

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201790678 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.12.29

(51) Int. Cl. A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 471/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2006.12.22

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 60/754,000; 60/753,962; 60/756,089;
60/798,472; 60/833,191

(32) 2005.12.23; 2005.12.23; 2006.01.03;
2006.05.08; 2006.07.25

(33) US

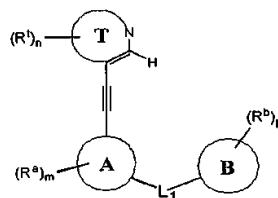
(62) 200870116; 2006.12.22

(71) Заявитель:
АРИАД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Цзоу Дун, Хуан Вэй-Шэн, Томас
Р. Мэтью, Ромеро Ян Антуанетт
К., Ци Цзивэй, Ван Ихань, Чжу
Сяотянь, Шекспир Уилльям К.,
Сундарамоортхи Раджесвари, Меткаф
Честер А. III, Далгарно Дэвид К.,
Сойер Томи К. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (I), значения заместителей в которой определены в описании, к их получению и применению.



(I)

A1

201790678

201790678

A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Описание

Уровень техники

Протеинкиназы представляют собой большое семейство белков, которые выполняют центральную роль в регуляции большого числа клеточных процессов. Частичный, не ограничивающий, перечень таких киназ включает *abl*, *Akt*, *bcr-abl*, *Blk*, *Brk*, *c-kit*, *c-met*, *c-src*, *CDK1*, *CDK2*, *CDK3*, *CDK4*, *CDK5*, *CDK6*, *CDK7*, *CDK8*, *CDK9*, *CDK10*, *cRaf1*, *CSK*, *EGFR*, *ErbB2*, *ErbB3*, *ErbB4*, *Erk*, *Pak*, *fes*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FGFR5*, *Fgr*, *flt-1*, *Fps*, *Frk*, *Fyn*, *Hck*, *IGF-1R*, *INS-R*, *Jak*, *KDR*, *Lck*, *Lyn*, *MEK*, *p38*, *PDGFR*, *PIK*, *PKC*, *RYK2*, *ros*, *tie*, *tie2*, *TRK* и *Zap70*. Была установлена связь между аномальной активностью протеинкиназ и некоторыми расстройствами, начиная от не опасных для жизни заболеваний, таких как псориаз, до крайне тяжелых заболеваний, таких как рак.

Ввиду большого числа протеинкиназ и ассоциированных с ними заболеваний существует крайняя необходимость в новых селективных ингибиторах различных протеинкиназ, которые можно было бы использовать в лечении соответствующих заболеваний.

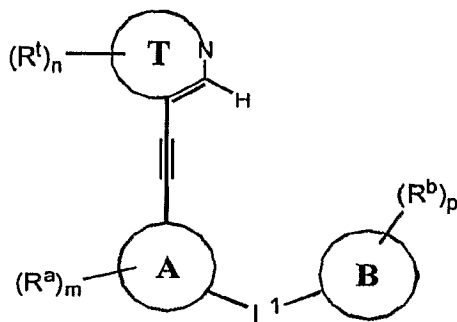
Настоящее изобретение относится к новому семейству ацетиленовых гетероарильных соединений и их применению в лечении рака, заболеваний костей, нарушений обмена веществ, воспалительных заболеваний и других заболеваний.

Описание изобретения**1.Общее описание соединений по изобретению**

Соединения по изобретению обладают широким диапазоном полезных биологических и фармакологических активностей, что позволяет использовать их в фармацевтических композициях и способах лечения большого числа заболеваний, к которым относятся, например, нарушения обмена веществ, заболевания костей (например, остеопороз, болезнь Педжета и т.д.), воспаление (включая ревматоидный артрит в числе других воспалительных заболеваний) и рак (включая солидные опухоли и лейкозы, особенно опосредованные одной или несколькими

киназами, такими как Src или kdr, или нарушением регуляции киназы, такой как Abl и ее мутантных вариантов), включая среди прочих запущенные случаи и случаи, которые резистентны или рефрактерны к одному или нескольким другим способам лечения.

Изобретение включает соединения формулы I:



Формула I

или их таутомер или отдельный изомер или смесь изомеров, в которых:

Кольцо T представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота с остальными кольцевыми атомами углерода, замещенное по меньшей мере по двум кольцевым атомам (каждый из которых может быть C или N) группами R^t , по меньшей мере две из которых располагаются на соседних кольцевых атомах и вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо (Кольцо E), содержащее 0-3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и, необязательно, замещаемое 1-4 группами R^e ;

Кольцо A представляет собой 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, необязательно, замещенное 1-4 группами R^a ;

Кольцо B представляет собой 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, необязательно, замещенное 1-5 группами R^b ;

L^1 выбирают из $NR^1C(O)$, $C(O)NR^1$, $NR^1C(O)O$, $NR^1C(O)NR^1$ и $OC(O)NR^1$;

Каждый R^a , R^b и R^t независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, -

$\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{SC}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{YC}(=\text{NR}^3)\text{YR}^2$, $-\text{YP}(=\text{O})(\text{YR}^4)(\text{YR}^4)$, $-\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ и $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, где каждый Y независимо представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{NR}^3-$;

R^e в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^4$, $-\text{OR}^2$, $-\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{SC}(\text{O})\text{YR}^2$, $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{YC}(=\text{NR}^3)\text{YR}^2$, $-\text{YP}(=\text{O})(\text{YR}^4)(\text{YR}^4)$, $-\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ и $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, где каждый Y независимо представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{NR}^3-$;

R^1 , R^2 и R^3 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероциклила и гетероарила;

альтернативно, R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое может быть, необязательно, замещено и которое содержит 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и $\text{S}(\text{O})_r$;

каждый случай R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероциклила и гетероарила;

в этом разделе 1 каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероциклил и гетероарил – необязательно, является замещенным;

m принимает значения 0, 1, 2, 3 или 4;

n принимает значения 2 или 3;

p принимает значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

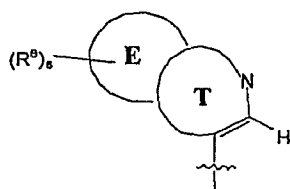
r принимает значения 0, 1 или 2;

или их фармацевтически приемлемые соль, сольват или гидрат.

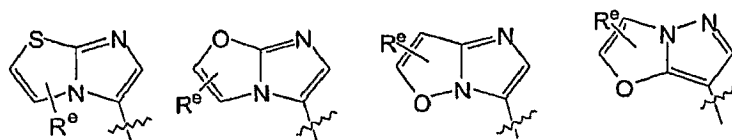
Вышеуказанные определения дополнительно раскрываются и поясняются ниже и применяются ко всем последующим случаям, за исключением дополнительно уточненных случаев.

2. Характерные классы соединений и их применение в целом

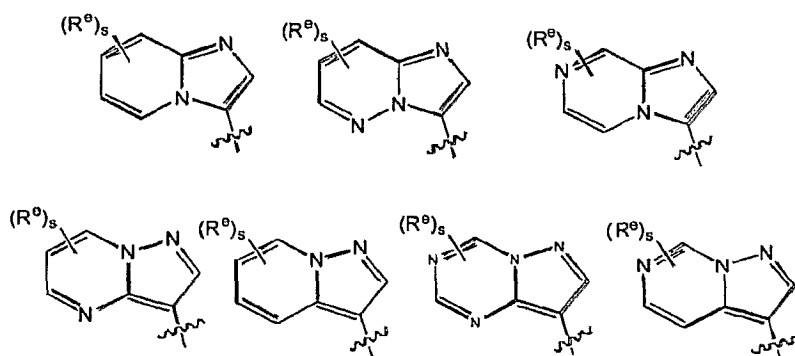
Соединения по настоящему изобретению включают соединения, в которых кольцо T имеет следующую структуру:



где кольцо E представляет собой 5- или 6-членное ненасыщенное кольцо (образованное двумя группами R^t вместе с атомами кольца T, к которым они присоединяются, как описано выше), а s принимает значения 0, 1, 2, 3 или 4. Это иллюстрируется соединениями формулы I, в которой конденсированная кольцевая система кольца T представляет собой одну из следующих формул (в которых представлен один из желаемых заместителей R^e):



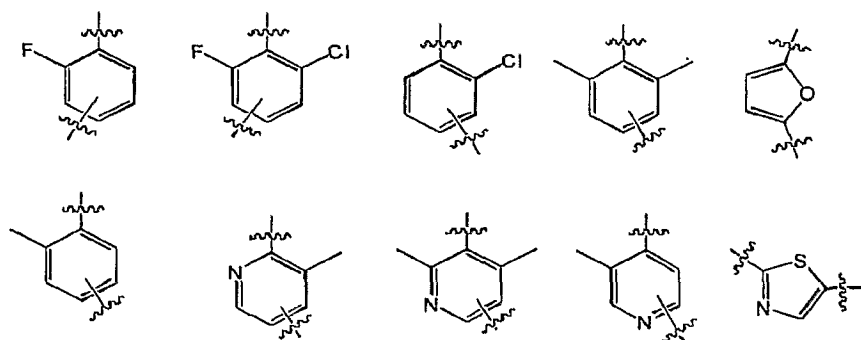
Другие особенно интересные классы представляют собой соединения формулы I, как описано в части 1, в которых кольцо E представляет собой 6-членное кольцо, иным способом описанное выше. К конкретным примерам таких соединений относятся соединения формулы I, в которых кольцо T (с присоединенным к нему кольцом E) представляет собой бициклический гетероарил следующих типов:



Для предварительно описанных класса и подклассов соединений, как и во всех соединениях по настоящему изобретению, кольцо A и кольцо B являются предварительно определенными в части 1.

