

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032094**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.04.30

(21) Номер заявки
201591628

(22) Дата подачи заявки
2014.03.12

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) ДЕЙТЕРИРОВАННЫЙ ПАЛБОЦИКЛИБ

(31) **61/787,540**

(32) **2013.03.15**

(33) **US**

(43) **2016.03.31**

(86) **PCT/US2014/024564**

(87) **WO 2014/150925 2014.09.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КОНСЕРТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Морган Адам Дж. (US)

(74) Представитель:
**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев
В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко
О.Ю., Клюкин В.А., Строкова О.В.,
Христофоров А.А. (RU)**

(56) DAVID W. ERY, et al., Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics*. November 2004, 3(11), pp.1427-1438, see abstract, figure 1

RICHARD S FINN, et al., PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Research*. 2009, 11(5):R77. doi: 10.1186/bcr2419, pp.1-13, see abstract

(57) Изобретение относится к новым пиридо[2,3-d]пиримидинонам и их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения согласно настоящему изобретению, и применению таких композиций в способах лечения рака.

B1**032094****032094****B1**

Родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/787540, поданной 15 марта 2013 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым пиридо[2,3-d]пиримидинонам и их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим соединения согласно настоящему изобретению, и применению таких композиций в способах лечения заболеваний и состояний, которые успешно лечатся путем введения ингибитора CDK-4 и/или CDK-6.

Уровень техники

Многие современные лекарственные средства характеризуются неудовлетворительными свойствами всасывания, распределения, метаболизма и/или выведения (ADME), которые препятствуют их более широкому применению или ограничивают их применение в определенных назначениях. Неудовлетворительные свойства ADME также представляют собой основную причину неудачи лекарственных средств - кандидатов в клинических исследованиях. Наряду с тем, что в некоторых случаях можно использовать технологии получения составов и стратегии с использованием пролекарственных средств для улучшения определенных свойств ADME, указанные подходы часто не в состоянии устранить скрытые проблемы ADME, которые существуют для многих лекарственных средств и лекарственных средств - кандидатов. Одной из таких проблем является быстрый метаболизм, который вызывает слишком быстрое выведение из организма лекарственных средств, которые в противном случае были бы высокоэффективными в лечении заболевания. Возможным решением быстрого выведения лекарственных средств из организма является частое введение доз или введение высоких доз для достижения достаточно высокого уровня лекарственного средства в плазме. Тем не менее, это вносит ряд таких потенциальных проблем в лечение, как неудовлетворительное соблюдение пациентом режима применения, побочные эффекты, которые становятся более острыми при повышенных дозах, и повышенная стоимость лечения. Быстро метаболизируемое лекарственное средство также может подвергать пациента воздействию нежелательных токсических или реакционноспособных метаболитов.

Другое ограничение со стороны ADME, которое оказывает влияние на многие лекарственные средства, состоит в образовании токсических или биологически реакционноспособных метаболитов. В результате этого некоторые пациенты, получающие лекарственное средство, могут испытывать токсичность, или безопасная дозировка таких лекарственных средств может быть так ограничена, что пациенты получают субоптимальное количество активного средства. В некоторых случаях модификация интервалов между введением доз или походы в получении составов могут помочь снизить клинические неблагоприятные эффекты, но часто образование таких нежелательных метаболитов является неотъемлемой характеристикой метаболизма соединения.

В некоторых избранных случаях ингибитор метаболизма будет вводиться вместе с лекарственным средством, которое выводится слишком быстро. Так обстоит дело с относящимся к ингибиторам протеазы классом лекарственных средств, которые используются для лечения инфекции ВИЧ. FDA рекомендует, чтобы указанные лекарственные средства вводили совместно с ритонавиром, ингибитором фермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), фермента, как правило, отвечающего за их метаболизм (смотрите Kempf, D.J. et al., *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1997, 41(3): 654-60). Тем не менее, ритонавир, вызывает неблагоприятные эффекты и усугубляет нагрузку на пациентов с ВИЧ в виде количества принимаемых ими единиц дозирования препаратов, которые должны и без того принимать комбинацию различных лекарственных средств. Аналогично, ингибитор CYP2D6, хинидин, был добавлен к декстрометорфану с целью снижения быстрого опосредованного CYP2D6 метаболизма декстрометорфана при лечении аффективной лабильности. Тем не менее, хинидин характеризуется нежелательными побочными действиями, которые сильно ограничивают его применение в потенциальной комбинированной терапии (смотрите Wang, L et al., *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 56(6 Pt 1): 659-67; и в инструкции по применению хинидина согласно требованиям FDA на сайте www.accessdata.fda.gov).

В общем, комбинация лекарственных средств с ингибиторами цитохрома P450 не является удовлетворительной стратегией для снижения клиренса лекарственных средств. Ингибирование активности фермента CYP может оказывать влияние на метаболизм и клиренс других лекарственных средств, метаболизируемых этим же ферментом. Ингибирование CYP может вызвать накопление других лекарственных средств в организме до токсических уровней.

Потенциально перспективной стратегией для улучшения метаболических свойств лекарственного средства является модификация дейтерием. В указанном подходе стремятся замедлить опосредованный CYP метаболизм лекарственного средства или сократить образование нежелательных метаболитов путем замещения одного или нескольких атомов водорода атомами дейтерия. Дейтерий представляет собой безопасный, стабильный, нерадиоактивный изотоп водорода. По сравнению с водородом дейтерий образует более сильные связи с углеродом. В избранных случаях повышенная сила связей, обеспеченная дейтерием, может положительно воздействовать на свойства ADME лекарственного средства, создавая потенциал для улучшенной эффективности, безопасности и/или переносимости лекарственного средства.

Наряду с этим, поскольку размер и форма дейтерия являются, по существу, идентичными размеру и форме водорода, замещение водорода дейтерием, как предполагают, не будет воздействовать на биохимическую активность и селективность лекарственного средства по сравнению с исходным химическим соединением, содержащим только водород.

За последние 35 лет эффекты замещения дейтерия на скорость метаболизма были описаны для очень небольшого процента одобренных лекарственных средств (смотрите, например, Blake, MI et al., J. Pharm Sci, 1975, 64:367-91; Foster, AB, Adv Drug Res 1985, 14:1-40 ("Foster"); Kushner, DJ et al., Can J Physiol Pharmacol 1999, 79-88; Fisher, MB et al., Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09 ("Fisher")). Результаты были непостоянными и непредсказуемыми. Для некоторых соединений дейтерирование вызывало пониженный метаболический клиренс *in vivo*. Для других изменение метаболизма отсутствовало. Третьи продемонстрировали повышенный метаболический клиренс. Вариативность в эффектах дейтерия также подтолкнула экспертов к вопросу или отказу от рассмотрения модификации дейтерием в качестве приемлемой стратегии разработки лекарственных средств для ингибирования нежелательного метаболизма (смотрите Foster на стр. 35 и Fisher на стр. 101).

Эффекты модификации дейтерием на свойства метаболизма лекарственного средства являются непредсказуемыми, даже когда атомы дейтерия встраиваются в известные сайты метаболизма. Только с помощью фактического получения и испытания дейтерированного лекарственного средства можно определить, будет ли отличаться и как сильно скорость метаболизма от таковой у недейтерированного эквивалента. Смотрите, например, Fukuto et al. (J. Med. Chem. 1991, 34, 2871-76). Многие лекарственные средства характеризуются многочисленными сайтами, где возможен метаболизм. Сайт(ы), где требуется замещение дейтерием, и степень дейтерирования, необходимая, чтобы увидеть эффект на метаболизм, если он имеет место, будут различными для каждого лекарственного средства.

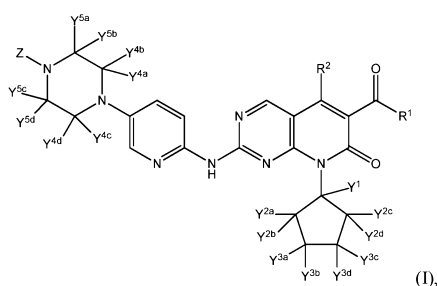
Палбоциклиб, также известный как PD-0332991 и по химическому названию, 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(1-пиперазинил)пиридин-2-иламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он, представляет собой ингибитор циклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6.

Палбоциклиб в настоящее время находится во II фазе клинических исследований на людях в отношении рака молочной железы, колоректального рака, герминогенной злокачественной опухоли, гепатоклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы и липосаркомы. Он находится в I/II фазе клинических исследований на людях в отношении множественной миеломы. Палбоциклиб также находится в I фазе клинических исследований на людях в отношении острого лейкоза, мантийноклеточной лимфомы и миелодисплазии.

Несмотря на то, что палбоциклиб продемонстрировал успех в клинических испытаниях, в критериях исключения в отношении указанных испытаний указано, что настоящее соединение представляет собой субстрат для цитохрома CYP3A, таким образом, увеличивая возможность взаимодействия между лекарственными средствами с модуляторами CYP3A. Следовательно, существует постоянная потребность в новых соединениях для лечения вышеупомянутых заболеваний и состояний.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение удовлетворяет такую потребность путем предоставления соединений формулы I



и их фармацевтически приемлемых солей, где каждый из Y¹, Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{2c}, Y^{2d}, Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{3c} и Y^{3d} независимо представляет собой водород или дейтерий;

каждый из Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c}, Y^{4d}, Y^{5a}, Y^{5b}, Y^{5c} и Y^{5d} представляет собой дейтерий;

каждый из R¹ и R² представляет собой CH₃; и

Z представляет собой водород.

В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы I каждый из Y^{2a} и Y^{2b} является одинаковым; каждый из Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a} и Y^{3b} является одинаковым; и каждый из Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым.

В еще одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы I каждый из Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; и каждый из Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым.

В другом варианте осуществления изобретения в соединении формулы I каждый из Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; и соединение выбрано из любого из соединений, представленных в таблице (ниже):

№ соединения	Y ¹	Y ^{2a-d}	Y ^{3a-d}
115	H	H	H
121	H	D	H
122	H	H	D
123	D	D	H
124	H	D	D
125	D	D	D

где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей природной изотопной распространенности, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы I любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей природной изотопной распространенности.

В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы I, когда положение обозначено специально как "D" или "дейтерий", положение имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия.

В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы I, когда положение обозначено специально как "D" или "дейтерий", положение имеет по меньшей мере 95% включения дейтерия.

