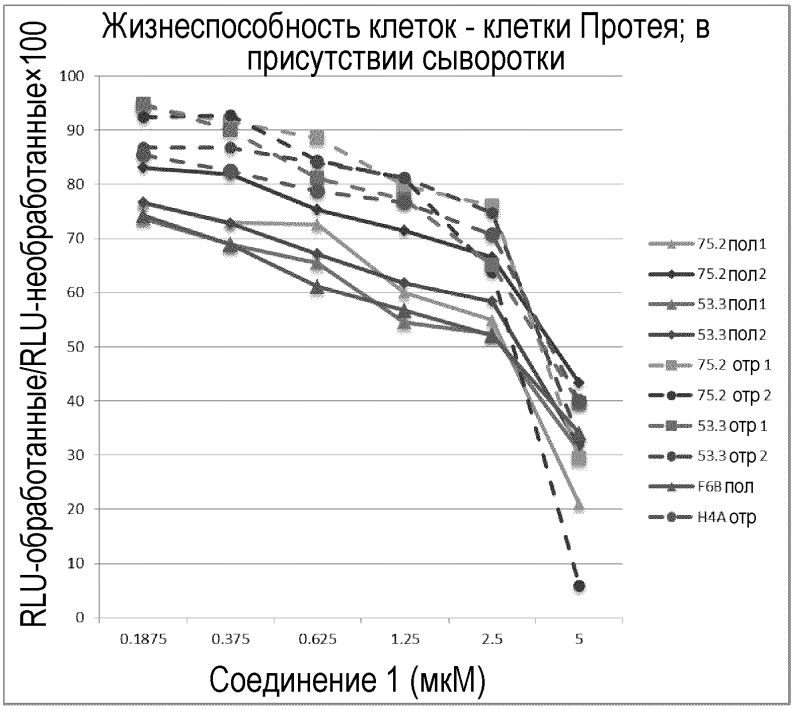
или его фармацевтически приемлемую соль, а второй флакон содержит терапевтически эффективное количество композиции, содержащей



или его фармацевтически приемлемую соль, а также инструкции по введению композиции из первого флакона и композиции из второго флакона, где клеточное пролиферативное расстройство выбрано из синдрома Протея, синдрома Клиппел-Треноне, синдрома CLOVES, фиброзно-жировой гиперплазии, синдрома гемигиперплазии-множественного липоматоза, мегалэнцефалии, и синдрома Коудена.

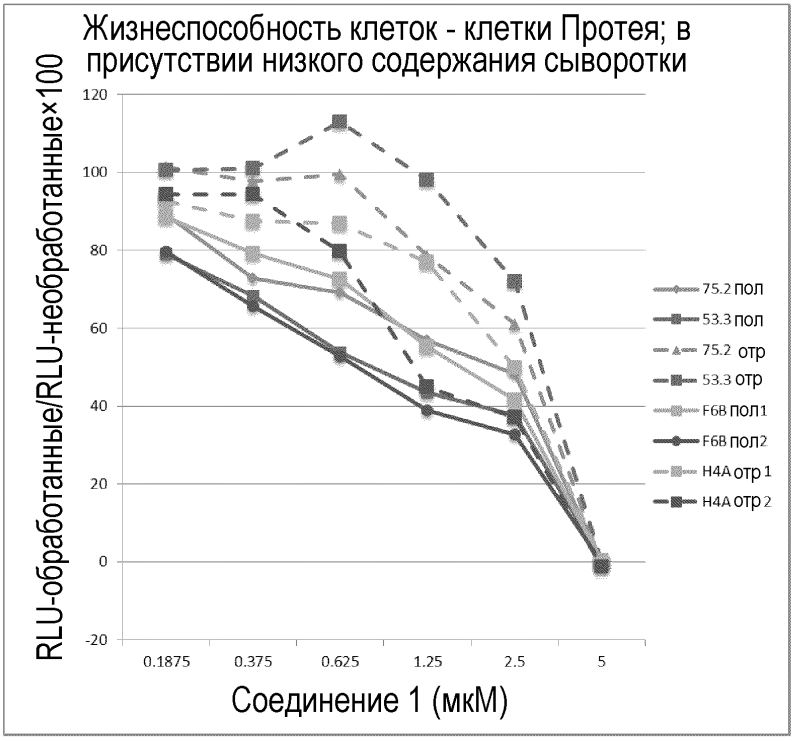
1

ФИГ. 1


Жизнеспособность клеток - клетки Протея; в присутствии сыворотки
RLU-обработанные/RLU-необработанные×100
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.1875
0.375
0.625
1.25
2.5
5
Соединение 1 (мкМ)
75.2 пол1
75.2 пол2
53.3 пол1
53.3 пол2
75.2 отр 1
75.2 отр 2
53.3 отр 1
53.3 отр 2
F6B пол
H4A отр

