



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 449 996** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 261/02 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009121808/04, 14.11.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.11.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.11.2006 US 11/600,332

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2010 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 10.05.2012 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2006/009869 A1, 26.01.2006. RU 2145961
C1, 27.02.2000. WO 02/097053 A1, 05.12.2002.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.06.2009

(86) Заявка РСТ:
US 2007/023941 (14.11.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/060569 (22.05.2008)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
Н.В.Кузенковой

(72) Автор(ы):

КАСТРО Альфредо С. (US),
ХОЛСОН Эдуард Б. (US),
ХОПКИНС Брайан Т. (US),
КОУНИ Най О. (US),
СНАЙДЕР Даниел А. (US),
ТИББИТТС Томас Т. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИНФИНИТИ ДИСКАВЕРИ, ИНК. (US)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ Bcl C ПАРТНЕРАМИ СВЯЗЫВАНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям, указанным в п.1, а также к фармацевтической композиции, обладающей связывающей активностью в отношении белков Bcl, к применению заявленных соединений для

приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака и для лечения bcl-опосредованного нарушения. Технический результат - соединения, описанные в п.1, в качестве ингибиторов Bcl белка. 4 н. и 14 з.п. ф-лы, 2 табл., 41 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 261/02 (2006.01)*C07D 413/12* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*A61K 31/42* (2006.01)*A61K 31/422* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009121808/04, 14.11.2007**(24) Effective date for property rights:
14.11.2007

Priority:

(30) Convention priority:
15.11.2006 US 11/600,332(43) Application published: **20.12.2010 Bull. 35**(45) Date of publication: **10.05.2012 Bull. 13**(85) Commencement of national phase: **15.06.2009**(86) PCT application:
US 2007/023941 (14.11.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/060569 (22.05.2008)

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.
15, "EVROMARKPAT", pat.pov. N.V.Kuzenkovej**

(72) Inventor(s):

**KASTRO Al'fredo S. (US),
KhOLSON Ehduard B. (US),
KhOPKINS Brajan T. (US),
KOUNI Naj O. (US),
SNAJDER Daniel A. (US),
TIBBITTS Tomas T. (US)**

(73) Proprietor(s):

INFINITI DISKAVERI, INK. (US)**(54) COMPOUNDS AND METHODS FOR INHIBITING Bcl PROTEIN INTERACTION WITH BINDING PARTNERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to compounds specified in cl. 1, and also to a pharmaceutical composition possessing binding activity with respect to Bcl proteins, to applying the declared compounds

for preparing a drug for treating cancer and for treating a bcl-mediated disorder.

EFFECT: use of the compounds as Bcl protein inhibitors.

18 cl, 2 tbl, 41 ex

Заявки-аналоги

Данная заявка является продолжением заявки на патент США 11/600,332, поданной 15.11.2006, которая включена сюда полностью в качестве ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к области раковых терапевтических средств.

Конкретно, настоящее изобретение относится к области раковых терапевтических средств, которые стимулируют апоптоз опухолевых клеток с помощью аналогов изоксазолидина. Соединения изоксазолидина по изобретению связываются с белками Bcl и блокируют антиапоптозную функцию Bcl в раковых клетках и опухолевой ткани, экспрессирующей белки Bcl. Соединения и фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, могут использоваться для лечения ракового заболевания отдельно или в комбинации с химиотерапевтическими или другими лекарственными препаратами.

Уровень техники

Апоптоз, или программируемая гибель клетки, важен для нормального эмбриологического/анатомического развития, защитных сил организма и подавления онкогенеза. Неправильное регулирование апоптоза происходит при раке и при многих других заболеваниях человека, которые возникают вследствие нарушения баланса между процессом деления клетки и гибелью клетки. Bcl-2 изначально идентифицирован в хромосомной точке прерывания t(14;18)-несущих В-клеточных лимфом и принадлежит к растущему семейству белков, которые регулируют апоптоз (Статьи Gross, A.; McDonnell, J.M.; Korsmeyer, S.J. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes & Development*, 1999, 13, cc.1899-1911, Cory, S.; Huang, D.C.S.; Adams, J.M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene*, 2003, 22, cc.8590-8607, Danial, N.N.; Korsmeyer, S.J. Cell death: Critical control points., *Cell*, 2004, 116, cc.205-218, Chao, D.T.; Korsmeyer, S.J. Bcl-2 family: regulators of cell death., *Annu. Rev. Immunol.*, 1998, 16, cc.395-419), книга Apoptosis, Christopher Potten, James Wilson, Cambridge University Press, 2004). Семейство белков Bcl-2 включает антиапоптозные молекулы, такие как Bcl-2 и Bcl-XL, и проапоптозные молекулы, такие как Bax, Bak, Bid и Bad. Bcl-2 участвует в развитии раковых клеток путем предотвращения захвата нормальных клеток, вызванного физиологическими механизмами гибели клеток. Сверхэкспрессия Bcl-2 наблюдается в 70% случаях рака груди и при многих других формах рака (Статья Buolaniwini, J.K. Novel anticancer drug discovery, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1999, 3, cc.500-509). Уровни экспрессии белков Bcl-2 также соответствуют резистентности к широкому спектру химиотерапевтических лекарственных препаратов и γ-радиационной терапии (Статьи Reed, J.C.; Miyashita, T.; Takayama, S.; Wang, H.-G.; Sato, T.; Krajewski, S.; Aime-Sempe, C.; Bodrug, S.; Kitada, S.; Hanada, M. Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy, *J. Cell. Biochem.*, 1996, 60, cc.23-32; Reed, J.C. Bcl-2 family proteins: strategies for overcoming chemoresistance in cancer. *Advances in Pharmacology* 1997, 41, 501-553; Strasser, A.; Huang, D.C.S.; Vaux, D.L. The role of the Bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy, *Biochem. Biophys. Acta*, 1997, 1333, cc. F151-F189; DiPaola, R.S.; Aisner, J. Overcoming Bcl-2- and p53-mediated resistance in prostate cancer, *Semin. Oncol.*, 1999, 26, cc.112-116).

Члены семейства белков Bcl-2 представляют собой ключевые регуляторы апоптоза с проапоптозной (например, Bax, Bak, Bid, Bim, Noxa, Puma) и антиапоптозной функцией (например, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1). Селективная и конкурентная димеризация

между про- и антиапоптозными членами семейства определяет исход клетки, подвергнутой проапоптозному стимулированию. Хотя точные роли Bcl-2 и Bcl-xL при раке неполностью ясны, существует несколько направлений доказательства того, что Bcl-2 и Bcl-xL не только участвуют в развитии рака путем предотвращения захвата нормальных клеток, но также играют роль в резистентности раковых клеток к текущим противораковым методам лечения. Экспериментальная сверхэкспрессия Bcl-2 (Bcl-xL) делает резистентными раковые клетки к широкому спектру химиотерапевтических агентов и облучению (Статья Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy, J. Cell. Biochem., 1996, 60, сс.23-32; Reed, J.C). Bcl-2 и/или Bcl-xL сверхэкспрессируются более чем в 50% всех опухолей, как показано далее (из статьи Wang, S.; Yang, D.; Lippman, M.E., Targeting Bcl-2 and Bcl-xL with nonpeptidic small-molecule antagonists., Seminars in Oncology, 2003, 5, сс.133-142).

Вид рака	Сверхэкспрессия Bcl-2 (%)	Сверхэкспрессия Bcl-xL (%)
Простаты	20-40	100
гормонорезистентные	80-100	-
Грудь	60-80	40-60
Немалых клеток легких	20-40	-
Малых клеток легких	60-80	-
Прямой кишки	50-100	83
Меланома	65	90
Множественная миелома (при повторении)	-	77
Головы и шеи	13	52-75
Поджелудочной железы	23	90
Гепатоклеточная карцинома	-	80

Было показано, что биологические подходы для модулирования функции Bcl-2, используя антисмысловые олигонуклеотиды или одноцепочечные антитела, повышают химиочувствительность опухолевых клеток (Статьи Ziegler, A.; Luedke, G.H.; Fabbro, D.; Altmann, K.H.; Stahel, R.A.; Zangemeister-Wittke, U. Induction of apoptosis in small-cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence, J. Natl. Cancer. Inst., 1997, 89, сс.1027-1036; Webb, A.; Cunningham, D.; Cotter, F.; Clarke, P. A.; Di Stefano, F.; Ross, P.; Corpo, M.; Dziewanowska, Z. Bcl-2 antisense therapy in patients with non-hodgkin lymphoma, Lancet, 1997, 349, сс.1137-1141; Cotter, F.E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-hodgkin's lymphoma., J. Clin. Oncol., 2000, 18, сс.1812-1823; Piche, A.; Grim, J.; Rancourt, C.; Gomez-Navarro, J.; Reed, J.C.; Curiel, D.T. Modulation of Bcl-2 protein levels by an intracellular anti-Bcl-2 single-chain antibody increases drug-induced cytotoxicity in the breast cancer cell line MCF-7, Cancer Res., 1998, 58, сс.2134-2140).

Было показано, что антисмысловой олигонуклеотид (G3139) (Статья Raynaud, F.I.; Orr, R.M.; Goddard, P.M.; Lacey, H.A.; Lancashire, H.; Judson, I.R.; Beck, T.; Bryan, B.; Cotter, F.E. Pharmacokinetics of G3139, a phosphorothioate oligodeoxynucleotide antisense to Bcl-2, after intravenous administration or continuous subcutaneous infusion to mice, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 281, сс.420-427), разработанный для гибридизации с последовательностью в мРНК Bcl-2, ингибирует экспрессию Bcl-2, вызывает апоптоз и ингибирует клеточный рост в клетках рака груди человека со сверхэкспрессией Bcl-2 (статья Chen, H.X., Marchall, J.L., Trocky, N., Baidas, S., Rizvi, N., Ling, Y., Bhagava, P., Lippman, M.E., Yang, D., и Hayes, D.F., A Phase I study of Bcl-2 antisense G3139 (Genta) and weekly docetaxel in patients with advanced breast cancer and other solid tumors, Proceedings of

American Society of Clinical Oncology, 2000). Важно, синергетические действия и полная регрессия опухоли наблюдались *in vivo* при совместном лечении G3139 и доцетакселом. Следовательно, Bcl-2 представляет собой очень привлекательную мишень для разработки нового подхода для лечения многих форм рака.

Ограничения, связанные с применением больших молекул, таких как олигонуклеотиды, белки и полипептиды, в качестве терапевтических агентов включают низкую пероральную биодоступность, низкую стабильность *in vivo* и высокую стоимость. Желательными являлись бы терапевтические средства непептидные, проникаемые для клеток небольшие молекулы, которые связываются с Bcl-2 и блокируют антиапоптозную функцию при раке и промотируют гибель клеток в опухоли.

Были описаны различные небольшие молекулы, которые ингибируют функцию Bcl-2. Например, ацилсульфонамиды, как было показано, ингибируют функцию Bcl-2 и Bcl-xL в биохимических анализах и *in vitro*, статья Nature, 2005, 435, сс.677-681. Тем не менее, существует потребность в дополнительных небольших органических молекулах, которые связываются с Bcl-2 и блокируют его антиапоптозную функцию при раке и промотируют гибель клеток в опухоли. Настоящее изобретение выполняет эти потребности и имеет другие преимущества.

Сущность изобретения

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям изоксазолидина. В некоторых вариантах, атом азота изоксазолидинового кольца связан с замещенной аралкильной группой. В некоторых вариантах, замещенная аралкильная группа замещена бензильной группой. В некоторых вариантах, изоксазолидиновое кольцо замещено гидроксиметильной или гидроксипропильной группой. В некоторых вариантах, изоксазолидиновое кольцо замещено гидроксиметильной и гидроксипропильной группой. В некоторых вариантах, изоксазолидиновое кольцо замещено амидной группой. Настоящее изобретение далее относится к фармацевтически активным солям описанных выше соединений изоксазолидина. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение изоксазолидина по изобретению. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения указанных выше соединений или фармацевтически активных солей, отдельно или в комбинации с другими агентами для лечения рака. Конкретно, настоящее изобретение относится к терапевтическому способу, включающему лечение состояния, характеризующегося патологической пролиферацией клеток млекопитающего, таких как опухолевые клетки (например, рак груди и миелоидная лейкемия), введением млекопитающему или человеку, страдающему таким состоянием, эффективного количества соединения настоящего изобретения. В некоторых вариантах, соединение настоящего изобретения вводят с фармацевтически приемлемым носителем.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям изоксазолидина, полезным для лечения рака. Соединения изоксазолидина по изобретению связываются с одним или несколькими белками Bcl и блокируют Bcl антиапоптозную функцию в раковых клетках и опухолевой ткани, которая экспрессирует белок Bcl. В некоторых вариантах осуществления, некоторые соединения по изобретению селективно ингибируют антиапоптозную активность только одного члена подсемейства Bcl-2 of антиапоптозных белков. Соединения изоксазолидина по изобретению могут

использоваться для лечения пациента, страдающего заболеванием, связанным с Bcl. В некоторых вариантах, соединения изоксазолидина по изобретению используются для лечения пациента, страдающего раком. Соединения изоксазолидина по изобретению могут вводиться пациенту в форме фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция включает соединение изоксазолидина по изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах, фармацевтическая композиция включает соединение изоксазолидина по изобретению, химиотерапевтический агент и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах, химиотерапевтический агент представляет собой доцетаксель, паклитаксель, цисплатин, 5-FU, доксрубинцин, эпиподofilлотоксин, камптотecin, 17-ААG или циклофосфамид.

Синтез соединений изоксазолидина

Соединения изоксазолидина по изобретению могут быть получены с помощью реакции [3+2] циклодобавления нитрона и алкена. Нитронный субстрат и алкен могут содержать функциональные группы, подходящие для получения химических производных после синтеза изоксазолидинового ядра. В некоторых вариантах, в реакцию добавляли кислоту Льюиса. В предпочтительном варианте осуществления, кислота Льюиса представляет собой $Ti(Оизо-Pr)_4$. В некоторых вариантах, реакционную смесь подвергают микроволновому излучению. Обычно, эти реакции осуществляют в жидкой реакционной среде, но можно осуществлять на твердом носителе. Реакции могут проводиться в апротонном растворителе, предпочтительно в том, в котором ингредиенты реакции по существу растворимы. Подходящие растворители включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диглим, трет-бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран и им подобные; галогенированные растворители, такие как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, хлорбензол, тетрахлорид углерода и им подобные; алифатические или ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан, пентан и им подобные; сложные эфиры и кетоны, такие как этилацетат, ацетон и 2-бутанон; полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил, диметилсульфоксид, диметилформамид, пиридин и им подобные; или комбинации двух или более растворителей. Реакции могут проводиться при различных температурах. Обычно, реакции при пониженных температурах занимают больше времени до окончания. В некоторых вариантах, реакцию циклодобавления проводят в диапазоне от около 15°C до около 60°C. В некоторых вариантах, реакцию циклодобавления проводят в диапазоне от около 15°C до около 30°C. В некоторых вариантах, реакцию циклодобавления проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах, реакцию циклодобавления проводят в диапазоне от около 80°C до около 150°C. В некоторых вариантах, реакцию циклодобавления проводят в диапазоне от около 90°C до около 120°C. В некоторых вариантах, реакцию циклодобавления проводят в диапазоне от около 95°C до около 105°C. В некоторых вариантах, реакцию циклодобавления проводят с помощью субстрата, прикрепленного на твердый носитель. После синтеза изоксазолидинового ядра, из соединения изоксазолидина могут быть получены производные различными реакциями получения производных, известными из предшествующего уровня техники. Показательные примеры включают палладиевые реакции конденсации с получением алкенилгалогенидов или арилгалогенидов, окисление, восстановление, реакции с нуклеофилами, реакции с электрофилами, перициклические реакции, введение защитных групп, удаление защитных групп и им подобные.

Анализ биологической активности

Следующие анализы на связывание *in vitro* и клеточные анализы могут использоваться для определения активности и специфичности соединений настоящего изобретения связываться с Bcl-2 и ингибировать функцию Bcl-2 в клетке.

Анализ на связывание с Bcl-2

Связывание Bcl-2 и Bcl-xL может быть определено различными известными способами. Одним таким анализом является чувствительный и количественный анализ на связывание *in vitro* с помощью флуоресцентной поляризации (FP), описанный в статье, J.-L.; Zhang, Z.-J.; Choksi, S.; Sjam. S.; Lu, Z.; Croce, C.M.; Alnemri, E.S.; Komgold, R.; Huang, Z., Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells, Cancer Res., 2000, 60, сс.1498-1502.

Клеточные анализы

Была показана способность соединений изоксазолидина настоящего изобретения ингибировать клеточную жизнеспособность раковых клеток с помощью сверхэкспрессии белка Bcl-2. Когда RL-клетки обрабатывали соединениями изоксазолидина настоящего изобретения, ингибиторы показывают зависимое от дозы уничтожение клеток в анализе на цитотоксичность с Alamar blue со значениями IC₅₀ от около 100 мкМ до около 1 мкМ (см. примеры). Когда клетки Panc 1 обрабатывали соединениями изоксазолидина настоящего изобретения в комбинации с камптотецином, ингибиторы показывают синергетическое зависимое от дозы уничтожение клеток в анализе на выживание клеток с исключением пропидиййодида со значениями IC₅₀ от около 100 мкМ до около 1 мкМ (см. примеры).

Было показано, что ингибиторы Bcl-2 являются активными в отношении ряда раковых клеточных линий в виде отдельного агента, включая, но не ограничиваясь ими, рак груди (US 2003/0119894, опубликованные заявки WO 02/097053 и WO 02/13833), лимфомы (статья Nature, 2005, 435, сс.677-681), рак малых клеток легких (статья Nature, 2005, 435, сс.677-681), рак головы и шеи (опубликованная заявка WO 02/097053) и лейкемии (опубликованная заявка WO 02/13833).

Было показано, что ингибиторы Bcl-2 являются активными в отношении ряда раковых клеточных линий в комбинации с другими противораковыми агентами и облучением, включая, но не ограничиваясь ими, рак груди (с доцетакселом, опубликованная заявка WO 02/097053), рак простаты (с доцетакселом, опубликованная заявка WO 02/097053), рак головы и шеи (с доцетакселом, опубликованная заявка WO 02/097053) и рак немалых клеток легких (с паклитакселом, статья Nature, 2005, 435, сс.677-681). В дополнение к указанной комбинации химиотерапевтических средств, небольшие молекулярные ингибиторы белков Bcl-2 проявляют синергию с другими противораковыми агентами, включая, но не ограничиваясь ими, этопозид, доксорубин, цисплатин, паклитаксель и облучение (статья Nature, 2005, 435, сс.677-681).

Способы терапии и лечения

Настоящее изобретение также относится к способам лечения и снижения степени тяжести рака, а также других нарушений или состояний, опосредованных Bcl.

Рак или неопластические заболевания и связанные с ними нарушения, которые могут быть излечены введением соединений и композиций настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, перечисленные в таблице 1 (для обзора таких нарушений см. статью Fishman и др., 1985, Medicine, 2-е издание., J.B. Lippincott Co., Philadelphia):

Таблица 1

 Рак и неопластические нарушения

Лейкемия

5

острый лейкоз

острый лимфоцитарный лейкоз

острый миелоцитарный лейкоз

10

миелобластический

промиелоцитарный

миеломоноцитарный

15

моноцитарный

эритролейкемия

хронический лейкоз

хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз

20

хронический лимфоцитарный лейкоз

Истинная полицитемия

Лимфома

25

30

35

40

45

50

болезнь Ходжкина

болезнь не-Ходжкина

Множественная миелома

5

Макроглобулинемия Вальденстрома

Болезнь тяжелых цепей

Солидные опухоли

10

саркомы и карциномы

фибросаркома

миксосаркома

15

липосаркома

хондросаркома

остеогенная саркома

хордома

20

ангиосаркома

лимфоангиосаркома

лимфоангиоэндотелиосаркома

25

синовиома

мезотелиома

опухоль Эвинга

30

лейомиосаркома

рабдомиосаркома

карцинома толстой кишки

35

рак поджелудочной железы

рак груди

рак яичников

рак простаты

40

плоскоклеточная карцинома

базально-клеточная карцинома

аденокарцинома

45

карцинома потовых желез

карцинома гланд

папиллярная карцинома

50

папиллярная аденокарцинома

	цистаденокарцинома
	мозговидный рак
	бронхогенная карцинома
5	почечно-клеточная карцинома
	гепатома
	карцинома желчных путей
10	хориокарцинома
	семинома
	эмбриональная карцинома
15	опухоль Вильма
	рак шейки матки
	рак мочевого пузыря
20	тестикулярная опухоль
	карцинома легких
	карцинома малых клеток легких
	карцинома мочевого пузыря
25	эпителиальная карцинома
	глиома
	астроцитомы
30	медуллобластома
	краниофарингиома
	эпендимомы
35	пинеалома
	гемангиобластома
	неврилеммома слухового нерва
40	олигодендроглиома
	менингиома
	меланома
	нейробластома
45	ретинобластома

В предпочтительном варианте осуществления, соединения настоящего изобретения используются для лечения рака, включая, но не ограничиваясь ими, лимфомы (предпочтительно фолликулярной лимфомы, диффузной обширной В-клеточной лимфомы, лимфомы покровных клеток или хронической лимфоцитарной лейкемии), рака простаты (более предпочтительно нечувствительного к гормонам), рака груди (предпочтительно положительного к эстрогеновому рецептору), нейробластомы, рака

прямой кишки, эндометрия, яичников, легких (предпочтительно малых клеток), гепатоклеточной карциномы, множественной миеломы, рака головы и шеи или тестикулярного рака (предпочтительно эмбрионального).

Лечение рака в комбинации с химиотерапией или радиотерапией

В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько соединений настоящего изобретения используют для лечения или профилактики рака или неопластического заболевания в комбинации с одним или несколькими противораковыми химиотерапевтическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими, метотрексат, таксол, меркаптопурин, тиогуанин, гидроксимочевину, цитарабин, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевины, цисплатин, карбоплатин, митомицин, дакарбазин, прокарбизин, этопозид, преднизолон, дексаметазон, цитарабин, кампатецины, блеомицин, доксорубицин, идарубицин, даунорубицин, дактиномицин, пликамицин, митоксантрон, аспартиназу, винбластин, винкристин, винорелбин, паклитаксель и доцетаксель. В предпочтительном варианте осуществления, одно или несколько соединений настоящего изобретения используют для лечения или профилактики рака или неопластического заболевания в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими или другими противораковыми агентами, включая, но не ограничиваясь, представленными в таблице 2.