Согласно настоящему изобретению также предусмотрена фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно настоящему изобретению также предусмотрен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, где рак выбран из рака молочной железы, солидной опухоли, колоректального рака, гепатоклеточной карциномы, липосаркомы, рака яичника, множественной миеломы, острого лейкоза, мантийноклеточной лимфомы, глиобластомы и немелкоклеточного рака легких, причем способ включает стадию введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления изобретения, способ включает дополнительную стадию совместного введения нуждающемуся в этом субъекту одного или нескольких вторых терапевтических средств, выбранных из 5-FU, оксалиплатина, бортезомиба, дексаметазона, анастрозола, летростола и паклитаксела.

Подробное описание изобретения

Определения

Термин "лечить" означает уменьшать, подавлять, ослаблять, сокращать, прекращать или стабилизировать развитие или прогрессирование заболевания (например, заболевания или нарушения, представленных в настоящем документе), уменьшать тяжесть заболевания или облегчать симптомы, связанные с заболеванием.

"Заболевание" означает любое состояние или нарушение, которое повреждает или препятствует нормальному функционированию клетки, ткани или органа.

"Термин "алкил" относится к одновалентной насыщенной углеводородной группе. C₁-C₆ алкил представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода. Алкил может являться неразветвленным или разветвленным. Примеры алкильных групп включают в себя метил; этил; пропил, включая в себя н-пропил и изопропил; бутил, включая в себя н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил; пентил, включая в себя, например, н-пентил, изопентил и неопентил; и гексил, включая в себя, например, н-гексил и 2-метилпентил.

Если не установлено иное, "алкилен" сам по себе или как часть другого заместителя относится к насыщенной неразветвленной или разветвленной двухвалентной группе с установленным числом атомов углерода и являющейся результатом удаления двух атомов водорода из соответствующего алкана. Примеры неразветвленных и разветвленных алкиленовых групп включают в себя -CH₂- (метилен), -CH₂-CH₂- (этилен), -CH₂-CH₂-CH₂- (пропилен), -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (пентил), -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, и -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-.

Термин "Со алкилен" относится к связи. Таким образом, если R³, согласно определению ниже, представляет собой -(C₀ алкилен)-C₆-C₁₀ арил, он представляет собой -C₆-C₁₀ арил.

"Арил" сам по себе или как часть другого заместителя относится к одновалентной ароматической углеводородной группе с установленным числом атомов углерода (т.е. C₅-C₁₄ означает от 5 до 14 атомов углерода). Типичные арильные группы включают в себя без ограничения группы, происходящие из следующего: ацеантрилен, аценафтилен, ацефенантрилен, антрацен, азулен, бензол, хризен, коронен, флуорантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексил, асиминдацен, втор-индацен, индан, инден, нафталин, октацен, октофен, октален, овален, пента-2,4-диен, пентацен, пентален, пентафен, перил, фенален, фенантрен, пицен, плейаден, пирен, пирантрен, рубицен, трифенилен, тринафтилен и подобное. Согласно конкретному варианту осуществления арильная группа представляет собой циклопентадиенил, фенил или нафтил. Согласно более конкретному варианту осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

Следует понимать, что в синтезированном соединении имеет место некоторое отклонение от природной распространенности изотопов в зависимости от источника используемых в синтезе химических материалов. Таким образом, препарат палбоциклиба будет по своей природе содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Концентрация распространенных в природе стабильных изотопов

водорода и углерода, несмотря на указанное отклонение, является небольшой и незначительной по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения соединений согласно настоящему изобретению. Смотрите, например, Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

В соединениях согласно настоящему изобретению предусмотрено, что любой атом, не обозначенный специально как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп указанного атома. Если не указано иное, когда положение специально обозначено как "H" или "водород", следует понимать, что положение содержит водород в своей природной распространенности изотопного состава. Также если не установлено иное, когда положение обозначено специально как "D" или "дейтерий", следует понимать, что положение содержит дейтерий в распространенности, которая по меньшей мере в 3000 раз больше, чем распространенность дейтерия в природе, которая составляет 0,015% (т.е. по меньшей мере 45% включения дейтерия).

Используемый в настоящем документе термин "фактор изотопного обогащения" означает отношение изотопной распространенности к природной распространенности заданного изотопа.

Согласно другим вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению характеризуется фактором изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия на каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

Термин "изотополог" относится к молекуле, в которой химическая структура отличается от конкретного соединения согласно настоящему изобретению только по своему изотопному составу.

Относящийся к соединению согласно настоящему изобретению термин "соединение" относится к совокупности молекул с идентичной химической структурой, за исключением того, что может присутствовать изотопное отклонение среди составляющих атомов молекул. Таким образом, специалистам в настоящей области техники понятно, что соединение, представленное конкретной химической структурой, содержащей указанные атомы дейтерия, также будет содержать меньшие количества изотопологов, содержащих атомы водорода в одном или нескольких из обозначенных положений дейтерия в этой структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении согласно настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, включая в себя изотопную чистоту дейтерированных реагентов, используемых для получения соединения, и эффективность включения дейтерия в различные стадии синтеза, используемые для получения соединения. Тем не менее, как представлено выше, относительное количество таких изотопологов *in toto* будет составлять меньше чем 49,9% соединения. Согласно другим вариантам осуществления относительное количество таких изотопологов *in toto* будет составлять меньше чем 47,5%, меньше чем 40%, меньше чем 32,5%, меньше чем 25%, меньше чем 17,5%, меньше чем 10%, меньше чем 5%, меньше чем 3%, меньше чем 1%, или меньше чем 0,5% соединения.

Согласно настоящему изобретению также предусмотрены соли соединений согласно изобретению.

Соль соединения согласно настоящему изобретению образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как amino-функциональная группа, или основанием и кислотной группой соединения, такой как карбоксильная функциональная группа. Согласно другому варианту осуществления соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к компоненту, который по результатам тщательной медицинской клинической оценки является подходящим для применения в контакте с тканями человека и других млекопитающих, не вызывая чрезмерную токсичность, раздражение, аллергический ответ и подобное, и находится в соответствии с целесообразным отношением риск/польза. "Фармацевтически приемлемая соль" означает любую нетоксическую соль, которая при введении реципиенту способна обеспечить, либо напрямую, либо опосредованно, соединение согласно настоящему изобретению. "Фармацевтически приемлемый противоион" представляет собой ионную часть соли, которая является нетоксической при высвобождении из соли при введении реципиенту.

Кислоты, широко используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают в себя такие неорганические кислоты, как дигидросульфид, соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и ортофосфорная кислота, а также органические кислоты, как пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, виннокислая кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, безиловая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают в себя сульфат, пиросульфат, бисульфат, суль-

фит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалаат, малонат, сукцинат, суберат, себаат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксиленсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibuтират, гликолат, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. Согласно одному варианту осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают в себя соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота и бромистоводородная кислота, и особенно соли, образованные такими органическими кислотами, как малеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемая соль также может представлять собой соль соединения согласно настоящему изобретению, содержащую кислотную функциональную группу, такую как функциональная группа карбоновой кислоты, и основание. Иллюстративные основания включают в себя без ограничения гидроксиды щелочных металлов, включая в себя натрий, калий и литий; гидроксиды щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний; гидроксиды других металлов, таких как алюминий и цинк; аммиак, органические амины, такие как незамещенные или гидроксил-замещенные моно-, ди- или триалкиламины, дициклогексиламин; трибутиламин; пиридин; N-метил, N-этиламин; диэтиламин; триэтиламин; моно-, бис- или трис-(2-OH-(C₁-C₆)-алкиламин), такие как N,N-диметил-N-(2-гидроксиэтил)амин или три-(2-гидроксиэтил)амин; N-метил-D-глюкамин; морфолин; тиоморфолин; пиперидин; пирролидин; и аминокислоты, такие как аргинин, лизин и подобное.

Соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы I), могут содержать асимметричный атом углерода, например, в результате замещения дейтерием или иным образом. В связи с этим, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде отдельных энантиомеров или смесей двух энантиомеров. Соответственно, соединение согласно настоящему изобретению может существовать или в виде рацемической смеси или скалемической смеси, или в виде отдельных соответственных стереоизомеров, которые по существу не содержат другой возможный стереоизомер. Используемый в настоящем документе термин "по существу не содержат другие стереоизомеры" означает, что присутствуют меньше чем 25% других стереоизомеров, предпочтительно меньше чем 10% других стереоизомеров, более предпочтительно меньше чем 5% других стереоизомеров и наиболее предпочтительно меньше чем 2% других стереоизомеров. Способы получения или синтеза отдельного энантиомера для данного соединения известны в настоящей области техники и могут использоваться как применимые к конечным соединениям или к исходному материалу или промежуточным соединениям.

Если не указано иное, когда раскрытое соединение называется или изображается с помощью структуры без указания стереохимии и содержит один или несколько хиральных центров, следует понимать, что представлены все возможные стереоизомеры соединения.

Используемый в настоящем документе термин "млекопитающее" включает в себя человека или не являющееся человеком животное, такое как мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью, мартишку, шимпанзе, бабуина или макака-резуса. Согласно одному варианту осуществления млекопитающее представляет собой не являющегося человека млекопитающего животного. Согласно другому варианту осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Используемый в настоящем документе термин "стабильные соединения" относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для обеспечения их производства, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы быть применимыми для целей, подробно описанных в настоящем документе (например, введение в состав терапевтических продуктов, промежуточные соединения для применения в получении терапевтических соединений, подлежащие выделению или хранению промежуточные соединения, лечение заболевания или состояния, чувствительного к терапевтическим средствам).

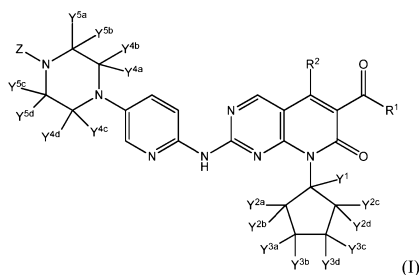
Как "D", так и "d" означают дейтерий. "Стереоизомер" относится как к энантиомерам, так и диастереомерам. Как "трет", так и "t-" относятся к третичному. "США" относится к Соединенным Штатам Америки.

"Замещенный дейтерием" относится к замещению одного или нескольких атомов водорода соответствующим количеством атомов дейтерия.