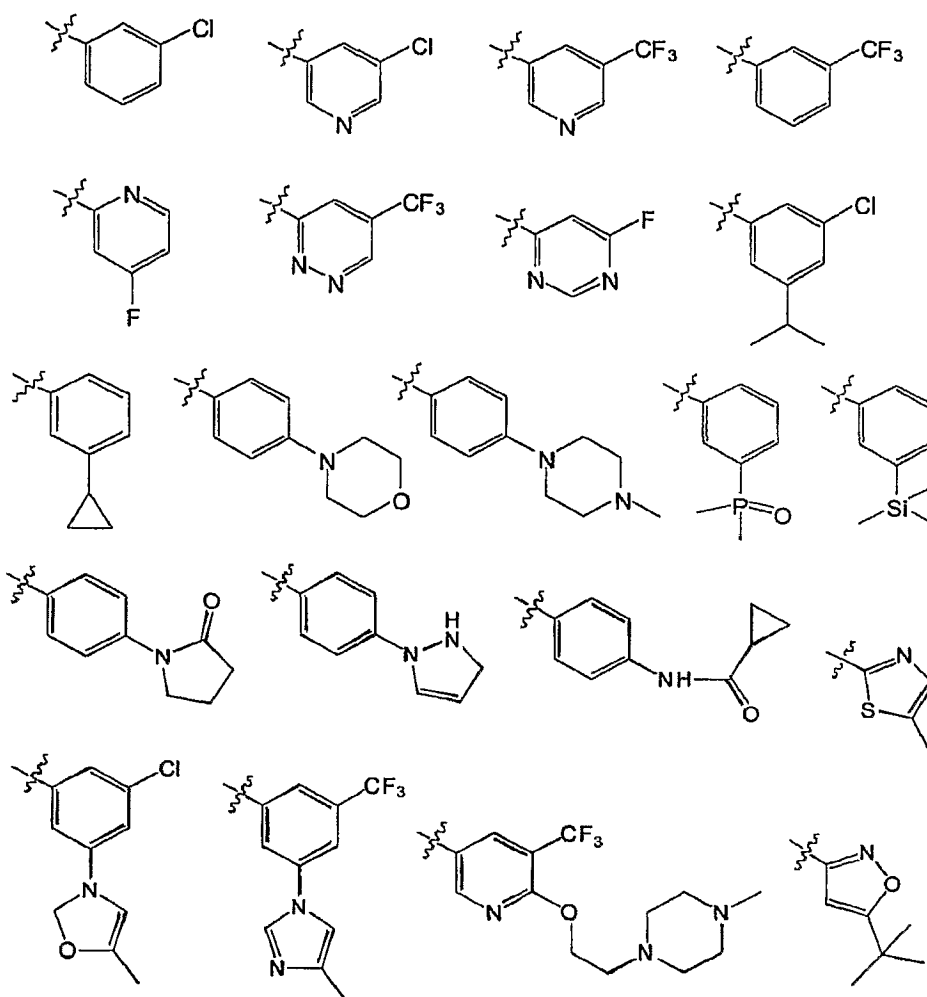
Конкретные примеры замещающих групп кольца A представляют

собой:



Кольцо В представляет собой 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, как определено выше в части 1.

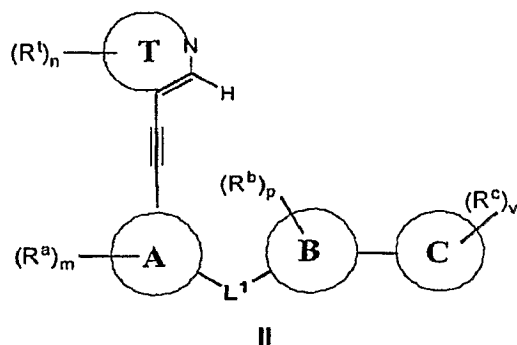
Конкретные примеры замещающих групп кольца В включают:



Особенный интерес представляет класс соединений формулы I, как описано выше в части 1, в которой один из заместителей R^b представляет собой 5- или 6-членное кольцо (кольцо С), которое может быть гетероарилом или гетероциклилом, содержащим атомы углерода и 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из О, N и S(O)_x, а кольцо С, необязательно, замещено по углероду или

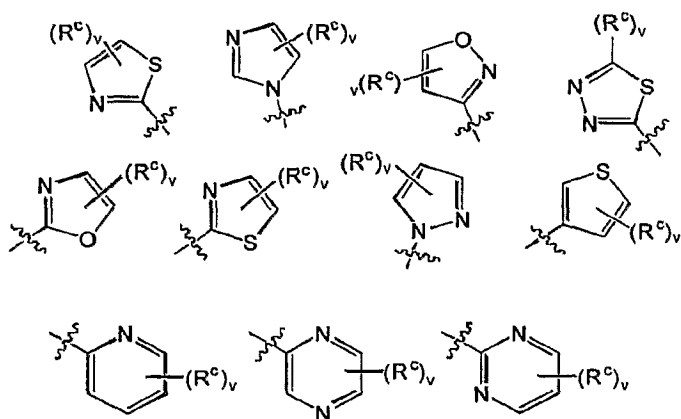
гетероатому(ам) от 1 до 5 заместителями R^c .

Этот класс представлен формулой II:



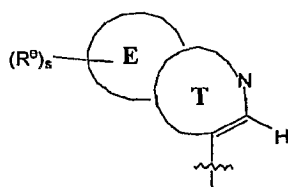
в которой предварительно определенные переменные, например, n , m , p , A , B , T , L^1 , R^1 , R^t , R^a и R^b такие же, как определено выше в части 1, а R^c в каждом случае независимо выбирают из галогена, $=O$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^2C(O)YR^2$, $-Si(R^2)_3$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$, $-NR^2SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^2R^3$ и $-NR^2SO_2NR^2R^3$, где каждый Y независимо представляет собой связь, $-O-$, $-S-$ или $-NR^3-$, а r , R^2 , R^3 и R^4 такие же, как ранее определенные в части 1; и v принимает значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

К конкретным примерам систем кольца C относятся, но ими не ограничиваются, следующие типы:



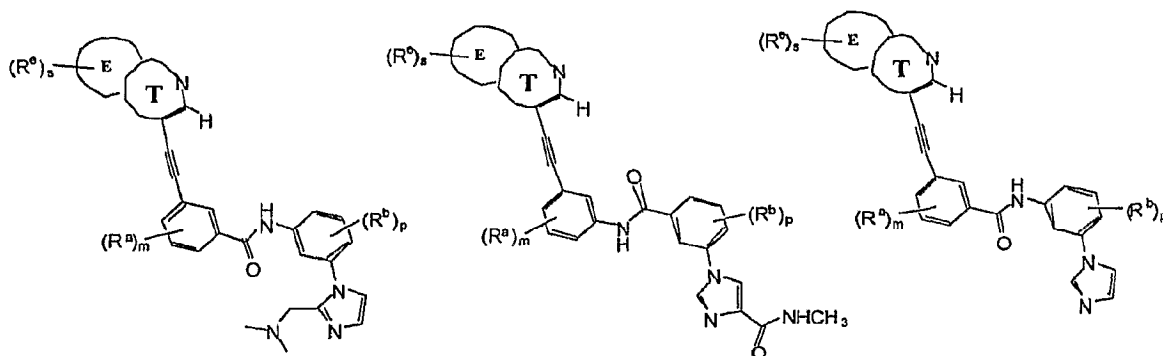
в которых R^c и v определены выше.

Особенный интерес представляет класс соединений формулы II, в которой кольцо T имеет следующую структуру:

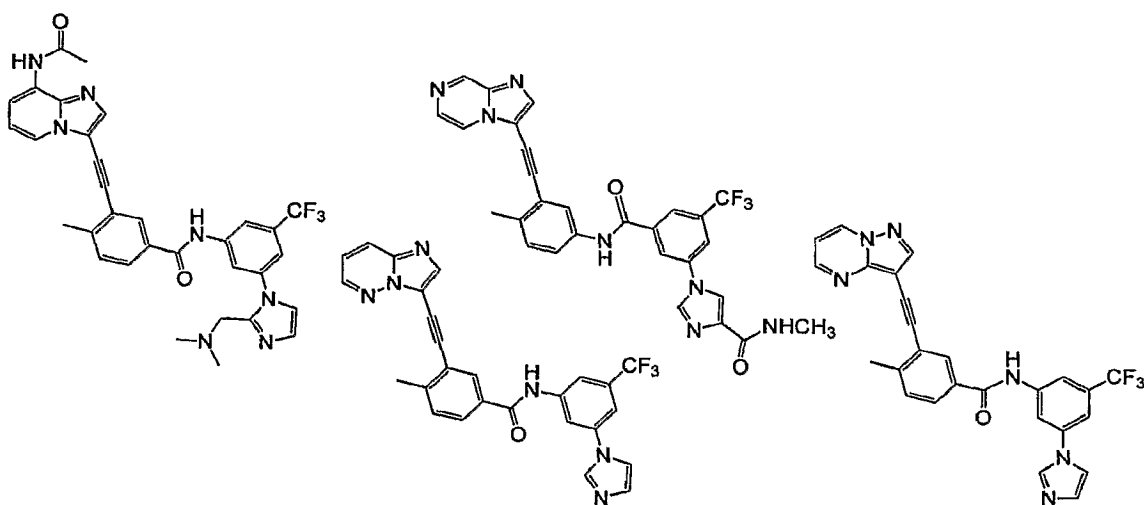


в которой указанные переменные, например, R^e , s и кольцо E , определены ранее.

К конкретным подгруппам таких соединений относятся соединения, имеющие следующие структуры:



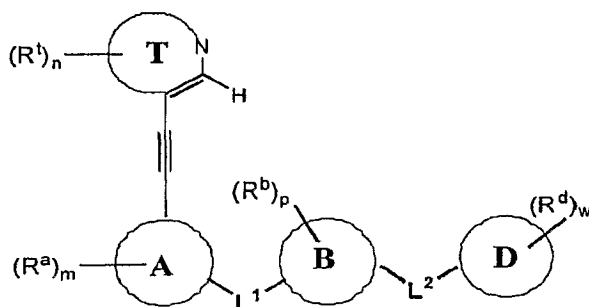
реализуемые следующими не ограничивающими конкретными примерами:



в которых представлено несколько наглядных блоков [кольцо A]-[L^1]-[кольцо B]-[кольцо C].

К интересующим соединениям среди прочих относятся соединения формулы II, в которых кольцо C представляет собой имидазольное кольцо, необязательно, замещенное одной или несколькими группами R^c . Наибольший интерес представляют соединения этого подкласса, в которых кольцо C несет единичную низшую алкильную (например, метильную) группу R^c .