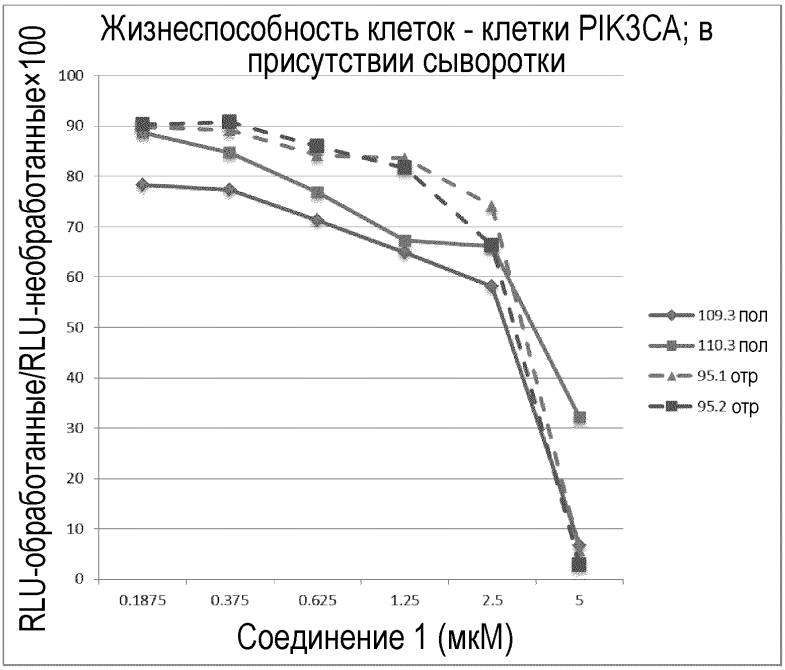
2

ФИГ. 2


Жизнеспособность клеток - клетки Протея; в присутствии низкого содержания сыворотки
RLU-обработанные/RLU-необработанные×100
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.1875
0.375
0.625
1.25
2.5
5
Соединение 1 (мкМ)
75.2 пол
53.3 пол
75.2 отр
53.3 отр
F6B пол1
F6B пол2
H4A отр 1
H4A отр 2

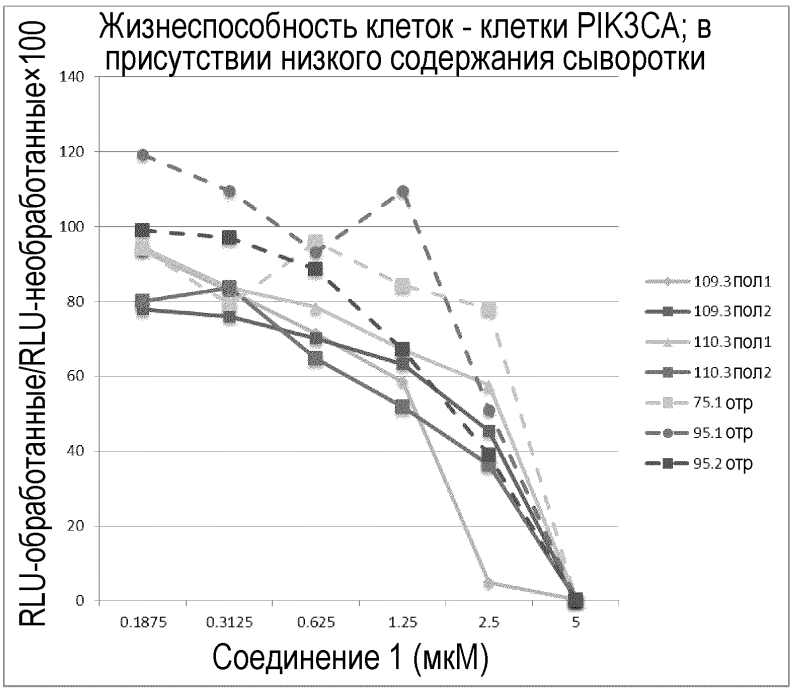
3

ФИГ. 3

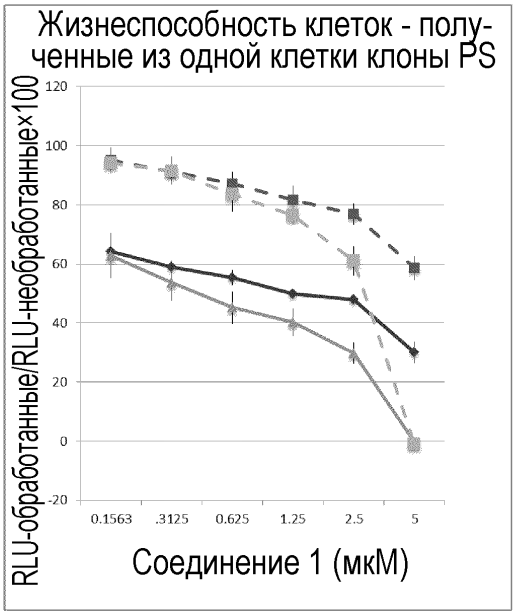

Жизнеспособность клеток - клетки PIK3CA; в присутствии сыворотки
RLU-обработанные/RLU-необработанные×100
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.1875
0.375
0.625
1.25
2.5
5
Соединение 1 (мкМ)
109.3 пол
110.3 пол
95.1 отр
95.2 отр

4

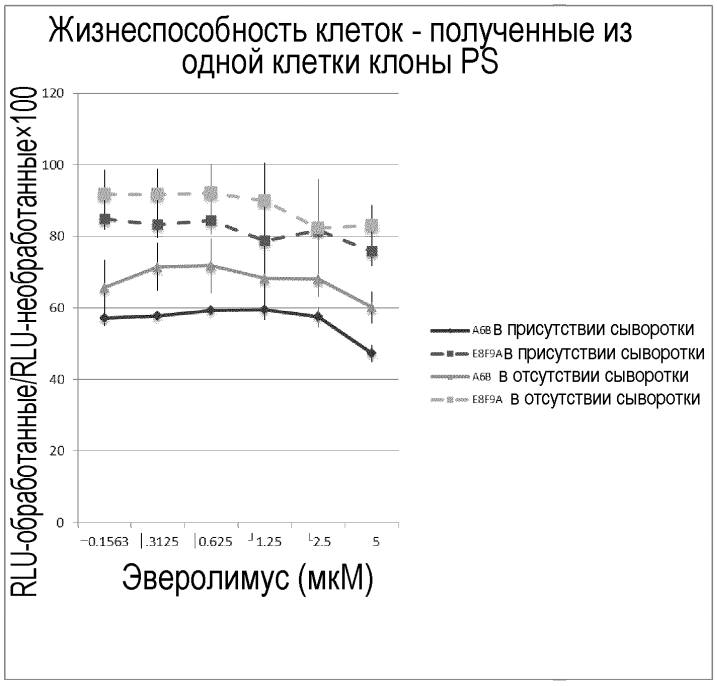
ФИГ. 4


Жизнеспособность клеток - клетки PIK3CA; в присутствии низкого содержания сыворотки
RLU-обработанные/RLU-необработанные×100
140
120
100
80
60
40
20
0
0.1875
0.3125
0.625
1.25
2.5
5
Соединение 1 (мкМ)
109.3 пол1
109.3 пол2
110.3 пол1
110.3 пол2
75.1 отр
95.1 отр
95.2 отр