В пределах настоящего описания изобретения, переменная может обозначаться в общем (например, "каждый R") или может обозначаться конкретно (например, R¹, R², R³ и т.д.). Если не указано иное, когда переменная обозначена в общем, это означает, что она включает в себя все конкретные варианты осуществления этой конкретной переменной.

Терапевтические соединения

Согласно настоящему изобретению предусмотрено соединение формулы I



и его фармацевтически приемлемые соли, где каждый из Y^1 , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} , Y^{2d} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} , Y^{3d} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} , Y^{4d} , Y^{5a} , Y^{5b} , Y^{5c} и Y^{5d} представляет собой независимо водород или дейтерий;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из CH_3 , CH_2D , CHD_2 и CD_3 ;

Z выбран из водорода, $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$ и $-C(O)OCH_2OC(O)CH(R^3)NH_2$;

R^3 выбран из водорода, $-C_1-C_7$ алкила и $-(C_6-C_5 \text{ алкилен})-C_6-C_{10}$ арила, где любая алкильная, алкиленовая или арильная часть R^3 необязательно замещена $-OH$; и

если каждый из Y^1 , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} , Y^{2d} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} , Y^{3d} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} , Y^{4d} , Y^{5a} , Y^{5b} , Y^{5c} и Y^{5d} представляет собой водород и R^2 представляет собой CH_3 , R^1 выбран из CH_2D , CHD_2 и CD_3 .

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы I каждый из Y^{2a} и Y^{2b} является одинаковым; каждый из Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a} и Y^{3b} является одинаковым; каждый из Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; каждый из Y^{4a} и Y^{4b} является одинаковым; каждый из Y^{4c} и Y^{4d} является одинаковым; каждый из Y^{5a} и Y^{5b} является одинаковым; и каждый из Y^{5c} и Y^{5d} является одинаковым. Согласно одному аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} и Y^{4d} является одинаковым; и каждый из Y^{5a} , Y^{5b} , Y^{5c} и Y^{5d} является одинаковым. Согласно одному аспекту указанных вариантов осуществления Y^1 представляет собой водород. Согласно другому аспекту указанных вариантов осуществления Y^1 представляет собой дейтерий. Согласно еще одному аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} и Y^{2d} представляет собой дейтерий. Согласно альтернативному аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} и Y^{2d} представляет собой водород. Согласно еще одному аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} и Y^{3d} представляет собой дейтерий. Согласно альтернативному аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} и Y^{3d} представляет собой водород. Согласно другому аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} и Y^{4d} представляет собой дейтерий. Согласно другому альтернативному аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} и Y^{4d} представляет собой водород. Согласно еще одному аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{5a} , Y^{5b} , Y^{5c} и Y^{5d} представляет собой дейтерий. Согласно другому альтернативному аспекту указанных вариантов осуществления каждый из Y^{5a} , Y^{5b} , Y^{5c} и Y^{5d} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы I Y^1 представляет собой водород. Согласно альтернативным вариантам осуществления формулы I Y^1 представляет собой дейтерий.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы I каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из CH_3 и CD_3 . Согласно одному аспекту указанных вариантов осуществления R^2 представляет собой CD_3 . Согласно альтернативному аспекту указанных вариантов осуществления R^2 представляет собой CH_3 . Согласно одному аспекту указанных вариантов осуществления R^1 представляет собой CD_3 . Согласно альтернативному аспекту указанных вариантов осуществления R^1 представляет собой CH_3 .

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы I Z представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы I Z представляет собой водород, каждый из Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} и Y^{4d} является одинаковым; каждый из Y^{5a} , Y^{5b} , Y^{5c} и Y^{5d} является одинаковым, R^1 представляет собой $-CH_3$, и соединение выбрано из любого из соединений, представленных в табл. 1a (ниже):

Таблица 1а. Иллюстративные варианты осуществления формулы I

№ соединения	Y ¹	Y ^{2a-d}	Y ^{3a-d}	Y ^{4a-d}	Y ^{5a-d}	R ²
101	D	H	H	H	H	CH ₃
102	H	D	H	H	H	CH ₃
103	H	H	D	H	H	CH ₃
104	H	H	H	D	H	CH ₃
105	H	H	H	H	D	CH ₃
106	H	H	H	H	H	CD ₃
107	D	D	H	H	H	CH ₃
108	H	D	D	H	H	CH ₃
109	D	D	D	H	H	CH ₃
110	H	D	H	D	H	CH ₃
111	H	H	D	D	H	CH ₃
112	H	D	D	D	H	CH ₃
113	D	D	D	D	H	CH ₃
114	D	D	H	D	H	CH ₃
115	H	H	H	D	D	CH ₃
116	H	D	H	H	D	CH ₃
117	H	H	D	H	D	CH ₃
118	D	D	H	H	D	CH ₃
119	H	D	D	H	D	CH ₃
120	D	D	D	H	D	CH ₃
121	H	D	H	D	D	CH ₃
122	H	H	D	D	D	CH ₃
123	D	D	H	D	D	CH ₃
124	H	D	D	D	D	CH ₃
125	D	D	D	D	D	CH ₃
126	D	H	H	H	H	CD ₃
127	H	D	H	H	H	CD ₃
128	H	H	D	H	H	CD ₃
129	H	H	H	D	H	CD ₃
130	H	H	H	H	D	CD ₃
131	D	D	H	H	H	CD ₃
132	H	D	D	H	H	CD ₃
133	D	D	D	H	H	CD ₃
134	H	D	H	D	H	CD ₃
135	H	H	D	D	H	CD ₃
136	H	D	D	D	H	CD ₃
137	D	D	D	D	H	CD ₃
138	D	D	H	D	H	CD ₃
139	H	H	H	D	D	CD ₃
140	H	D	H	H	D	CD ₃
141	H	H	D	H	D	CD ₃
142	D	D	H	H	D	CD ₃
143	H	D	D	H	D	CD ₃
144	D	D	D	H	D	CD ₃
145	H	D	H	D	D	CD ₃
146	H	H	D	D	D	CD ₃
147	D	D	H	D	D	CD ₃
148	H	D	D	D	D	CD ₃
149	D	D	D	D	D	CD ₃

или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления Z представляет собой водород, каждый из Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; каждый из Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} и Y^{4d} является одинаковым; каждый из Y^{5a}, Y^{5b}, Y^{5c} и Y^{5d} является одинаковым, R¹ представляет собой -CD₃, и соединение выбрано из любого из соединений, представленных в табл. 1b (ниже):

Таблица 1b. Иллюстративные варианты осуществления формулы I

№ соединения	Y ¹	Y ^{2a-d}	Y ^{3a-d}	Y ^{4a-d}	Y ^{5a-d}	R ²
150	H	H	H	H	H	CH ₃
151	D	H	H	H	H	CH ₃
152	H	D	H	H	H	CH ₃
153	H	H	D	H	H	CH ₃
154	H	H	H	D	H	CH ₃
155	H	H	H	H	D	CH ₃
156	H	H	H	H	H	CD ₃
157	D	D	H	H	H	CH ₃
158	H	D	D	H	H	CH ₃
159	D	D	D	H	H	CH ₃
160	H	D	H	D	H	CH ₃
161	H	H	D	D	H	CH ₃
162	H	D	D	D	H	CH ₃
163	D	D	D	D	H	CH ₃
164	D	D	H	D	H	CH ₃
165	H	H	H	D	D	CH ₃
166	H	D	H	H	D	CH ₃
167	H	H	D	H	D	CH ₃
168	D	D	H	H	D	CH ₃
169	H	D	D	H	D	CH ₃
170	D	D	D	H	D	CH ₃
171	H	D	H	D	D	CH ₃
172	H	H	D	D	D	CH ₃
173	D	D	H	D	D	CH ₃
174	H	D	D	D	D	CH ₃
175	D	D	D	D	D	CH ₃
176	D	H	H	H	H	CD ₃
177	H	D	H	H	H	CD ₃
178	H	H	D	H	H	CD ₃
179	H	H	H	D	H	CD ₃
180	H	H	H	H	D	CD ₃
181	D	D	H	H	H	CD ₃
182	H	D	D	H	H	CD ₃
183	D	D	D	H	H	CD ₃
184	H	D	H	D	H	CD ₃
185	H	H	D	D	H	CD ₃
186	H	D	D	D	H	CD ₃
187	D	D	D	D	H	CD ₃
188	D	D	H	D	H	CD ₃
189	H	H	H	D	D	CD ₃
190	H	D	H	H	D	CD ₃
191	H	H	D	H	D	CD ₃
192	D	D	H	H	D	CD ₃
193	H	D	D	H	D	CD ₃
194	D	D	D	H	D	CD ₃
195	H	D	H	D	D	CD ₃
196	H	H	D	D	D	CD ₃
197	D	D	H	D	D	CD ₃
198	H	D	D	D	D	CD ₃
199	D	D	D	D	D	CD ₃

или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления Z представляет собой -C(O)OCH₂OP(O)(OH)₂, каждый из Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; каждый из Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} и Y^{4d} является одинаковым; каждый из Y^{5a}, Y^{5b}, Y^{5c} и Y^{5d} является одинаковым, R¹ представляет собой -CH₃, и соединение выбрано из любого из соединений, представленных в табл. 2a (ниже):