Дополнительная особенность изобретения относится к соединениям формулы I, описанной в части 1, в которой один из заместителей R^b представляет собой $-[L^2]-[\text{кольцо D}]$. Этот класс представлен формулой III:



в которой ранее определенные переменные, например, n , m , p , кольцо T, кольцо A, кольцо B, L^1 , R^1 , R^t , R^a и R^b такие же, как определенные выше в части 1, а

L^2 выбирают из $(CH_2)_z$, $O(CH_2)_x$, $NR^3(CH_2)_x$, $S(CH_2)_x$ и $(CH_2)_xNR^3C(O)(CH_2)_x$, и линкерный фрагмент L^2 может быть включен в том или другом направлении;

Кольцо D представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее атомы углерода и 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S(O)_r, и кольцо D, необязательно, замещено по углероду или гетероатому(ам) 1-5 группами R^d ;

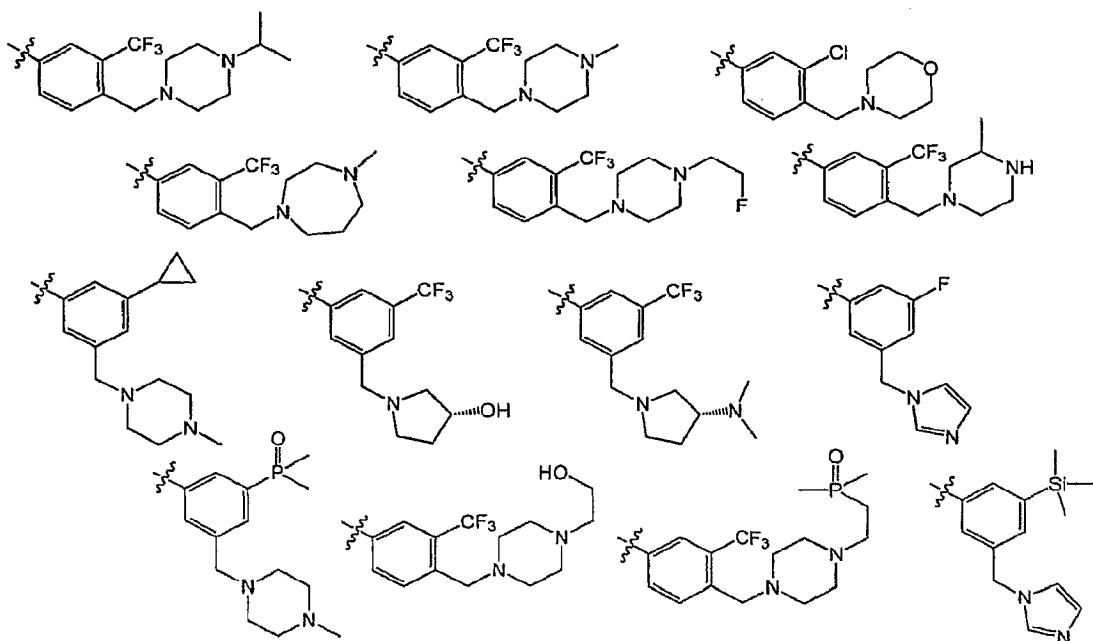
R^d в каждом случае независимо выбирают из галогена, =O, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR², -NR²R³, -Si(R²)₃, -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR²C(O)YR², -SC(O)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -YP(=O)(YR⁴)(YR⁴), -NR²SO₂R², -S(O)_rR², -SO₂NR²R³ и -NR²SO₂NR²R³, где каждый Y независимо представляет собой связь, -O-, -S- или -NR³- а r , R², R³ и R⁴; такие же, как ранее определенные в части 1;

w принимает значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

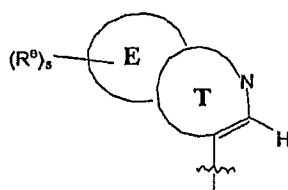
x принимает значения 0, 1, 2 или 3; и

z принимает значения 1, 2, 3 или 4.

К не ограничивающим конкретным примерам фрагментов $[\text{кольцо B}]-[L^2]-[\text{кольцо D}]$ в соединениях формулы III среди прочих относятся:

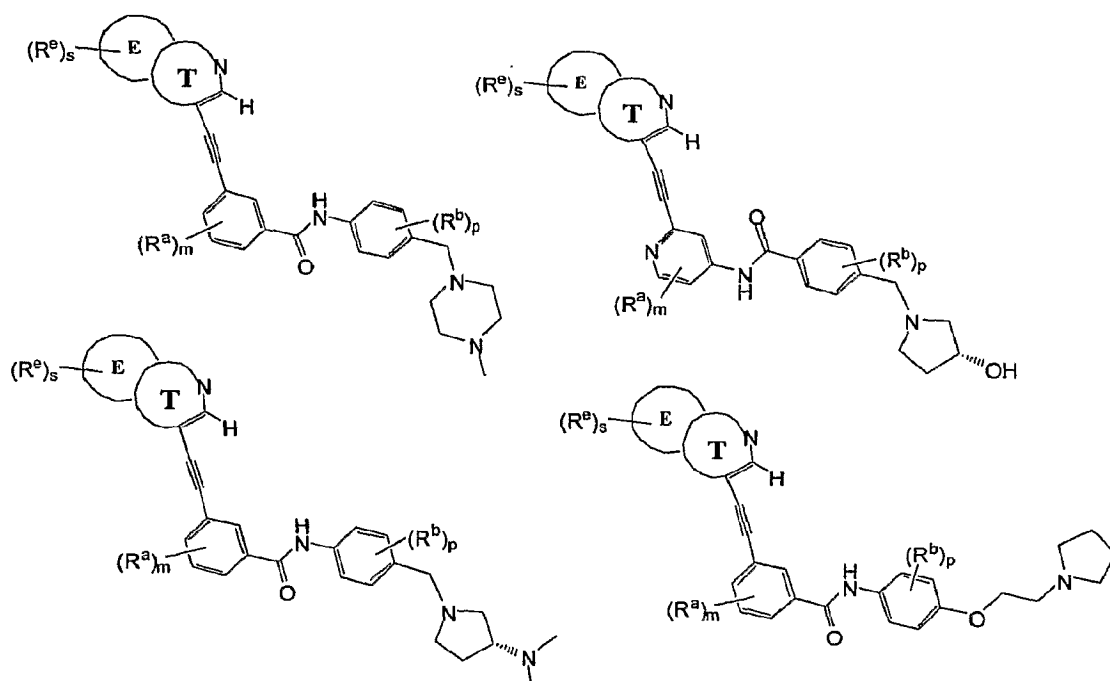


Особенный интерес представляет класс соединений формулы III, в которой кольцо Т имеет следующую структуру:

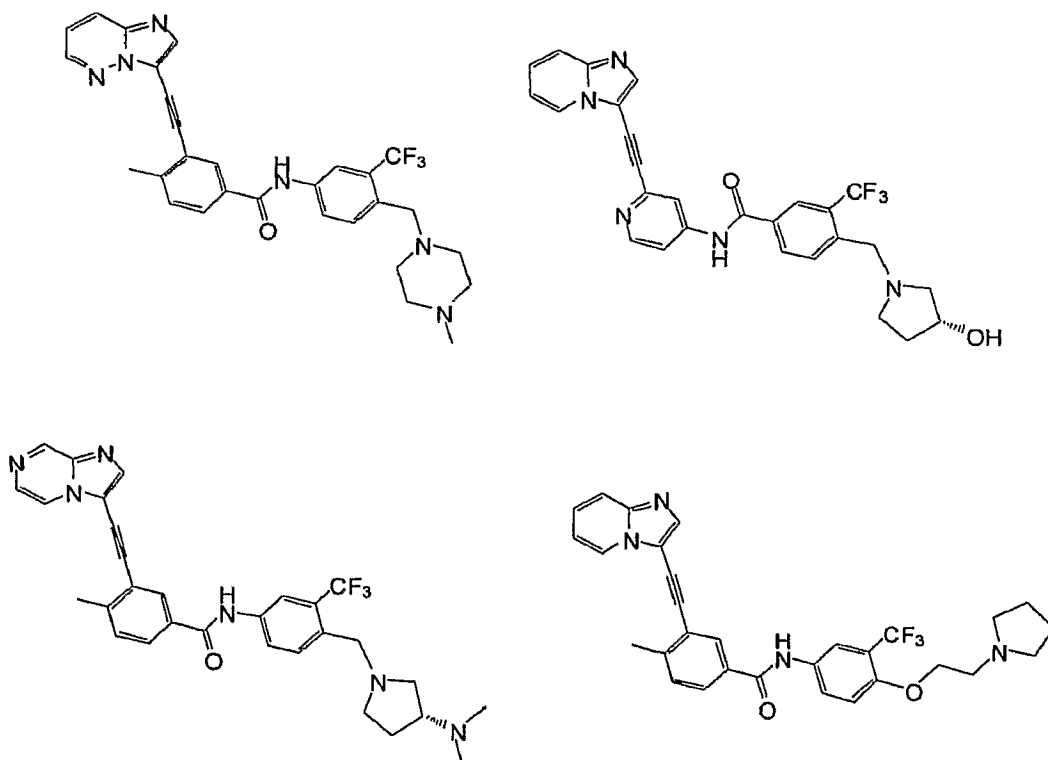


в которой ранее определенные переменные, например, R^e , s и кольцо E такие же, как определенные ранее.