ФИГ. 5A

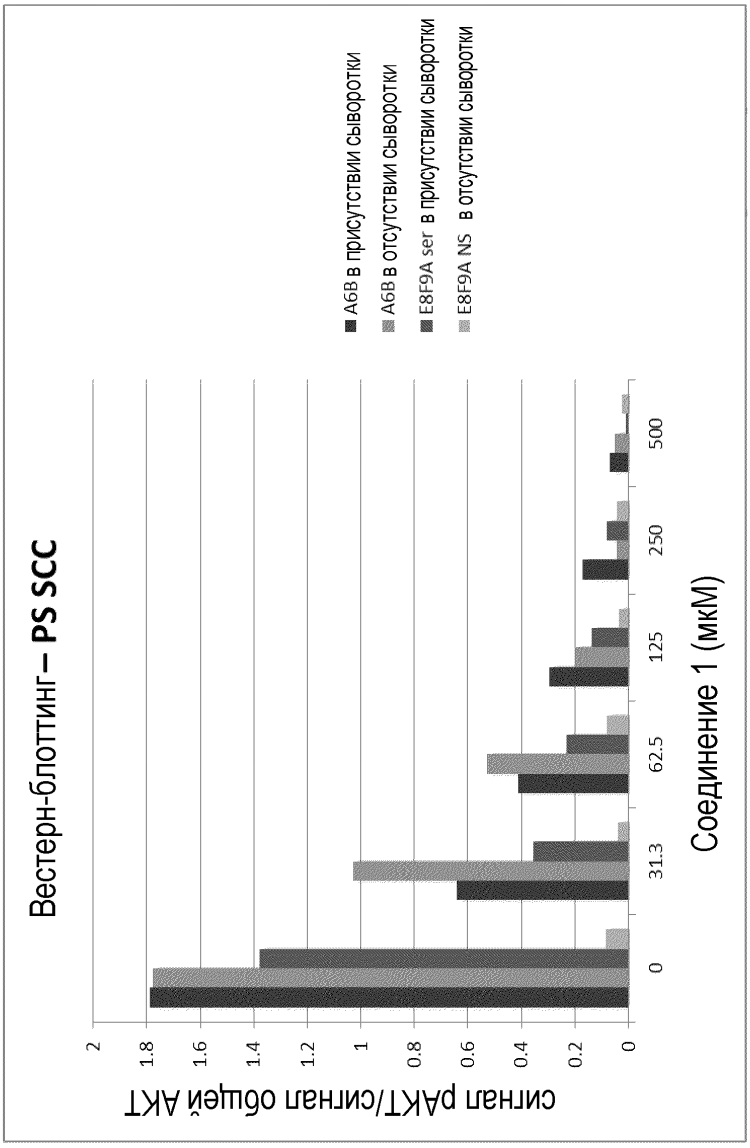


ФИГ. 5B



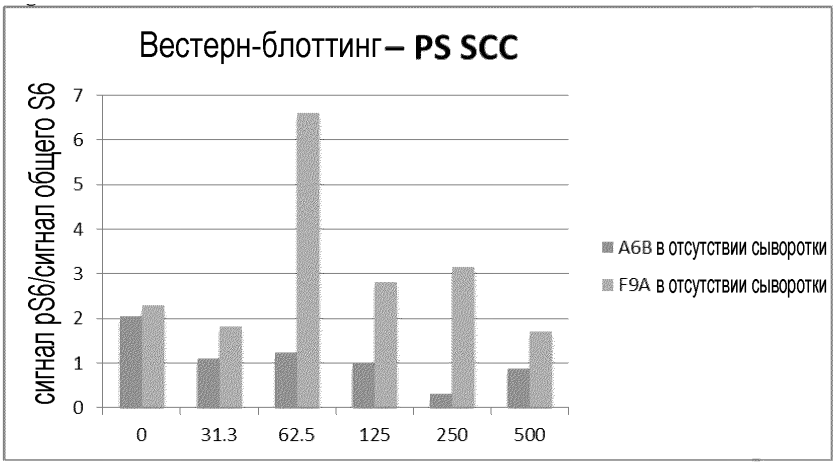
6

ФИГ. 6

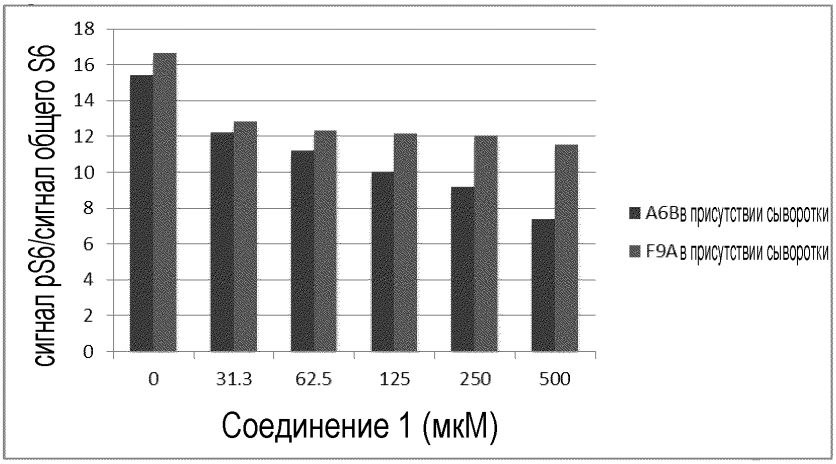

Вестерн-блоттинг – PS SCC
сигнал pAKT/сигнал общей AKT
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
31.3
62.5
125
250
500
Соединение 1 (мкМ)
A6B в присутствии сыворотки
A6B в отсутствии сыворотки
E8F9A ser в присутствии сыворотки
E8F9A NS в отсутствии сыворотки