Таблица 2а. Иллюстративные варианты осуществления формулы I

№ соединения	Y ¹	Y ^{2a-d}	Y ^{3a-d}	Y ^{4a-d}	Y ^{5a-d}	R ²
201	D	H	H	H	H	CH ₃
202	H	D	H	H	H	CH ₃
213	H	H	D	H	H	CH ₃
204	H	H	H	D	H	CH ₃
205	H	H	H	H	D	CH ₃
206	H	H	H	H	H	CD ₃
207	D	D	H	H	H	CH ₃
208	H	D	D	H	H	CH ₃
209	D	D	D	H	H	CH ₃
210	H	D	H	D	H	CH ₃
211	H	H	D	D	H	CH ₃
212	H	D	D	D	H	CH ₃
213	D	D	D	D	H	CH ₃
214	D	D	H	D	H	CH ₃
215	H	H	H	D	D	CH ₃
216	H	D	H	H	D	CH ₃
217	H	H	D	H	D	CH ₃
218	D	D	H	H	D	CH ₃
219	H	D	D	H	D	CH ₃
220	D	D	D	H	D	CH ₃
221	H	D	H	D	D	CH ₃
222	H	H	D	D	D	CH ₃
223	D	D	H	D	D	CH ₃
224	H	D	D	D	D	CH ₃
225	D	D	D	D	D	CH ₃
226	D	H	H	H	H	CD ₃
227	H	D	H	H	H	CD ₃
228	H	H	D	H	H	CD ₃
229	H	H	H	D	H	CD ₃
230	H	H	H	H	D	CD ₃
231	D	D	H	H	H	CD ₃
232	H	D	D	H	H	CD ₃
233	D	D	D	H	H	CD ₃
234	H	D	H	D	H	CD ₃
235	H	H	D	D	H	CD ₃
236	H	D	D	D	H	CD ₃
237	D	D	D	D	H	CD ₃
238	D	D	H	D	H	CD ₃
239	H	H	H	D	D	CD ₃
240	H	D	H	H	D	CD ₃
241	H	H	D	H	D	CD ₃
242	D	D	H	H	D	CD ₃
243	H	D	D	H	D	CD ₃
244	D	D	D	H	D	CD ₃
245	H	D	H	D	D	CD ₃
246	H	H	D	D	D	CD ₃
247	D	D	H	D	D	CD ₃
248	H	D	D	D	D	CD ₃
249	D	D	D	D	D	CD ₃

или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления Z представляет собой -C(O)OCH₂OP(O)(OH)₂, каждый из Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; каждый из Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} и Y^{4d} является одинаковым; каждый из Y^{5a}, Y^{5b}, Y^{5c} и Y^{5d} является одинаковым, R¹ представляет собой -CD₃, и соединение выбрано из любого из соединений, представленных в табл. 2b (ниже):

Таблица 2b. Иллюстративные варианты осуществления формулы I

№ соединения	Y ¹	Y ^{2a-d}	Y ^{3a-d}	Y ^{4a-d}	Y ^{5a-d}	R ²
250	H	H	H	H	H	CH ₃
251	D	H	H	H	H	CH ₃
252	H	D	H	H	H	CH ₃
253	H	H	D	H	H	CH ₃
254	H	H	H	D	H	CH ₃
255	H	H	H	H	D	CH ₃
256	H	H	H	H	H	CD ₃
257	D	D	H	H	H	CH ₃
258	H	D	D	H	H	CH ₃
259	D	D	D	H	H	CH ₃
260	H	D	H	D	H	CH ₃
261	H	H	D	D	H	CH ₃
262	H	D	D	D	H	CH ₃
263	D	D	D	D	H	CH ₃
264	D	D	H	D	H	CH ₃
265	H	H	H	D	D	CH ₃
266	H	D	H	H	D	CH ₃
267	H	H	D	H	D	CH ₃
268	D	D	H	H	D	CH ₃
269	H	D	D	H	D	CH ₃
270	D	D	D	H	D	CH ₃
271	H	D	H	D	D	CH ₃
272	H	H	D	D	D	CH ₃
273	D	D	H	D	D	CH ₃
274	H	D	D	D	D	CH ₃
275	D	D	D	D	D	CH ₃
276	D	H	H	H	H	CD ₃
277	H	D	H	H	H	CD ₃
278	H	H	D	H	H	CD ₃
279	H	H	H	D	H	CD ₃
280	H	H	H	H	D	CD ₃
281	D	D	H	H	H	CD ₃
282	H	D	D	H	H	CD ₃
283	D	D	D	H	H	CD ₃
284	H	D	H	D	H	CD ₃
285	H	H	D	D	H	CD ₃
286	H	D	D	D	H	CD ₃
287	D	D	D	D	H	CD ₃
288	D	D	H	D	H	CD ₃
289	H	H	H	D	D	CD ₃
290	H	D	H	H	D	CD ₃
291	H	H	D	H	D	CD ₃
292	D	D	H	H	D	CD ₃
293	H	D	D	H	D	CD ₃
294	D	D	D	H	D	CD ₃
295	H	D	H	D	D	CD ₃
296	H	H	D	D	D	CD ₃
297	D	D	H	D	D	CD ₃
298	H	D	D	D	D	CD ₃
299	D	D	D	D	D	CD ₃

или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления Z представляет собой -C(O)OCH₂OC(O)CH₂NH₂, каждый из Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; каждый из Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} и Y^{4d} является одинаковым; каждый из Y^{5a}, Y^{5b}, Y^{5c} и Y^{5d} является одинаковым, R¹ представляет собой -CH₃, и соединение выбрано из любого из соединений, представленных в табл. 3a (ниже):

Таблица 3а. Иллюстративные варианты осуществления формулы I

№ соединения	Y ¹	Y ^{2a-d}	Y ^{3a-d}	Y ^{4a-d}	Y ^{5a-d}	R ²
301	D	H	H	H	H	CH ₃
302	H	D	H	H	H	CH ₃
313	H	H	D	H	H	CH ₃
304	H	H	H	D	H	CH ₃
305	H	H	H	H	D	CH ₃
306	H	H	H	H	H	CD ₃
307	D	D	H	H	H	CH ₃
308	H	D	D	H	H	CH ₃
309	D	D	D	H	H	CH ₃
310	H	D	H	D	H	CH ₃
311	H	H	D	D	H	CH ₃
312	H	D	D	D	H	CH ₃
313	D	D	D	D	H	CH ₃
314	D	D	H	D	H	CH ₃
315	H	H	H	D	D	CH ₃
316	H	D	H	H	D	CH ₃
317	H	H	D	H	D	CH ₃
318	D	D	H	H	D	CH ₃
319	H	D	D	H	D	CH ₃
320	D	D	D	H	D	CH ₃
321	H	D	H	D	D	CH ₃
322	H	H	D	D	D	CH ₃
323	D	D	H	D	D	CH ₃
324	H	D	D	D	D	CH ₃
325	D	D	D	D	D	CH ₃
326	D	H	H	H	H	CD ₃
327	H	D	H	H	H	CD ₃
328	H	H	D	H	H	CD ₃
329	H	H	H	D	H	CD ₃
330	H	H	H	H	D	CD ₃
331	D	D	H	H	H	CD ₃
332	H	D	D	H	H	CD ₃
333	D	D	D	H	H	CD ₃
334	H	D	H	D	H	CD ₃
335	H	H	D	D	H	CD ₃
336	H	D	D	D	H	CD ₃
337	D	D	D	D	H	CD ₃
338	D	D	H	D	H	CD ₃
339	H	H	H	D	D	CD ₃
340	H	D	H	H	D	CD ₃
341	H	H	D	H	D	CD ₃
342	D	D	H	H	D	CD ₃
343	H	D	D	H	D	CD ₃
344	D	D	D	H	D	CD ₃
345	H	D	H	D	D	CD ₃
346	H	H	D	D	D	CD ₃
347	D	D	H	D	D	CD ₃
348	H	D	D	D	D	CD ₃
349	D	D	D	D	D	CD ₃

или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления Z представляет собой -C(O)OCH₂OC(O)CH₂NH₂, каждый из Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым; каждый из Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} и Y^{4d} является одинаковым; каждый из Y^{5a}, Y^{5b}, Y^{5c} и Y^{5d} является одинаковым, R¹ представляет собой -CD₃, и соединение выбрано из любого из соединений, представленных в табл. 3b (ниже):

Таблица 3b. Иллюстративные Варианты осуществления формулы I

№ соединения	Y ¹	Y ^{2a-d}	Y ^{3a-d}	Y ^{4a-d}	Y ^{5a-d}	R ²
350	H	H	H	H	H	CH ₃
351	D	H	H	H	H	CH ₃
352	H	D	H	H	H	CH ₃
353	H	H	D	H	H	CH ₃
354	H	H	H	D	H	CH ₃
355	H	H	H	H	D	CH ₃
356	H	H	H	H	H	CD ₃
357	D	D	H	H	H	CH ₃
358	H	D	D	H	H	CH ₃
359	D	D	D	H	H	CH ₃
360	H	D	H	D	H	CH ₃
361	H	H	D	D	H	CH ₃
362	H	D	D	D	H	CH ₃
363	D	D	D	D	H	CH ₃
364	D	D	H	D	H	CH ₃
365	H	H	H	D	D	CH ₃
366	H	D	H	H	D	CH ₃
367	H	H	D	H	D	CH ₃
368	D	D	H	H	D	CH ₃
369	H	D	D	H	D	CH ₃
370	D	D	D	H	D	CH ₃
371	H	D	H	D	D	CH ₃
372	H	H	D	D	D	CH ₃
373	D	D	H	D	D	CH ₃
374	H	D	D	D	D	CH ₃
375	D	D	D	D	D	CH ₃
376	D	H	H	H	H	CD ₃
377	H	D	H	H	H	CD ₃
378	H	H	D	H	H	CD ₃
379	H	H	H	D	H	CD ₃
380	H	H	H	H	D	CD ₃
381	D	D	H	H	H	CD ₃
382	H	D	D	H	H	CD ₃
383	D	D	D	H	H	CD ₃
384	H	D	H	D	H	CD ₃
385	H	H	D	D	H	CD ₃
386	H	D	D	D	H	CD ₃
387	D	D	D	D	H	CD ₃
388	D	D	H	D	H	CD ₃
389	H	H	H	D	D	CD ₃
390	H	D	H	H	D	CD ₃
391	H	H	D	H	D	CD ₃
392	D	D	H	H	D	CD ₃
393	H	D	D	H	D	CD ₃
394	D	D	D	H	D	CD ₃
395	H	D	H	D	D	CD ₃
396	H	H	D	D	D	CD ₃
397	D	D	H	D	D	CD ₃
398	H	D	D	D	D	CD ₃
399	D	D	D	D	D	CD ₃

или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому набору вариантов осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий в любом из вариантов осуществления, представленных выше, находится в своей природной изотопной распространенности.