К неограничивающим примерам таких соединений относятся соединения, имеющие следующие структуры:



что иллюстрируется следующими примерами:



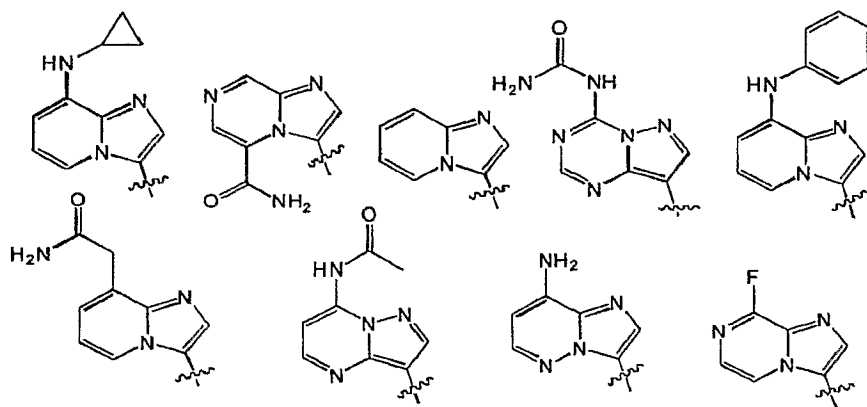
К интересующим соединениям среди прочих относятся соединения формулы III, в которой кольцо D представляет собой пиперазиновое кольцо, замещенное по азоту группой R^d . Наибольший интерес в настоящее время представляют соединения этого подкласса, в которых R^d представляет собой замещенный или незамещенный низший (т.е. имеющий 1-6 атомов углерода) алкил, что в некоторых вышеуказанных примерах представлено фрагментами N-метилпиперазина.

Особый интерес представляют соединения формулы II и формулы III, в которых кольцо T представляет собой, необязательно, замещенный имидазо[1,2-а]пиридин, имидазо[1,2-б]пиридазин, имидазо[1,2-а]пирозин, пиразоло[1,5-а]пиримидин, пиразоло[1,5-а]пиридин, пиразоло[1,5-с]пиримидин и пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин.

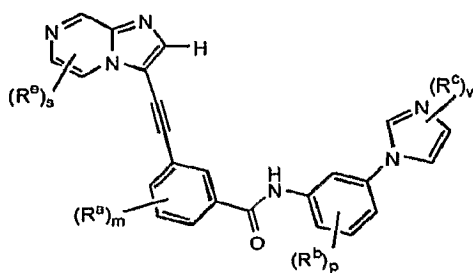
Также представляют интерес соединения формулы II и формулы III, в которых кольца A и B представляют собой арил.

Другой интересующий подкласс представляют соединения формулы II и III, в которых кольцо T представляет собой любую 6/5 конденсированную гетероарильную кольцевую систему, необязательно, замещенную не более чем тремя группами R^e .

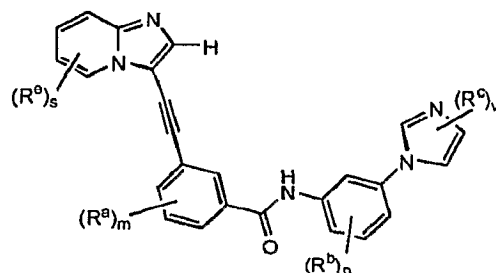
Наибольший интерес представляют соединения, в которых s равно 0. Также представляют интерес соединения, в которых s принимает значения 1-3 и по меньшей мере один R^e является галогеном, низшим алкилом, алкокси, амино, $-\text{NH}$ -алкилом, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -алкилом, $-\text{NHC}(\text{O})$ -алкилом, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -алкилом, $-\text{NHC}(\text{NH})$ -алкилом, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_x$ -гетероарилом, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_x$ -гетероциклом, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_x$ -арилом или $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, в которых x принимает значения 0, 1, 2 или 3 и «алкил» включает прямые (т.е. неразветвленные и ациклические), разветвленные и циклические алкильные группы и в которых арильные, гетероарильные, гетероциклические кольца, необязательно, замещены. К конкретным не ограничивающим примерам вышеуказанных соединений относятся соединения формулы II и III, в которых кольцо Т представляет собой одну из следующих структур:



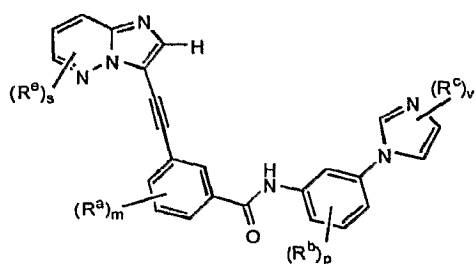
К конкретным не ограничивающим примерам этого подкласса относятся соединения формул IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb и IIIc:



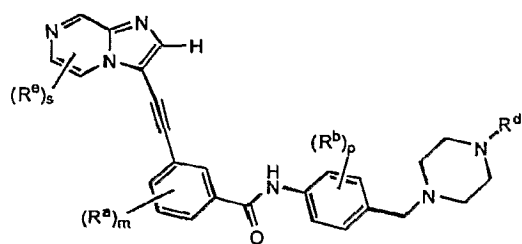
Формула IIa



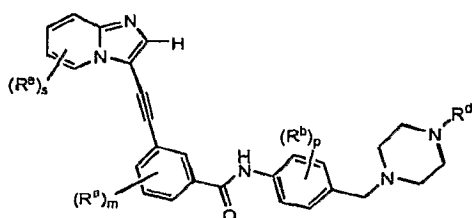
Формула IIb



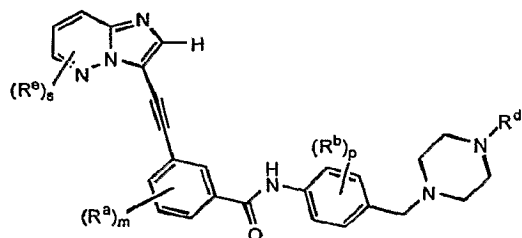
Формула IIc



Формула IIIa



Формула IIb



Формула IIIc

в которых ранее определенные переменные, например, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , m и p такие же, как определенные, например, в части 1, а s принимает целочисленные значения от 0 до 4.

Одна из интересующих подгрупп включает соединения формул IIa, IIb и IIc, в которых s равно 0; m , p и v равняются 1; а R^a представляет собой CH_3 , R^b представляет собой CF_3 и R^c представляет собой метил.

Другие подгруппы включают соединения формул IIIa, IIb, IIIc, в которых s равно 0; m и p равняются 1; а R^a представляет собой CH_3 , R^b представляет собой CF_3 и R^d представляет собой CH_3 или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

К наиболее интересным соединениям по настоящему изобретению относятся соединения, имеющие одну или несколько характеристик из следующего списка:

- молекулярная масса менее 1000, предпочтительно менее 750 и более предпочтительно менее 600 массовых единиц (не включая массу какого-либо сольватирующего или совместно кристаллизующегося соединения, какого-либо противоиона в случае соли); или

- ингибирующая активность в отношении киназы дикого типа или мутанта (особенно клинически значимого мутанта), особенно киназы семейства Src, например, Src, Yes, Lyn или Lck; VEGF-R, например, VEGF-R1 (Fit-1), VEGF-R2 (kdr) или VEGF-R3; PDGF-R;

киназы Abl или другой интересующей киназы со значением IC50 1 мкМ или менее (что определяется, используя любой анализ ингибирования киназы, приемлемый с научной точки зрения), предпочтительно со значением IC50 500 нМ или лучше, а оптимально с величиной IC50 250 нМ или лучше; или

- ингибирующая активность в отношении данной киназы с величиной IC50 по меньшей мере в 100 раз ниже, чем их значения IC50 для других интересующих киназ; или

- ингибирующая активность в отношении как Src, так и kdr со значением IC50 1 мкМ или лучше против каждой; или

- цитотоксический эффект или эффект ингибирования роста линий раковых клеток, поддерживаемых *in vitro* или в экспериментах на животных с использованием модели ксенотрансплантата раковой клетки, приемлемой с научной точки зрения (особенно предпочтительны соединения по изобретению, которые ингибируют пролиферацию культивированных клеток K562 по меньшей мере со столь же большой эффективностью, как гливек, предпочтительно с по меньшей мере в два раза большей эффективностью, чем гливек, и более предпочтительно с по меньшей мере в 10 раз большей эффективностью, чем гливек, что определяется сравнительными исследованиями).

Также предлагается композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по изобретению или его соль, гидрат или другой сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или добавку. Такие композиции могут быть введены нуждающемуся в этом пациенту для подавления роста, развития и/или метастазирования рака, включая солидные опухоли (например, рак молочной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, CNS и рак головы и шеи среди прочих) и различные формы лейкоза, включая лейкоз и другие злокачественные опухоли, которые резистентны к другому лечению, включая такие опухоли, которые резистентны к лечению препаратом гливек или другим ингибитором киназ и, как правило, для лечения и профилактики заболеваний или нежелательных состояний, опосредованных одной или несколькими киназами, которые ингибируются соединением по настоящему изобретению.

Способ лечения рака по настоящему изобретению включает введение (в виде монотерапии или в сочетании с одним или несколькими другими противораковыми агентами, одним или несколькими агентами для смягчения побочных эффектов, облучения и т.д.) терапевтически эффективного количества соединения по изобретению нуждающемуся в этом человеку или животному с целью подавления, замедления или реверсирования роста, развития или распространения рака, включая солидные опухоли или другие формы рака, такие как лейкоз, у реципиента. Такое введение представляет собой способ лечения или профилактики заболеваний, опосредованных одной или несколькими киназами, ингибируемыми одним из описанных соединений или его фармацевтически приемлемым производным. «Введение» соединения по настоящему изобретению заключается в доставке реципиенту соединения описанного в данном документе вида или его пролекарства или другого фармацевтически приемлемого производного, используя любой подходящий препарат или способ введения, обсуждаемые в настоящем описании. Обычно соединение вводят один или несколько раз в месяц, чаще один или нескольких раз в неделю, например, ежедневно, через день, 5 дней в неделю и т.д. Наибольший интерес в настоящее время представляют оральный и внутривенный способы введения.

Фраза «фармацевтически приемлемое производное», используемая в настоящем описании, означает любую фармацевтически приемлемую соль, эфир или соль такого эфира такого соединения или любой другой аддукт или производное, которое при введении пациенту способно привести к образованию (прямо или косвенно) соединения, если другое не указано в данном документе, или его метаболита или остатка ($MW > 300$). Фармацевтически приемлемые производные, таким образом, среди прочих включают пролекарства. Пролекарство представляет собой производное соединения, обычно со значительно сниженной фармакологической активностью, которое содержит дополнительный фрагмент, который подвергается удалению *in vivo* с образованием исходной молекулы в виде фармакологически активного продукта. Примером пролекарства является эфир, который расщепляется *in*

vivo с образованием интересующего соединения. Пролекарства большого числа соединений и материалы, и способы получения производных исходных соединений для создания пролекарств известны и могут быть адаптированы для настоящего изобретения.