7

ФИГ. 7A

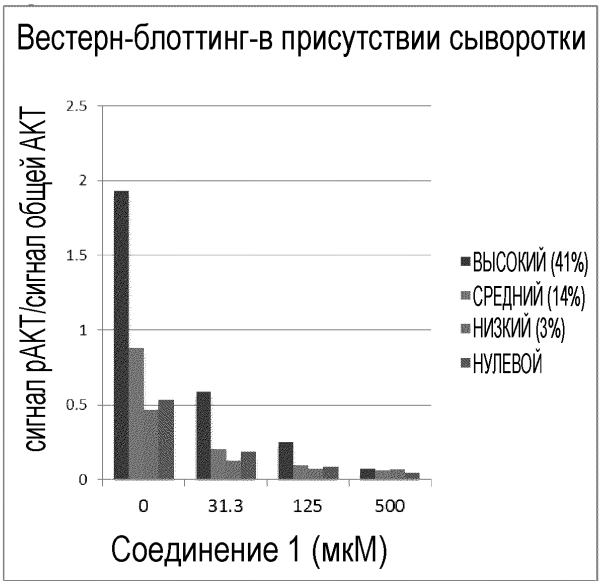


ФИГ. 7B

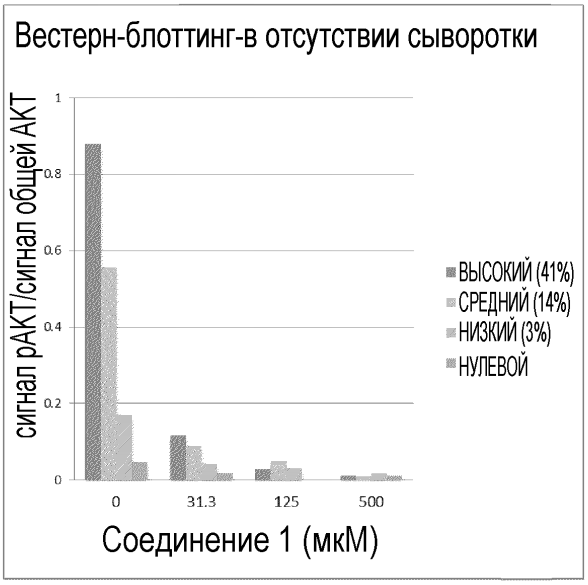


8

ФИГ. 8А

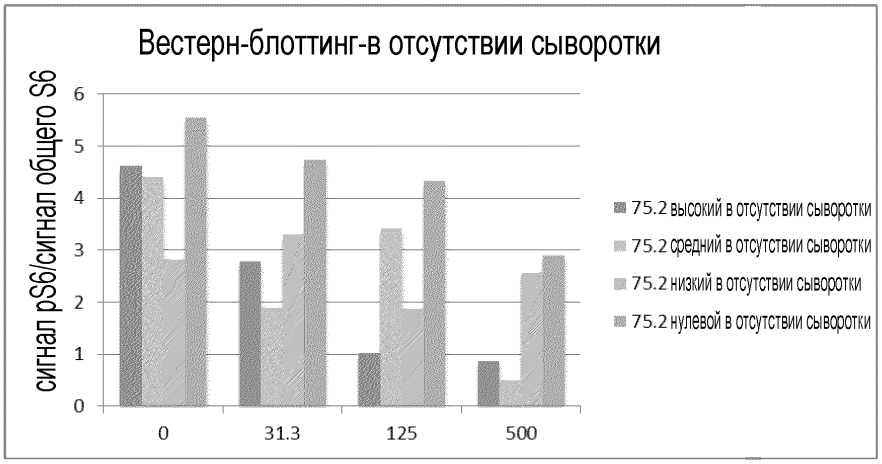


ФИГ. 8В

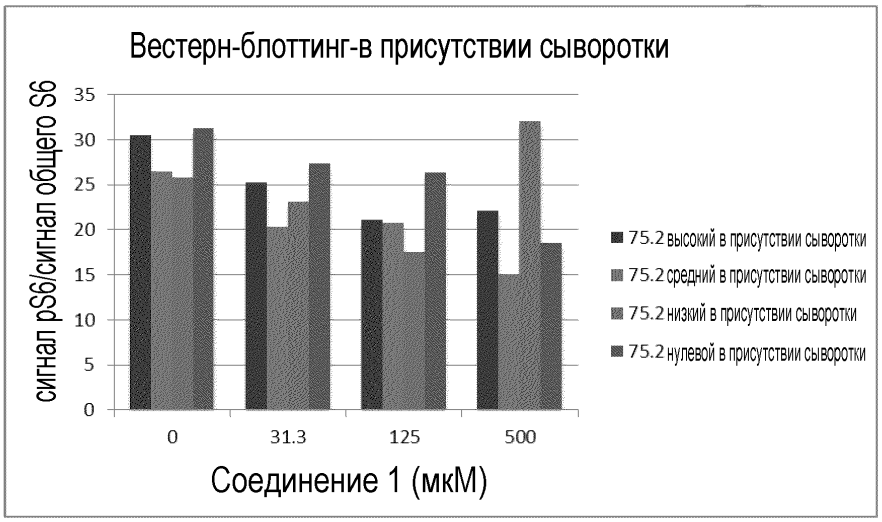


9

ФИГ. 9А

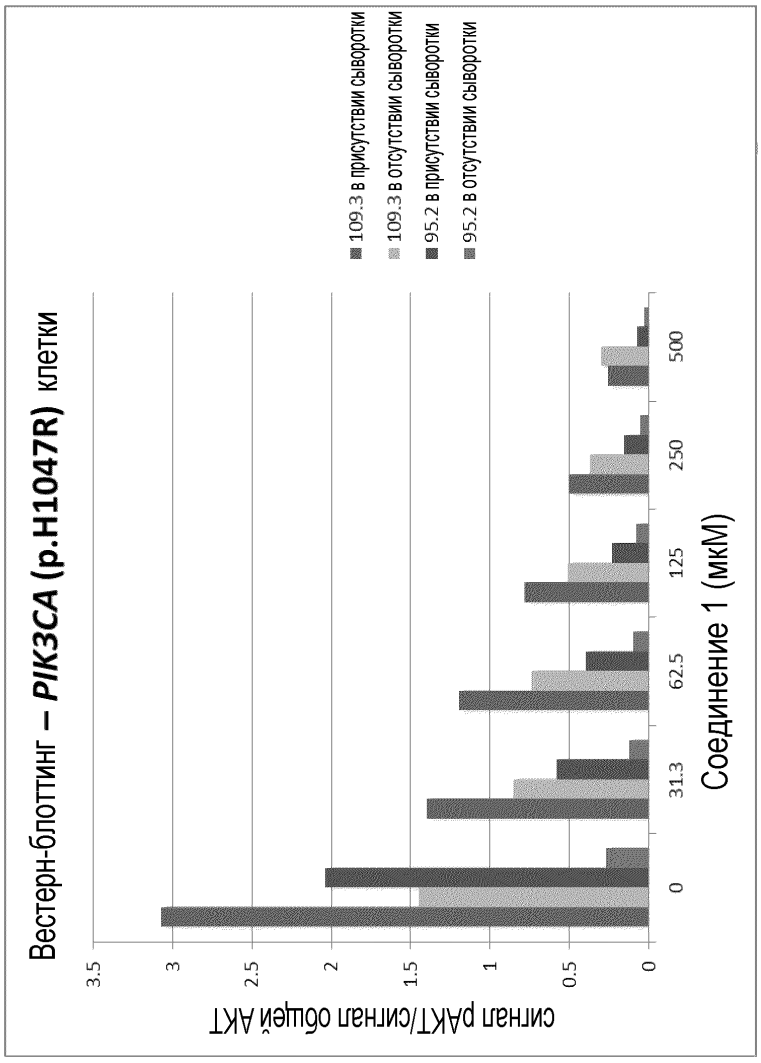


ФИГ. 9В



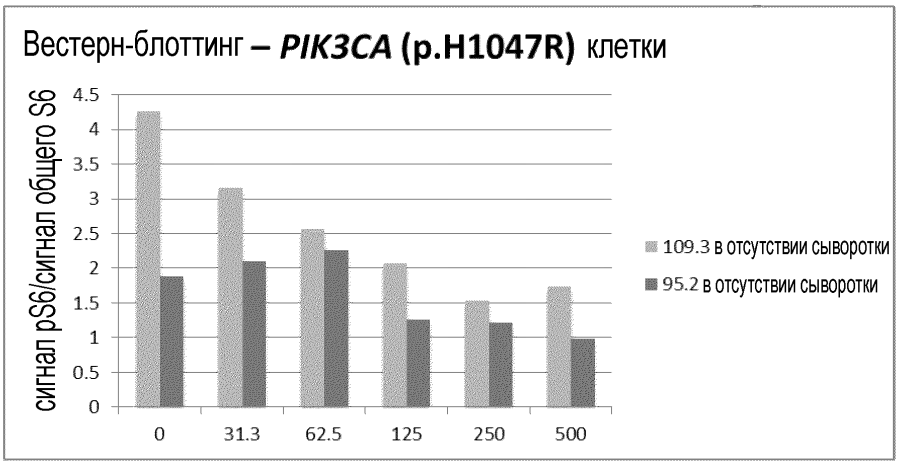
10

ФИГ. 10