Таблица 2

Химиотерапевтические средства и другие

Противораковые агенты

Облучение:

γ-радиация

Алкилирующие агенты

Горчичный азот:

циклофосфамид

ифосфамид

трофосфамид

хлорамбуцил

Эстрамустин

5

Мельфалан

Нитрозомочевины:

кармустин (BCNU)

ломустин (CCNU)

10

Алкилсульфонаты

бусульфан

треосульфан

Триазены:

дакарбазин

15

Платиновые соединения:

цисплатин

карбоплатин

оксаплатин

20

Растительные алкалоиды

Винкаалкалоиды:

винкристин

винбластин

25

виндезин

винорелбин

Таксоиды:

паклитаксель

30

доцетаксол

Ингибиторы ДНК-топоизомеразы

35

Эпиподофиллины:

этопозид

тенипозид

топотекан

40

9-аминокамптотецин

камптоириротекан

криснатол

Митомицины

45

Митомицин С

митомицин С

Антиметаболиты

50

Антифолаты:

Ингибиторы DHFR:

метотрексат

5

триметрексат

Ингибиторы IMP дегидрогеназы: микофенольная кислота

тиазофурин

10

рибавирин

EICAR

Ингибиторы рибонуклеотидной редуктазы: гидроксимочевина

15

дефероксамин

Аналоги пиримидина:

Аналоги урацила

20

5-фторурацил

флосуридин

доксифлуридин

ратитрексед

25

капецитабин

Аналоги цитазина

цитарабин (ara C)

цитозинарабинозид

30

флударабин

Аналоги пурина:

меркаптопурин

тиогуанин

35

Гормональные лекарственные средства:

Антагонисты рецептора:

Антиэстрогены

40

тамоксифен

ралоксифен

мегестрол

Агонисты LHRH:

45

госкрилин

ацетат лейпролида

Антиандрогены:

флутамид

бикалутамид

50

Ретиноиды/Дельтоиды

5	Аналоги витамина D3:	ЕВ 1089 СВ 1093 КН 1060
10	Фотодинамические терапии:	вертопорфин (BPD-MA) фталоцианин фотосенсибилизатор Рс4 дезметоксигипокреллин А (2ВА-2-DMHA)
15	Цитокины:	интерферон α интерферон γ фактор некроза опухоли
20	<u>Другие:</u>	
25	Ингибиторы изопренилирования:	ловастатин
	Допаминаргические нейротоксины:	ион 1-метил-4-фенилпиридиния
	Ингибиторы клеточного цикла:	стауроспорин
30	Актиномицины:	актиномицин D дактиномицин
	Блеомицины:	блеомицин А2 блеомицин В2 пепломицин
35	антрациклины:	даунорубицин доксорубицин (адриамицин) идарубицин эпирубицин пирарубицин зорубицин
40		митоксантрон
45	Ингибиторы MDR:	верапамил
	Ингибиторы Ca ²⁺ АТФазы:	тапсигаргин
50	Антитела	авастин

эрбитукс

ритуксан

Другие

преднизолон

иматиниб

талидомид

леналидомид

бортезомиб

гемцитабин

эрлотиниб

гефитиниб

сорафениб

сутиниб

Химиотерапевтический агент и/или радиационная терапия могут использоваться в соответствии с терапевтическими методиками, хорошо известными из предшествующего уровня техники. Специалисту в данной области техники ясно, что введение химиотерапевтического агента и/или использование радиационной терапии может изменяться в зависимости от излечиваемого заболевания и известных действий химиотерапевтического агента и/или радиационной терапии на это заболевание. Также, в соответствии со знаниями специалиста в данной области техники, терапевтические методики (например, количества дозировки и время введения) могут варьироваться на основании наблюдаемых эффектов вводимых терапевтических агентов (то есть антинеопластического агента или облучения) на пациента и на основании наблюдаемых откликов заболевания на вводимые терапевтические агенты.

Также, обычно соединения настоящего изобретения и химиотерапевтический агент могут вводиться не в одной фармацевтической композиции и могут из-за различных физических и химических характеристик вводиться различными способами. Например, соединения настоящего изобретения могут вводиться внутривенно для обеспечения и поддержания высоких уровней в крови, хотя химиотерапевтический агент может вводиться перорально. Определение способа введения и приемлемости введения, где возможно, в одной фармацевтической композиции известно специалисту в данной области техники. Начальное введение может осуществляться в соответствии с установленными методиками, известными из уровня техники, и затем на основании наблюдаемых эффектов дозировка, способы введения и время введения могут быть изменены лечащим врачом.

Конкретный выбор химиотерапевтического агента или облучения будет зависеть от диагноза лечащих врачей и из анализа состояния пациента и соответствующей методики лечения.

Соединение настоящего изобретения и химиотерапевтический агент и/или облучение могут использоваться конкурентно (например, одновременно, почти одновременно или одной методикой лечения) или последовательно в зависимости от природы пролиферативного заболевания, состояния пациента и точного выбора химиотерапевтического агента и/или облучения, используемых в сочетании (то есть единой методикой лечения) с соединением настоящего изобретения.

Если соединение настоящего изобретения и химиотерапевтический агент и/или облучение не используют одновременно или по существу одновременно, тогда оптимальный порядок введения соединения настоящего изобретения и химиотерапевтического агента и/или облучения может отличаться для различных
5 опухолей. Так, в некоторых случаях соединение настоящего изобретения может вводиться перед введением химиотерапевтического агента и/или облучения; и в других случаях химиотерапевтический агент и/или облучение могут применяться перед введением соединения настоящего изобретения. Это поочередное введение может
10 повторяться в ходе одной методики лечения. Определение порядка введения и количества повторов введения каждого терапевтического агента в ходе методики лечения определяется специалистом в данной области техники после оценки излечиваемого заболевания и состояния пациента. Например, химиотерапевтический агент и/или облучение могут использоваться вначале, особенно если используется
15 цитотоксический агент, и затем лечение продолжают введением соединения настоящего изобретения, где это является благоприятным, путем введения химиотерапевтического агента и/или использования облучения, и так далее до окончания методики лечения.

Таким образом, в соответствии с опытом и знаниями лечащий врач может изменить каждую методику введения компонентов (терапевтического агента, то есть соединения настоящего изобретения, химиотерапевтического агента или облучения) лечения в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, в целях данного лечения.

Определения

Для удобства, некоторые термины, использующиеся в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, представлены далее.

Термин "совместное введение" относится к конкурентному введению (введение двух или более терапевтических агентов в одно время) и введению в различное время
30 (введение одного или нескольких терапевтических агентов во время, отличное от времени введения дополнительного терапевтического агента или агентов) до тех пор, пока терапевтические агенты присутствуют у пациента в определенной степени определенное время.

Термин "гетероатом", как здесь используется, обозначает атом любого элемента, отличного от атома углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются бор, азот, кислород, фосфор, сера и селен.

Термин "алкил" обозначает радикал насыщенных алифатических групп, включая линейные алкильные группы, разветвленные алкильные группы, циклоалкильные
40 (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В предпочтительных вариантах осуществления, линейный или разветвленный алкил содержит 30 или менее атомов углерода в цепи (например, C₁-C₃₀ для линейной цепи, C₃-C₃₀ для разветвленной цепи), и более предпочтительно 20 или менее. Аналогично, предпочтительные циклоалкилы
45 содержат 3-10 атомов углерода в кольцевой структуре, и более предпочтительно содержат 5, 6 или 7 атомов углерода в кольцевой структуре.

Если количество атомов углерода определено иным образом, "низший алкил", как здесь используется, обозначает алкильную группу, как определено выше, но
50 содержащую от одного до десяти атомов углерода, более предпочтительно от одного до шести атомов углерода в основной структуре. Аналогично, "низший алкенил" и "низший алкинил" имеют аналогичные длины цепей. Предпочтительными алкильными группами являются низшие алкилы. В предпочтительных вариантах осуществления,

заместитель, обозначенный здесь как алкил, представляет собой низший алкил.

Термин "галогеналкил", как здесь используется, обозначает алкильную группу, где в любом положении от 1 до всех атомов водорода замещены галогеном.

"Пергалогеналкил" - радикал, где все атомы водорода замещены атомами галогена.

Термин "аралкил", как здесь используется, обозначает алкильную группу, замещенную арильной группой (например, ароматическая или гетероароматическая группа).

Термины "алкенил" и "алкинил" обозначают ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению описанным выше алкилам, но которые содержат по крайней мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Термин "арил", как здесь используется, включает 5-, 6- и 7-членные однокольцевые ароматические группы, которые могут включать от нуля до четырех гетероатомов, например бензол, антрацен, нафтаден, пирен, пиррол, фуран, тиюфен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин, и им подобные. Такие арильные группы, содержащие гетероатомы в кольцевой структуре, также могут обозначаться как "арильные гетероциклы" или "гетероароматические".

Ароматическое кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях

кольца такими заместителями, как описано выше, например галогеном, азидом, алкилом, аралкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гидроксидом, алкоксидом, амина, нитро, сульфгидридом, имино, амидо, фосфонатом, фосфинатом, карбонилем, карбоксидом, силилом, простым эфиром, алкилтио, сульфонилем, сульфонамидом, кетоном, альдегидом, сложным эфиром, гетероциклидом, ароматическими или гетероароматическими группами, $-CF_3$, $-CN$ или им подобными.

Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соединенных колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), где по крайней мере одно из колец является ароматическим, например, а другими циклическими кольцами могут быть циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы и/или гетероциклилы.

Термины орто, мета и пара применяются к 1,2-, 1,3- и 1,4-дизамещенным бензолам, соответственно. Например, наименования 1,2-диметилбензол и орто-диметилбензол являются синонимами.

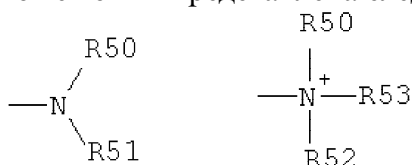
Термины "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" обозначают 3-10-членные кольцевые структуры, более предпочтительно 3-7-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают от одного до четырех гетероатомов. Гетероциклы также могут представляться собой полициклы. Гетероциклические группы включают, например, тиюфен, тиантрен, фуран, пиран, изобензофуран, хромен, ксантен, феноксатин, пиррол, имидазол, пиразол, изотиазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, пиримидин, фенантролин, феназин, фенарзазин, фенотиазин, фуразан, феноксазин, пирролидин, оксолан, тиолан, оксазол, пиперидин, пиперазин, морфолин, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирролидиноны, сультамы, сультоны и им подобные. Гетероциклическое кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях такими заместителями, как описано выше, например, галогеном, алкилом, аралкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гидроксидом, амина, нитро, сульфгидридом, имино, амидо, фосфонатом, фосфинатом, карбонилем, карбоксидом, силилом, простым эфиром,

алкилтио, сульфонилом, кетоном, альдегидом, сложным эфиром, гетероциклилом, ароматической или гетероароматической группой, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ или им подобными.

Термины "полицикл" или "полициклическая группа" обозначают два или более колец (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов углерода являются общими для двух присоединенных колец, например кольца являются "конденсированными кольцами". Кольца, которые связаны не через соседние атомы, называют "мостиковыми" кольцами. Каждое из колец полицикла может быть замещено такими заместителями, как описано выше, например галогеном, алкилом, аралкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гидроксил, amino, нитро, сульфгидрилом, имино, амидо, фосфонатом, фосфинатом, карбонил, карбоксил, силилом, простым эфиром, алкилтио, сульфонилом, кетоном, альдегидом, сложным эфиром, гетероциклилом, ароматической или гетероароматической группой, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ или им подобными.

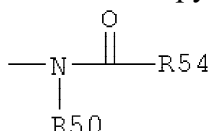
Как здесь используется, термин "нитро" обозначает $-\text{NO}_2$; термин "галоген" обозначает $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$; термин "сульфгидрил" обозначает $-\text{SH}$; термин "гидроксил" обозначает $-\text{OH}$; и термин "сульфонил" обозначает $-\text{SO}_2-$.

Термины "амин" и "амино" являются известными из предшествующего уровня техники и обозначают незамещенные и замещенные амины, например группу, которая может быть представлена следующими формулами:



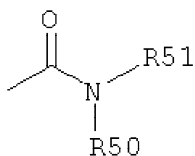
где R50, R51 и R52 каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$, или R50 и R51, вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре; R61 представляет собой арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл или полицикл; и m обозначает ноль или имеет значение от 1 до 8. В некоторых вариантах осуществления, только один из R50 или R51 может представлять собой карбонил, например R50, R51 и атом азота вместе не образуют имид. В других вариантах осуществления, R50 и R51 (и необязательно R52) каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкенил или $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$. Так, термин "алкиламин" включает аминогруппу, как определено выше, содержащую замещенный или незамещенный алкил, присоединенный к ней, то есть по крайней мере один из R50 и R51 представляет собой алкильную группу.

Термин "ациламино" является известным из предшествующего уровня техники и обозначает группу, которая может быть представлена общей формулой:



где R50 является таким, как определено выше, и R54 представляет собой водород, алкил, алкенил или $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$, где m и R61 являются такими, как определено выше.

Термин "амидо" является известным из предшествующего уровня техники как аминозамещенный карбонил и включает группу, которая может быть представлена общей формулой:



5

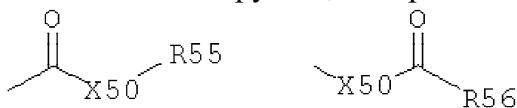
где R50 и R51 являются такими, как определено выше. Некоторые варианты осуществления амида в настоящем изобретении не включают имиды, которые могут быть нестабильными.

10

Термин "алкилтио" обозначает алкильную группу, как определено выше, содержащую присоединенный серосодержащий радикал. В некоторых вариантах осуществления, группа "алкилтио" представлена одним из -S-алкила, -S-алкенила, -S-алкинила и -S-(CH₂)_m-R61, где m и R61 являются такими, как определено выше. Примерные алкилтиогруппы включают метилтио, этилтио и им подобные.

15

Термин "карбоксил" является известным из предшествующего уровня техники и включает такие группы, которые могут быть представлены общими формулами:



20

где X50 представляет собой связь или представляет собой атом кислорода или серы, и R55 и R56 представляют собой водород, алкил, алкенил, -(CH₂)_m-R61 или фармацевтически приемлемую соль, R56 представляет собой водород, алкил, алкенил или -(CH₂)_m-R61, где m и R61 являются такими, как определено выше.

25

Когда X50 представляет собой атом кислорода и R55 или R56 не представляют собой водород, формула представляет собой "сложный эфир". Когда X50 представляет собой атом кислорода, и R55 является таким, как определено выше, группа обозначена здесь как карбоксильная группа, и в частности, когда R55 представляет собой водород, формула представляет собой "карбоновую кислоту". Когда X50 представляет собой атом кислорода, и R56 представляет собой водород, формула представляет собой "формиат". Обычно, где атом кислорода в описанной выше формуле заменен атомом серы, формула представляет собой "тиолкарбонильную" группу. Когда X50 представляет собой атом серы, и R55 или R56 не представляют собой водород, формула представляет собой "тиольный эфир". Когда X50 представляет собой атом серы и R55 представляет собой водород, формула представляет собой "тиолкарбоновую кислоту". Когда X50 представляет собой атом серы и R56 представляет собой водород, формула представляет собой "тиолформиат". С другой стороны, когда X50 представляет собой связь, и R55 не представляет собой водород, описанная выше формула представляет собой группу "кетона". Когда X50 представляет собой связь, и R55 представляет собой водород, описанная выше формула представляет собой "альдегидную" группу.

30

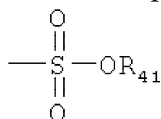
35

Термины "алкоксил" или "алкокси", как здесь используется, обозначают алкильную группу, как определено выше, содержащую присоединенный кислородный радикал. Примерные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и им подобные. "Простой эфир" представляет собой два углеводорода, ковалентно связанных атомом кислорода. Соответственно, заместитель алкила, который переводит алкил в простой эфир, представляет собой или напоминает алкоксил, который может быть представлен одним из -O-алкила, -O-алкенила, -O-алкинила, -O-(CH₂)_m-R₈, где m и R₈ являются такими, как определено выше.

45

Термин "сульфонат" является известным из предшествующего уровня техники и

включает группу, которая может быть представлена общей формулой:



в которой R₄₁ представляет собой электронную пару, водород, алкил, циклоалкил или арил.

Термины трифлил, тозил, мезил и наофлил являются известными из предшествующего уровня техники и обозначают трифторметансульфонильные, п-толуолсульфонильные, метансульфонильные и наофторбутансульфонильные группы, соответственно. Термины трифлат, тозилат, мезилат и наофлат являются известными из предшествующего уровня техники и обозначают функциональные группы трифторметансульфонатного эфира, п-толуолсульфонатного эфира, метансульфонатного эфира и наофторбутансульфонатного эфира, и молекулы, которые содержат указанные группы, соответственно.

Термин "карбамоил" обозначает -O(C=O)NRR', где R и R' независимо представляют собой H, алифатические группы, арильные группы или гетероарильные группы.

Термин "алкиламино" обозначает -NHR, где R представляет собой алкильную группу.

Термин "диалкиламино" обозначает -NRR', где R и R' представляют собой алкильные группы.

Термин "гидроксиалкил" обозначает -R-OH, где R представляет собой алифатическую группу.

Термин "аминоалкил" обозначает -R-NH₂, где R представляет собой алифатическую группу.

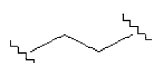
Термин "алкиламиноалкил" обозначает -R-NH-R', где R и R' представляют собой алифатические группы.

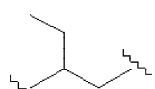
Термин "диалкиламиноалкил" обозначает -R-N(R')-R'', где R, R' и R'' представляют собой алифатические группы.

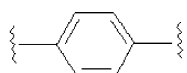
Термин "ариламиноалкил" обозначает -R-NH-R', где R представляет собой алифатическую группу, и R' представляет собой арильную группу.

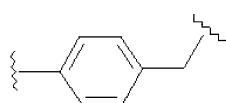
Термин "оксо" обозначает карбонильный атом кислорода (=O).

Термины "дирадикальный" или "бивалентный" используются здесь взаимозаменяемо и обозначают любую из дивалентных групп алкила, алкенила, алкинила, алкиламино, алкоксила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилкила. Например,

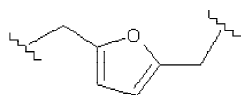
 представляет собой бивалентный алкил или алкильный дирадикал;

 также представляет собой бивалентный алкил или алкильный дирадикал;

 представляет собой бивалентный арил или арильный дирадикал;

 представляет собой бивалентный аралкил или аралкильный

дирадикал; и

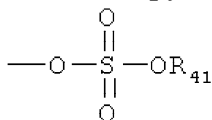


представляет собой бивалентный (алкил)гетероаралкил или

(алкил)гетероаралкильный дирадикал.

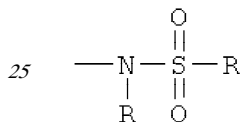
5 Сокращения Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms представляют собой метил, этил, фенил, трифторметансульфонил, нонафторбутансульфонил, п-толуолсульфонил и метансульфонил, соответственно. Более полный перечень сокращений, используемых химиками-органиками со знаниями уровня техники, приведен в первом выпуске
10 каждого тома Journal of Organic Chemistry; этот перечень обычно представлен в таблице, озаглавленной как Стандартный перечень сокращений. Сокращения, содержащиеся в указанном перечне, и все сокращения, используемые химиками-органиками со знаниями уровня техники, приведены здесь в качестве ссылки.

15 Термин "сульфат" является известным из предшествующего уровня техники и включает группу, которая может быть представлена общей формулой:

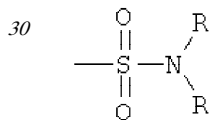


20 в которой R₄₁ является таким, как определено выше.

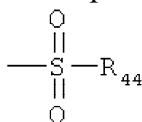
Термин "сульфониламино" является известным из предшествующего уровня техники и включает группу, которая может быть представлена общей формулой:



Термин "сульфамоил" является известным из предшествующего уровня техники и включает группу, которая может быть представлена общей формулой:

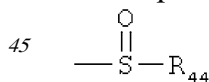


35 Термин "сульфонил", как здесь используется, обозначает группу, которая может быть представлена общей формулой:



40 в которой R₄₄ выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила.

Термин "сульфоксидо", как здесь используется, обозначает группу, которая может быть представлена общей формулой:



в которой R₄₄ выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, аралкила или арила.

50 "Селеноалкил" обозначает алкильную группу, содержащую присоединенную замещенную селеногруппу. Примеры "селеноэфиров", которые могут быть замещены при алкиле, выбраны из -Se-алкила, -Se-алкенила, -Se-алкинила и -Se-(CH₂)_m-R₇, где m и R₇ являются такими, как определено выше.

Аналогичные замещения могут быть сделаны для алкенильных и алкинильных групп с получением, например, аминокалкенилов, аминокалкинилов, амидоалкенилов, амидоалкинилов, иминоалкенилов, иминоалкинилов, тиаалкенилов, тиаалкинилов, карбонилзамещенных алкенилов или алкинилов.

Как здесь используется, определение каждого выражения, например алкила, m, n и т.д., в случае присутствия более одного раза в любой структуре, является независимым от его определения где-либо еще в этой структуре.

Следует понимать, что "замещение" или "замещенный" включает присущее условие, что такое замещение согласуется с валентностью замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое не подвергается превращению, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д.

Как здесь используется, термин "замещенный" включают все возможные заместители органических соединений. В широком варианте осуществления, допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстрирующие заместители включают, например, заместители, описанные выше. Допустимым, заместителем может быть один или несколько и одинаковые или различные для подходящих органических соединений. В целях данного изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые подходящие заместители описанных здесь органических соединений, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Настоящее изобретение не предназначено для ограничения подходящими заместителями органических соединений.