Наиболее предпочтительными производными и пролекарствами исходного соединения являются такие производные и пролекарства, которые увеличивают биодоступность соединения при введении млекопитающему (например, обеспечивая усиленное всасывание в кровь после орального введения) или которые увеличивают доставку к интересующему биологическому компартменту (например, мозгу или лимфатической системе) по сравнению с исходным соединением. К предпочтительным пролекарствам относятся производные соединения по настоящему изобретению с повышенной растворимостью в воде или активным транспортом через стенку кишечника по сравнению с исходным соединением.

Одним из важных аспектов настоящего изобретения является способ лечения рака у нуждающегося в этом индивида, который содержит введение индивиду терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению. Различные злокачественные опухоли, на которые можно воздействовать таким образом, перечислены в другом разделе данного документа и включают среди прочих рак, который является или стал резистентным к другому противораковому агенту, такому как гливек, иресса, тарцева или одному из других средств, перечисленных в настоящем документе. Может быть предложено лечение в сочетании с одним или несколькими другими способами лечения рака, включающими хирургическое вмешательство, радиотерапию (например, гамма-облучение, нейтронно-лучевую радиотерапию, электронно-лучевую радиотерапию, протонную терапию, брахитерапию и системное введение радиоактивных изотопов и т.д.), модификаторы биологического ответа (например, интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухолей (TNF), это названия лишь некоторых из них), гипертермию, криотерапию, агенты, смягчающие негативные эффекты (например, противорвотные) и другие противораковые химиотерапевтические лекарственные препараты. Другой(ие)

агент(ы) могут быть введены, используя такие же препарат, способ введения и схему лечения или отличные от использованных с соединением по настоящему изобретению.

К другим лекарственным средствам относятся, но ими не ограничиваются, один или несколько из следующего списка: противораковый алкилирующий или интеркалирующий агент (например, мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан и ифосфамид); антиметаболит (например, метотрексат); антагонист пурина или антагонист пиримидина (например, 6-меркаптопурин, 5-фторурацил, цитарабин и гемцитабин); блокатор митоза (например, винбластин, винкристин, винорелбин и паклитаксел); подофиллотоксин (например, этопозид, иринотекан, топотекан); антибиотик (например, доксорубин, блеомицин и митомицин); нитрозомочевина (например, кармустин, ломустин); неорганический ион (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин или оксиплатин); фермент (например, аспарагиназа); гормон (например, тамоксифен, лейпролид, флутамид и мегестрол); ингибитор mTOR (например, сиролимус (рапамицин), темсиролимус (CCI779), эверолимус (RAD001), AP23573 или другие соединения, описанные в патенте США № 7 091 213); ингибитор протеасомы (такой как велкад, другой ингибитор протеасомы (см., например, WO 02/096933) или другой ингибитор NF- κ B, включая, например, ингибитор I κ K); другие ингибиторы киназ (например, ингибитор Src, BCR/Abl, kdr, fit3, aurora-2, киназы-3 гликогенсинтазы («GSK-3»), киназы EGF-R (например, иресса, тарцева и т.д.), киназы VEGF-R, киназы PDGF-R и т.д.); антитело, растворимый рецептор или другой рецепторный антагонист рецептора или гормона, вовлеченного в патогенез рака (включая рецепторы, такие как EGFR, ErbB2, VEGFR, PDGFR и IGF-R; и агенты, такие как герсептин, авастин, эрбитукс и т.д.); и т.д. Для более полного обсуждения применяемых в настоящее время способов лечения рака см. <http://www.nci.nih.gov/>, перечень допущенных FDA лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний на сайте <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, и руководство The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, содержание которых

приведено в настоящем документе в качестве ссылки в полном объеме. Примеры других терапевтических средств перечисляются в другом месте настоящего документа и включают среди прочих зилоприм, алемтузумаб, алтретамин, амифостин, настрозол, антитела против простатспецифического мембранного антигена (такие как MLN-591, MLN591RL и MLN2704), триоксид мышьяка, бексаротен, блеомицин, бусульфан, капецитабин, Gliadel Wafer, целекоксиб, хлорамбуцил, гель цисплатина с эпинефрином, кладрибин, цитарабин липосомальный, даунорубицин липосомальный, даунорубицин, дауномицин, дексразоксан, доцетаксель, доксорубицин, раствор Эллиотта В, эпирубицин, эстрамустин, фосфат этопозид, этопозид, экземестан, флударабин, 5-FU, фулвестрант, гемцитабин, гемтузумаб-озогамицин, ацетат госерелина, гидроксимочевина, идарубицин, идамицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, иринотекан (или другой ингибитор топоизомеразы, включая антитела, такие как MLN576 (XR11576)), летрозол, лейковорин, левамизол лейковорина, липосомальный даунорубицин, мелфалан, L-PAM, месна, метотрексат, метоксален, митомицин С, митоксантрон, MLN518 или MLN608 (или другие ингибиторы тирозинкиназы рецептора flt-3, PDGF-R или c-kit), итоксантрон, паклитаксел, пегадемаз, пентостатин, порфимер натрия, ритуксимаб (RITUXAN®), талк, тамоксифен, темозоламид, тенипозид, VM-26, топотекан, торемифен, 2C4 (или другое антитело, которое влияет на HER2-опосредованный сигнал), третиноин, ATRA, валрубицин, винорелбин или памидронат, золедронат или другой бисфосфонат.

Изобретение дополнительно относится к получению соединения любой из формул I, II, III, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIb, IIc или любого другого соединения по настоящему изобретению.

Изобретение также относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемого производного для производства лекарственного средства для лечения острого, либо хронического рака (включая лейкозы и солидные опухоли, первичные или метастазирующие, включая рак, такой как перечисленный в другом разделе данного документа, и включая рак, который является резистентным или рефрактерным к одному

или несколькими другим способом воздействия). Соединения по настоящему изобретению можно использовать в производстве противоракового лекарственного средства. Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в производстве лекарственного средства для смягчения или предотвращения расстройств путем ингибирования одной или нескольких киназ, таких как Src, kdr, abl и т.д.

К другим расстройствам, на которые можно воздействовать соединением по настоящему изобретению, относятся нарушения обмена веществ, воспалительные заболевания, остеопороз и другие заболевания костей. В таких случаях соединение по настоящему изобретению может быть использовано в виде монотерапии или может быть введено в сочетании с введением другого лекарственного средства, применяемого для лечения данного заболевания, например, бисфосфоната в случае остеопороза или других заболеваний, относящихся к костям.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции, содержащей соединение по изобретению, включая соединение любых описанных классов или подклассов, включая среди прочих любые соединения перечисленных выше формул, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве в сочетании, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем, адъювантом или разбавителем.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в качестве стандартов и реагентов для характеристики различных киназ, особенно, но ими не ограничиваясь, киназ семейства kdr и Src, а также для изучения роли таких киназ в биологических и патологических процессах; для изучения механизмов внутриклеточной сигнальной трансдукции, опосредованных такими киназами, для сравнительной оценки новых ингибиторов киназ; и для изучения различных видов рака на линиях клеток и животных моделях.

3. Определения

При прочтении настоящего документа применима следующая информация и определения, если другое не указано. Кроме того, если другое не указано, функциональную группу во всех случаях

выбирают независимо, о чем в некоторых случаях указывают читателю, используя штриховую метку или штрих, чтобы просто указать, что два случая могут быть одинаковыми или различными (например, R, R', R'' или Y, Y', Y'' и т.д.).

Под термином «алкил» подразумевается включение линейных (т.е. неразветвленных или ациклических), разветвленных, циклических или полициклических неароматических углеводородных групп, которые, необязательно, замещены одной или несколькими функциональными группами. Если другое не указано, «алкильные» группы содержат от одного до восьми, а предпочтительно от одного до шести атомов углерода. C₁₋₆-алкил предполагает включение C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆-алкильных групп. Низший алкил относится к алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. К примерам алкила относятся, но ими не ограничиваются, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, бутил, изобутил, вторичный бутил, трет-бутил, циклобутил, пентил, изопентил, трет-пентил, циклопентил, гексил, изогексил, циклогексил и т.д. Алкил может быть замещенным или незамещенным. К конкретным примерам замещенных алкильных групп относятся, но ими не ограничиваются, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, бензил, замещенный бензил, фенетил, замещенный фенетил и т.д.

Термин «алкокси» представляет группу алкилов, в которых алкильная группа такая же, как определенная выше, с указанным количеством углеродов, присоединенных через кислородный мостик. Например, «алкокси» относится к группам -O-алкил, в которых алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода линейной, разветвленной, циклической конфигурации. К примерам «алкокси» относятся, но ими не ограничиваются, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, трет-бутокси, н-бутокси, втор-пентокси и тому подобное.

Под «галогеналкилом» подразумевается включение замещенного углеводорода как с разветвленной, так и с линейной цепью, имеющего один или несколько углеродов, замещенных галогеном. К примерам галогеналкилов относятся, но ими не ограничиваются,

трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и тому подобное.