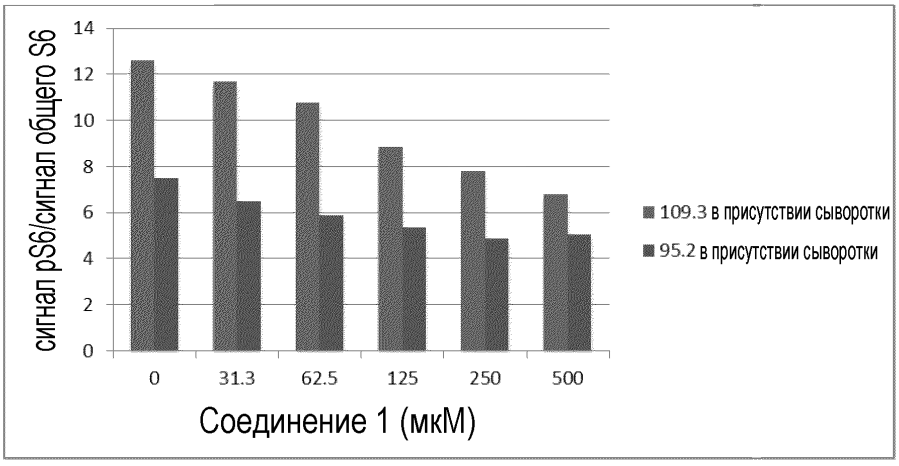

Вестерн-блоттинг – PIK3CA (p.H1047R) клетки
109.3 в присутствии сыворотки
109.3 в отсутствии сыворотки
95.2 в присутствии сыворотки
95.2 в отсутствии сыворотки
сигнал pAKT/сигнал общей AKT
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
31.3
62.5
125
250
500
Соединение 1 (мкМ)