Фраза "защитная группа", как здесь используется, обозначает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примеры таких защитных групп включают сложные эфиры карбоновых кислот, силиловые эфиры спиртов и ацетали и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Область химии защитных групп описана подробно (книга Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2^{-oe} издание; Wiley: New York, 1991). Защищенные формы соединений по изобретению включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в особых геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение включает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, которые попадают в объем изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси включены в настоящее изобретение.

Если, например, необходим конкретный энантиомер соединения настоящего изобретения, он может быть получен асимметричным синтезом или получением производных с хиральным вспомогательным веществом, где полученную диастереомерную смесь разделяют, и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых целевых энантиомеров. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминокислотную, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с подходящей оптически активной кислотой или основанием, с последующим разделением полученных таким образом диастереомеров фракционной

кристаллизацией или хроматографическими способами, хорошо известными из предшествующего уровня техники, и последующим извлечением чистых энантиомеров.

Описанные выше эквиваленты соединений включают соединения, которые иным образом соответствуют и которые обладают теми же общими свойствами (например, действуют как анальгетические средства), где включен один или несколько простых вариантов заместителей, которые не препятствуют эффективности соединения в связывании с сигма-рецепторами. Обычно соединения настоящего изобретения могут быть получены способами, показанными на общих реакционных схемах, например, как описано далее, или их модификациями, используя легкодоступные исходные материалы, реагенты и обычные методики синтеза. В этих реакциях также возможно использовать варианты, которые сами по себе являются известными, но не приведены здесь.

В целях настоящего изобретения, химические элементы идентифицируются в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67-е издание, 1986-87, внутренняя часть обложки.

Термин "субъект", как здесь используется, обозначает животного, обычно млекопитающего или человека, который является объектом лечения, наблюдения и/или эксперимента. Когда термин используют в сочетании с введением соединения или лекарственного препарата, тогда субъект является объектом лечения, наблюдения и/или введения соединения или лекарственного препарата.

Термин "терапевтически эффективное количество", как здесь используется, обозначает, что количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в клеточной культуре, тканевой системе, животном или человеке, установленное исследователем, ветеринаром, врачом или доктором, включает облегчение симптомов излечиваемого заболевания, состояния или нарушения. В настоящем изобретении, такое количество будет являться достаточным для связывания с bcl-2 в клетке и ингибирования по крайней мере части антиапоптозной активности белка. Такое количество может быть достаточным для получения терапевтической эффективности у пациента или может обеспечивать чувствительность клеток для лечения другим противораковым агентом.

Термин "композиция" включает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенном количестве, а также любой продукт, который образуется, непосредственно или косвенно, из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" обозначает среду, которую используют для получения нужной дозированной формы соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель может включать один или несколько растворителей, разбавителей или других жидких связующих; дисперсионных или суспендирующих средств; поверхностно активных агентов; изотонических агентов; загущающих или эмульгирующих агентов; консервантов; твердых связующих; лубрикантов и им подобных. В книгах Remington's Pharmaceutical Sciences, 15-е издание, E.W.Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) и Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3-е издание, под ред. A.H.Kibbe (American Pharmaceutical Assoc. 2000) описаны различные носители, используемые для получения фармацевтических композиций, и известные методики для их получения.

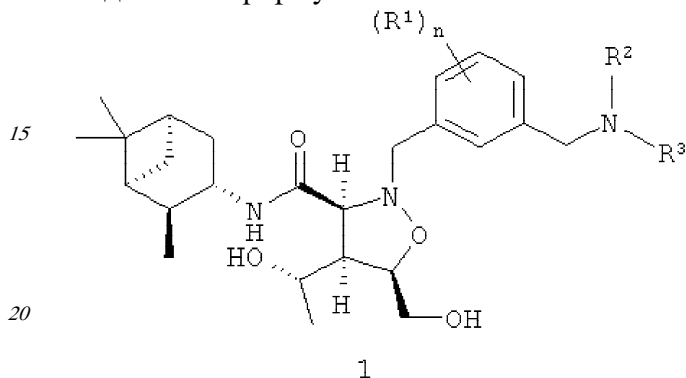
Фразы "опосредованное Bcl нарушение" и "нарушение, опосредованное клетками, экспрессирующими белки Bcl" относятся к патологическим и болезненным состояниям, в которых играет роль белок Bcl. Такие роли могут быть

непосредственно связаны с патологическим состоянием или могут быть косвенно связаны с таким состоянием. Общей особенностью для этого класса состояний является то, что они могут облегчаться ингибированием активности, функции или связывания с белками Bcl.

Как здесь используется, термины "Bcl" и "белок Bcl" включают одно или несколько подсемейств Bcl-2 антиапоптозных белков Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-XL, A1, Bfl1, Bcl-B, BOO/DIVA и их гомологов.

Соединения по изобретению

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы 1:



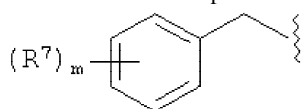
или его фармацевтически приемлемой соли;

где независимо в каждом случае:

n обозначает 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 независимо для каждого случая представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероаралкил, галогенид, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамид, карбоксил, нитрил, -COR⁵, -CO₂R⁵, -N(R⁵)CO₂R⁶, -OC(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)SO₂R⁶ или -N(R⁵)C(O)N(R⁵)(R⁶);

R^2 и R^3 независимо для каждого случая представляют собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероаралкил или -[C(R⁵)(R⁶)_p]-R⁴; или имеют формулу 1a:



1a

где

m обозначает 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

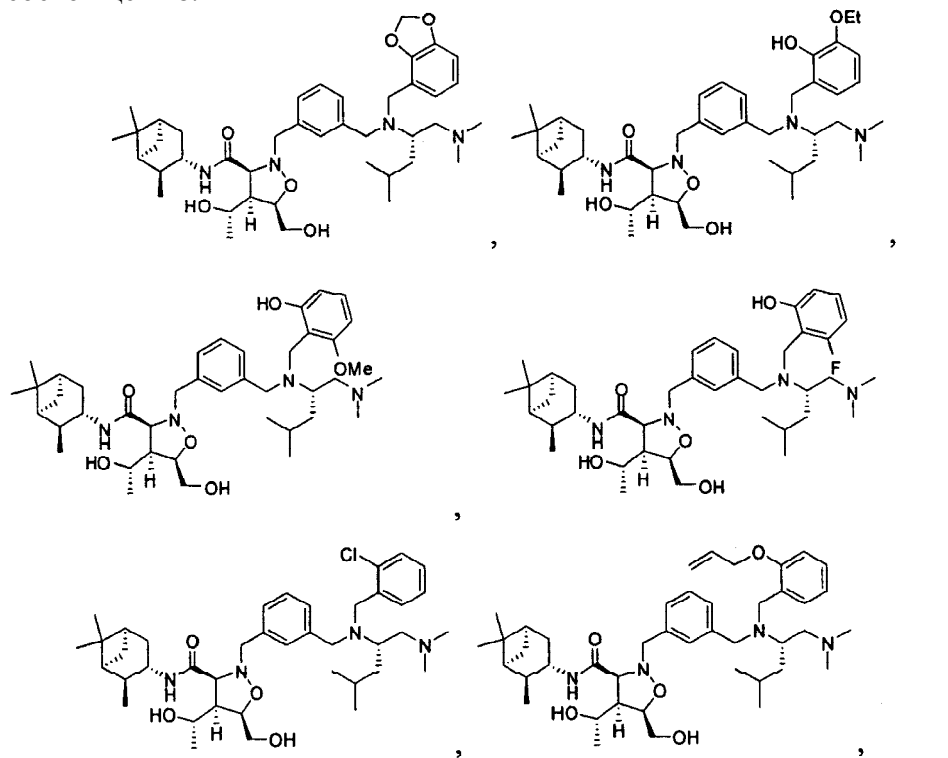
R^7 для каждого случая независимо представляет собой H, алкил, арил, алкенил, галогенид, гидроксил, алкоксил, алкенилокси, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамид, карбоксил, нитрил, -OSO₃R⁵, -SO₂R⁵, -S(O)R⁵, -SR⁵, -PO₂OR⁵, -OPO₂OR⁵, -COR⁵, -CO₂R⁵, -OCH₂CO₂R⁵ или -OCH₂C(O)N(R⁵)(R⁶); или два R^7 вместе могут образовывать моноциклическое кольцо с 5-8 атомами в кольце, из которых один, два или три атома независимо представляют собой S, O или N;

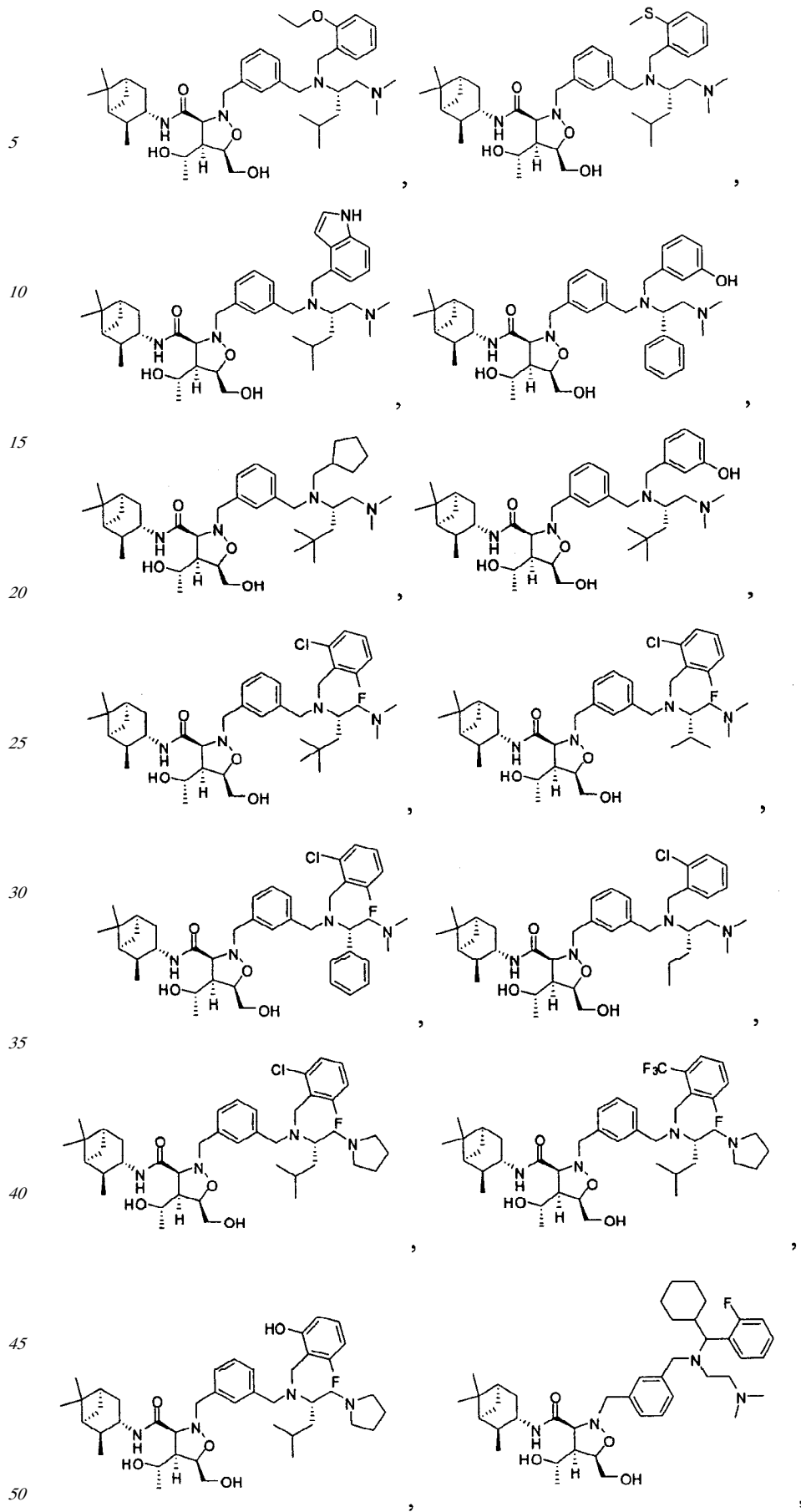
R^4 представляет собой галогенид, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамид,

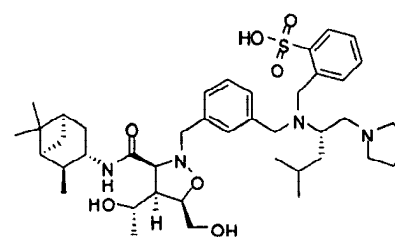
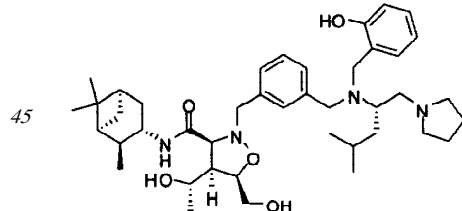
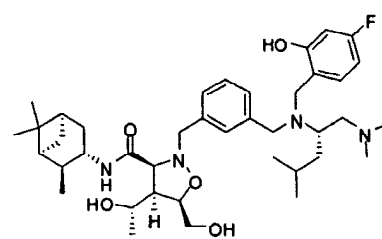
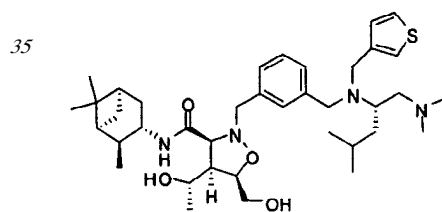
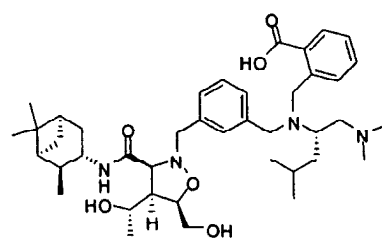
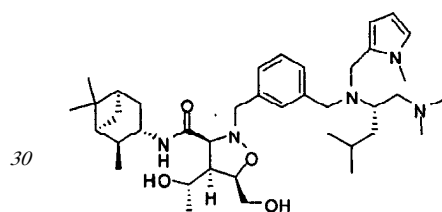
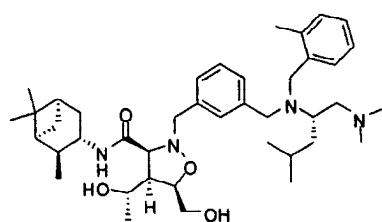
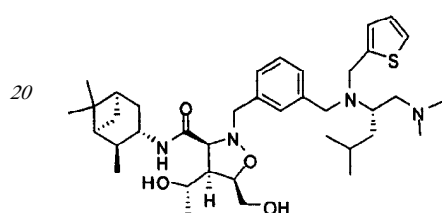
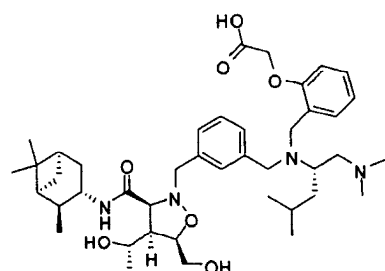
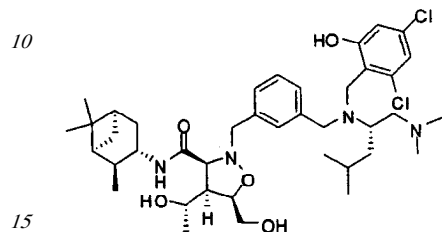
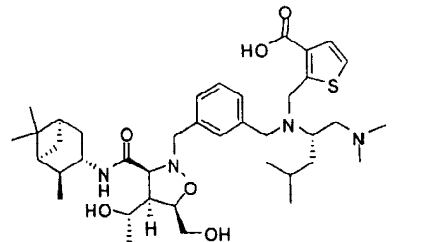
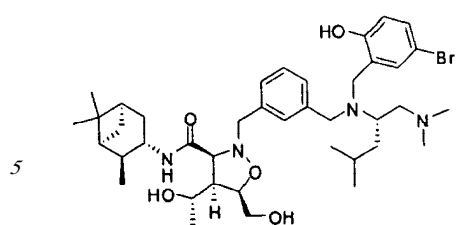
карбоксил, нитрил, $-\text{OSO}_3\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{PO}_2\text{OR}^5$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$ или $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; и

каждый из R^5 и R^6 независимо для каждого случая представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероаралкил; или R^5 и R^6 вместе образуют моноциклическое кольцо с 4-8 атомами в кольце, из которых один, два или три атома в кольце независимо представляют собой S, O или N.

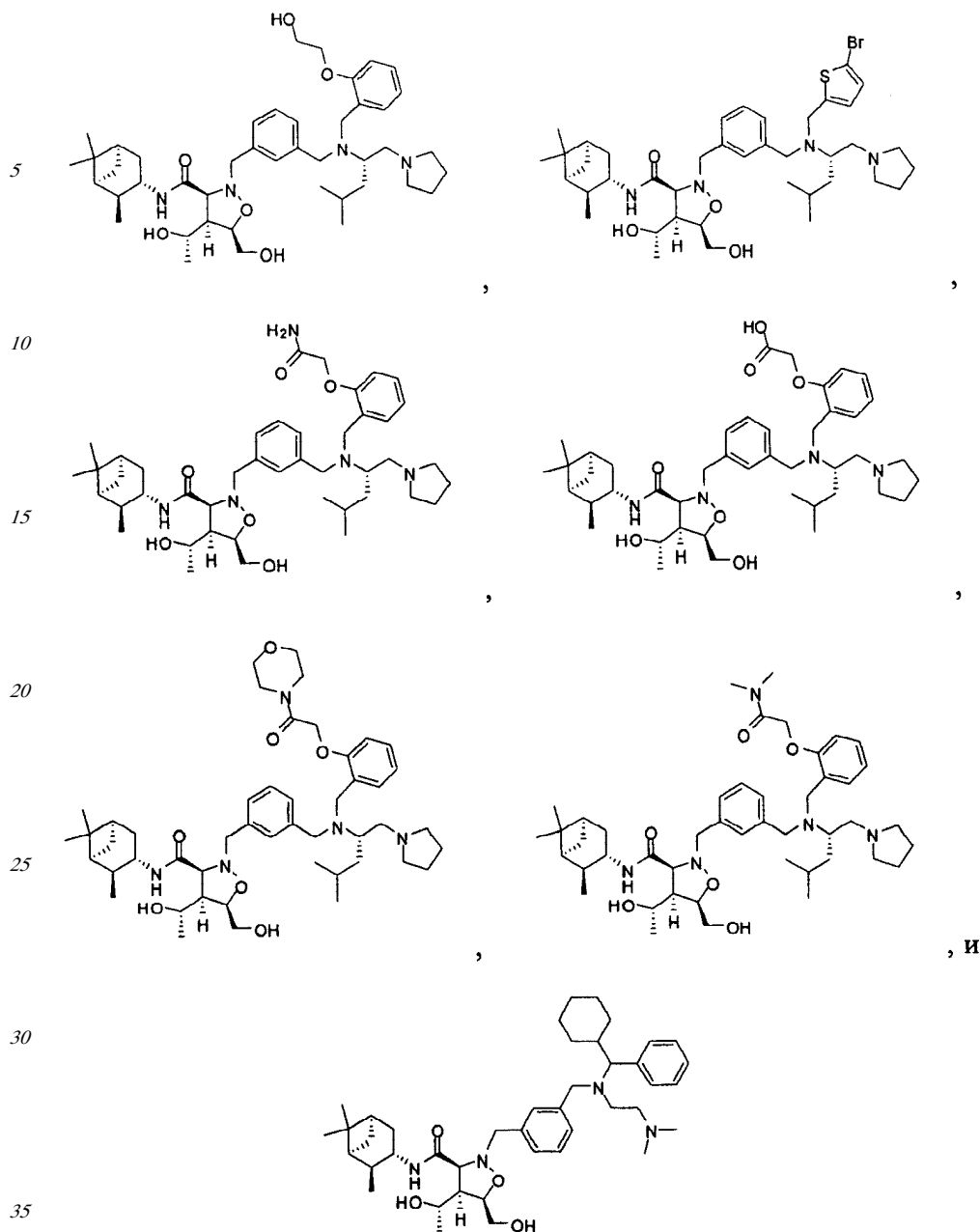
Настоящее изобретение также относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:







50



Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, как описано выше, и по крайней мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Способы по изобретению

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения опосредованного Bcl нарушения, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества описанного выше соединения.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное опосредованное Bcl нарушение представляет собой рак или неопластические заболевание.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное раковое или неопластические заболевание выбрано из группы, состоящей из острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза, миелобластного, промиелоцитарного, миеломоноцитарного, моноцитарного лейкоза, эритролейкоза, хронического лейкоза,

хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, истинной полицитемии, болезни Ходжкина, болезни не-Ходжкина, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрёма, болезни тяжелых цепей, фибросаркомы, миксосаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, 5 остеогенной саркомы, хордомы, ангиосаркомы, эндотелиосаркомы, лимфоангиосаркомы, лимфоангиоэндотелиосаркомы, синовиомы, мезотелиомы, опухоли Эвинга, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, карциномы толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака груди, рака яичников, рака простаты, 10 плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы, аденокарциномы, карциномы потовых желез, карциномы гланд, папиллярной карциномы, папиллярной аденокарциномы, цистаденокарциномы, мозговидного рака, бронхогенной карциномы, почечно-клеточной карциномы, гепатомы, карциномы желчных путей, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильма, рака 15 шейки матки, рака мочевого пузыря, тестикулярной опухоли, карциномы легких, карциномы малых клеток легких, карциномы мочевого пузыря, эпителиальной карциномы, глиомы, астроцитомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, неврилеммолы слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиомы, меланомы, нейробластомы, ретинобластомы и 20 эндометриального рака.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный рак представляет собой фолликулярную лимфому, диффузную обширную В-клеточную лимфому, лимфому покровных клеток, 25 хроническую лимфоцитарную лейкемию, рак простаты, рак груди, нейробластому, рак прямой кишки, эндометрия, яичников, рак легких, гепатоклеточную карциному, множественную миелому, рак головы и шеи или тестикулярный рак.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный рак сверхэкспрессирует белок Bcl. 30

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный рак зависит от белка Bcl в отношении роста и выживания.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный белок Bcl представляет собой Bcl-2. 35

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный белок Bcl представляет собой Bcl-xL.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где рак проявляет t(14;18) хромосомную транслокацию. 40

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное соединение вводят парентерально.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное соединение вводят внутримышечно, 45 внутривенно, подкожно, перорально, легочно, интратекально, местно или интраназально.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное соединение вводят системно.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанным пациентом является млекопитающее. 50

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанным пациентом является примат.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанным пациентом является человек.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения опосредованного Bcl нарушения, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества химиотерапевтического агента в комбинации с терапевтически эффективным количеством описанного выше соединения.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное опосредованное Bcl нарушение представляет собой рак или неопластическое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное раковое или неопластическое заболевание выбрано из группы, состоящей из острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза, миелобластного, промиелоцитарного, миеломоноцитарного, моноцитарного лейкоза, эритролейкоза, хронического лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, истинной полицитемии, болезни Ходжкина, болезни не-Ходжкина, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, фибросаркомы, миксосаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, остеогенной саркомы, хордомы, ангиосаркомы, эндотелиосаркомы, лимфоангиосаркомы, лимфоангиоэндотелиосаркомы, синовиомы, мезотелиомы, опухоли Эвинга, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, карциномы толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака груди, рака яичников, рака простаты, плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы, аденокарциномы, карциномы потовых желез, карциномы гланд, папиллярной карциномы, папиллярной аденокарциномы, цистаденокарциномы, мозгового рака, бронхогенной карциномы, почечно-клеточной карциномы, гепатомы, карциномы желчных путей, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильма, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, тестикулярной опухоли, карциномы легких, карциномы малых клеток легких, карциномы мочевого пузыря, эпителиальной карциномы, глиомы, астроцитомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, неврилемммы слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиомы, меланомы, нейробластомы, ретинобластомы и эндометриального рака.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный рак сверхэкспрессирует белок Bcl.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный рак зависит от белка Bcl в отношении роста и выживания.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный белок Bcl представляет собой Bcl-2.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанный белок Bcl представляет собой Bcl-xL.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где рак проявляет t(14;18) хромосомную транслокацию.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где количество описанного здесь соединения является таким, что оно понижает клеточные уровни белков Bcl пациента, и количество

указанного химиотерапевтического агента является таким, что указанные белки Bcl пациента эффективно ингибируются указанным химиотерапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное соединение вводят парентерально.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное соединение вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, легочно, интратекально, местно или интраназально.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанное соединение вводят системно.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанным пациентом является млекопитающее.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанным пациентом является примат.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к описанному выше способу, где указанным пациентом является человек.