Синтез соединений формулы I может быть без труда осуществлен химиками - специалистами в области химического синтеза, обращаясь к разделам иллюстративного синтеза и примерам, раскрытым в

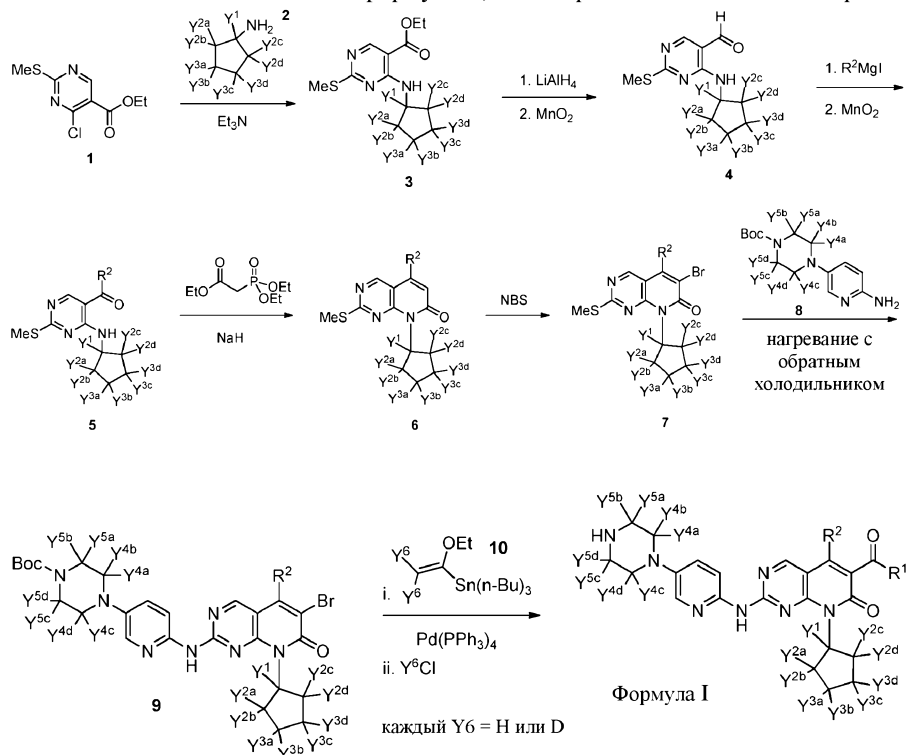
настоящем документе. Подходящие процедуры, аналогичные процедурам, находящим применение для получения соединений формулы I и их промежуточных соединений, раскрыты, например, в публикации согласно РСТ № WO 2010/039997.

Такие способы могут быть проведены с использованием соответствующих дейтерированных и необязательно других содержащих изотопы реагентов и/или промежуточных соединений для синтеза соединений, представленных в настоящем документе, или с привлечением стандартных протоколов синтеза, известных в настоящей области техники для введения изотопных атомов в химическую структуру.

Иллюстративный синтез

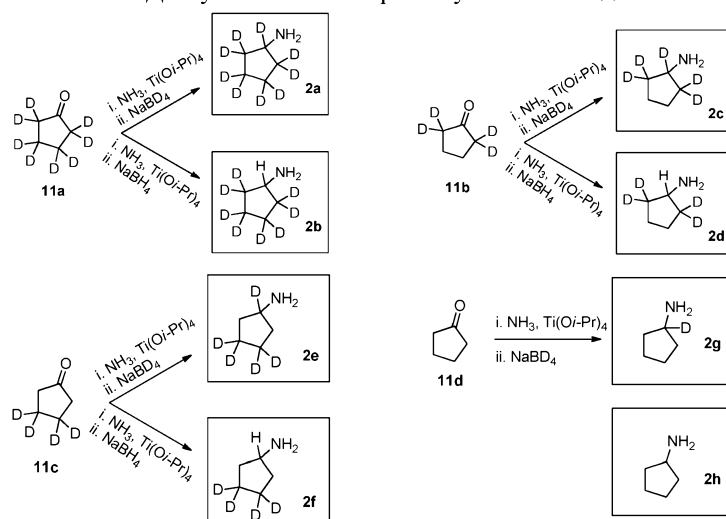
Общепринятый способ синтеза соединений формулы I изображен на следующих схемах.

Схема I. Синтез соединений формулы I, где Z представляет собой водород



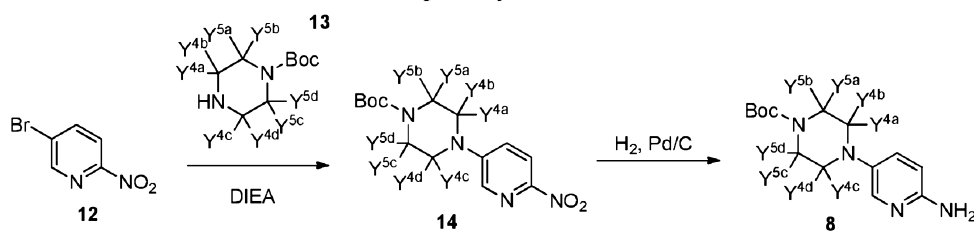
Синтез соединений формулы I показан на схеме 1 выше, он соответствует пути синтеза, описанному в международной патентной заявке WO2010/039997 A2. Реакция хлорпиримидина 1 с аминциклопентаном 2 дает в результате пиримидин 3. Восстановление сложного эфира на пиримидине 4 и последующее окисление дает в результате альдегид 4, который в свою очередь превращается в кетон 5 в две стадии. Олефинирование Хорнера-Вадсворта-Эммонса и последующая циклизация дает в результате 6, который затем реагирует с N-бромсукцинимидом с получением винилбромида 7. Промежуточное соединение 8 затем соединяют с соединением 7 при условиях нагревания с обратным холодильником, получая в результате защищенный Вос пиперазин 9. Сочетание Стилле соединения 9 с винилстанным 10 и последующая обработка либо HCl, либо DCl в итоге приводит к получению соединений формулы I.

Схема 2. Доступ к аналогам промежуточного соединения 2



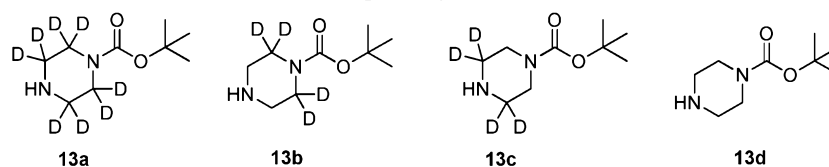
Различные аналоги промежуточного соединения 2 можно получить, как представлено на схеме 2 выше. Аналоги 2a-2g получают посредством восстановительного аминирования кетонов 11a-11d (11a-11c коммерчески доступны от CDN Isotopes; 11d коммерчески доступен от Sigma-Aldrich) согласно процедуре, описанной в Miriyala, B. et al., Tetrahedron 2004, 60, 1463-1471. Аналог 2h коммерчески доступен от Sigma-Aldrich.

Схема 3. Синтез промежуточного соединения 8



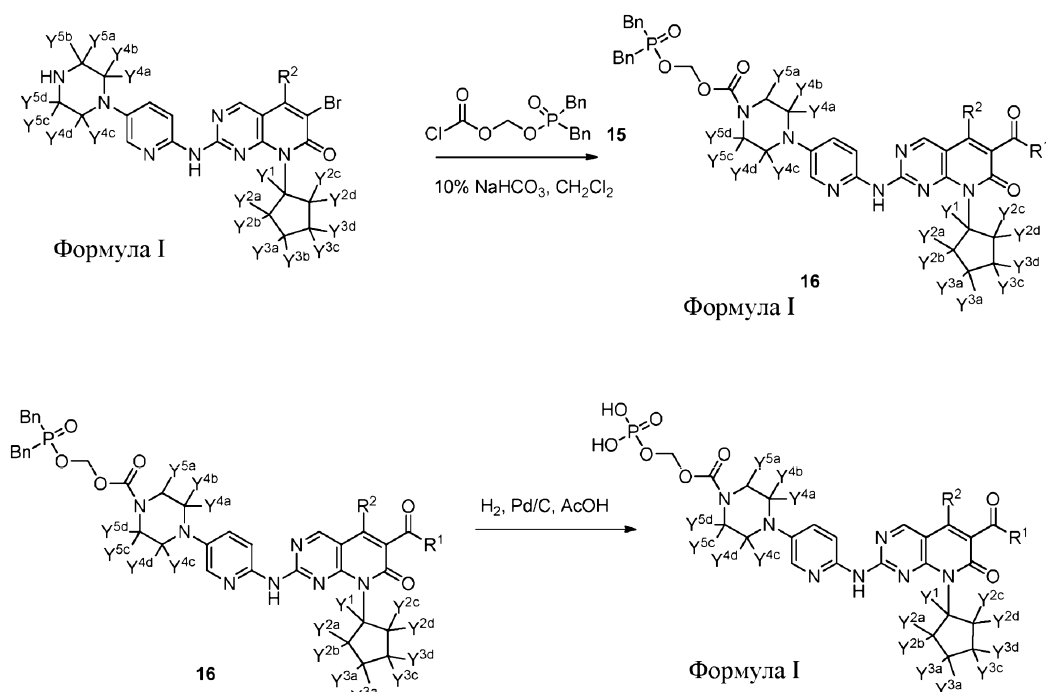
Аналоги промежуточного соединения 8 можно получить, как представлено на схеме 3, показанной выше, придерживаясь пути синтеза, описанного в международной патентной заявке WO 2010039997 A2. Реакция бромпиридина 12 с Вос-пиперазином 13 дает в результате нитропиридин 14. Катализируемая палладием гидрогенизация соединения 14 в итоге приводит к получению Вос-пиперазина 8. Различные аналоги промежуточного соединения Вос-пиперазина 13 представлены на схеме 4 ниже.

Схема 4. Аналоги промежуточного соединения 13



Аналоги промежуточного соединения 13, применимые в синтезе промежуточного соединения 8 (схема 3 выше), можно легко получить. Вос-пиперазины 13a и 13c являются коммерчески доступными от CDN Isotopes. Синтез 13b был ранее описан (Dischino, D. D. et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 1988, 25, 359-367). Вос-пиперазин 13d является коммерчески доступным от Sigma-Aldrich.