11

ФИГ. 11A

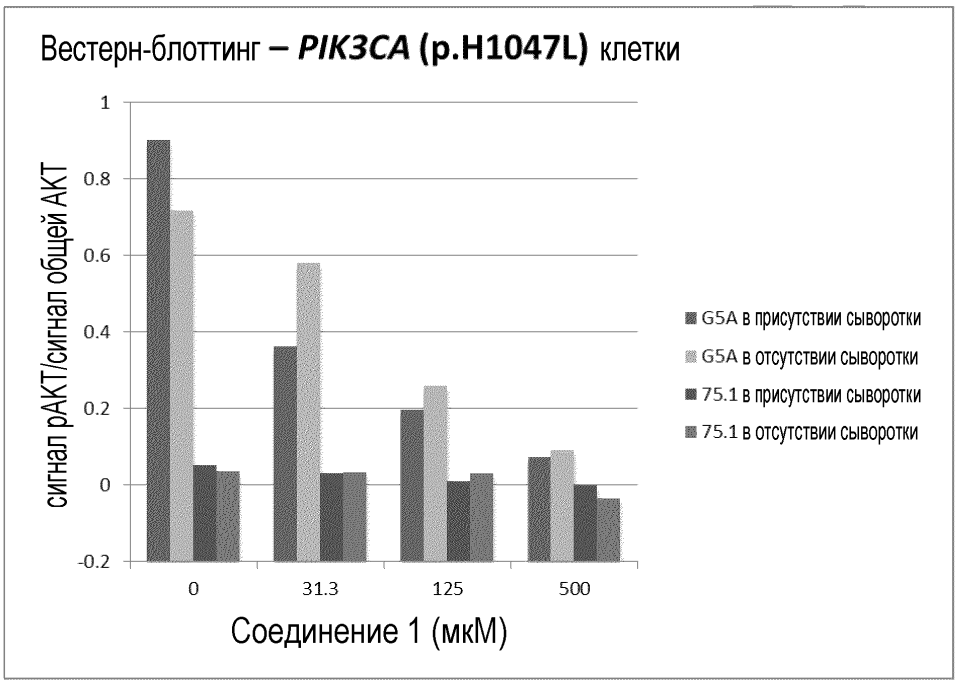


ФИГ. 11B



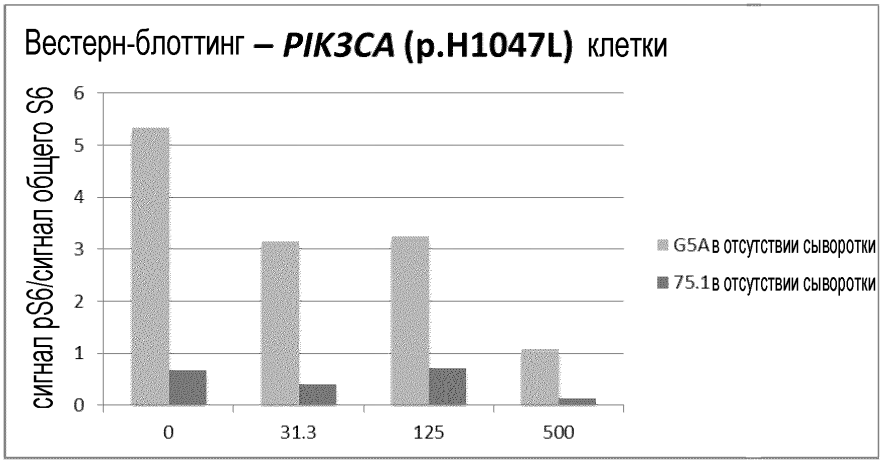
12

ФИГ. 12

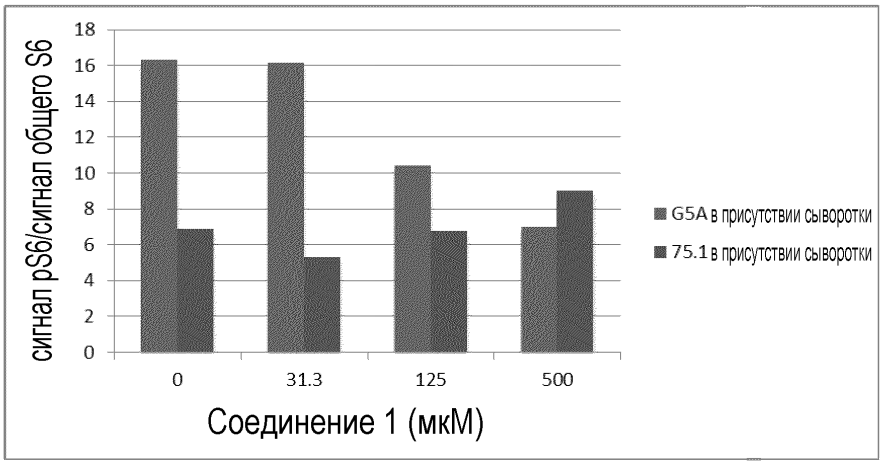

Вестерн-блоттинг – PIK3CA (p.H1047L) клетки
сигнал pAKT/сигнал общей AKT
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
0
31.3
125
500
Соединение 1 (мкМ)
G5A в присутствии сыворотки
G5A в отсутствии сыворотки
75.1 в присутствии сыворотки
75.1 в отсутствии сыворотки