Фармацевтические композиции

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым композициям, которые включают терапевтически эффективное количество одного или нескольких описанных выше соединений, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (добавками) и/или разбавителями. Как описано подробно далее, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть особо составлены для введения в твердой или жидкой форме, включая подходящие для: (1) перорального введения, например, микстуры (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, для буккальной, сублингвальной и системной абсорбции, болюсные инъекции, порошки, гранулы, пасты для применения на язык; (2) парентерального введения, например, подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекцией, например, стерильный раствор или суспензия, или состав длительного высвобождения; (3) местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или спрея на кожу; (4) интравагинального или интраректального введения, например, в виде пессария, крема или пены; (5) сублингвально; (6) в глаза; (7) трансдермально; (8) назально; (9) в легкие или (10) интратекально.

Фраза "терапевтически эффективное количество", как здесь используется, обозначает, что количество соединения, материала или композиции, включающее соединение настоящего изобретения, является эффективным для получения некоторого нужного терапевтического эффекта по крайней мере в части клеток у животного с разумным соотношением выгода/риск, применимым для любого медицинского лечения.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые являются, в объеме озвученного медицинского лечения, подходящими для использования в контакте с тканями человека и животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, с разумным соотношением выгода/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", как здесь используется, обозначает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, средство для

облегчения получения (например, лубрикант, тальк, стеарат магния, кальция или цинка или стеариновая кислота), или инкапсулирующий материал для растворителя, участвующий в переносе или транспортировании соединения от одного органа или части тела к другому органу или части органа. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в отношении совместимости с другими ингредиентами состава и не вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) не содержащую пироген воду; (17) изотонический соляной раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-регулирующие растворы; (21) полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые для фармацевтических составов.

Как описано выше, некоторые варианты осуществления настоящих соединений могут содержать основную функциональную группу, такую как amino или алкиламино, и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в этом отношении обозначает относительно нетоксичные, неорганические и органические кислотные аддитивные соли соединений настоящего изобретения. Эти соли могут быть получены *in situ* в носителе для введения или способе получения дозированной формы, или отдельной реакцией очищенного соединения по изобретению в его форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой, и выделением полученной соли последующей очисткой. Примерные соли включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфонат и им подобные. (См., например, статью Berge и др., "Pharmaceutical Salts", 1977, J. Pharm. Sci., 66, сс.1-19).

Фармацевтически приемлемые соли соединений включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония соединений, например, из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и им подобные; и соли, полученные с органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и им подобные.

В других случаях, соединения настоящего изобретения могут содержать одну или

несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в этих вариантах обозначает относительно нетоксичные, неорганические и органические основные аддитивные соли соединений настоящего изобретения. Эти соли аналогично могут быть получены *in situ* в носителе для введения или способе получения дозированной формы, или отдельной реакцией очищенного соединения в его форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемых катионов металла, с аммиаком, или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Примерные соли с щелочным или щелочноземельным металлом включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и им подобные. Примерные органические амины, полезные для образования основных аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и им подобные (см., например, статью Berge и др., выше).

Увлажняющие агенты, эмульгаторы и лубриканты, такие как натрийлаурилсульфат и стеарат магния, а также окрашивающие агенты, агенты для высвобождения, агенты для покрытия, подсластители, отдушки и парфюмерные агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и им подобные; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВИТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и им подобные; и (3) металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и им подобные.

Составы настоящего изобретения включают составы, подходящие для перорального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Составы обычно могут присутствовать в единичной дозированной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными из предшествующего уровня техники фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, будет изменяться в зависимости от обрабатываемого пациента, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, обычно является тем количеством соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Обычно, из ста процентов это количество составляет от около 0,1 процента до около 99 процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 процентов до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 процента до около 30 процентов.

В некоторых вариантах осуществления, состав настоящего изобретения включает эксципиент, выбранный из группы, состоящей из циклодекстринов, целлюлоз, липосом, мицеллообразующих агентов, например желчных кислот, и полимерных носителей, например полиэфиров и полиангидридов; и соединение настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления, указанный выше состав обеспечивает перорально биодоступное соединение настоящего изобретения.

Способы получения этих составов или композиций включают стадию введения в

смесь соединения настоящего изобретения с носителем и, необязательно, одного или нескольких дополнительных ингредиентов. Обычно составы получают равномерным и тесным введением в смесь соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, и затем, при необходимости, формированием продукта.

Составы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул, саше, пилюль, таблеток, лепешек (используя отдушки, обычно сахарозу и акацию или трагакант), порошков, гранул, или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в форме эликсира или сиропа, или в виде пастилок (используя инертное основание, такое как желатин и глицерин, или сахарозу и акацию) и/или в форме жидкостей для полоскания рта и им подобных, каждая из которых содержит предварительно определенное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Соединение настоящего изобретения также может вводиться в виде болюсной инъекции, электуарно или в виде пасты.

В твердых дозированных формах по изобретению для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы, лепешки и им подобные), активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующих веществ: (1) наполнители или расширители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акация; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, кукурузный крахмал или крахмальная паста, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония и сурфактанты, такие как поллоксамер и натрийлаурилсульфат; (7) увлажняющие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат и неионные сурфактанты; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, натрийлаурилсульфат, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота и их смеси; (10) окрашивающие агенты; и (11) агенты для контролируемого высвобождения, такие как кросповидон или этилцеллюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, фармацевтические композиции также могут включать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут использоваться в качестве наполнителей в мягких желатиновых капсулах и в желатиновых капсулах с твердой оболочкой, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высоким молекулярным весом и им подобные.

Таблетка может быть получена прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены, используя связующее (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), лубрикант, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, натрийгликолированный крахмал или поперечно-сшитая натрийкарбоксиметилцеллюлоза), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящем устройстве смеси порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций настоящего изобретения, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут быть оболочены или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеральные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов. Они также могут составляться таким образом, чтобы получить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях с получением целевого профиля высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть составлены для быстрого высвобождения, например, сушкой замораживанием. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через удерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде, или некоторых других стерильных инъекционных сред немедленно перед применением. Эти композиции также необязательно могут содержать рентгеноконтрастные агенты и могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, отсроченным образом. Примеры связываемых композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микроинкапсулированной форме, если подходит, с одним или несколькими описанными выше эксципиентами.

Жидкие дозированные формы для перорального введения соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в уровне техники, такие как, например, вода или другие растворители, растворяющие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, масло земляного ореха, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции также могут включать адъванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, отдушки, красители, парфюмерные агенты и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, например этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Составы фармацевтических композиций по изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые могут быть получены смешением одного или нескольких соединений по изобретению с одним или несколькими подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, будут расплавляться в ректальной или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Составы настоящего изобретения, которые подходят для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или составы спрея, содержащие такие подходящие носители, которые являются известными из предшествующего уровня техники.

5 Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения настоящего изобретения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пасты и ингаляторы. Активное соединение может смешиваться в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми
10 консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению настоящего изобретения, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка
15 или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединению настоящего изобретения, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси этих веществ. Спреи
20 могут дополнительно содержать обычные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительные преимущества обеспечения контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие
25 дозированные формы могут быть получены растворением или диспергированием соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут использоваться для повышения прохождения соединения через кожу. Скорость такого прохождения может контролироваться с помощью контролирующей скорость мембраны или
30 диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмические составы, мази для глаз, порошки, растворы и им подобные также входят в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения, подходящие для парентерального введения, включают одно или несколько соединений по изобретению
35 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед
40 использованием, которые могут содержать сахара, спирты, антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, которые делают состав изотоническими, с кровью пациента или суспендирующими или загущающими агентами.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут
45 использоваться в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и им подобные) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Подходящая
50 текучесть может обеспечиваться, например, применением покрывающих материалов, таких как лецитин, обеспечением нужного размера частиц в случае дисперсии, и применением сурфактантов.

Эти композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты,

увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты.

Предотвращение действия микроорганизмов на соединения может обеспечиваться включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и им подобных. Также может
5 быть желательным включение изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и им подобные, в композиции. Дополнительно, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может обеспечиваться включением агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

10 В некоторых случаях, для пролонгирования действия лекарственного препарата желательно замедлить абсорбцию лекарственного препарата из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может осуществляться применением жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой водорастворимостью. Скорость абсорбции лекарственного препарата затем зависит от его скорости
15 растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченная абсорбция формы парентерально вводимого лекарственного средства осуществляется растворением или суспендированием лекарственного препарата в масляном носителе.

20 Инъекционные формы длительного высвобождения получают образованием микроинкапсулированных матриц соединений в биodeградируемых полимерах, таких как полиактид-полиглицолид. В зависимости от соотношения лекарственного препарата и полимера и природы конкретного используемого полимера, скорость высвобождения лекарственного препарата может контролироваться. Примеры других
25 биodeградируемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы длительного высвобождения также получают внедрением лекарственного препарата в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

30 Когда соединения настоящего изобретения вводят в виде фармацевтических средств людям и животным, они могут вводиться *per se* или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99% (более предпочтительно, от 10 до 30%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

35 Препараты настоящего изобретения могут вводиться перорально, парентерально, местно или ректально. Конечно, они вводятся в формах, подходящих для каждого способа введения. Например, они вводятся в форме таблеток или капсул, инъекции, ингаляции, жидкости для глаз, мази, суппозитория и т.д., введением инъекцией,
40 инфузией или ингаляцией; местно лосьоном или мазью; и ректально суппозиториями. Пероральное введение является предпочтительным.

Фразы "парентеральное введение" и "вводят парентерально", как здесь используется, обозначает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно инъекцией, и включают, без ограничения, внутривенную,
45 внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрисуставную, подглазничную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, внутрикожную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и инфузию.

50 Фразы "системное введение", "вводят системно", "периферийное введение" и "вводят периферийно", как здесь используется, обозначает введение соединения, лекарственного препарата или другого материала не непосредственно в центральную нервную систему, так, что они входят в систему пациента и, таким образом,

подвергаются метаболизму и другим аналогичным процессам, например, подкожным введением.

Эти соединения могут вводиться людям и другим животным для лечения любым подходящим способом введения, включая перорально, назально, например спреем, ректально, интравагинально, парентерально, интрацестернально и местно, в виде порошка, мазей или капель, включая буккально и сублингвально.

В отношении выбранного способа введения, соединения настоящего изобретения, которые могут использоваться в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции настоящего изобретения составляют в фармацевтически приемлемые дозированные формы обычными способами, известными из предшествующего уровня техники.

Точные уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях настоящего изобретения могут изменяться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения целевого терапевтического отклика для конкретного пациента, композиции и способа введения, без проявления токсичности для пациента.

Выборный уровень дозировки будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения настоящего изобретения или его сложного эфира, соли или амида, способа введения, времени введения, скорости выведения или метаболизма конкретного используемого соединения, скорости и степени абсорбции, длительности лечения, других лекарственных препаратов, соединений и/или материалов, использующихся в комбинации с конкретным используемым соединением, возраста, пола, веса, состояния, общего здоровья и первичной медицинской истории излечиваемого пациента, и аналогичных факторов, хорошо известных в области медицины.

Врач или ветеринар в данной области техники способен легко определить и оценить эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар могут начать дозировку соединений по изобретению в фармацевтической композиции на уровнях, меньших необходимых для достижения целевого терапевтического действия, и постепенно повышать дозировку до осуществления целевого эффекта.

Обычно подходящей суточной дозировкой соединения по изобретению является то количество соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от описанных выше факторов. Обычно пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозировки соединений настоящего изобретения для пациента, при использовании для анальгетического действия, составляют в диапазоне от около 0,0001 до около 100 мг на килограмм веса тела в сутки.

При необходимости, эффективная суточная дозировка активного соединения может вводиться двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или более отдельными дозами, вводимыми отдельно с подходящими интервалами в течение суток, необязательно в единичных дозированных формах. Предпочтительной дозировкой является введение один раз в сутки.

Если возможно для соединения настоящего изобретения вводить его отдельно, предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтического состава (композиции).

Соединения в соответствии с изобретением могут быть составлены для введения любым обычным способом для использования в медицине для лечения человека или ветеринарии, аналогично другим фармацевтическим средствам.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым композициям, которые включают терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений, как описано выше, составленных вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (добавками) и/или разбавителями. Как описано подробно далее, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть специально составлены для введения в твердой или жидкой форме, включая формы, адаптированные для: (1) перорального введения, например, микстуры (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, для буккальной, сублингвальной и системной абсорбции, болюсные инъекции, порошки, гранулы, пасты для применения на язык; (2) парентерального введения, например, подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекцией, например стерильный раствор или суспензия; (3) местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или спрея на кожу; легкие или слизистые мембраны; или (4) внутривагинального или интаректального введения, например, в виде пессария, крема или пены; (5) сублингвально или буккально; (6) в глаза; (7) трансдермально; или (8) назально.

Термин "лечение" включает также профилактику, терапию и излечение.

Пациентом, подвергающимся такому лечению, является любое животное, включая приматов, в частности людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашняя птица, и в частности куры.

Соединение по изобретению может вводиться как таковое или в виде смесей с фармацевтически приемлемыми носителями и также может вводиться в сочетании с антимикробными агентами, такими как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и гликопептиды. Совместная терапия, таким образом, включает последовательное, одновременное и раздельное введение активного соединения таким образом, что терапевтические действия первого вводимого средства не полностью исчезают, когда вводят последующее.

Добавление активного соединения по изобретению в пищу животного предпочтительно осуществляют получением предварительной смеси подходящей пищи, содержащей активное соединение в эффективном количестве, и введением предварительной смеси в полный рацион.

Альтернативно, промежуточное соединение концентрируют, или добавка к пище, содержащая активный ингредиент, может быть примешана в пищу. Способ, которым такие пищевые предварительные смеси и полные соотношения могут быть получены и вводиться, описан в предшествующем уровне техники (книги "Applied Animal Nutrition", W.H.Freedman and CO., San Francisco, США, 1969 или "Livestock Feeds and Feeding", книги О и В, Corvallis, Ore., США, 1977).

Мицеллы

Недавно фармацевтическая промышленность ввела технологию микроэмульсификации для улучшения биодоступности некоторых липофильных (водонерастворимых) фармацевтических агентов. Примеры включают триметрин (статьи Dordunoo, S.K. и др., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), сс.1685-1713, 1991, и REV 5901, Sheen, P.C., и др., J Pharm Sci, 80(7), сс.712-714, 1991). Помимо прочего, микроэмульсификация относится к повышенной биодоступности преимущественно направленной абсорбцией в лимфатическую систему вместо кровеносной системы, которая затем проходит печень и предотвращает разрушение соединений в гепатобилиарной циркуляции.

Хотя все подходящие амфифильные соединения включены, предпочтительными носителями обычно являются те, которые имеют статус общепризнанных безопасных (GRAS) и которые могут растворять соединение настоящего изобретения и микроэмульгировать его на последней стадии, когда раствор вводят в контакт с комплексной водной фазой (такой как фаза в желудочно-кишечном тракте человека). Обычно амфифильные ингредиенты, которые удовлетворяют этим требованиям, имеют значения HLB (гидрофильный и липофильный баланс) 2-20, и их структуры содержат линейные альфатические радикалы в диапазоне от C-6 до C-20. Примерами являются полиэтиленгликозилированные жирные глицериды и полиэтиленгликоли.

Коммерчески доступные амфифильные носители особенно включены, включая серии Gelucire, лабрафил, лабразол или лаурогликоль (все произведенные и распространяемые Gattefosse Corporation, Saint Priest, Франция), ПЕГ-моноолеат, ПЕГ-диолеат, ПЕГ-монолаурат и дилаурат, лецитин, полисорбат 80 и т.д. (производимые и распространяемые многочисленными компаниями в США и во всем мире).

Полимеры

Гидрофильными полимерами, подходящими для применения для настоящего изобретения, являются полимеры, которые легко растворяются в воде, могут быть ковалентно связаны с образующим везикулы липидом и которые переносятся *in vivo* без токсичных эффектов (то есть являются биосовместимыми). Подходящие полимеры включают полиэтиленгликоль (ПЭГ), полимолочную кислоту (также называемую полилактидом), полигликолевую кислоту (также называемую полигликолидом), сополимер полимолочной-полигликолевой кислоты и поливиниловый спирт.

Предпочтительными полимерами являются полимеры с молекулярным весом от около 100 или 120 дальтон до около 5,000 или 10,000 дальтон, и более предпочтительно от около 300 дальтон до около 5,000 дальтон. В особенно предпочтительном варианте осуществления, полимер представляет собой полиэтиленгликоль с молекулярным весом от около 100 до около 5,000 дальтон, и более предпочтительно с молекулярным весом от около 300 до около 5,000 дальтон. В особенно предпочтительном варианте осуществления, полимер представляет собой полиэтиленгликоль весом 750 дальтон (ПЭГ(750)). Полимеры также могут быть определены числом мономеров в них; предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает полимеры по крайней мере из трех мономеров, такие как ПЭГ-полимеры, состоящие из трех мономеров (около 150 дальтон).

Другие гидрофильные полимеры, которые могут подходить для применения в настоящем изобретении, включают поливинилпирролидон, полиметоксазолин, полиэтилоксазолин, полигидроксипропилметакриламид, полиметакриламид, полидиметилакриламид и производные целлюлоз, такие как гидроксиметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления, состав настоящего изобретения включает биосовместимый полимер, выбранный из группы, состоящей из полиамидов, поликарбонатов, полиалкиленов, полимеров акриловых и метакриловых эфиров, поливиниловых полимеров, полигликолидов, полисилоксанов, полиуретанов и их сополимеров, целлюлоз, полипропилена, полиэтиленов, полистирола, полимеров молочной кислоты и гликолевой кислоты, полиангидридов, поли(орто)эфиров, поли(бутановой кислоты), поли(валериановой кислоты), поли(лактид-со-капролактона), полисахаридов, белков, полигуалуроновых кислот, полицианоакрилатов и их сочетаний, смесей или сополимеров.

Циклодекстрины

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из 6, 7 или 8 единиц глюкозы, обозначенных греческими буквами альфа, бета или гамма, соответственно. Циклодекстрины, содержащие менее шести единиц глюкозы, неизвестны. Единицы глюкозы связаны альфа-1,4-глюкозидными связями. Как в последовательности конформации цепи единиц сахара, все вторичные гидроксильные группы (при C-2, C-3) расположены на одной стороне кольца, тогда как все первичные гидроксильные группы при C-6 расположены на другой стороне. В результате, внешняя поверхность является гидрофильной, делая циклодекстрины водорастворимыми. Наоборот, внутренние части циклодекстринов являются гидрофобными, поскольку они содержат водороды атомов C-3 и C-5, и эфироподобные атомы кислорода. Эти матрицы позволяют осуществить комплексообразование с различными относительно гидрофобными соединениями, включая, например, стероидные соединения, такие как 17-бета-эстрадиол (см., например, статью van Uden и др., *Plant Cell Tiss. Org. Cult.*, 1994, 38, сс.1-3-113). Комплексообразование протекает с помощью взаимодействий Ван-дер-Ваальса и образованием водородной связи. Для общего обзора химии циклодекстринов, см. статью Wenz, *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, сс.803-822.

Физико-химические свойства производных циклодекстрина сильно зависят от вида и степени замещения. Например, их растворимость в воде варьируется от нерастворимых (например, триацетил-бета-циклодекстрин) до 147% растворимых (вес./об.) (G-2-бета-циклодекстрин). Кроме того, они растворимы во многих органических растворителях. Свойства циклодекстринов позволяют осуществить контроль растворимости различных компонентов состава путем повышения или понижения их растворимости.