Под термином «алкенил» подразумевается включение углеводородных цепей линейной, разветвленной или циклической конфигурации, имеющих одну или несколько ненасыщенных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой устойчивой точке на протяжении цепи или цикла. Если другое не указано, «алкенил» относится к группам, обычно имеющим от двух до восьми, чаще от двух до шести атомов углерода. Например, «алкенил» может относиться к проп-2-енилу, бут-2-енилу, бут-3-енилу, 2-метилпроп-2-енилу, гекс-2-енилу, гекс-5-енилу, 2,3-диметилбут-2-енилу и тому подобному. Более того, алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Под термином «алкинил» подразумевается включение углеводородных цепей либо линейной, либо разветвленной конфигурации, имеющих одну или несколько тройных связей углерод-углерод, которые могут находиться в любой устойчивой точке на протяжении цепи. Если другое не указано, «алкинильные» группы относятся к группам, имеющим от двух до восьми, предпочтительно от двух до шести углеродов. К примерам «алкинилов» относятся, но ими не ограничиваются, проп-2-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-2-инил, 3-метилпент-4-инил, гекс-2-инил, гекс-5-инил и т.д. Более того, алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Циклоалкил представляет собой группу алкилов и включает любые устойчивые циклические или полициклические углеводородные группы из 3-13 атомов углерода, любой из которых замещается. К примерам таких циклоалкилов относятся, но ими не ограничиваются, циклопропил, норборнил, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0]бициклодекан и тому подобные, которые, как в случае других алкильных фрагментов, необязательно, могут быть замещенными. Термин «циклоалкил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «карбоцикл». Циклоалкенил представляет собой группу алкенилов и включает любые устойчивые циклические или полициклические углеводородные группы из 3-13 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 8 атомов углерода, которые содержат одну или несколько ненасыщенных двойных связей

углерод-углерод, которые могут находиться в любой точке на протяжении цикла. К примерам такого циклоалкенила относятся, но ими не ограничиваются, циклопентенил, циклотексенил и тому подобное.

Циклоалкинил представляет собой группу алкинилов и включает любые устойчивые циклические или полициклические углеводородные группы из 5-13 атомов углерода, которые содержат одну или несколько ненасыщенных тройных связей углерод-углерод, которые могут находиться в любой точке на протяжении цикла. Как и в случае других алкенильных и алкинильных фрагментов, циклоалкенил и циклоалкинил, необязательно, могут быть замещенными.

«Гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклический», использованные в настоящем документе, относятся к системам неароматических колец, имеющим от пяти до четырнадцати атомов в кольце, предпочтительно от пяти до десяти, в которых один или несколько углеродов кольца, предпочтительно от одного до четырех, заменены гетероатомом, таким как N, O или S. К неограничивающим примерам гетероциклических колец относятся 3-1H-бензимидазол-2-он, (1-замещенный)-2-оксо-бензимидазол-3-ил, 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротииофенил, 3-тетрагидротииофенил, 2-морфолинил, 3-морфолинил, 4-морфолинил, 2-тиоморфолинил, 3-тиоморфолинил, 4-тиоморфолинил, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 4-тиазолидинил, диазолонил, N-замещенный диазолонил, 1-фталимидинил, бензоксанил, бензопирролидинил, бензопиперидинил, бензоксоланил, бензотиоланил и бензотианил. Также термин «гетероциклил» или «гетероциклический» охватывает, в том смысле, как это используется в настоящем документе, группы, в которых неароматическое содержащее гетероатом кольцо конденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, такие как индолинил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка соединения находится на неароматическом содержащем гетероатом кольце. Термин «гетероцикл», «гетероциклил» или

«гетероциклический», насыщенное, либо частично ненасыщенное, также относится к кольцам, которые, необязательно, замещены.

Термин «арил», используемый самостоятельно или как часть большего фрагмента, как в «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к ароматическим кольцевым группам, имеющим от шести до четырнадцати атомов в кольце, таким как фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. «Арильное» кольцо может содержать один или несколько заместителей. Термин «арил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». «Арил» также включает конденсированные полициклические ароматические кольцевые системы, в которых ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими кольцами. К неограничивающим примерам используемых групп, содержащих арильное кольцо, относятся фенил, гидроксифенил, галогенфенил; алкоксифенил, диалкоксифенил, триалкоксифенил, алкилендиоксифенил, нафтил, фенантрил, антрил, фенантро и тому подобное, а также 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. Также термин «арил» охватывает, в том смысле, как это используется в настоящем документе, группу, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическими кольцами, такую как инданил, фенантридини́л или тетрагидронафтил, где радикал или точка соединения находится на ароматическом кольце.

Термин «гетероарил», используемый в настоящем документе, относится к устойчивым гетероциклическим и полигетероциклическим ароматическим фрагментам, имеющим 5-14 атомов в кольце. Гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными и могут содержать одно или несколько колец. К примерам типичных гетероарильных колец относятся группы, представляющие собой 5-членные моноциклические кольца, такие как тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, фурил, изотиазолил, фуразанил, изоксазолил, тиазолил и тому подобные; 6-членные моноциклические группы, такие как пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и тому подобное; и группы, представляющие собой полициклические гетероциклические кольца, такие как бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиенил, тиантренил,

изобензофуранил, хроменил, ксантил, феноксатиенил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензотиазол, бензимидазол, циннолинил, тетрагидрохинолина, птеридинил, карбазолил, бета-карболинил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, феназинил, изотиазолил, фенотиазинил, феноксазинил и тому подобное (см., например, Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry). К дополнительным конкретным примерам гетероарильных колец относятся 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-пиримидил, 3-пиридазинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 5-тетразолил, 2-триазолил, 5-триазолил, 2-тиенил, 3-тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, акридинил или бензизоксазолил. К гетероарильным группам дополнительно относится группа, в которой гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, где радикал или точка соединения находится на гетероароматическом кольце. К примерам относятся тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин и пиридо[3,4-d]пиримидинил, имидазо[1,2-a]пиримидил, имидазо[1,2-a]пиразинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,2-c]пиримидил, пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазинил, пиразоло[1,5-c]пиримидил, имидазо[1,2-b]пиридазинил, имидазо[1,5-a]пиримидил, пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазин, хинолил, изохинолил, хиноксалил, имидазотриазинил, пирроло[2,3-d]пиримидил, триазолопиримидил, пиридопиразинил. Термин «гетероарил» также относится к кольцам, которые, необязательно, замещаются. Термин «гетероарил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «гетероарильное кольцо» или термином «гетероароматическое соединение».

Арильная группа (включая арильную часть фрагмента аралкила, аралкокси или арилоксиалкила и тому подобное) или гетероарильная группа (включая гетероарильную часть фрагмента гетероаралкила или гетероарилалкокси и тому подобное) может содержать один или несколько заместителей. Примеры подходящих заместителей ненасыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы включают галоген (F, Cl, Br или I), $-\text{CN}$, $-\text{R}^4$, $-\text{OR}^2$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}^2$, (где r принимает целочисленные значения 0, 1 или 2), $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{NR}^2\text{R}^3$, $-(\text{CO})\text{YR}^2$, $-\text{O}(\text{CO})\text{YR}^2$, $-\text{NR}^2(\text{CO})\text{YR}^2$, $-\text{S}(\text{CO})\text{YR}^2$, $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{YR}^2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{YR}^2$, где в каждом случае Y независимо представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^3-$ или химическую связь; $-(\text{CO})\text{YR}^2$ таким образом включает $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$. К дополнительным заместителям относятся $-\text{YC}(=\text{NR}^3)\text{Y}'\text{R}^2$, $-\text{COCOR}^2$, $-\text{COMCOR}^2$ (где M представляет собой алкильную группу из 1-6 углеродов), $-\text{YP}(=\text{O})(\text{YR}^4)(\text{YR}^4)$ (включая в числе других $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^4)_2$), $-\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$ и $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$. В качестве дополнительной иллюстрации, к заместителям, в которых Y представляет собой $-\text{NR}^3$, таким образом, относятся среди прочих $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$ и $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^2\text{R}^3$. Заместители R^2 и R^3 в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, и заместители R^2 и R^3 (и R^4) сами могут быть замещенными или не замещенными. К примерам заместителей для R^2 , R^3 и R^4 относятся среди прочих следующие группы: амино, алкиламино, диалкиламино, аминокarbонил, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкиламинокарбонилокси, диалкиламинокарбонилокси, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил, гидроксид, алкоксид, галоалкоксид. Дополнительные конкретные примеры включают защищенный OH (такой как ацилокси), фенил, замещенный фенил, $-\text{O}$ -фенил, $-\text{O}$ -(замещенный)фенил, $-\text{бензил}$, замещенный бензил, $-\text{O}$ -фенетил (т.е. $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{O}$ -(замещенный)фенетил. К неограничивающим примерам замещенного фрагмента R^2 , R^3 или R^4 относятся галогеналкил и тригалогеналкил, алкоксиалкил,

галогенфенил, $-M$ -гетероарил, $-M$ -гетероцикл, $-M$ -арил, $-M-OR^2$, $-M-SR^2$, $-M-NR^2R^3$, $-M-OC(O)NR^2R^3$, $-M-C(=NR^2)NR^2R^3$, $-M-C(=NR^2)OR^3$, $-M-P(O)R^2R^3$, $Si(R^2)_3$, $-M-NR^2C(O)R^3$, $-M-NR^2C(O)OR^2$, $-M-C(O)R^2$, $-M-C(=S)R^2$, $-M-C(=S)NR^2R^3$, $-M-C(O)NR^2R^3$, $-M-C(O)NR^2-M-NR^2R^3$, $-M-NR^2C(NR^3)NR^2R^3$, $-M-NR^2C(S)NR^2R^3$, $-M-S(O)_2R^3$, $-M-C(O)R^3$, $-M-OC(O)R^3$, $-MC(O)SR^2$, $-M-S(O)_2NR^2R^3$, $-C(O)-M-C(O)R^2$, $-MCO_2R^2$, $-MC(=O)NR^2R^3$, $-M-C(=NH)NR^2R^3$ и $-M-OC(=NH)NR^2R^3$ (где M представляет собой алкильную группу, состоящую из 1-6 углеродов).

К некоторым более конкретным примерам относятся, но ими не ограничиваются, хлорметил, трихлорметил, трифторметил, метоксиэтил, алкоксифенил, галогенфенил, $-CH_2$ -арил, $-CH_2$ -гетероцикл, $-CH_2C(O)NH_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OC(O)NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NEt_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2$ -гетероцикл, $-C(=S)CH_3$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)OEt$, $-C(O)NH$ -циклопропил, $C(O)NHCH_2CH_2$ -гетероцикл, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-C(O)CH_2$ -гетероцикл, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-CH_2CH_2P(O)(CH_3)_2$, $Si(CH_3)_3$ и тому подобное.