13

ФИГ. 13A

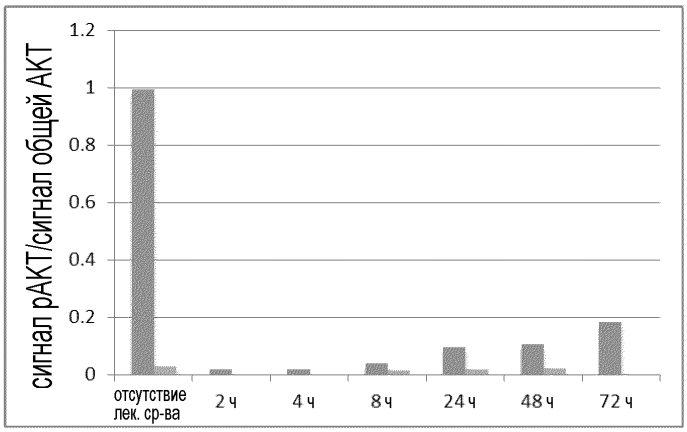


ФИГ. 13B

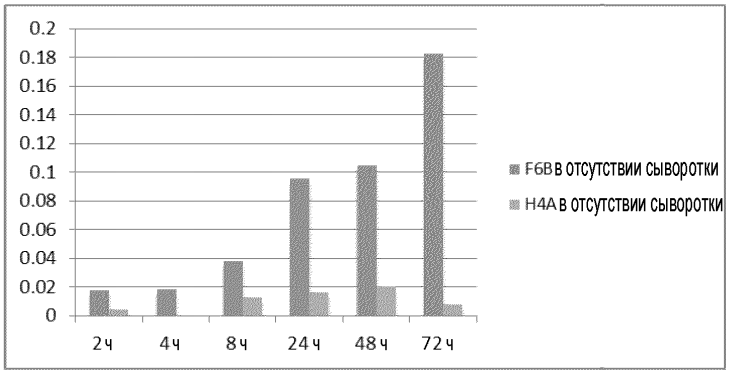


14

ФИГ. 14A

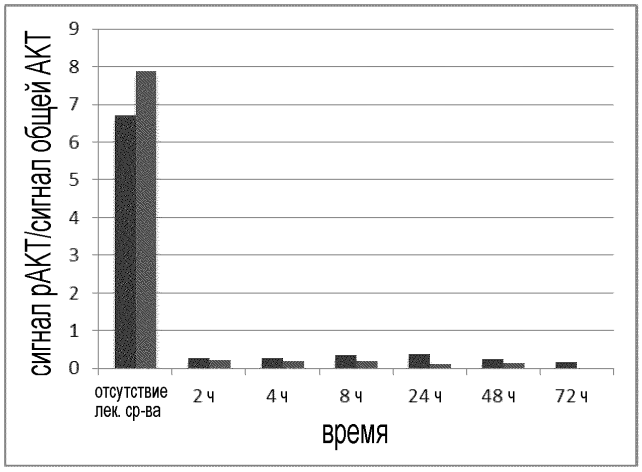


ФИГ. 14B

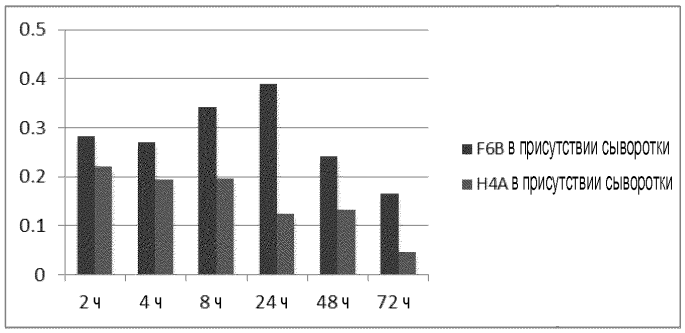


15

ФИГ. 14C

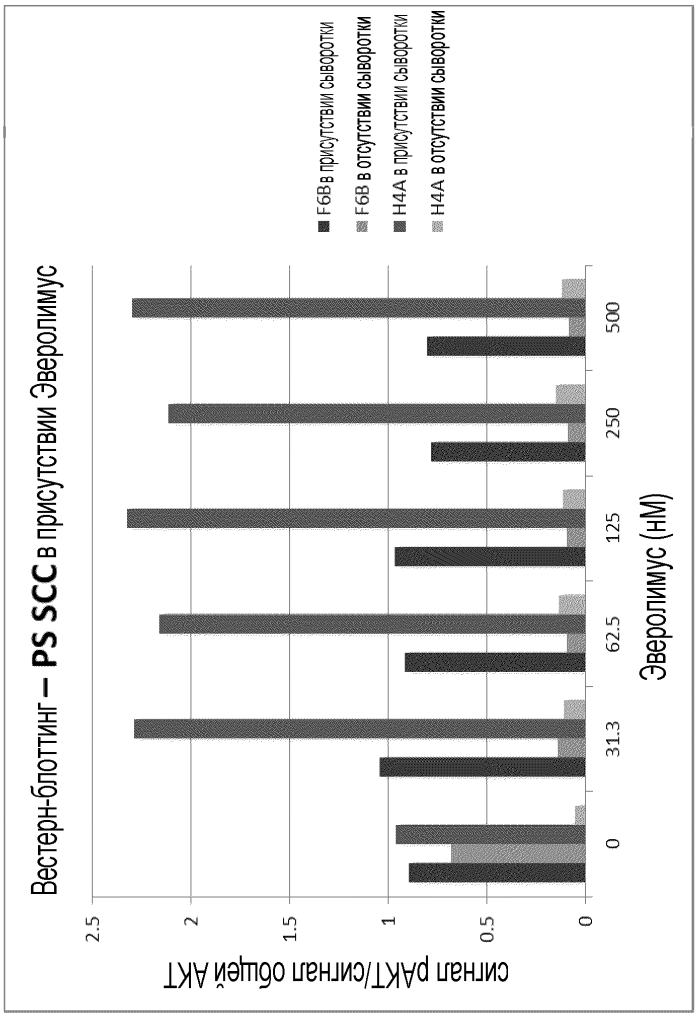


ФИГ. 14D



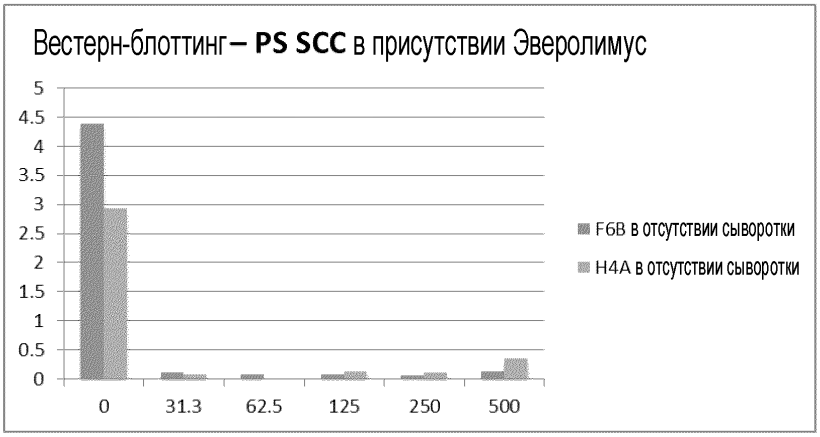
16

ФИГ. 15

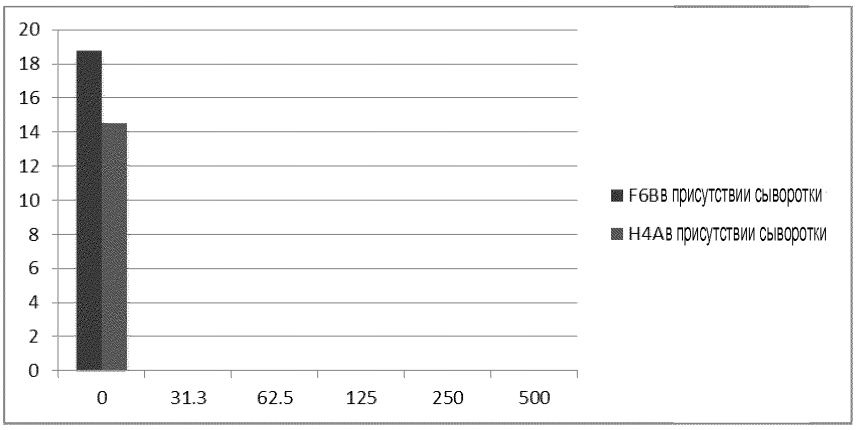

Вестерн-блоттинг – PS SCC в присутствии Эверолимус
сигнал pAKT/сигнал общей AKT
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
31.3
62.5
125