Многочисленные циклодекстрины и способы их получения были описаны. Например, Parmeter (I) и др. (US 3,453,259) и Gramera и др. (US 3,459,731) описывают электронейтральные циклодекстрины. Другие производные включают циклодекстрины с катионными свойствами [Parmeter (II), US 3,453,257], нерастворимые поперечно сшитые циклодекстрины (Solms, US 3,420,788) и циклодекстрины с анионными свойствами [Parmeter (III), US 3,426,011]. Среди производных циклодекстрина с анионными свойствами карбоновые кислоты, фосфорные кислоты, фосфиновые кислоты, фосфоновые кислоты, фосфорные кислоты, тиофосфоновые кислоты, тиосульфоновые кислоты и сульфоновые кислоты связаны с исходным циклодекстрином [см. Parmeter (III), выше]. Кроме того, сульфоалкильные эфирные производные циклодекстрина описаны Stella и др. (US 5,134,127).

Липисомы

Липосомы состоят по крайней мере из одной липидной бислойной мембраны, включающей водный внутренний участок. Липосомы могут характеризоваться типом мембраны и ее размером. Небольшие одноламеллярные везикулы (SUV) содержат одну мембрану и обычно размер от 0,02 до 0,05 мкм в диаметре; большие одноламеллярные везикулы (LUV) обычно больше 0,05 мкм. Олиголамеллярные большие везикулы и мультламеллярные везикулы содержат несколько обычно концентрических мембранных слоев и размер обычно более 0,1 мкм. Липосомы с несколькими неконцентрическими мембранами, то есть несколькими меньшими везикулами, содержащимися в большей везикуле, называют мультивезикулярными везикулами.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к составам, включающим липосомы, содержащие соединение настоящего изобретения, где

липосомная мембрана составлена с получением липосомы с повышенной несущей способностью. Альтернативно или в дополнение, соединение настоящего изобретения может содержаться или адсорбироваться на липосомный бислой липосомы.

Соединение настоящего изобретения может агрегироваться с липидным сурфактантом и переноситься во внутреннем пространстве липосомы; в этих случаях, липосомная мембрана составляется для сопротивления разрушающим действиям агрегата активный агент-сурфактант.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, липидный бислой липосомы содержит липиды, образующие производные с полиэтиленгликолем (ПЭГ), так что цепи ПЭГ выступают с внутренней поверхности липидного бислоя во внутреннее пространство, инкапсулированное липосомой, и выступают с внешней поверхности липидного бислоя в окружающее пространство.

Активные агенты, содержащиеся в липосомах настоящего изобретения, находятся в солюбилизированной форме. Агрегаты сурфактанта и активного агента (такие как эмульсии или мицеллы, содержащие интересующий активный агент) могут быть включены во внутреннее пространство липосом в соответствии с настоящим изобретением. Сурфактант выступает для диспергирования и солюбилизации активного агента и может быть выбран из любого подходящего альфатического, циклоальфатического или ароматического сурфактанта, включая, но не ограничиваясь ими, биосовместимые лизофосфатидилхолины (LPC) с различной длиной цепи (например, от около C_{14} до около C_{20}). Липиды, модифицированные полимером, такие как ПЭГ-липиды, также могут использоваться для образования мицелл, поскольку они действуют для ингибирования слияния мицелл/мембран и поскольку добавление полимера к молекулам сурфактанта понижает СМС сурфактанта и приводит к образованию мицеллы. Предпочтительными являются сурфактанты с СМС в микромолярном диапазоне; сурфактанты с более высоким СМС могут использоваться для получения мицелл, включенных в липосомы настоящего изобретения, однако мономеры сурфактанта мицелл могут действовать на стабильность липосомного бислоя и могут являться фактором для конструирования липосомы с нужной стабильностью.

Липосомы в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены любым из способов, которые известны из предшествующего уровня техники. См., например, патент US 4,235,871; опубликованную заявку на патент WO 96/14057; книгу New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford, 1990, cc.33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993.

Например, липосомы настоящего изобретения могут быть получены диффузией липида, образующего производное с гидрофильным полимером, в предварительно полученные липосомы, например, обработкой предварительно полученных липосом в мицеллы, состоящие из связанного с полимерами липида, при концентрациях липида, соответствующих конечному мольному проценту липидного производного, которое должно быть в липосоме. Липосомы, содержащие гидрофильный полимер, также могут быть получены гомогенизацией, гидратацией липидной области или методами экструзии, известными из предшествующего уровня техники.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, полученные липосомы имеют по существу однородные размеры в выбранном диапазоне размеров. Один эффективный метод сортировки по размерам включает экструзию водной суспензии липосом через ряд поликарбонатных мембран, имеющих выбранный единый размер пор; размер пор в мембране приблизительно соответствует наибольшим размерам

липосом, полученных экструзией через эту мембрану. См., например, патент US 4,737,323 (12.04.1988).

Модификаторы высвобождения

5 Характеристики высвобождения состава настоящего изобретения зависят от инкапсулирующего материала, концентрации инкапсулирующего лекарственного
препарата и наличия модификаторов высвобождения. Например, высвобождение
может быть pH-зависимым, например, используя pH-чувствительное покрытие,
которое высвобождает только при низких значениях pH, как в желудке, или при
10 высоких значениях pH, как в кишечнике. Энтеральное покрытие может
использоваться для предотвращения высвобождения до тех пор, пока вещество не
пройдет желудок. Несколько покрытий или смеси цианамида, инкапсулированные в
различные материалы, могут использоваться для обеспечения первичного
высвобождения в желудке с последующим высвобождением в кишечнике.
15 Высвобождение также можно модифицировать включением солей или образующих
поры агентов, которые могут повышать захват воды или высвобождение
лекарственного препарата путем диффузии из капсулы. Эксципиенты, которые
модифицируют растворимость лекарственного препарата, также могут
20 использоваться для контроля за скоростью высвобождения. Агенты, которые
повышают разрушение матрикса или высвобождение из матрикса, также могут быть
включены. Они могут быть добавлены к лекарственному препарату, добавлены в виде
отдельной фазы (то есть в виде частиц) или могут быть растворены в полимерной фазе
в зависимости от соединения. Во всех случаях количество должно составлять от 0,1
25 до 30% (вес./вес. полимера). Типы усилителей разрушения включают неорганические
соли, такие как сульфат аммония и хлорид аммония, органические кислоты, такие как
лимонная кислота, бензойная кислота и аскорбиновая кислота, неорганические
основания, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, карбонат
30 цинка и гидроксид цинка, и органические основания, такие как протаминосульфат,
спермин, холин, этаноламин, диэтаноламин и триэтаноламин, и сурфактанты, такие
как Tween® и Pluronic®. Образующие поры агенты, которые добавляют
микроструктуру в матрицу (то есть водорастворимые соединения, такие как
неорганические соли и сахара), добавляют в виде частиц. Диапазон должен быть от 1
35 до 30% (вес./вес. полимера).

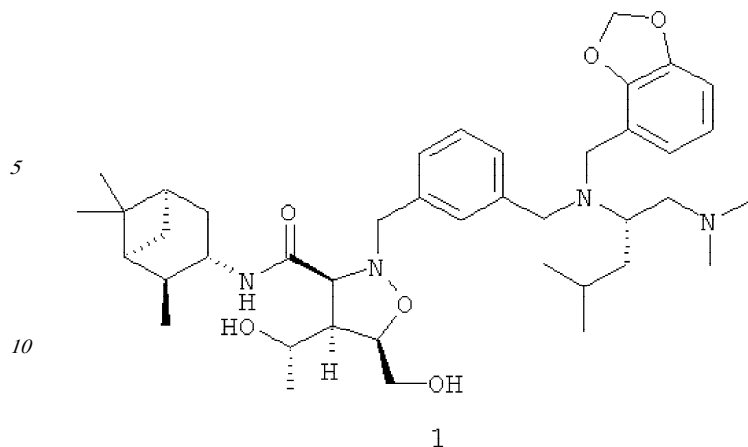
Захват также может модифицироваться изменением времени нахождения частиц в
кишечнике. Это может осуществляться, например, покрытием частицы или выбором в
качестве инкапсулирующего материала полимера, связывающегося со слизистой.

40 Примеры включают большинство полимеров со свободными карбоксильными
группами, такими как хитозан, целлюлозы и особенно полиакрилаты (как здесь
используется, полиакрилаты обозначают полимеры, включающие акрилатные группы
и модифицированные акрилатные группы, такие как цианоакрилаты и метакрилаты).

Примеры

45 Настоящее изобретение, в общем описанное выше, более подробно описано с
помощью следующих примеров, которые включены только в целях иллюстрации
некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения, и не предназначены
для ограничения изобретения.

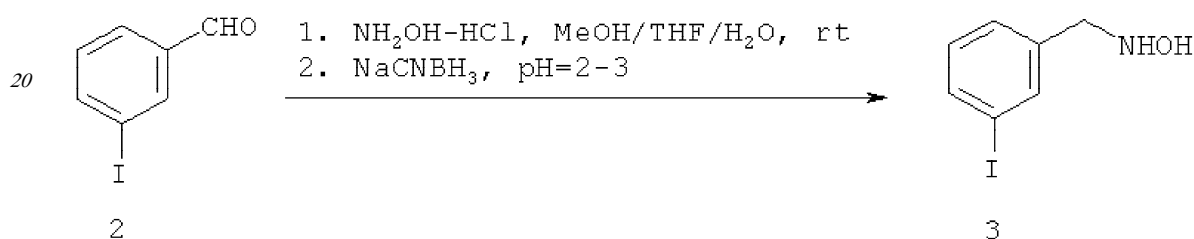
50 Пример 1



15

ТГФ/Н₂О.

Часть А



25

К раствору 3-йодбензальдегида 2 (5,8 г, 25 ммоль, 1 экв.) в смеси MeOH/ТГФ (40 мл, 3:1) добавляли водный раствор NH₂OH·HCl (2,04 г, 29,5 ммоль, 1,2 эквив., в 10 мл воды). Значение pH довели до 9 с помощью 6 N раствора KOH. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и добавляли NaCNBH₃ (1,5 г, 25 ммоль, 1 эквив.),

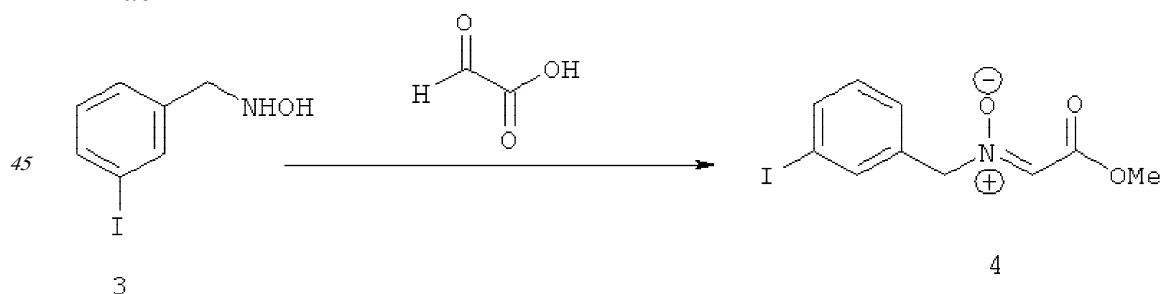
30

затем кристалл метилоранжевого. Значение pH 2 довели до 2, и полученный ярко-красный цвет поддерживали в течение реакции добавлением 1 N раствора HCl. Через 2 ч добавляли другую порцию NaCNBH₃ (1,5 г, 25 ммоль, 1 эквив.). Смесь перемешивали в течение 14 ч, после чего 2/3 растворителя упаривали, и значение pH

35

повышали до 9-10 добавлением 6 N водного раствора KOH. Эту смесь экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили MgSO₄, отфильтровывали и упаривали в вакууме с получением 5,7 г соединения 3 в виде беловатого твердого вещества. Выход 85%.

Часть Б

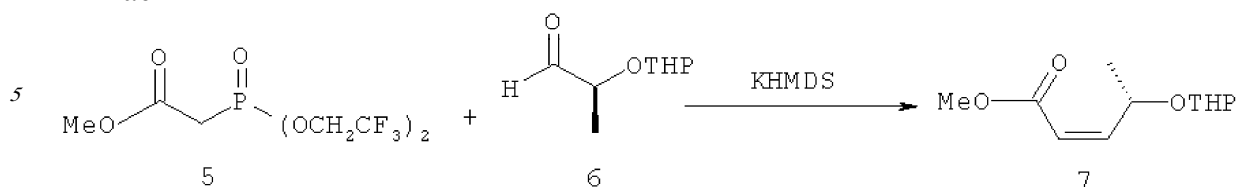


50

К раствору N-(3-йодбензил)гидроксиламина 3 (16 г, 64 ммоль, 1 эквив.) в бензоле (320 мл) добавляли метилглиоксилат (6,8 г, 80 ммоль, 1,25 эквив.). Смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч, используя насадку Дина-Старка. Раствор охлаждали до КТ, и растворитель концентрировали в вакууме с получением 19,1 г

соединения 4 в виде желтого твердого вещества. Выход 93%.

Часть В



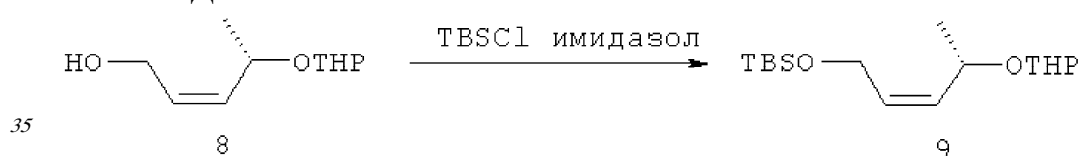
10 Раствор метилового эфира бис(2,2,2-трифторэтил)фосфоноксусной кислоты 5 (28 г, 0,1 ммоль, 1 эквив.) и 18-краун-6 (132 г, 0,50 ммоль, 5 эквив.) в ТГФ (2 л) охлаждали до -78°C в атмосфере азота. К охлажденному раствору добавляли бис(триметилсилил)амид калия в толуоле (20 г, 0,6 М в толуоле, 0,1 ммоль, 1 эквив.). Затем добавляли (S)-2-(тетрагидропиранилокси)пропанан 6 (синтез описан в статье J. Chem. Soc., Perkin. Trans., 1, 1994, с.2791) (16 г, 0,1 ммоль, 1 эквив.), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×500 мл). 15 Органические фазы объединяли, сушили Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Сырой материал очищали хроматографией на силикагель с получением 13,5 г соединения 13 в виде масла. Выход 63%.

Часть Г



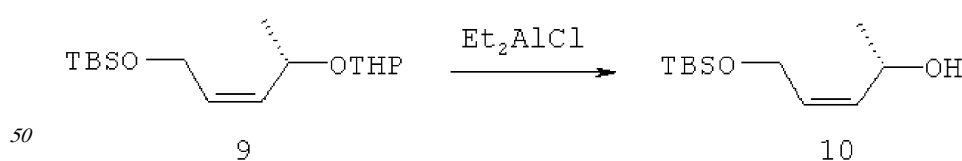
30 Метилловый эфир 4(S)-(тетрагидропиран-2-илокси)пент-2-еновой кислоты 7 (10 г, 46,7 ммоль, 1 эквив.) восстанавливали DIBAL-H в соответствии с методикой, описанной в статье J. Chem. Soc., Perkin. Trans., 1, 1994, с.2791, с получением 7,6 г 4(S)-(тетрагидропиран-2-илокси)пент-2-ен-1-ола 8. Выход 88%.

Часть Д



40 К раствору 4(S)-(тетрагидропиран-2-илокси)пент-2-ен-1-ола 8 (4,0 г, 22 ммоль, 1 эквив.) в ТГФ (20 мл) добавляли имидазол (3,66 г, 53,5 ммоль, 2,4 эквив.), затем TBSCl (3,89 г, 25,8 ммоль, 1,2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, гасили водой (20 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (5×50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Масло очищали хроматографией на силикагеле (30% гексан/ EtOAc) с получением 5,9 г соединения 9 в виде масла. Выход 92%.

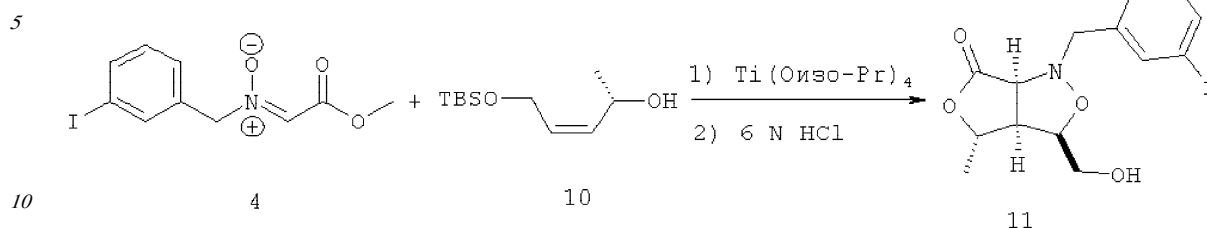
Часть Е



Защитную группу ТНР удаляли из трет-бутилдиметил-[4(S)-(тетрагидропиран-2-илокси)пент-2-енилокси]силана 9 (10 г, 33 ммоль, 1 эквив.) в соответствии с методикой,

описанной в статье Tetrahedron Letters, 1984, 25, с.663 с получением 5,9 г соединения 10 в виде масла. Выход 83%.

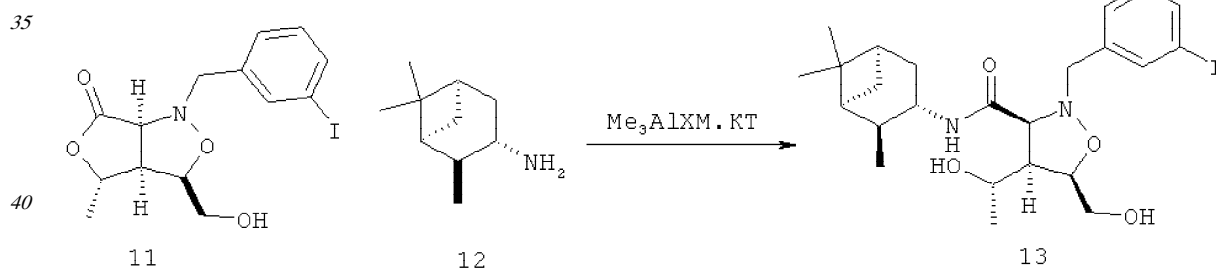
Часть Ж



К раствору метилового эфира нитрона 4 (8,1 г, 38 ммоль, 1 эквив.) и спирта 10 (12 г, 38 ммоль, 1 эквив.) в толуоле (40 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4$ (16 г, 17 мл, 56 ммоль, 1,5 эквив.). Суспензию нагревали в микроволновой печи при 140°C в течение 30 мин и оставляли охлаждаться до КТ. Раствор разбавляли EtOAc (150 мл) и 3-(диметиламино)-1,2-пропандиол (7 г, 7 мл, 58 ммоль, 5 эквив.) и перемешивали при КТ в течение 8 ч. К раствору добавляли воду (100 мл), органические фазы разделяли и водный слой промывали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (1:29 Et₂O/ДХМ) с получением 13,5 г соединения 11 в виде твердого вещества. Выход 71%.

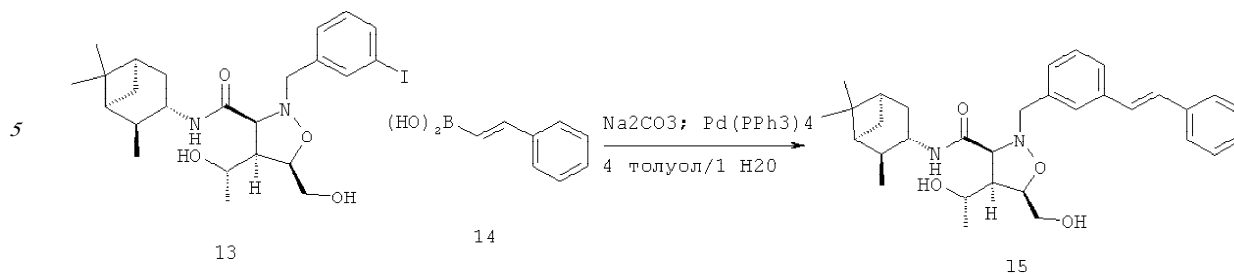
К раствору TBS-защищенного изоксазолидина (13,5 г, 26 ммоль, 1 эквив.) в ТГФ (120 мл) добавляли 6 N раствор HCl (67 мл). Раствор перемешивали при КТ в течение 1,5 ч, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл), органические экстракты объединяли и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (20-33% ДХМ/диэтиловый эфир) с получением 9,5 г соединения 9 в виде желтого твердого вещества. 64% общий выход с двух стадий.

Часть З



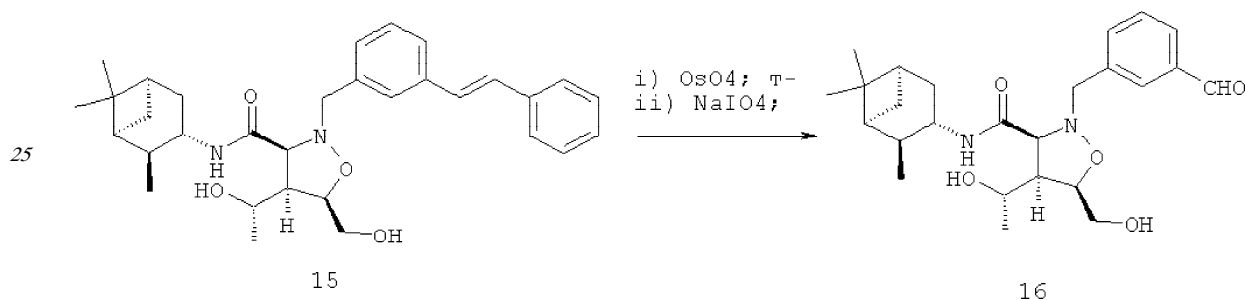
К раствору (+)-изопинокамфеиламина 12 (0,2 г, 1,3 ммоль, 6,5 эквив.) в ДХМ (10 мл) при КТ по каплям добавляли AlMe_3 (0,85 мл 2 М раствора в толуоле, 1,7 ммоль, 8,5 эквив.) в течение 2,5 мин. Раствор перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем по каплям добавляли раствор лактона 11 (0,5 г, 0,02 ммоль, 1 эквив.) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли ДХМ (125 мл) и насыщенным водным раствором соли Рошелля (125 мл). Смесь интенсивно перемешивали в течение 2 ч до образования двух фаз. Органическую фазу разделяли, промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества. Этот материал использовали без дополнительной очистки.