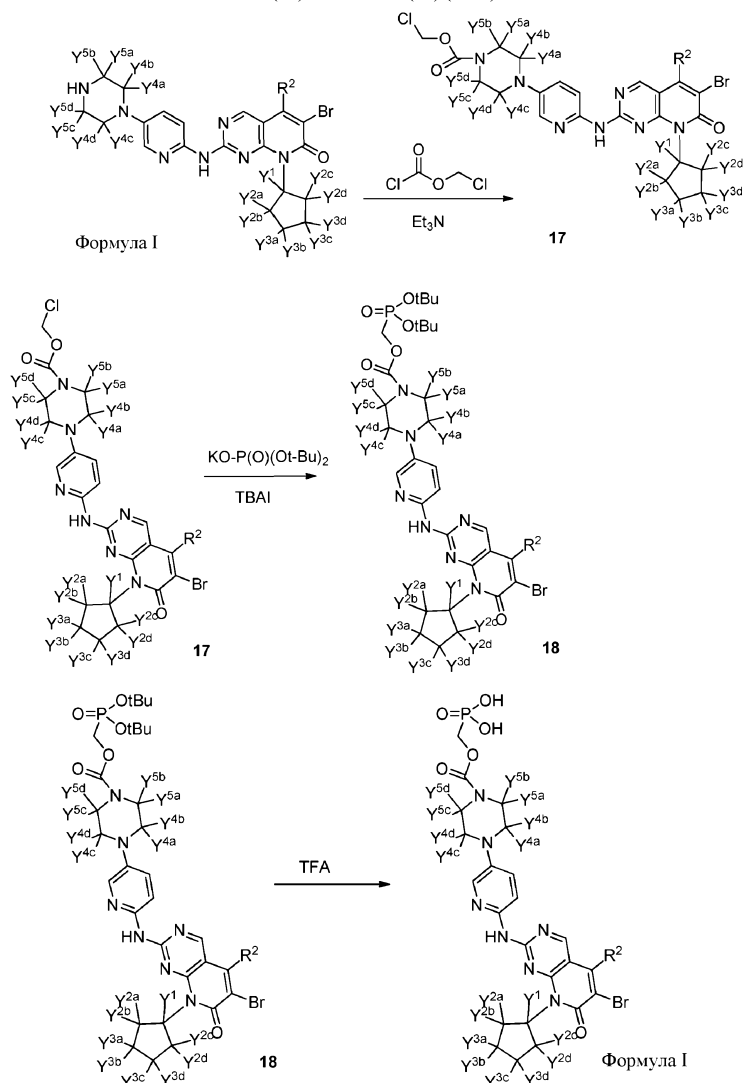
Схема 5a. Синтез соединений формулы I, где Z представляет собой $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$



Как показано на схеме 5a, соединения формулы I, где Z представляет собой H, полученное, например, как раскрыто на схеме 1, обрабатывают с помощью соединения 15 необязательно в присутствии такого основания, как диизопропилэтиламин с получением соединения 16, которое после восстановительного дебензилирования дает в результате соединения формулы I, где Z представляет собой $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$. Промежуточное соединение 15, (бис(бензилокси)фосфорилокси)метилкарбонохлоридат, известно из публикации согласно РСТ № WO2007050732A1 и публикации европейского патента EP747385. Формы динамической или кальциевой соли соединения формулы I, полученного та-

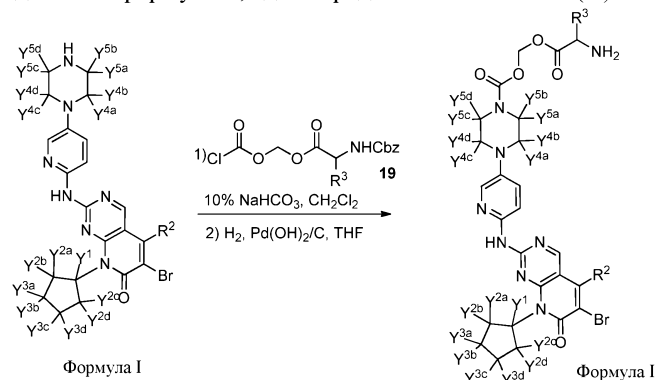
ким образом, могут быть обеспечены путем обработки гидроксидом натрия или гидроксидом кальция, или ацетатом кальция, или хлоридом кальция.

Схема 5b. Альтернативный синтез соединений формулы I, где Z представляет собой $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$



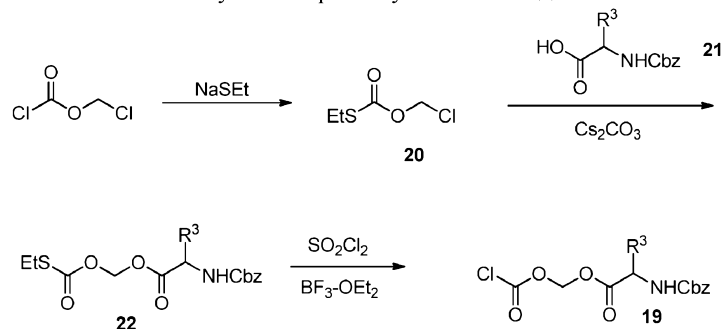
На схеме 5b изображен альтернативный способ получения соединений формулы I, где Z представляет собой $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$. Соединение формулы I, где Z представляет собой водород, обрабатывают хлорметилхлорформатом с получением соединения 17. Обработка калиевой солью ди-трет-бутилфосфата и тетрабутиламмониййодидом (TBAI) дает в результате соединение 18. Удаление трет-бутильных групп путем обработки трифторуксусной кислотой приводит к получению соединений формулы I, где Z представляет собой $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$. Формы динатриевой или кальциевой соли соединения формулы I, полученного таким образом, могут быть обеспечены путем обработки гидроксидом натрия или гидроксидом кальция, или ацетатом кальция, или хлоридом кальция.

Схема 6. Синтез соединений формулы I, где Z представляет собой $-C(O)OCH_2OC(O)CH(R^3)NH_2$

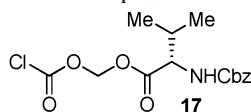


Как показано на схеме 6, соединение формулы I, где Z представляет собой H, полученное, например, как раскрыто на схеме 1, обрабатывают с помощью соединения 19, которое можно получить, как раскрыто на схеме 7 ниже, с получением, после удаления Cbz-защитной группы путем обработки водородом и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, соединения формулы I, где Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^3)\text{NH}_2$.

Схема 7. Получение промежуточного соединения 19



Как показано на схеме 7, соединение 19 можно получить путем обработки хлорметилхлорформата с помощью NaSEt с получением соединения 20; обработки соединения 20 аминокислотой с защитными группами 21 с получением соединения 22; и реакции соединения 22 с сульфурилхлоридом с получением соединения 19. Разнообразные встречающиеся в природе аминокислоты могут представлять собой предусмотренную защищенную аминокислоту 21, такие как валин, причем в этом случае соответствующая структура соединения 19, полученного из схемы 7 представляет собой



Не предусмотрено, что показанные выше конкретные подходы и соединения являются ограничивающими. В химических структурах на схемах в настоящем документе изображены переменные, которые тем самым определены в соответствии с определениями химических групп (фрагментов, атомов и т.д.) соответствующего положения в формулах соединений в настоящем документе, независимо от того, идентифицированы ли они с помощью одинакового названия переменной (т.е. R^1 , R^2 , R^3 и т.д.) или нет. Уместность химической группы в структуре соединения для применения в синтезе другого соединения находится в пределах знаний специалиста в настоящей области техники.

Дополнительные способы синтеза соединений формулы I и их синтетических предшественников, включая в себя соединения в пределах путей, не показанных конкретно на схемах в настоящем документе, находятся в пределах знаний химиков-специалистов в настоящей области техники. Трансформации синтетической химии и методики с использованием защитных групп (прикрепление и снятие защитных групп), применимые в синтезе применимых соединений, известны в настоящей области техники и включают в себя, например, методики, описанные в Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); и Paquette, L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) и их последующих изданиях.

Настоящим изобретением предусмотрены только такие комбинации заместителей и переменных, которые приводят к образованию стабильных соединений.

Композиции

Согласно настоящему изобретению также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения формулы I (например, включая в себя любую из формул в настоящем документе) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Носитель(и) являются "приемлемыми" в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами состава и в случае фармацевтически приемлемого носителя не являются вредными для его реципиента в количестве, используемом в лекарственном средстве. Такие фармацевтические композиции, как правило, не содержат пирогены.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и инертные носители, которые можно использовать в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя без ограничения ионообменники, глинозем, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как альбумин сыворотки человека, такие буферные вещества, как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполного глицерида и насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или такие электролиты, как протаминсульфат, двузамещенный фосфат натрия, двузамещенный фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидная двуокись кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блокполимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

При необходимости растворимость и биодоступность соединений согласно настоящему изобретению в фармацевтических композициях можно усилить с помощью способов, хорошо известных в настоящей области техники. Один способ включает применение липидных вспомогательных веществ в составе. Смотрите "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; and "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Другой известный способ усиления биодоступности представляет собой применение аморфной формы соединения согласно настоящему изобретению, необязательно введенной в состав с таким полочкамером, как LUTROL™ и PLURONIC™ (BASF Corporation), или блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида. Смотрите патенты США № 7014866 и патентные публикации США №№ 20060094744 и 20060079502.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают в себя фармацевтические композиции, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая в себя буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая в себя подкожное, внутримышечное, внутривенное и интродермальное) введения. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формул в настоящем документе вводят трансдермально (например, с применением трансдермального пластыря или ионофоретических техник). Другие составы могут быть в целях удобства представлены в стандартных лекарственных формах, например, таблетках, капсулах замедленного высвобождения, и в липосомах, и могут быть получены с помощью любых способов, хорошо известных в настоящей области фармацевтики. Смотрите, например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000).

Такие препаративные способы включают в себя стадию создания ассоциации подлежащей введению молекулы с ингредиентами, такими как носитель, которые представляют собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. Как правило, композиции получают с помощью создания однородной и тесной ассоциации активных ингредиентов с жидкими носителями, липосомами или тонкодисперсными твердыми носителями или и теми и другими, и затем при необходимости придания формы продукту.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения вводят перорально. Композиции согласно настоящему изобретению подходящие для перорального введения могут быть представлены в виде таких отдельных единиц, как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; порошок или гранулы; раствор или суспензия в водной жидкости или неводной жидкости; жидкая эмульсия масло-в-воде; жидкая эмульсия вода-в-масле; могут быть упакованы в липосомы; или могут быть представлены в виде болуса и т.д. Мягкие желатиновые капсулы могут быть применимы для того, чтобы содержать такие суспензии, которые могут благоприятно увеличивать скорость абсорбции соединения.

В случае таблеток для перорального применения широко используемые носители включают в себя лактозу и кукурузный крахмал. Как правило, также добавляют такие способствующие скольжению средства, как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы применимые разбавители включают в себя лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если водные суспензии вводят перорально, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости могут быть добавлены определенные подсластители и/или ароматизаторы и/или красители.