250
500
Эверолимус (нМ)
F6B в присутствии сыворотки
F6B в отсутствии сыворотки
H4A в присутствии сыворотки
H4A в отсутствии сыворотки

17

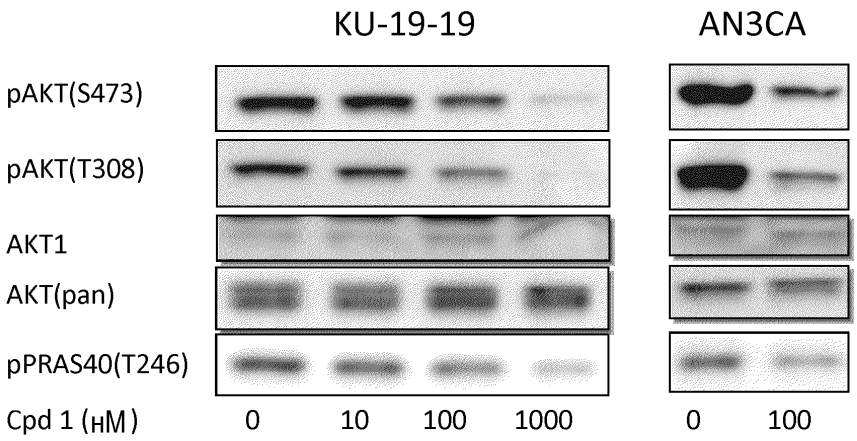
ФИГ. 16A



ФИГ. 16B

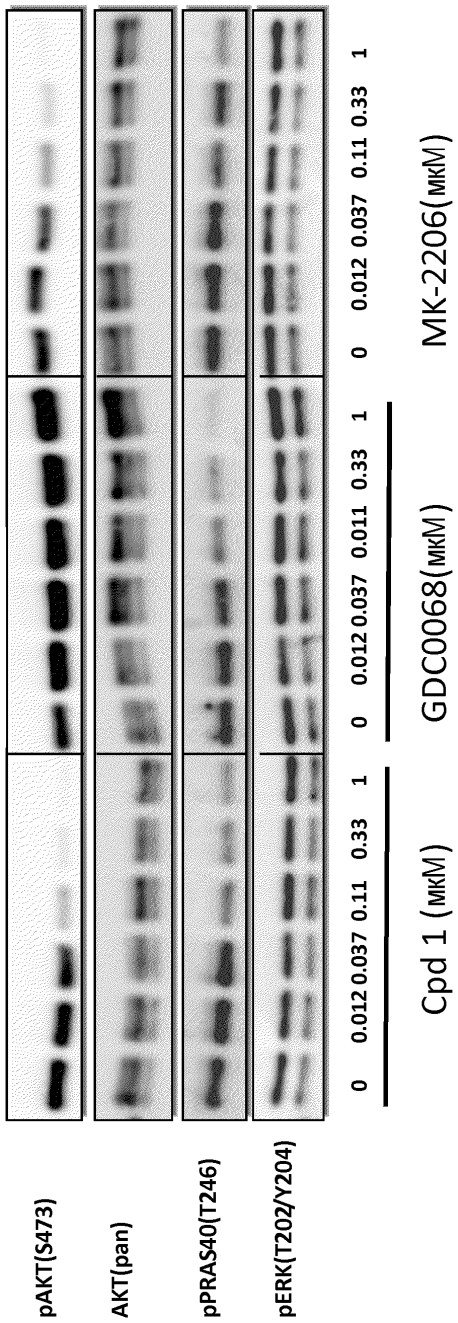


ФИГ. 17


KU-19-19
AN3CA
pAKT(S473)
pAKT(T308)
AKT1
AKT(pan)
pPRAS40(T246)
Cpd 1 (нМ)
0
10
100
1000
0
100

19

ФИГ. 18


pAKT(S473)
AKT(pan)
pPRAS40(T246)
pERK(T202/Y204)
0 0.012 0.037 0.11 0.33 1
Cpd 1 (мкМ)
0 0.012 0.037 0.011 0.33 1
GDC0068(мкМ)
0 0.012 0.037 0.11 0.33 1
MK-2206(мкМ)