Часть И



10 Арилийодид 13 (1,44 г, 2,65 ммоль, 1 эквив.), винилборную кислоту 14 (1,57 г, 10,6 ммоль, 10,0 эквив.), Na_2CO_3 (1,12 г, 10,6 ммоль, 10,0 эквив.) и тетрафосфид (0,61 г, 0,53 ммоль, 0,2 эквив.) отвешивали в колбу объемом 100 мл. Колбу затем насыщали аргоном, и содержимое растворяли в смеси 4:1 толуол/вода (30 мл) и нагревали при 65°C в течение 3 ч. Органический слой разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (система растворителя) с получением 1,17 г соединения 15. Выход 85%.

Часть К



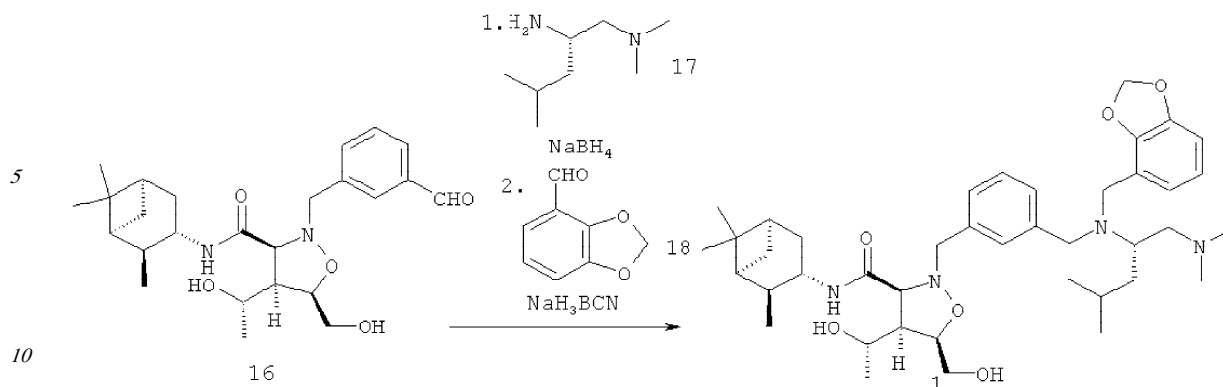
30 К раствору соединения 15 (0,11 г, 0,21 ммоль, 1 эквив.) в трет-БуОН (16 мл), ТГФ (8 мл), воде (2 мл) добавляли NMO (0,11 г, 0,82 ммоль, 4 эквив.) и 2,5% раствор OsO_4 (2 мл, 0,21 г, 0,021 ммоль, 1 эквив.) в трет-БуОН. Через 4 ч перемешивания реакцию гасили раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и разделяли между EtOAc/насыщенным раствором хлорида натрия. Водный слой промывали, органические слои сушили MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением масла.

35 Сырой материал (10 мг, 18 мкмоль, 1 эквив.) затем переносили в ТГФ (0,2 мл), к смеси добавляли воду (20 мкл) и периодат натрия (4,1 мг, 19 мкмоль, 1,05 эквив.), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле с получением 6,8 мг соединения 16 в виде беловатого твердого вещества. Выход 85%.

Часть Л

45

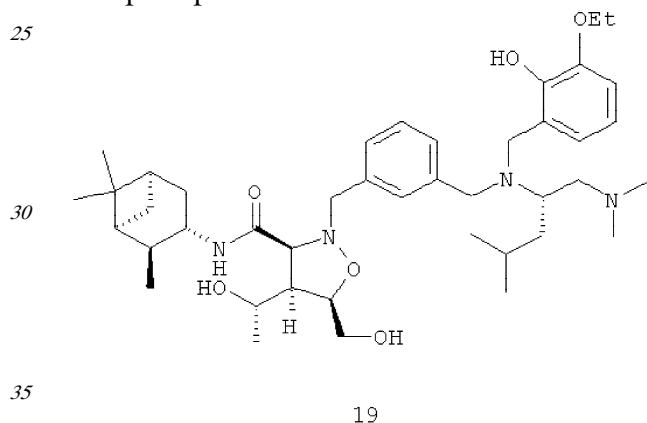
50



Раствор альдегида 16 (40 мг, 90 мкмоль, 1 эквив.) в 1% водн. растворе MeOH (2 мл) обрабатывали амином 17 (41 мкл, 0,23 ммоль, 2,6 эквив.) и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли NaBH₄ (4 мг, 90 мкмоль, 1 эквив.), и смесь перемешивали в течение 0,5 ч, и реакцию гасили AcOH (10 мкл).

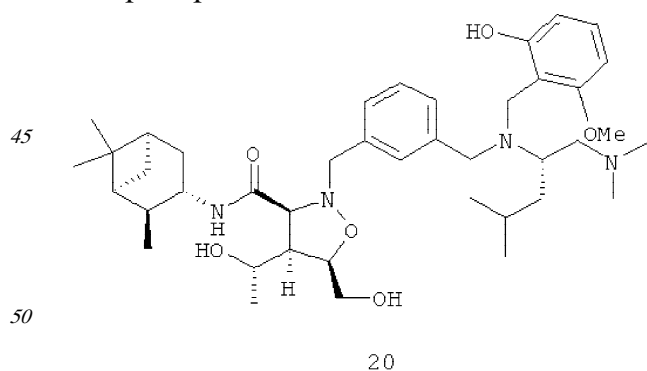
Половину этой сырой реакционной смеси обрабатывали 2,3-метилendioксибензальдегидом 18 (34 мг, 0,23 ммоль, 5 эквив.); через 0,25 ч добавляли NaBH₃CN (12 мг, 0,23 ммоль, 5 эквив.), и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь очищали непосредственно ВЭЖХ с обратной фазой (CH₃CN/вода с 40 mM NH₄HCO₃), с получением 20 мг соединения 1 в виде белого твердого вещества. Выход 63%. MS (ESI(+)) m/z 707,76 (M+H)⁺.

Пример 2



Соединение 19 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя альдегид 3-этоксисалициловой кислоты вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 34%. MS (ESI(+)) m/z 723,82 (M+H)⁺.

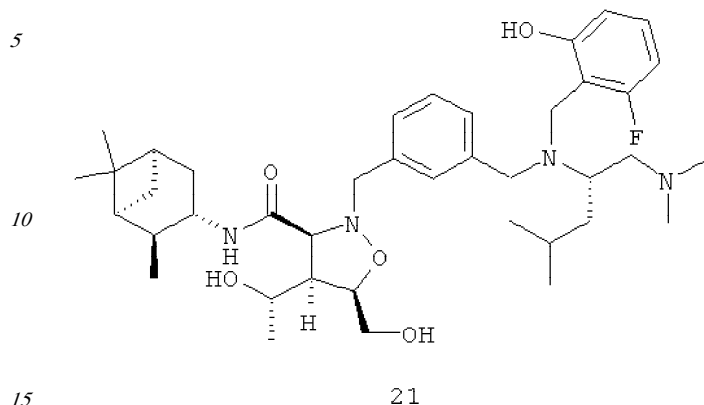
Пример 3



Соединение 20 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1,

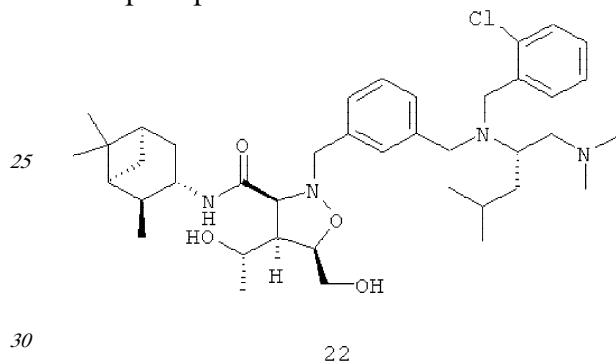
используя альдегид 6-метоксисалициловой кислоты вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 29%. MS (ESI(+)) m/z 709,79 (M+H)⁺.

Пример 4



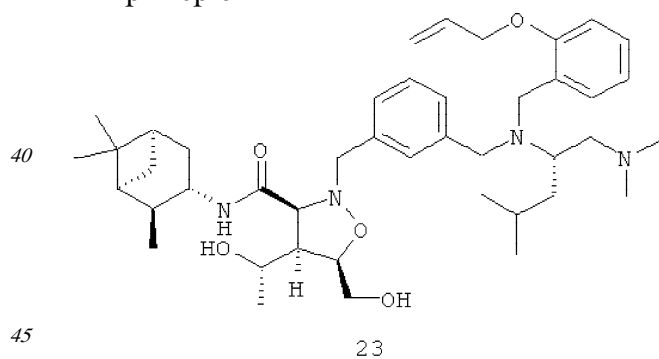
Соединение 21 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя альдегид 6-фторсалициловой кислоты вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 38%. MS (ESI(+)) m/z 711,83 (M+H)⁺.

Пример 5



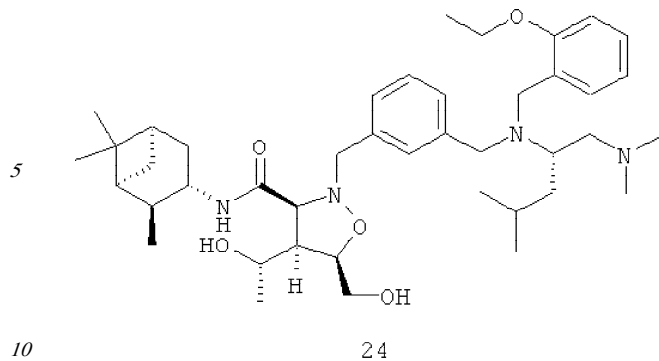
Соединение 22 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-хлорбензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 35%. MS (ESI(+)) m/z 740,68 (M+H)⁺.

Пример 6



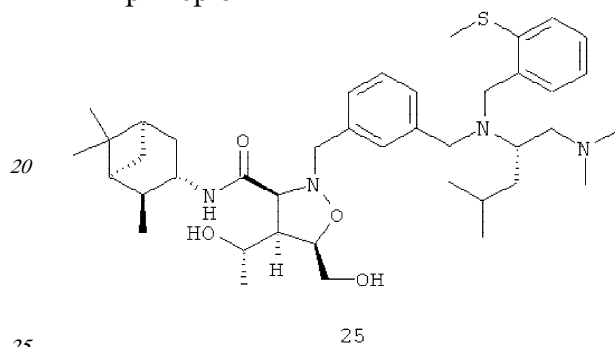
Соединение 23 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-аллилоксибензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 50%. MS (ESI(+)) m/z 719,82 (M+H)⁺.

Пример 7



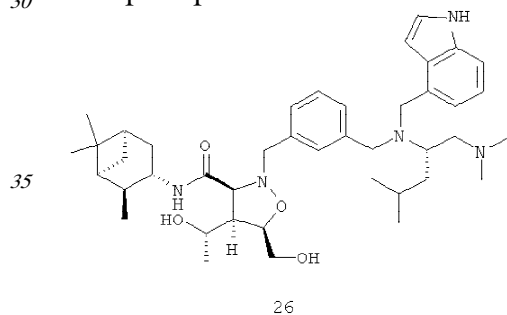
Соединение 24 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-этоксibenзальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 25%. MS (ESI(+)) m/z 707,82 (M+H)⁺.

15 **Пример 8**



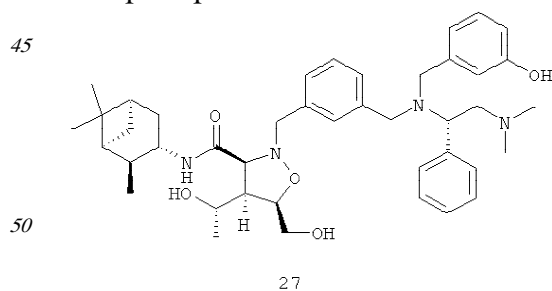
Соединение 25 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-(метилтио)бензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 38%. MS (ESI(+)) m/z 709,72 (M+H)⁺.

30 **Пример 9**



40 Соединение 26 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 4-формилиндол вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 25%. MS (ESI(+)) m/z 702,80 (M+H)⁺.

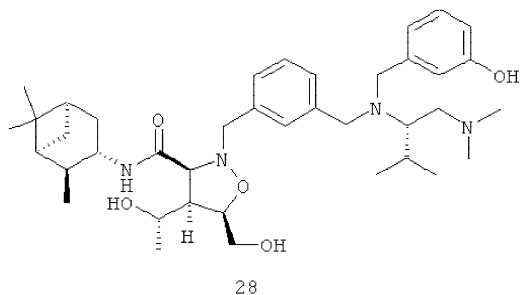
Пример 10



Соединение 27 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1,

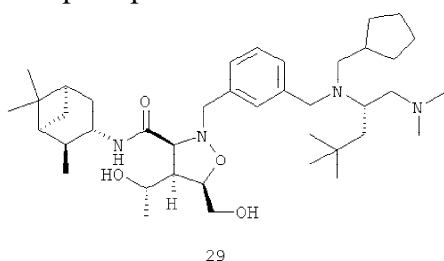
используя 3-гидроксibenзальдегид вместо 2,3-метилендиоксибензальдегида и (S)-N¹,N¹-диметил-2-фенилэтан-1,2-диамин вместо амина 17. Выход 45%. MS (ESI(+)) m/z 666,89 (M+H)⁺.

Пример 11



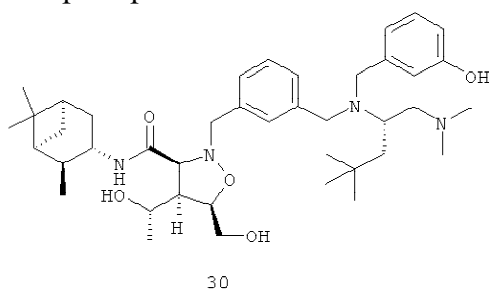
Соединение 28 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 3-гидроксibenзальдегид вместо 2,3-метилендиоксибензальдегида и (S)-N¹,N¹,3-триметилбутан-1,2-диамин вместо амина 17. Выход 47%. MS (ESI(+)) m/z 665,85 (M+H)⁺.

Пример 12



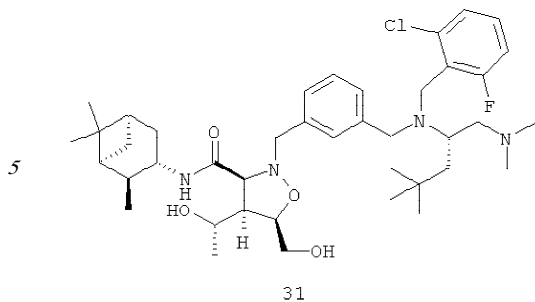
Соединение 29 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя цикlopentanкарбоксальдегид вместо 2,3-метилендиоксибензальдегида и (S)-N¹,N¹,4,4-тетраметилпентан-1,2-диамин вместо амина 17. Выход 37%. MS (ESI(+)) m/z 669,91 (M+H)⁺.

Пример 13



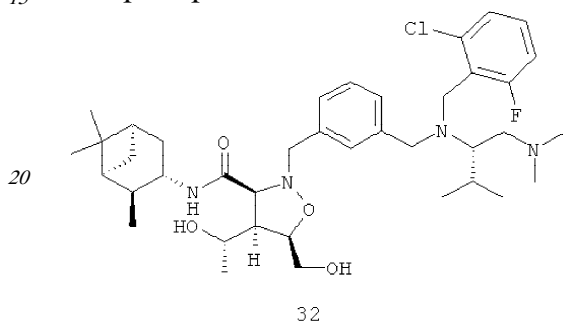
Соединение 30 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 3-гидроксibenзальдегид вместо 2,3-метилендиоксибензальдегида и амин (S)-N¹,N¹,4,4-тетраметилпентан-1,2-диамин вместо амина 17. Выход 48%. MS (ESI(+)) m/z 693,92 (M+H)⁺.

Пример 14



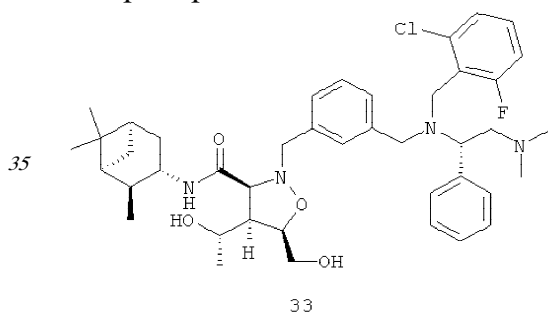
10 Соединение 31 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-хлор-6-фторбензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида и (S)-N¹,N¹,4,4-тетраметилпентан-1,2-диамин вместо амина 17. Выход 52%. MS (ESI(+)) m/z 729,86 (M+H)⁺.

15 Пример 15



25 Соединение 32 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-хлор-6-фторбензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида и (S)-N¹,N¹,3-триметилбутан-1,2-диамин вместо амина 17. Выход 35%. MS (ESI(+)) m/z 701,79 (M+H)⁺.

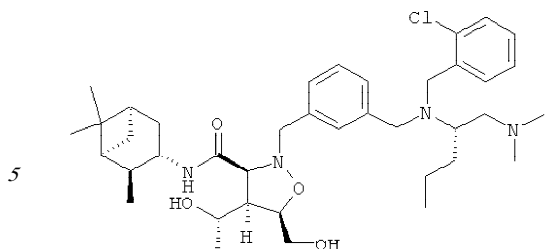
30 Пример 16



40 Соединение 44 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-хлор-6-фторбензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида и (S)-N¹,N¹-диметил-2-фенилэтан-1,2-диамин вместо амина 17. Выход 21%. MS (ESI(+)) m/z 735,83 (M+H)⁺.

45 Пример 17

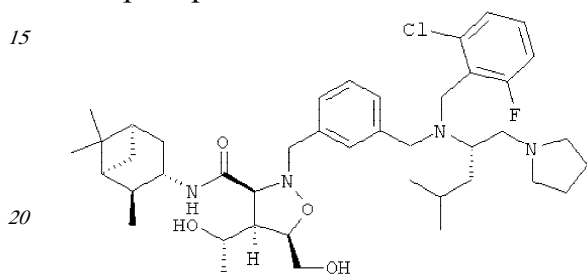
50



34

10 Соединение 34 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-хлорбензальдегид вместо 2,3-метилендиоксибензальдегида и (S)-N¹,N¹-диметилпентан-1,2-диамин вместо амина 17. Выход 53%. MS (ESI(+)) m/z 683,75 (M+H)⁺.

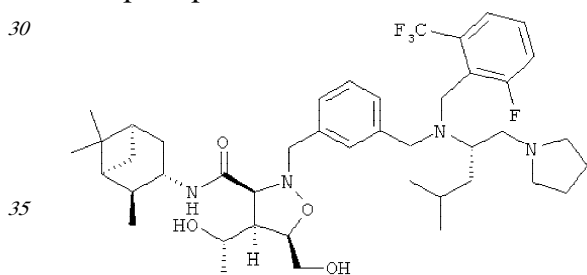
Пример 18



35

25 Соединение 35 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-хлор-6-фторбензальдегид вместо 2,3-метилендиоксибензальдегида и (S)-1-(1-пирролидинил)-2-амино-4-метилпентан вместо амина 17. Выход 30%. MS (ESI(+)) m/z 741,86 (M+H)⁺.

Пример 19



36

40 Соединение 36 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-трифторметил-6-фторбензальдегид вместо 2,3-метилендиоксибензальдегида и (S)-1-(1-пирролидинил)-2-амино-4-метилпентан вместо амина 17. Выход 23%. MS (ESI(+)) m/z 775,90 (M+H)⁺.

Пример 20

45

50



1.5

20

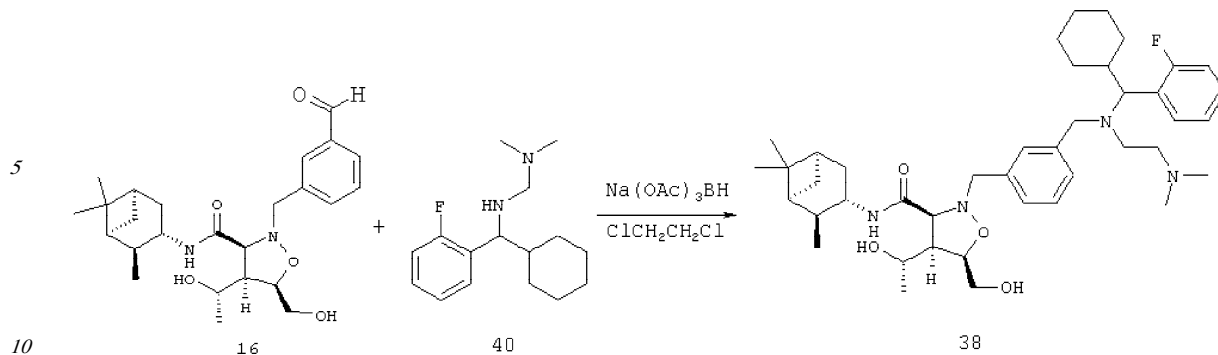


30



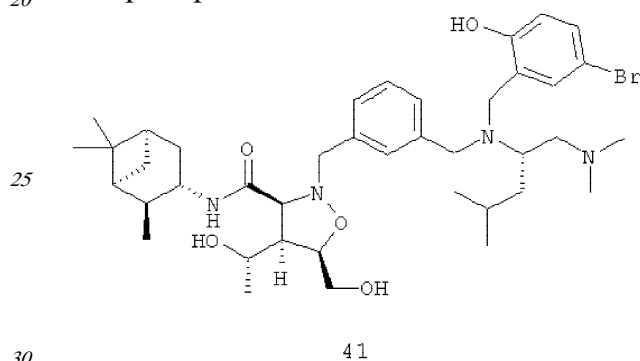
40

50



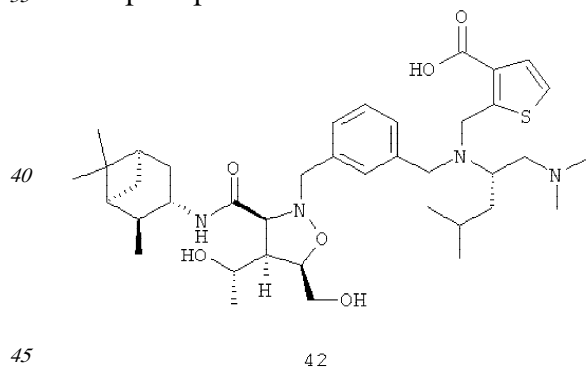
К раствору альдегида 16 (30 мг, 0,07 ммоль) в ДХЭ (1 мл) добавляли диамин 40 (0,02 мг, 0,07 ммоль), затем Na(OAc)₃BH (20 мг, 0,1 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 40°C. После перемешивания в течение 48 ч, добавляли дополнительно альдегид (30 мг, 0,02 ммоль) и Na(OAc)₃BH (20 мг, 0,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 40°C. Через 24 ч реакционную смесь очищали непосредственно ВЭЖХ с обратной фазой (CH₃CN/вода с 40 mM NH₄HCO₃) с получением 20 мг соединения 38. Выход 42%. MS (ESI(+)) m/z 707,5. (M+H)⁺.