Подходящие для перорального введения композиции включают в себя леденцы, содержащие ингредиенты в обладающей вкусом основе, как правило, сахарозе и аравийской камеди или трагакантовой камеди; и пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь.

Подходящие для парентерального введения композиции включают в себя водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим в отношении крови предположительного реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Составы могут быть представлены в однократных или многократных контейнерах, например, запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимационно высушенном (лиофилизированном) состоянии, требующем лишь добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного введения инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Такие инъекционные растворы могут находиться в форме, например, стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Указанная суспензия может быть введена в состав согласно техникам, известным в настоящей области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой инъекционный раствор или суспензию в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых инертных носителей и растворителей, которые можно использовать, можно упомя-

нуть маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, включая в себя синтетические моно- или диглицериды. Такие жирные кислоты, как олеиновая кислота и ее глицеридные производные являются применимыми в получении препарата инъекционных средств, а также натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в своих полиоксиэтилированных формах. Указанные масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующее средство.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Указанные композиции можно получить путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с подходящим не вызывающим раздражение вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но становится жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет таять в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают в себя без ограничения масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно техникам, хорошо известным в настоящей области техники получения фармацевтических составов, и их можно получить в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимулирующих абсорбцию средств для усиления биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих средств, известных в настоящей области техники. Смотрите, например: Rabinowitz JD and Zaffaroni AC, патент США № 6803031, выданный Alexza Molecular Delivery Corporation.

Местное введение фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению является особенно применимым, когда требуемое лечение охватывает области или органы, являющиеся легкодоступными для местного введения. Для местного введения местно на кожу фармацевтическая композиция должна быть введена в состав подходящей мази, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают в себя без ограничения минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть введена в состав подходящего лосьона или крема, содержащего активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе. Подходящие носители включают в себя без ограничения минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть нанесены местно на нижние отделы кишечника с помощью состава ректального суппозитория или в подходящем составе клизмы. Местные трансдермальные пластыри и ионофоретическое введение также предусмотрено настоящим изобретением.

Нанесение заявленных терапевтических средств может быть локальным, с тем чтобы ввести их в представляющее интерес место. Различные техники можно использовать для обеспечения заявленных композиций в представляющем интерес месте, такие как инъекция, применение катетеров, троакаров, пневмоуправляемых устройств для инъекций, плюрониловый гель, стенты, обеспечивающие замедленное высвобождение лекарственного средства полимеры или другое устройство, которое обеспечивает внутренний доступ.

Таким образом, согласно еще одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в композиции для нанесения покрытия на имплантируемое медицинское устройство, такое как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты или катетеры. Подходящие оболочки и общее получение покрытых оболочками имплантируемых устройств известны в настоящей области техники и представлены в качестве примеров в патентах США №№ 6099562, 5886026 и 5304121. Оболочки, как правило, представляют собой биосовместимые полимерные материалы, такие как гидрогелевый полимер, полиметилддисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Оболочки необязательно могут быть дополнительно покрыты подходящей внешней оболочкой из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для придания композиции характеристик контролируемого высвобождения. Предусмотрено, что оболочки для инвазивных устройств включены в определение фармацевтически приемлемого носителя, адьюванта или инертного носителя, как эти термины используются в настоящем документе.

Согласно другому варианту осуществления изобретение относится к способу нанесения оболочки на имплантируемое медицинское устройство, включающему стадию контакта указанного устройства с описанной выше композицией для нанесения покрытия. Специалистам в настоящей области техники будет очевидно, что нанесение оболочки на устройство будет происходить перед имплантацией в организм млекопитающего.

Согласно другому варианту осуществления изобретение относится к способу пропитки имплантируемого обеспечивающего высвобождение лекарственного средства устройству, включающему стадию контакта указанного обеспечивающего высвобождение лекарственного средства устройства с соединением или композицией согласно настоящему изобретению. Имплантируемые обеспечивающие высвобождение лекарственных средств устройства включают в себя без ограничения биоразлагаемые полимерные капсулы или буллиты, неразлагаемые, диффундирующие полимерные капсулы и биоразлагаемые полимерные капсулы-имплантаты.

Согласно другой вариант осуществления изобретение относится к имплантируемому медицинскому устройству, покрытому соединением или композицией, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, так чтобы указанное соединение являлось терапевтически активным.

Согласно другой вариант осуществления изобретение относится к имплантируемому устройству, обеспечивающему высвобождение лекарственного средства, пропитанному или содержащему соединение или композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению, так чтобы указанное соединение высвобождалось из указанного устройства и являлось терапевтически активным.

Если орган или ткань является доступной вследствие удаления из субъекта, такой орган или ткань можно погрузить в среду, содержащую композицию согласно настоящему изобретению, орган может быть окрашен композицией согласно настоящему изобретению или композиция согласно настоящему изобретению может быть нанесена любым другим удобным путем.

Согласно другому варианту осуществления композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит второе терапевтическое средство. Второе терапевтическое средство может быть выбрано из любого соединения или терапевтического средства, которое, как известно, характеризуется или демонстрирует преимущественные свойства при введении вместе с ингибитором CDK-4 или CDK-6. Такие средства включают в себя средства, которые, как показано, являются применимыми в комбинации с палбоциклибом, включая в себя без ограничения средства, описанные в международных патентных публикациях №№ WO2003062236, WO2008076946, WO2009014642, WO2009061345, WO2010039997, WO2010051127, WO2010132725, WO2011130232 и WO 2012068381.

Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство выбрано из противоракового средства (например, химиотерапевтического средства), терапевтического средства для лечения неврологического заболевания, ингибитора биосинтеза пуринов или ингибитора mTOR.

Согласно одному варианту осуществления второе терапевтическое средство выбрано из 5-FU, оксалиплатина, бортезомиба, дексаметазона, анастрозола, летрозолола, ара-С, митоксантрона и паклитаксела.

Согласно другому варианту осуществления изобретение относится к отдельным лекарственным формам соединения согласно настоящему изобретению и одного или нескольких из любых вышеперечисленных вторых терапевтических средств, где соединение и второе терапевтическое средство ассоциировано друг с другом. Используемый в настоящем документе термин "ассоциировано друг с другом" означает, что отдельные лекарственные формы упакованы вместе или иным образом прикреплены друг к другу так, что становится очевидным, что отдельные лекарственные формы предусмотрены для продажи и введения вместе (не позже чем через 24 часа друг от друга, последовательно или одновременно).

В фармацевтических композициях согласно изобретению соединение согласно настоящему изобретению присутствует в эффективном количестве. Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к количеству, которое при введении в правильном режиме введения является достаточным для лечения целевого нарушения.

Взаимосвязь дозировок для животных и людей (в пересчете на мг на квадратный метр поверхности тела) описана в Freireich et al., Cancer Chemother. Rep, 1966, 50: 219. Площадь поверхности тела можно приблизительно определить из роста и массы субъекта. Смотрите, например, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

Согласно одному варианту осуществления эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может находиться в диапазоне 1 мг - 1000 мг/день. Согласно одному аспекту настоящего варианта осуществления эффективное количество может находиться в диапазоне 5-250 мг/день. Согласно другому аспекту настоящего варианта осуществления эффективное количество может составлять 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 или 250 мг/день. Согласно определенным аспектам любого из вышеперечисленных вариантов осуществления дозировок соединение согласно настоящему изобретению вводят перорально. Согласно другим аспектам любого из вышеперечисленных вариантов осуществления дозировок соединение согласно настоящему изобретению вводят с помощью внутривенной инфузии в течение одного, двух, трех, четырех, пяти или шести часов. Согласно другим аспектам любого из вышеперечисленных вариантов осуществления дозировок соединение согласно настоящему изобретению вводят субъект, который не ел 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 ч или больше перед введением (например, введение на пустой желудок).

Согласно определенным вариантам осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят один раз в день в течение трех недель с последующим отсутствием введения каких-либо соединений в течение одной недели. Согласно другим вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят один раз в день в течение двух недель с последующим отсутствием введения ка-

ких-либо соединений в течение одной недели. Согласно другим вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят один раз в день в течение одной недели с последующим отсутствием введения каких-либо соединений в течение одной недели. Согласно другим вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят один раз в день в течение 12 дней с последующим отсутствием введения каких-либо соединений в течение девяти дней. Каждый из приведенных выше циклов дозирования можно повторять два, три, четыре, пять или больше раз за курс лечения.

Эффективные дозы также будут варьировать, что понятно специалистам в настоящей области техники, в зависимости от подлежащих лечению заболеваний, тяжести заболевания, пути введения, пола, возраста и общего состояния здоровья субъекта, использования вспомогательных веществ, возможности совместного использования терапевтических видов лечения, таких как применение других средств, и решения лечащего врача.

Для фармацевтических композиций, которые содержат второе терапевтическое средство, эффективное количество второго терапевтического средства находится в диапазоне приблизительно 20-100% дозировки, как правило используемой в режиме монотерапии с применением только указанного средства. Предпочтительно, чтобы эффективное количество составляло приблизительно 70-100% нормальной монотерапевтической дозы. Нормальные монотерапевтические дозировки указанных вторых терапевтических средств хорошо известны в настоящей области техники. Смотрите, например, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), причем каждая из указанных ссылок полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предполагают, что некоторые из указанных выше вторых терапевтических средств будут действовать синергически с соединениями согласно настоящему изобретению. Если это происходит, это позволит снизить эффективную дозировку второго терапевтического средства и/или соединения согласно настоящему изобретению по сравнению с монотерапией. Это имеет преимущество в минимизации токсических побочных эффектов либо второго терапевтического средства, либо соединения согласно настоящему изобретению, синергических улучшений эффективности, улучшенной простоте введения или применения и/или сниженных общих расходов на получение соединения или получение его состава.

Способы лечения

Согласно другому варианту осуществления изобретение относится к способу ингибирования активности CDK-4 и/или CDK-6 в клетке, включающему контакт клетки с одним или несколькими соединениями формулы I согласно настоящему документу.

Согласно другому варианту осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания, которое успешно лечится с помощью ингибитора CDK-4 или CDK-6 у нуждающегося в этом субъекта, включающему стадию введения субъекту эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления субъект представляет собой нуждающегося в таком лечении пациента. Такие заболевания хорошо известны в настоящей области техники и раскрыты без ограничения в следующих патентах и опубликованных патентных заявках: WO03062236, WO 2009014642, WO 2009061345, WO 2010132725 и WO 2011130232. Такие заболевания включают в себя без ограничения рак, аутоиммунное заболевание и аллергии.