Алифатическая группа, т.е. алкил, алкенил, алкинил, алкокси, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил или неароматическая гетероциклическая группа может, таким образом, также содержать один или несколько заместителей. К примерам подходящих заместителей для таких групп относятся, но ими не ограничиваются, перечисленные выше заместители атомов углерода арильной или гетероарильной группы и, кроме того, к ним относятся следующие заместители насыщенного атома углерода: $=O$, $=S$, $=NH$, $=NNR^2R^3$, $=NNHC(O)R^2$, $=NNHCO_2R^2$ или $=NNHSO_2R^2$, где R^2 представляет собой независимо для каждого случая H , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероцикл.

К конкретным примерам заместителей для алифатической, гетероалифатической или гетероциклической группы относятся следующие группы: амино, алкиламино, диалкиламино, аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкиламинокарбонилокси, диалкиламинокарбонилокси, алкокси, нитро, $-CN$, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил, $-OH$, галоалкокси и

галогеналкил.

К конкретным заместителям для азота, например, в арильном, гетероарильном или неароматическом гетероциклическом кольце, относятся R^4 , $-NR^2R^3$, $-C(=O)R^2$, $-C(O)OR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-C(=O)NR^2R^3$, $-C(=NR^2)NR^2R^3$, $-C(=NR^2)OR^2$, $-C(=NR^2)R^3$, $-COCOR^2$, $-COMCOR^2$, $-CN$, $-SO_2R^3$, $S(O)R^3$, $-P(=O)(YR^2)(YR^2)$, $-NR^2SO_2R^3$ и $-NR^2SO_2NR^2R^3$, где R^2 и R^3 в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил.

Настоящее изобретение относится лишь к тем сочетаниям заместителей и переменных, которые приводят к устойчивому или химически возможному соединению. Устойчивое соединение или химически возможное соединение представляет собой такое соединение, которое имеет устойчивость, достаточную, чтобы допустить его получение и идентификацию. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению достаточно устойчивы, так что они по существу не изменяются при хранении при температуре 40°C или ниже в отсутствие влажности или других химически реакционных условий в течение по меньшей мере одной недели.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут находиться в таутомерных формах, и к настоящему изобретению относятся все такие таутомерные формы этих соединений, если другое не указано.

Если другое не указано, представленные в данном документе структуры также предполагают включение всех стереохимических форм данной структуры, т.е. R- и S-конфигураций каждого асимметрического центра. Таким образом, изобретение охватывает самостоятельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров и диастереомеров представленных соединений. Таким образом, данное изобретение относится к каждому диастереомеру или энантиомеру, по существу свободному от других изомеров ($>90\%$, а предпочтительно $>95\%$ по количеству молей свободному от других стереоизомеров), а также к смеси таких изомеров.

Конкретные оптические изомеры могут быть получены разделением рацемических смесей принятыми способами, например, путем образования диастереоизомерных солей обработкой оптически

активной кислотой или основанием. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дибензоилвинная, дитолуолвинная и камфоросульфоновая кислота, а затем проводят разделение смеси диастереоизомеров путем кристаллизации с последующим выделением из этих солей оптически активных оснований. Другой способ разделения оптических изомеров включает использование колонки для хиральной хроматографии, оптимально подобранной для наилучшего разделения энантиомеров. Еще один из способов включает синтез ковалентно связанных диастереоизомерных молекул путем взаимодействия соединений по изобретению с оптически чистой кислотой в активированной форме или с оптически чистым изоцианатом. Синтезированные диастереоизомеры могут быть разделены принятыми способами, такими как хроматография, перегонка, кристаллизация или возгонка, и затем гидролизованы для доставки энантиомерно чистого соединения.

Оптически активные соединения по изобретению могут быть получены путем использования активных исходных веществ. Эти изомеры могут находиться в форме свободной кислоты, свободного основания, сложного эфира или соли.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме, меченой радиоактивным изотопом, т.е. указанные соединения могут содержать один или несколько атомов, имеющих атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно присутствующих в природе. Радиоизотопы водорода, углерода, фосфора, фтора и хлора включают ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{43}F и ^{36}Cl , соответственно. Настоящее изобретение охватывает соединения по данному изобретению, которые содержат эти радиоизотопы и/или радиоизотопы других атомов. Наиболее предпочтительными радиоизотопами благодаря легкости их получения и определения являются тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C .

Радиоактивно меченые соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в данной области. Удобно, что такие радиоактивно меченые соединения можно получать с помощью

процедур, описанных в данном документе, за исключением замещения не меченого радиоизотопами реагента легко доступным радиоактивно меченым реагентом.

4. Способы синтеза

Для руководства по стратегии синтеза, защитным группам и другим материалам и способам, которые можно использовать в синтезе, обнаружении и характеристике соединений по настоящему изобретению, включая соединения, содержащие различные варианты R^t , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и колец T, A, B, C и D, специалист-практик может взять традиционную литературу по гетероциклическим и другим родственным химическим трансформациям, методикам обнаружения и очистки, дополнив ее информацией, содержащейся в следующих примерах. Могут представлять определенный интерес следующие ссылки и перечисленные в них ссылки: WO 01/27109, WO 02/066478, WO 02/30428, WO 02/080911, WO 02/080914, WO 2004/033453, WO 2004/035578, WO 2004/23972, WO 2005/105798, US 2003/0119842, US 2004/0023972, US 2004/0122044, US 2004/0142961, US 2005/0239822, US 6420365 и US 6703404 относятся к получению имидазо[1,2-а]пиридинов; WO 05/030218, WO 03/022850 относятся к имидазо[1,2-а]пиримидинам; WO 05/047290, WO 03/089434, US 6589952 относятся к имидазопиразинам, WO 04/011466 и US 5145850 относятся к получению имидазо[1,2-*b*]пиридазинов; и WO 05/070431, WO 96/35690, WO 04/089471 относятся к пиразоло[1,5-а]пиримидинам.

Для получения описанных в данном документе соединений может быть использовано большое число подходов синтеза, включая способы, схематически представленные ниже. Специалист-практик должен понимать, что в этих подходах могут быть использованы защитные группы. «Защитные группы» представляют собой фрагменты, которые используют для временного блокирования химической реакции в потенциально реакционно-способном сайте (например, амине, гидроксигруппе, тиоле, альдегиде и т.д.) так, чтобы реакцию можно было осуществить избирательно в другом сайте полифункционального соединения. В предпочтительных вариантах осуществления защитная группа избирательно взаимодействует с хорошим выходом для получения защищенного субстрата, который

подходит для намеченных реакций; защитная группа должна избирательно удаляться с хорошим выходом с помощью легко доступных, предпочтительно нетоксичных реагентов, которые не действуют непредусмотренным образом на другие присутствующие функциональные группы; защитная группа предпочтительно образует легко разделяемое производное (более предпочтительно, не образуя новых стереогенных центров); и защитная группа предпочтительно обладает минимумом дополнительных функциональных возможностей, чтобы избежать усложнения дополнительными сайтами реакции. В данной области известно большое число защитных групп и стратегий, реагентов и условий применения и удаления их. См., например, "Protective Groups in Organic Synthesis" Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999. Для дополнительной информации о методологиях защитных групп (материалах, способах и стратегиях введения защиты и снятия защиты) и других химических трансформациях синтеза, используемых в продукции соединений, описанных в настоящем документе, см. R. Larock, Comprehensive organic Transformations,, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995). Содержание этих ссылок приведено в данном документе качестве ссылок в полном объеме.

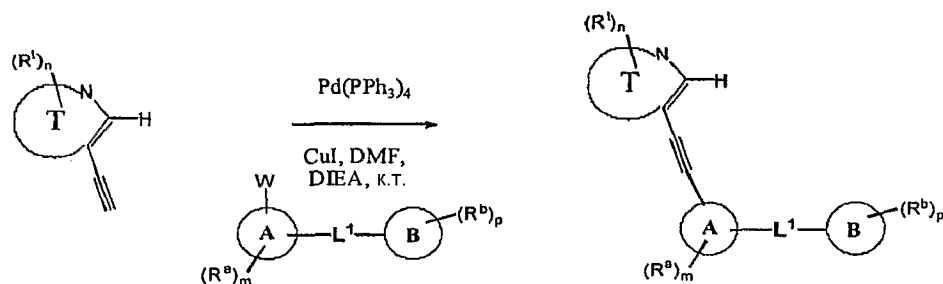
Кроме того, можно выбрать реагенты, дополненные желаемым изотопом, например, дейтерием вместо водорода, для создания соединений по настоящему изобретению, содержащих такой(ие) изотоп(ы). Настоящее изобретение охватывает соединения, содержащие в одном или нескольких местах вместо водорода дейтерий или содержащие различные изотопы C, N, P и O, и их можно использовать, например, для изучения метаболизма и/или распределения соединений в тканях или для изменения скорости или пути обмена веществ или других аспектов биологического функционирования.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы, используя способы, описанные ниже, наряду со способами синтеза, известными в данной области органической химии синтеза или с помощью их варианта, понятного специалисту в данной области. К предпочтительным способам относятся, но ими не ограничиваются, способы, описанные ниже. Реакции проводят в растворителе, подходящем для используемых реагентов и материалов и подходящем для эффективной трансформации. Специалисту в данной области органического синтеза должно быть понятно, что функциональность, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предполагаемым трансформациям. Иногда для этого должна потребоваться некоторая модификация порядка стадий синтеза или выбор одной определенной схемы процесса с целью получения желаемого соединения по изобретению.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено так, как в общих чертах показано на схемах с I по XIX, и посредством принятых способов, известных специалистам в данной области.