20 Пример 22



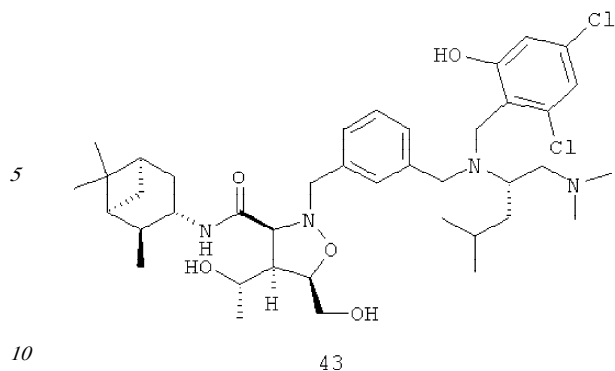
Соединение 41 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-бром-5-(гидроксил)бензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 38%. MS (ESI(+)) m/z 757,6 (M+H)⁺.

35 Пример 23



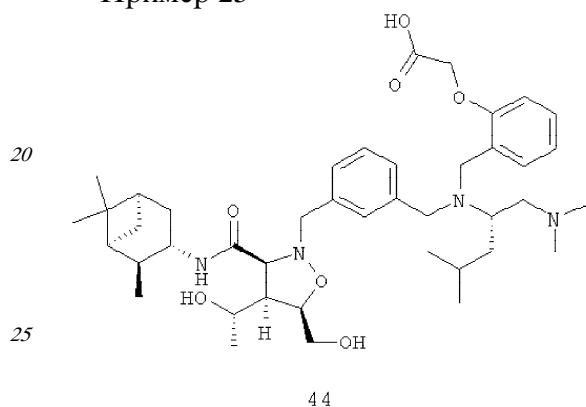
Соединение 42 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-формилтиофен-2-карбоновую кислоту вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 48%. MS (ESI(+)) m/z 713,8 (M+H)⁺.

50 Пример 24



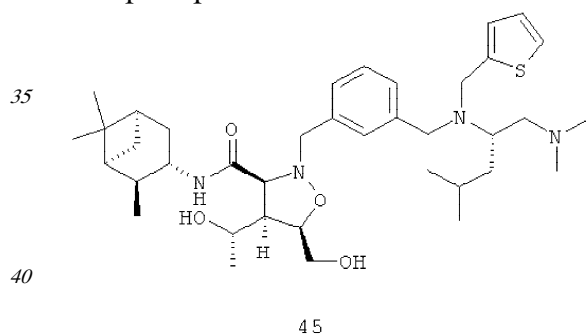
Соединение 43 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2,4-дихлор-6-гидроксибензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 27%. MS (ESI(+)) m/z 747,8 (M+H)⁺.

Пример 25



Соединение 44 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-формилфеноксиуксусную кислоту вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 47%. MS (ESI(+)) m/z 737,7 (M+H)⁺.

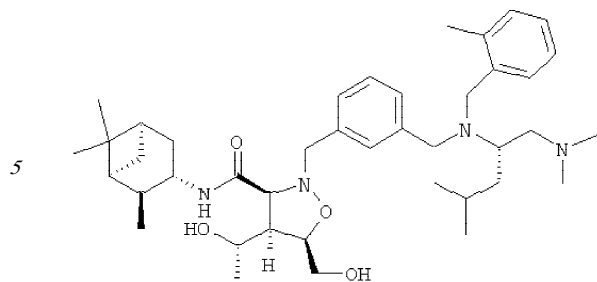
Пример 26



Соединение 45 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя тиофен-2-карбоксальдегид вместо 2,3 метилendioксибензальдегида. Выход 69%. MS (ESI(+)) m/z 669,8 (M+H)⁺.

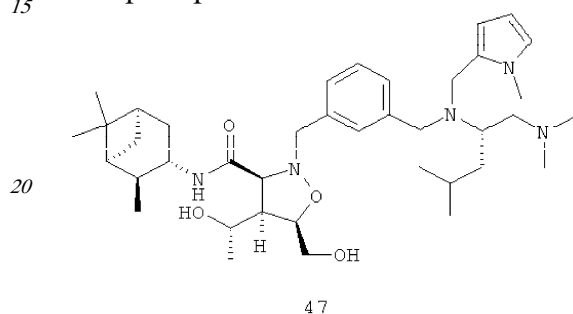
Пример 27

50



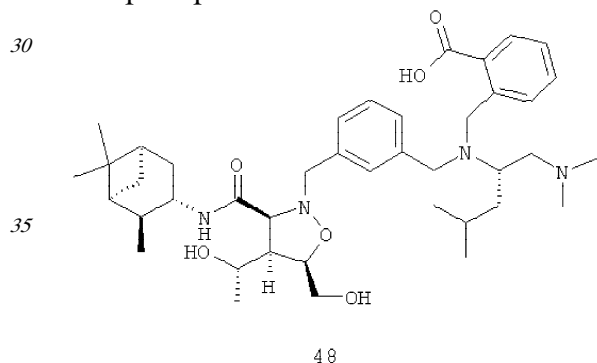
10 Соединение 46 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя о-толуальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 51%. MS (ESI(+)) m/z 677,9 (M+H)⁺.

15 Пример 28



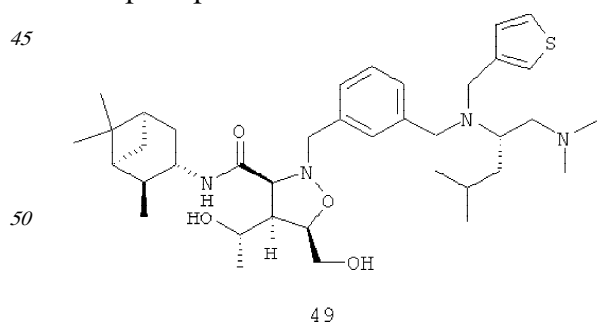
25 Соединение 47 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 1-метилпиррол-2-карбокс альдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 43%. MS (ESI(+)) m/z 666,9 (M+H)⁺.

30 Пример 29



40 Соединение 48 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 2-карбоксбензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида. Выход 65%. MS (ESI(+)) m/z 707,9 (M+H)⁺.

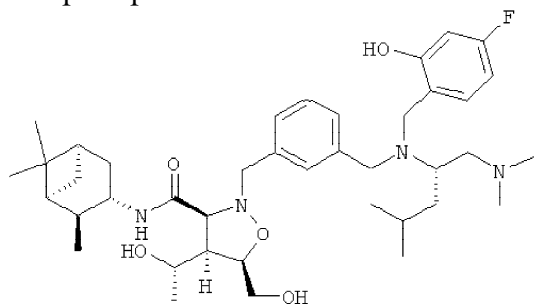
45 Пример 30



Соединение 49 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя тиофен-3-карбоксальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида.

Выход 69%. MS (ESI(+)) m/z 669,8 (M+H)⁺.

Пример 31

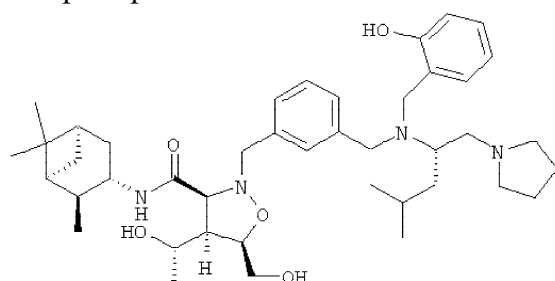


50

Соединение 50 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя 4-фтор-2-гидроксибензальдегид вместо 2,3-метилendioксибензальдегида.

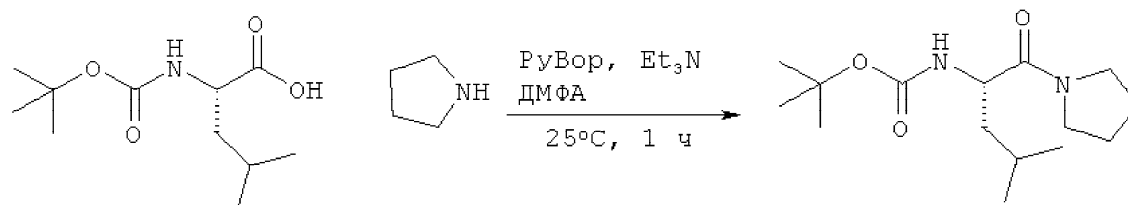
Выход 15%. MS (ESI(+)) m/z 697,8 (M+H)⁺.

Пример 32



51

Часть А

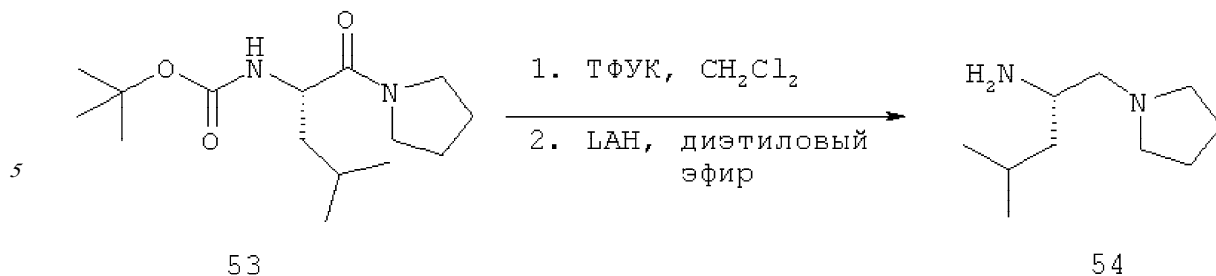


52

53

К раствору Вос-L-лейцина 53 (5 г, 22 ммоль, 1 эквив.) и PyBop (15 г, 28 ммоль, 1,3) в ДХМ (60 мл) добавляли пирролидин при 0°C. Раствор перемешивали в течение 10 мин, затем по каплям добавляли DIPEA (6 г, 8 мл, 48 ммоль, 2,2 эквив.). После перемешивания в течение 6 ч, раствор разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (40 мл), и водную фазу экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, разделяли, сушили MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением масла. Полученное масло очищали хроматографией на силикагеле (50-100% гексан/EtOAc) с получением соединения 53 в виде прозрачного масла.

Часть Б

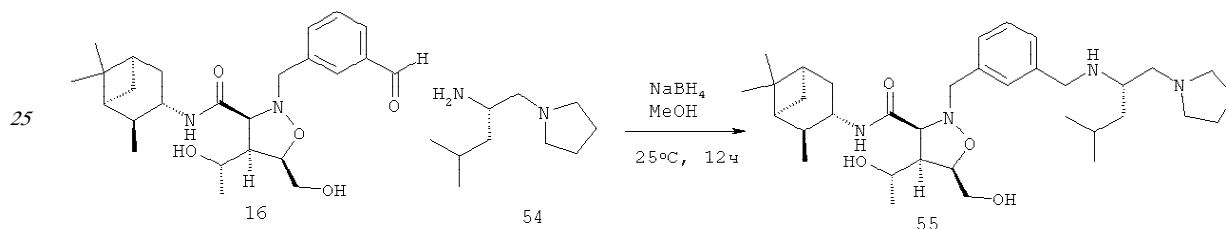


10 К раствору амида 53 (4,5 г, 15,8 ммоль, 1 эквив.) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУК (10 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при КТ, растворитель удаляли в вакууме с получением масла. Полученное масло суспендировали в ТГФ и охлаждали до 0°C, к смеси добавляли LiAlH₄ (4 г, 108 ммоль, 6,8 эквив.) порциями и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч в атмосфере аргона.

15 Раствор охлаждали до КТ и гасили водой (4 мл), оставляли перемешиваться в течение 5 мин, затем добавляли 15% NaOH (4 мл) и перемешивали в течение 5 мин, и наконец добавляли воду (12 мл), и суспензию перемешивали до образования белого осадка. Твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 54 в виде масла, которое

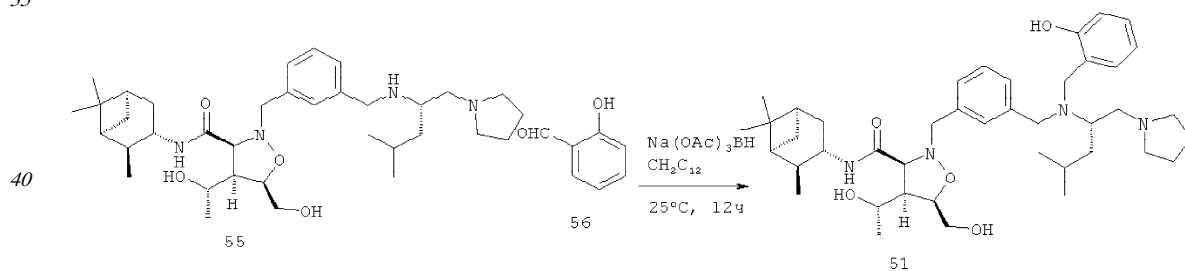
20 использовали без дополнительной очистки.

Часть В



30 К раствору соединения 16 (250 мг, 0,56 ммоль, 1 эквив.) в MeOH (25 мл) добавляли соединение 54 (96 мг, 0,56 ммоль, 1 эквив.) и перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем добавляли NaBH₄ (21 мг, 0,56 ммоль, 1 эквив.). После перемешивания при КТ в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли AcOH (0,08 мл) и концентрировали в вакууме с получением масла, которое использовали без дополнительной очистки.

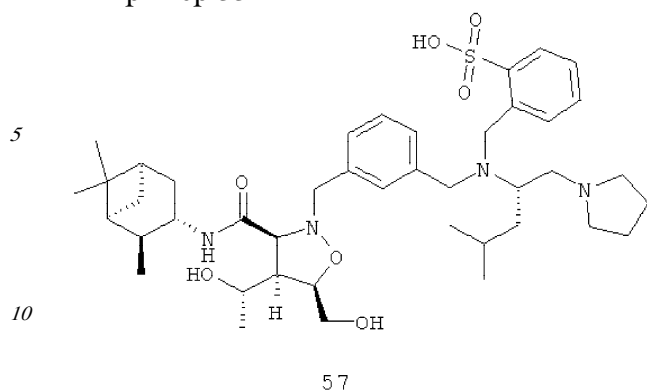
35 Часть Г



45 К раствору соединения 55 (15 мг, 25 мкмоль, 1 эквив.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли 2-гидроксibenзальдегид (5 мг, 38 мкмоль, 1,5 эквив.), затем добавляли Na(OAc)₃BH (11 мг, 50 мкмоль, 2 эквив.). После перемешивания при КТ в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли AcOH (0,1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (2,5 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (2,5 мл), органическую фазу отделяли, сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с

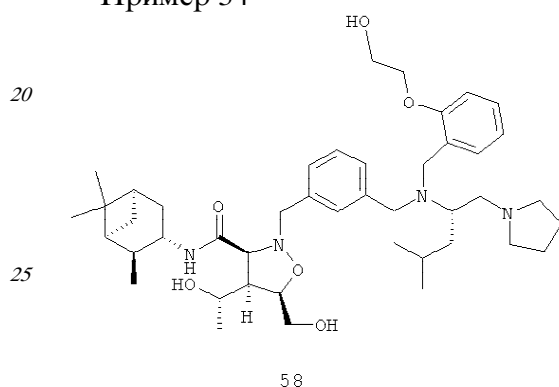
50 получением масла. Масло очищали непосредственно ВЭЖХ с обратной фазой (CH₃CH/вода с 40 mM NH₄HCO₃) с получением 7 мг соединения 51 в виде белого твердого вещества. Выход 40%. MS (ESI(+)) m/z 705,9 (M+H)⁺.

Пример 33



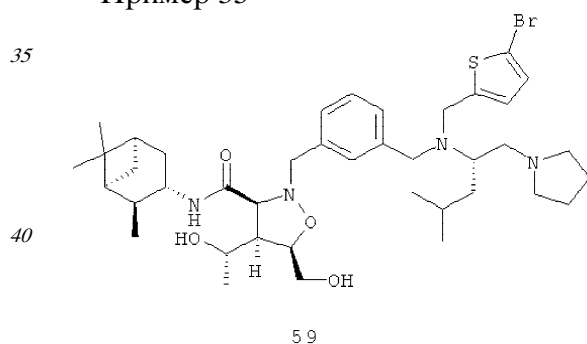
Соединение 57 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 32,
 15 используя 2-формилбензолсульфовую кислоту вместо 2-гидроксibenзальдегида.
 Выход 39%. MS (ESI(+)) m/z 705,9 (M+H)⁺.

Пример 34



30 Соединение 58 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 32,
 используя 2-(2-гидроксиэтоксibenзальдегид вместо 2-гидроксibenзальдегида.
 Выход 32%. MS (ESI(+)) m/z 749,9 (M+H)⁺.

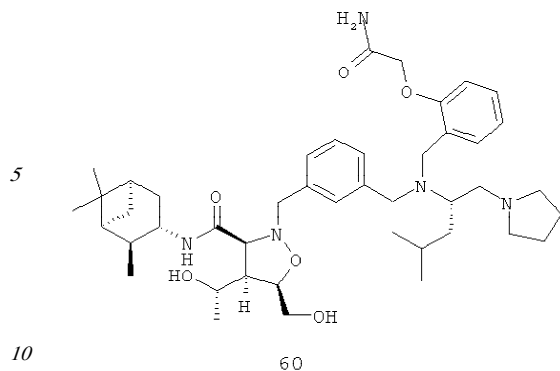
Пример 35



45 Соединение 59 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 32,
 используя 5-бромтиофен-2-карбоксальдегид вместо 2-гидроксibenзальдегида.
 Выход 54%. MS (ESI(+)) m/z 775,7 (M+H)⁺.

Пример 36

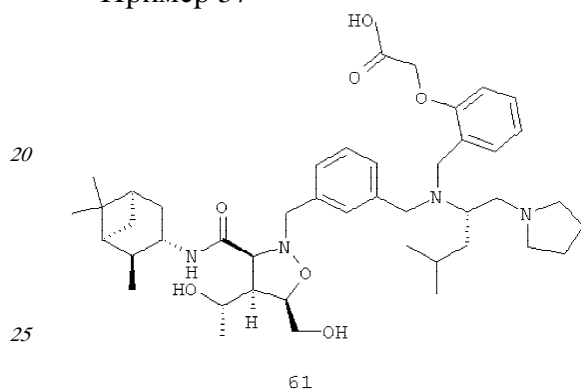
50



Соединение 60 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 32, используя 2-(2-формилфенокси)ацетамид вместо 2-гидроксibenзальдегида. Выход 35%. MS (ESI(+)) m/z 762,9 (M+H)⁺.

15

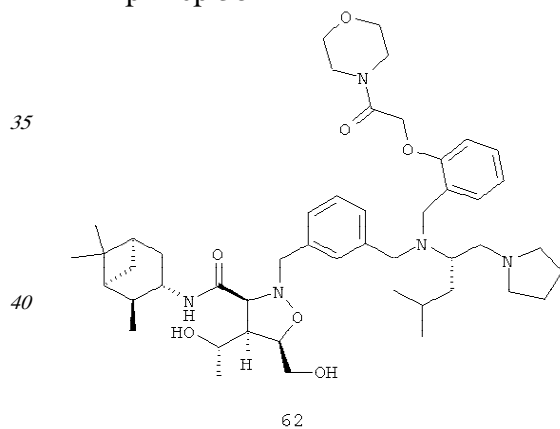
Пример 37

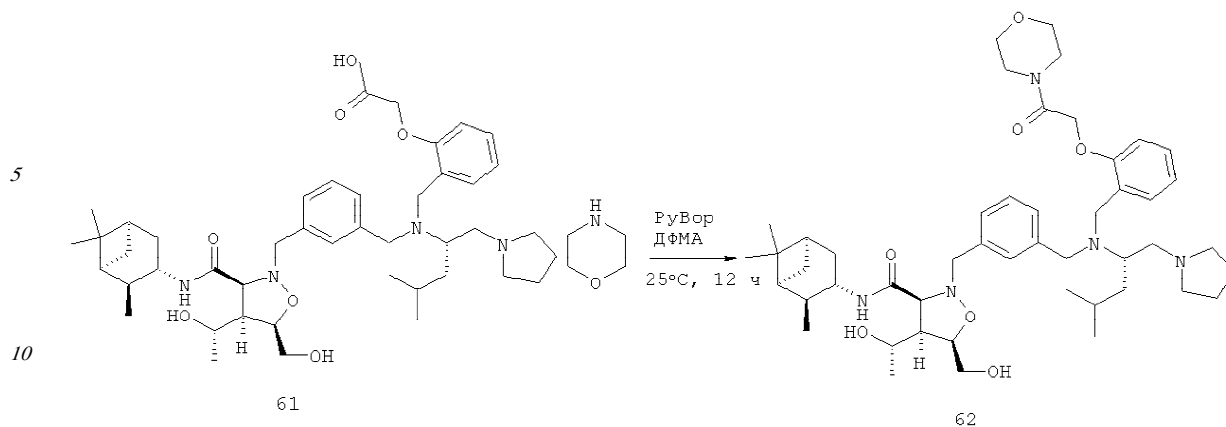


Соединение 61 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 32, используя 2-формилфеноксиуксусную кислоту вместо 2-гидроксibenзальдегида. Выход 59%. MS (ESI(+)) m/z 775,7 (M+H)⁺.