Согласно другому варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению используют в качестве гемопоэтических протекторных средств, нейропротекторных средств или почечных протекторных средств. Такие применения раскрыты без ограничения в следующих опубликованных патентных заявках: WO 2008076946, WO 2010039997, WO 2010051127 и WO 2012068381. Указанные протекторные применения могут использоваться совместно с видами лучевой терапии, видами химиотерапии, в лечении болезни Альцгеймера и других видов деменции и других нейродегенеративных заболеваний и для профилактики ишемическо-реперфузионного повреждения.

Согласно одному конкретному варианту осуществления способ согласно настоящему изобретению используют для лечения заболевания или состояния, выбранного из рака молочной железы, солидных опухолей, колоректального рака, гепатоклеточной карциномы, липосаркомы, рака яичника, множественной миеломы, острого лейкоза, мантийноклеточной лимфомы, миелодисплазии, глиобластомы и немелкоклеточного рака легких у нуждающегося в этом субъекта.

Идентификация нуждающегося в таком лечении субъекта может происходить по решению субъекта или специалиста в области здравоохранения и может быть субъективной (например, заключение специалиста) или объективной (например, измеренное с помощью теста или диагностического метода).

Согласно другому варианту осуществления любой из описанных выше способов лечения включает дополнительную стадию совместного введения нуждающегося в этом субъекта одного или нескольких вторых терапевтических средств. Выбор второго терапевтического средства можно осуществить из любого второго терапевтического средства, которое, как известно, является применимым для совместного введения с палбоциклибом. Выбор второго терапевтического средства также зависит от конкретного подлежащего лечению заболевания или состояния. Примеры вторых терапевтических средств, которые можно использовать в способах согласно настоящему изобретению, представляют собой терапевтические средства, представленные выше для применения в комбинированных композициях, содержащих соеди-

нение согласно настоящему изобретению и второе терапевтическое средство.

В частности, комбинированные виды терапии согласно настоящему изобретению включают в себя совместное введение соединения формулы I и второго терапевтического средства нуждающегося в этом субъекту для лечения следующих состояний (с конкретным вторым терапевтическим средством, указанным в круглых скобках после показания к применению): колоректальный рак (5-FU и/или оксалиплатин); множественная миелома (дексаметазон и/или бортезомиб); рак молочной железы (анастрозол, или летрозол, или паклитаксел); мантийноклеточная лимфома (бортезомиб).

Используемый в настоящем документе термин "совместно введенное" означает, что второе терапевтическое средство может быть введено вместе с соединением согласно настоящему изобретению как часть лекарственной формы в виде разовых доз (такой как композиция согласно настоящему изобретению, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и второе терапевтическое средство, описанное выше) или как отдельные, множественные лекарственные формы. Альтернативно, дополнительное средство может быть введено перед, одновременно или после введения соединения согласно настоящему изобретению. В такой комбинированной терапии как соединения согласно настоящему изобретению, так и второе(ые) терапевтическое(ие) средство(а) вводят общепринятыми способами. Введение композиции согласно настоящему изобретению, содержащей как соединение согласно настоящему изобретению и второе терапевтическое средство, субъекту, не исключает отдельного введения этого же терапевтического средства, любого другого второго терапевтического средства или любого соединения согласно настоящему изобретению указанному субъекту в другое время в течение курса лечения.

Эффективные количества указанных вторых терапевтических средств хорошо известны специалистам в настоящей области техники и руководство в отношении дозировки можно найти в патентах и опубликованных патентных заявках, на которые ссылаются в настоящем документе, а также в Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), и других медицинских текстах. Тем не менее, определение оптимального диапазона эффективного количества второго терапевтического средства находится в компетенции специалиста в настоящей области техники.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, если второе терапевтическое средство вводят субъекту, эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению будет меньше, чем его эффективное количество в том случае, когда не введение второго терапевтического средства отсутствует. Согласно другому варианту осуществления эффективное количество второго терапевтического средства меньше чем было бы его эффективное количество, если отсутствует введение соединения согласно настоящему изобретению. Следовательно, нежелательные побочные эффекты, связанные с высокими дозами любого средства, можно минимизировать. Другие потенциальные преимущества (включая в себя без ограничения улучшенные режимы применения и/или сниженную стоимость лекарственных средств) станут очевидными специалистам в настоящей области техники.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I отдельно или вместе с одним или несколькими из вышеописанных вторых терапевтических средств в производстве лекарственного средства, либо в виде отдельной композиции, либо в виде отдельных лекарственных форм, для лечения у субъекта представленного выше заболевания, нарушения или симптома. Согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы I для применения в лечении у субъекта представленного в настоящем документе заболевания, нарушения или симптома.

Пример 1. Оценка метаболической стабильности.

Микросомальный анализ: микросомы печени человека (20 мг/мл) получают от Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Р-никотинамидадениндинуклеотидфосфат, восстановленную форму (NADPH), хлорид магния ($MgCl_2$) и диметилсульфоксид (DMSO) приобретают в Sigma-Aldrich.

Определение метаболической стабильности: 7,5 mM маточные растворы исследуемых соединений получают в DMSO. 7,5 mM маточные растворы разбавляют до 12,5-50 мкМ в ацетонитриле (ACN). 20 мг/мл микросом печени человека разбавляют до 0,625 мг/мл в 0,1 М калий-фосфатном буфере, pH 7,4, содержащем 3 mM $MgCl_2$. Разбавленные микросомы добавляют в лунки 96-луночного полипропиленового планшета с глубокими лунками в трех параллелях. 10 мкл аликвоту 12,5-50 мкМ исследуемого соединения добавляют к микросомам и смесь предварительно нагревают в течение 10 мин. Реакции инициируют путем добавления предварительно нагретого раствора NADPH. Конечный объем реакции составляет 0,5 мл и содержит 0,5 мг/мл микросом печени человека, 0,25-1,0 мкМ исследуемого соединения и 2 mM NADPH в 0,1 М калий-фосфатном буфере, pH 7,4 и 3 mM $MgCl_2$. Реакционные смеси инкубируют при 37°C и 50 мкл аликвоты удаляют через 0, 5, 10, 20 и 30 мин и добавляют в 96-луночные планшеты с мелкими лунками, которые содержат 50 мкл ледяного ACN с внутренним стандартом для остановки реакций. Планшеты хранят при 4°C в течение 20 мин, после чего 100 мкл воды добавляют к лункам планшета перед центрифугированием для получения осадка осажденных белков. Супернатанты переносят в другой 96-луночный планшет и анализируют в отношении количеств оставшегося от исходного с помощью ЖХ-МС/МС с использованием масс-спектрометра Applied Bio-systems API 4000. Такую же проце-

дура проводят для недеитерированного эквивалента соединения формулы I и положительного контроля, 7-этоксикумарина (1 мкМ). Испытание проводят в трех параллелях.

Анализ данных: значения *in vitro* $t_{1/2}$ для исследуемых соединений рассчитывали из взаимоотношения наклонов линейной регрессии % оставшегося от исходного (ln) и времени инкубации.

$$\text{in vitro } t_{1/2} = 0,693/k$$

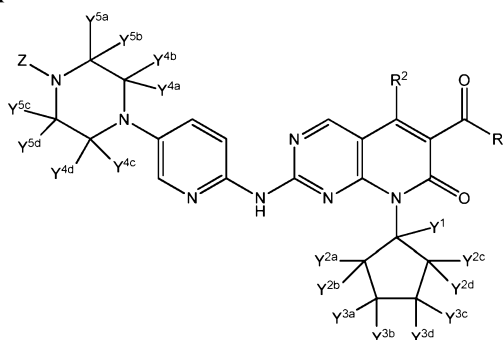
k = -[наклон линейной регрессии % оставшегося от исходного (ln) в зависимости от времени инкубации].

Анализ данных проводили с использованием Microsoft Excel Software.

Без дальнейшего описания полагают, что специалист в настоящей области техники может с использованием предыдущего описания и иллюстративных примеров получить и использовать соединения согласно настоящему изобретению и осуществить на практике заявленные способы. Следует понимать, что приведенные выше обсуждение и примеры представляют собой лишь подробное описание определенных предпочтительных вариантов осуществления. Для специалистов в настоящей области техники будет очевидно, что различные модификации и эквиваленты можно осуществить, не отклоняясь от сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из Y^1 , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} , Y^{2d} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} и Y^{3d} независимо представляет собой водород или дейтерий;

каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} , Y^{4d} , Y^{5a} , Y^{5b} , Y^{5c} и Y^{5d} представляет собой дейтерий;

каждый из R^1 и R^2 представляет собой CH_3 и

Z представляет собой водород.

2. Соединение по п. 1, где каждый из Y^{2a} и Y^{2b} является одинаковым; каждый из Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a} и Y^{3b} является одинаковым и каждый из Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым.

3. Соединение по п. 2, где каждый из Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым и каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым.

4. Соединение по п. 1, где каждый из Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{2c} и Y^{2d} является одинаковым; каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{3c} и Y^{3d} является одинаковым и соединение выбрано из любого из соединений, представленных в таблице (ниже):

№ соединения	Y^1	Y^{2a-d}	Y^{3a-d}
115	H	H	H
121	H	D	H
122	H	H	D
123	D	D	H
124	H	D	D
125	D	D	D

где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей природной изотопной распространенности, или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей природной изотопной распространенности.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором, когда положение обозначено специально как "D" или "дейтерий", положение имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия.

7. Соединение по п. 6, в котором, когда положение обозначено специально как "D" или "дейтерий", положение имеет по меньшей мере 95% включения дейтерия.

8. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-7 и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, где рак выбран из рака молочной железы, солидной опухоли, колоректального рака, гепатоклеточной карциномы, липосаркомы, рака яичника,

множественной миеломы, острого лейкоза, мантийноклеточной лимфомы, глиобластомы и немелкоклеточного рака легких, включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции по п.8.

10. Способ по п.9, включающий дополнительную стадию совместного введения нуждающемуся в этом субъекту одного или нескольких вторых терапевтических средств, выбранных из 5-FU, оксалиплатина, бортезомиба, дексаметазона, анастрозола, летрозолола и паклитаксела.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