30

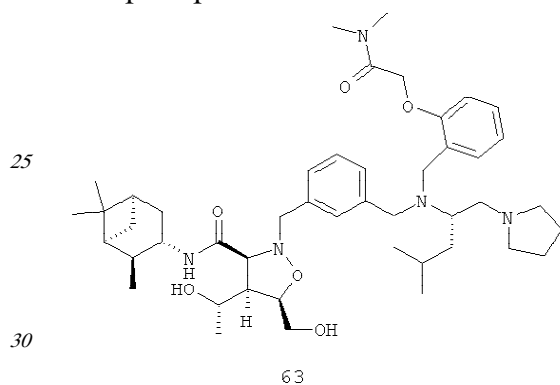
Пример 38





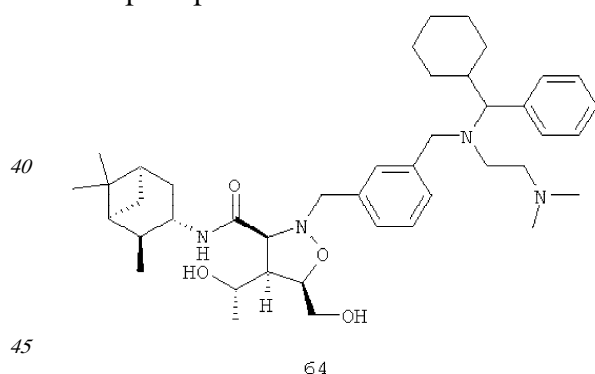
15 К раствору соединения 61 (10 мг, 10 мкмоль, 1 эквив.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли PyBop (10 мг, 20 мкмоль, 2 эквив.), морфолина (2 мг, 30 мкмоль, 3 эквив.) и Et₃N (4 мг, 5 мкл, 40 мкмоль, 4 эквив.). Раствор перемешивали в течение 12 ч, разбавляли водой (0,5 мл), и реакционную смесь очищали непосредственно ВЭЖХ с обратной фазой (CH₃CN/вода с 40 mM NH₄HCO₃) с получением 3 мг соединения 62 в виде белого твердого вещества. Выход 28%. MS (ESI(+)) m/z 833 (M+H)⁺.

20 Пример 39



35 Соединение 63 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 38, используя диметиламин вместо морфолина. Выход 59%. MS (ESI(+)) m/z 775,7 (M+H)⁺.

35 Пример 40



50 Соединение 64 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 21, используя циклогексил(фенил)метанол вместо циклогексил(2-фторфенил)метанола. Выход 29%. MS (ESI(+)) m/z 689,49 (M+H)⁺.

Пример 41

Данные связывания с Bcl-2 представлены далее для различных соединений по изобретению. Как показано в таблице ниже, "****" обозначает, что значение K_i

составляет <1 нМ; "****" обозначает, что значение K_i составляет 1-5 нМ; "***" обозначает, что значение K_i составляет 5-9 нМ; и "*" обозначает, что значение K_i составляет >9 нМ.

5 Данные связывания с Bcl-xL представлены далее для различных соединений по изобретению. Как показано в таблице ниже, "†††" обозначает, что значение K_i составляет <0,2 мкМ; "††" обозначает, что значение K_i составляет 0,2-1 мкМ; и "†" обозначает, что значение K_i составляет >1 мкМ.

10	Активность в отношении Bcl-2	Символ
	<1 нМ	****
	1-5 нМ	***
	5-9 нМ	**
	>9 нМ	*

15	Активность в отношении Bcl-XL	Символ
	<0,2 мкМ	†††
	0,2-1 мкМ	††
	>1 мкМ	†

20	Соединение	Bcl-2	Bcl-XL
	1	***	††
	19	***	††
	20	**	††
25	21	*	††
	22	*	†††
	23	***	††
	24	***	††
	25	***	††
30	26	*	††
	27	**	†††
	28	**	††
	29	****	††

35	Соединение	Bcl-2	Bcl-XL
	30	***	†††
	31	****	†††
	32	***	†††
	33	***	†††
40	34	**	†††
	35	***	†††
	36	**	†††
	37	***	†††
	38	***	††
45	41	**	†††
	42	***	†††
	43	*	†††
	44	**	†††
	45	***	†††
	46	***	†††
50	47	***	†††
	48	***	††
	49	***	††
	50	***	††

51	***	†††
57	**	††
58	*	††
59	***	†††
60	***	†††
62	***	†††
63	***	†††
64	***	†

Включение в качестве ссылки

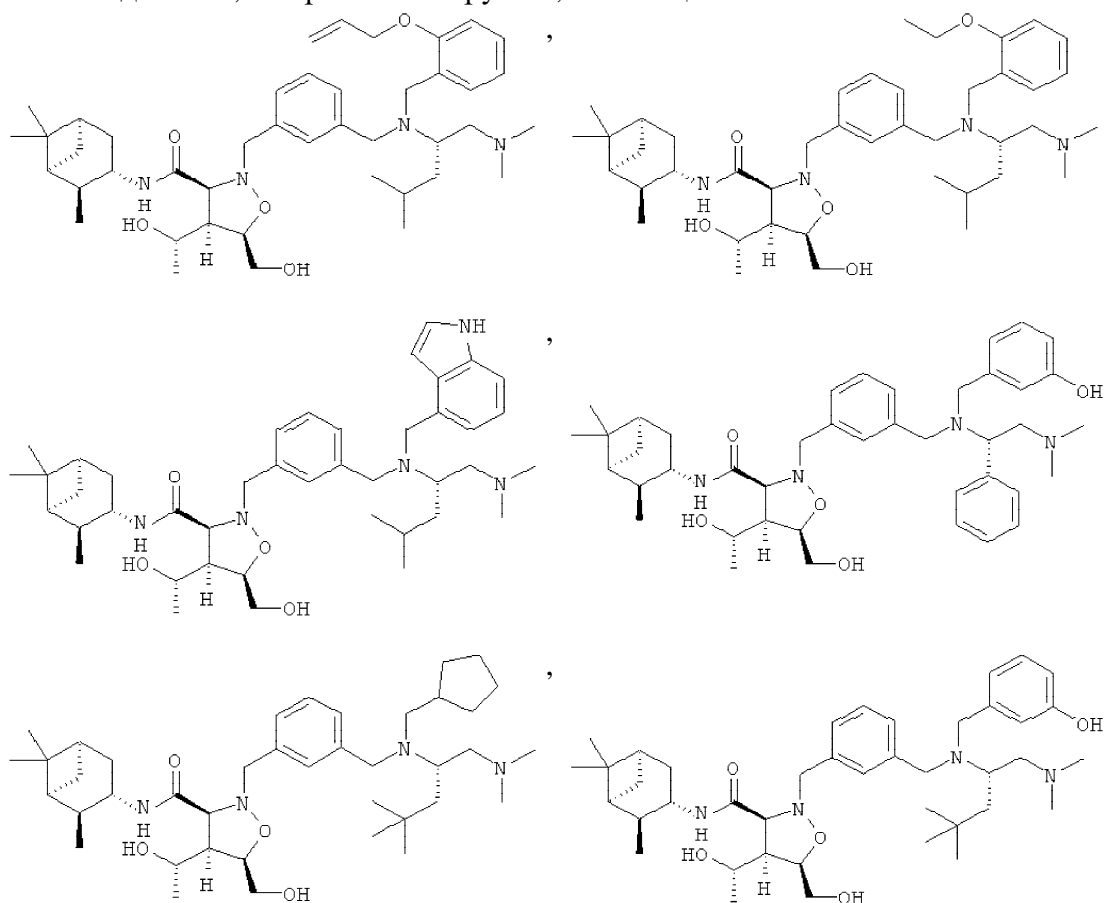
Все указанные здесь опубликованные патенты США и заявки на патенты США включены в качестве ссылки.

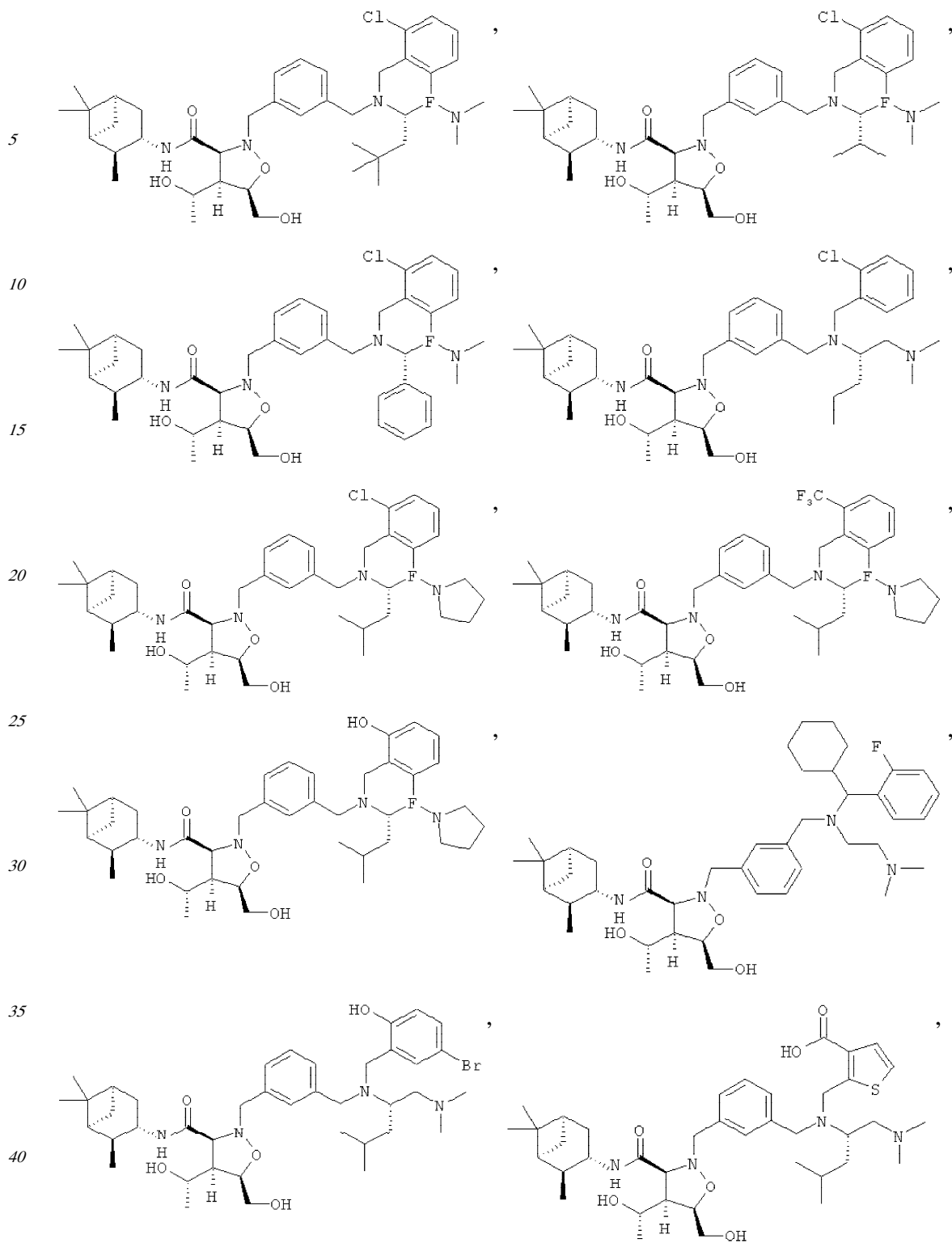
Эквиваленты

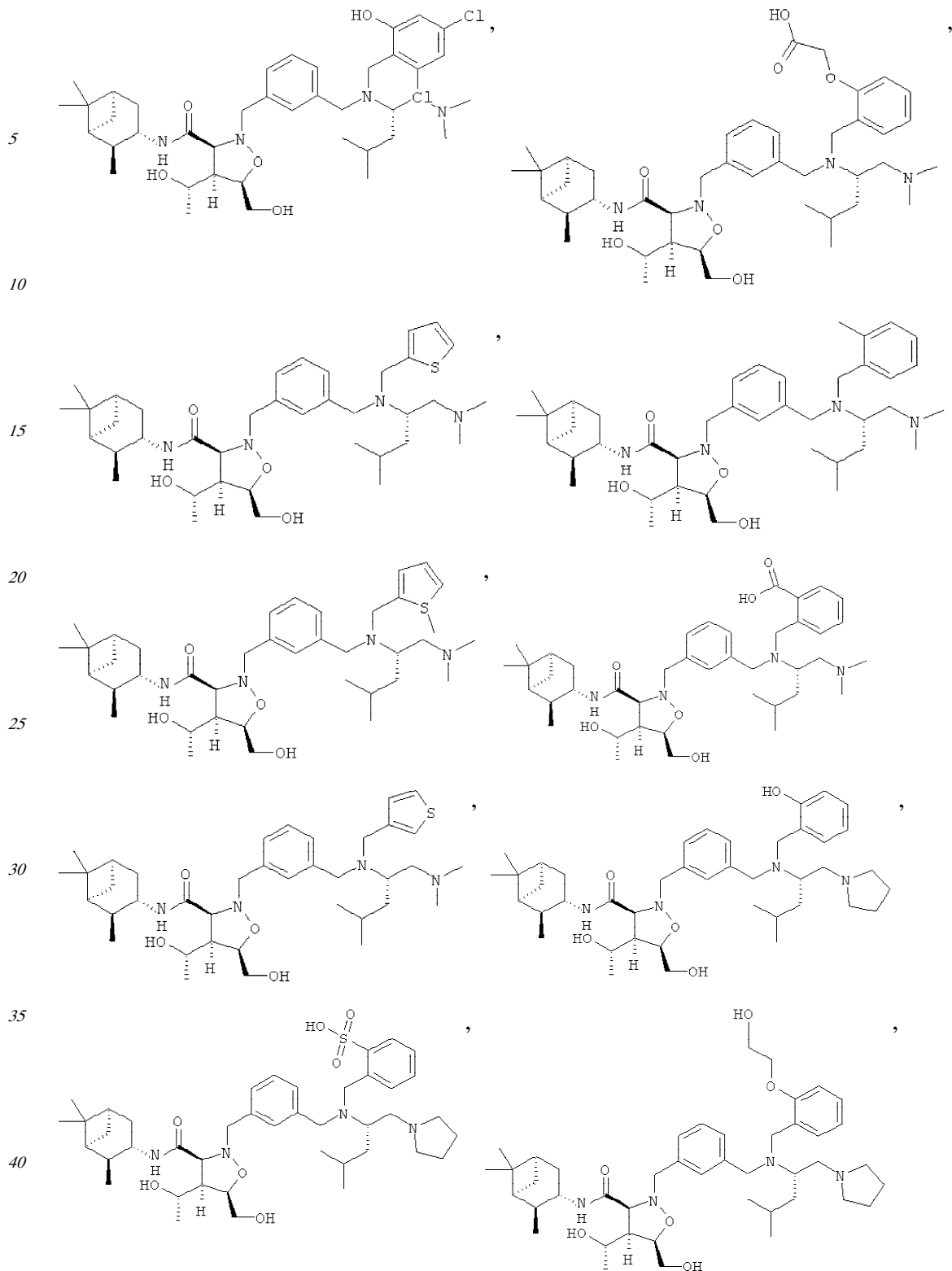
Специалисту в данной области техники известны, или он способен установить с помощью рутинных экспериментов многочисленные эквиваленты к описанным здесь конкретным вариантам осуществления по изобретению. Такие эквиваленты также включены в следующие пункты формулы изобретения.

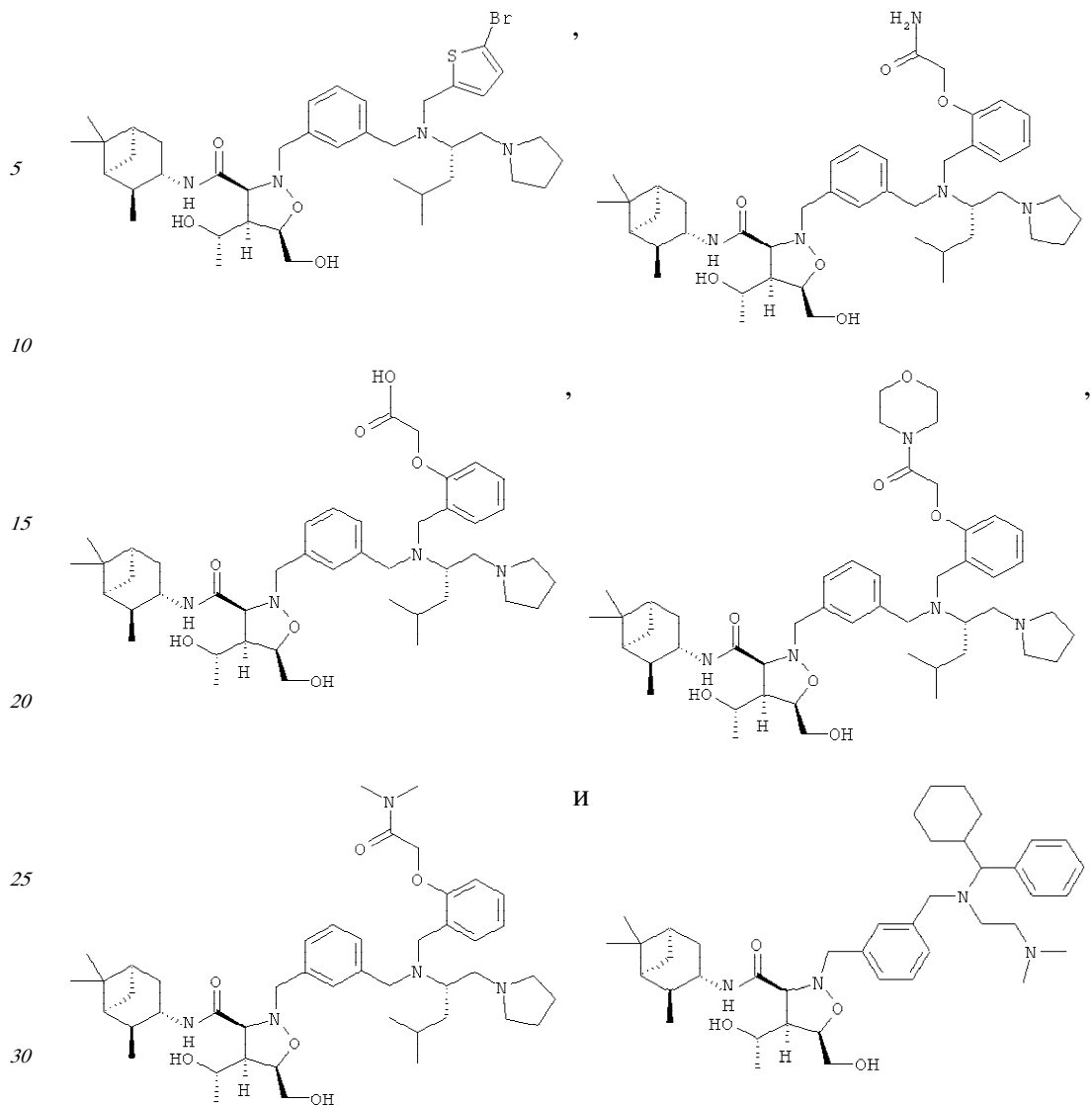
Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:









2. Фармацевтическая композиция, обладающая связывающей активностью в отношении белков Bcl, включающая соединение по п.1 в эффективном количестве и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

3. Применение соединения по п.1 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака.

4. Применение по п.3, в котором рак представляет собой фолликулярную лимфому, диффузную обширную В-клеточную лимфому, лимфому покровных клеток, хроническую лимфоцитарную лейкемию, рак простаты, рак груди, нейробластому, рак прямой кишки, эндометрия яичников, рак легких, гепатоклеточную карциному, множественную миелому, рак головы и шеи или тестикулярный рак.

5. Применение по п.3, в котором рак сверхэкспрессирует белок Bcl.

6. Применение по п.3, в котором рост и выживаемость рака зависят от белка Bcl.

7. Применение по п.5 или 6, в котором указанный белок Bcl представляет собой Bcl-2.

8. Применение по п.5 или 6, в котором указанный белок Bcl представляет собой Bcl-xL.

9. Применение по п.3, в котором рак проявляет t(14;18) хромосомную транслокацию.

10. Применение соединения по п.1 для приготовления лекарственного средства,

предназначенного для лечения ВсI-опосредованного нарушения.

11. Применение по п.10, в котором ВсI-опосредованное нарушение представляет собой рак или неопластическое заболевание.

12. Применение по п.11, в котором указанный рак или неопластическое заболевание
 5 выбрано из группы, состоящей из острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза, миелобластного, промиелоцитарного, миеломоноцитарного, моноцитарного лейкоза, эритролейкоза, хронического лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического
 10 лимфоцитарного лейкоза, истинной полицитемии, болезни Ходжкина, болезни не-Ходжкина, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрёма, болезни тяжелых цепей, фибросаркомы, миксосаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, остеогенной саркомы, хордомы, ангиосаркомы, эндотелиосаркомы, лимфоангиосаркомы, лимфоангиоэндотелиосаркомы, синовиомы, мезотелиомы,
 15 опухоли Эвнига, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, карциномы толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака груди, рака яичников, рака простаты, плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы, аденокарциномы, карциномы потовых желез, карциномы гланд, папиллярной карциномы, папиллярной
 20 аденокарциномы, цистаденокарциномы, мозговидного рака, бронхогенной карциномы, почечно-клеточной карциномы, гепатомы, карциномы желчных путей, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильма, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, тестикулярной опухоли, карциномы легких, карциномы малых клеток легких, карциномы мочевого пузыря, эпителиальной
 25 карциномы, глиомы, астроцитомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, неврилеммозы слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиомы, меланомы, нейробластомы, ретинобластомы и эндометриального рака.

13. Применение по п.3 или 10, в котором указанное соединение или соединения вводят парентерально.

14. Применение по п.3 или 10, в котором указанное соединение или соединения вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, местно или интраназально.

15. Применение по п.3 или 10, в котором указанное соединение или соединения вводят системно.

16. Применение по п.3 или 10, в котором пациентом является млекопитающее.

17. Применение по п.3 или 10, в котором указанным пациентом является
 40 примат.

18. Применение по п.3 или 10, в котором указанным пациентом является человек.