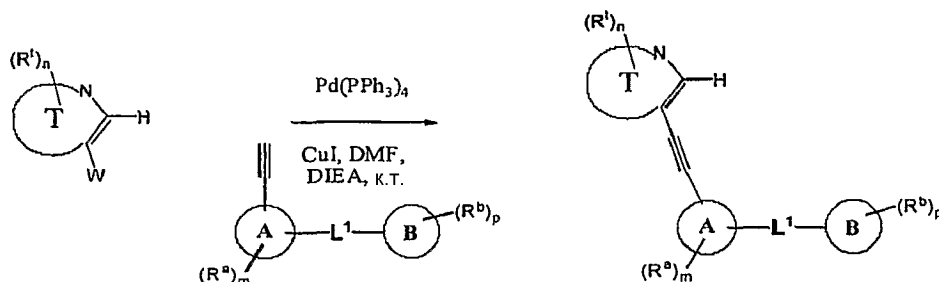
Палладий, катализирующий реакцию сочетания Соногаширы, используют для соединения 'верхнего' кольца T с 'нижним' фрагментом [кольцо A]-[L¹]-[кольцо B], как представлено на схемах I и II. В схеме I реакцию сочетания Соногаширы осуществляют с ацетиленовым 'верхним' кольцом T и фрагментом [кольцо A]-[L¹]-[кольцо B], который активировали присутствием реакционно-способной группы W, которая представляет собой I, Br или другую реакционно-способную группу, обеспечивающую проведение желаемой реакции сочетания. Переменные в W-[кольцо A]-[L¹]-[кольцо B] такие же, как определенные ранее, кольца A и B являются замещенными разрешенными группами R^a и R^b, соответственно.

Схема I: Реакция сочетания Соногаширы



Альтернативная реакция сочетания описывается в схеме II, в которой кольцо Т «активируют» присутствием реакционно-способной группы W (такой как I или Br) и связывают с 'нижним' ацетиленовым фрагментом [кольцо А]-L¹-[кольцо В] в условиях, аналогичных сочетанию, катализируемому палладием.

Схема II: Альтернативная реакция сочетания Соногаширы



Условия сочетания Соногаширы, описанные в схеме I и II, применимы ко всем бициклическим гетероарильным кольцам Т и могут использоваться в синтезе всех соединений по настоящему изобретению.

Ниже на схемах с III по VII представлены различные наглядные общие способы синтеза для получения фрагментов ацетиленовых колец Т, основанные на известных трансформациях:

Схема III: Получение 3-этинилимидазо[1,2-а]пиразина

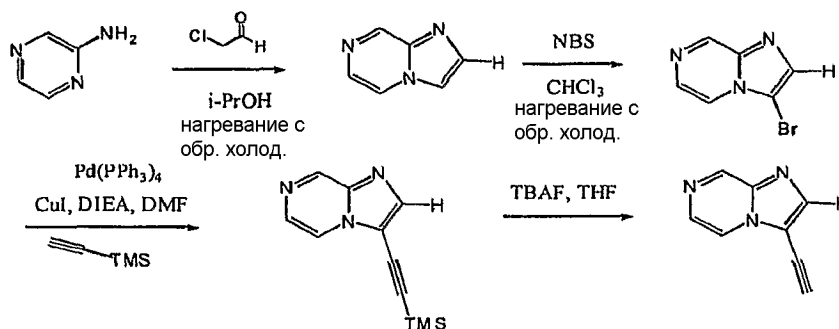


Схема IV: Получение C-8 замещенных 3-этинилимидазо[1,2-а]пиразинов

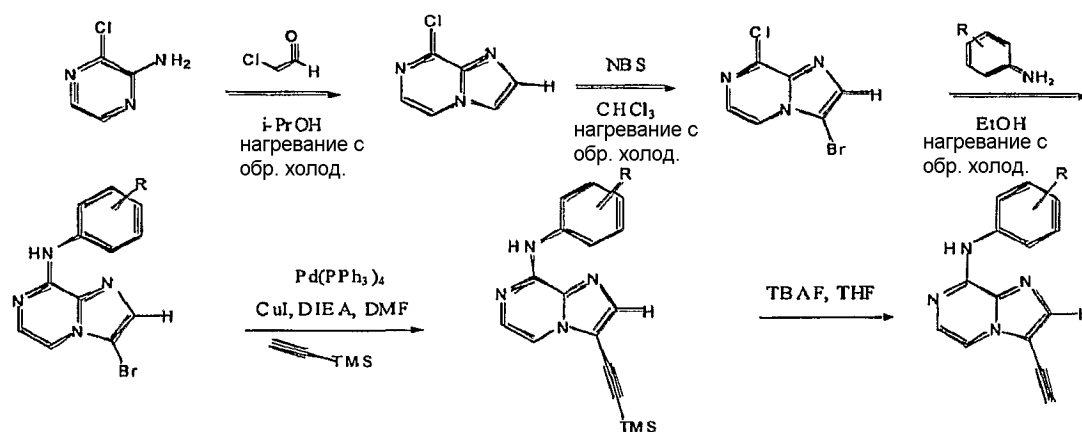


Схема V: Получение 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридина или 3-этинилимидазо[1,2-б]пиридазина

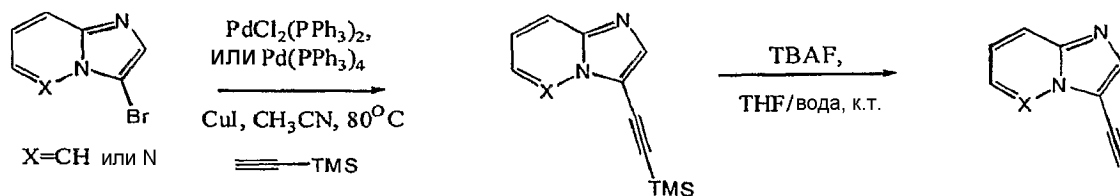


Схема VI: Получение C-8 аминозамещенных 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридинов

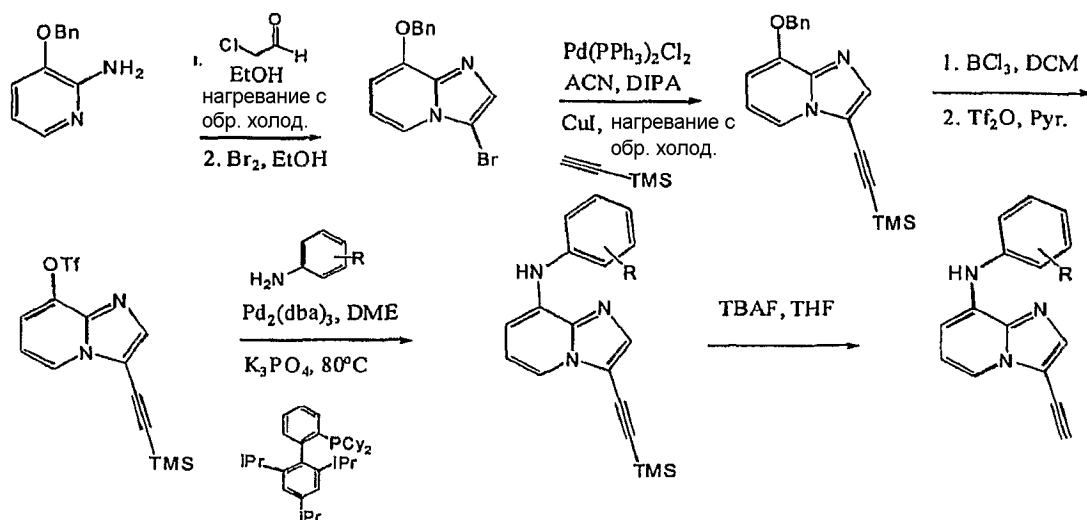


Схема VII: Получение С-8 замещенных 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридинов

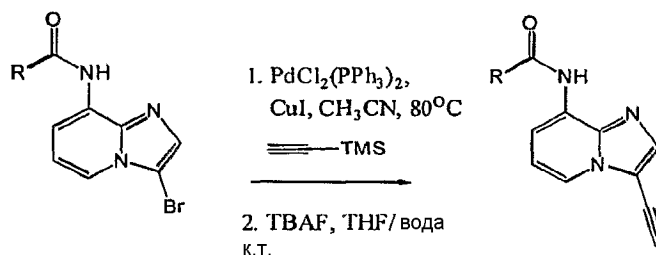
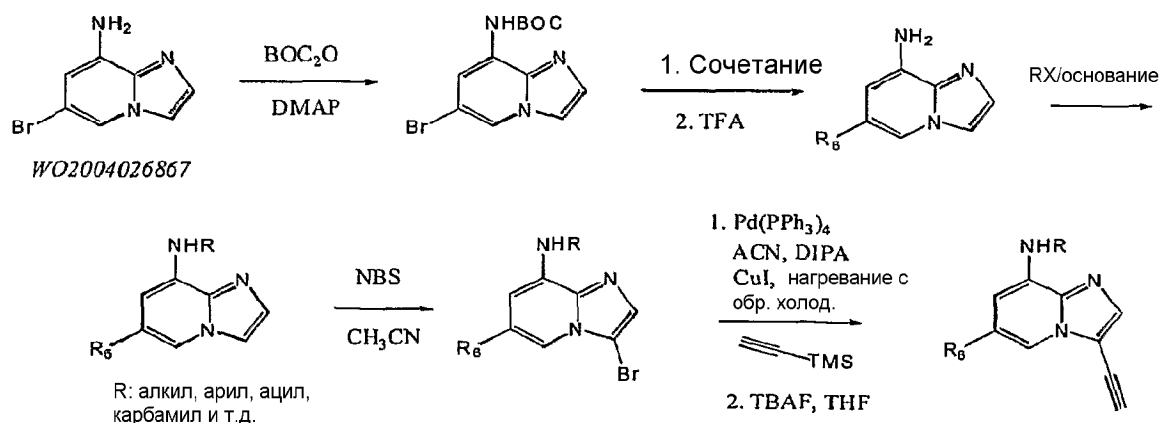


Схема VIII: Получение С-6 и С-8 замещенных 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридинов

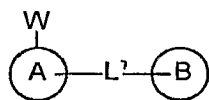


В отношении стадии сочетания, см. Malleron, J-L., Fiaud, J-C., Legros, J-Y. Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions. San Diego: academic Press, 1997.

Специалисту в данной области было бы понятно, что эти способы получения различных групп замещенного ацетиленового кольца Т широко применяются для большого числа других не показанных конденсированных бициклических кольцевых систем.

На схемах с IX по XIII, представленных ниже, показан синтез соединений формулы W-[кольцо A]-[L¹]-[кольцо B], которые можно использовать в качестве промежуточных продуктов в реакции сочетания, описанной на схемах I и II.

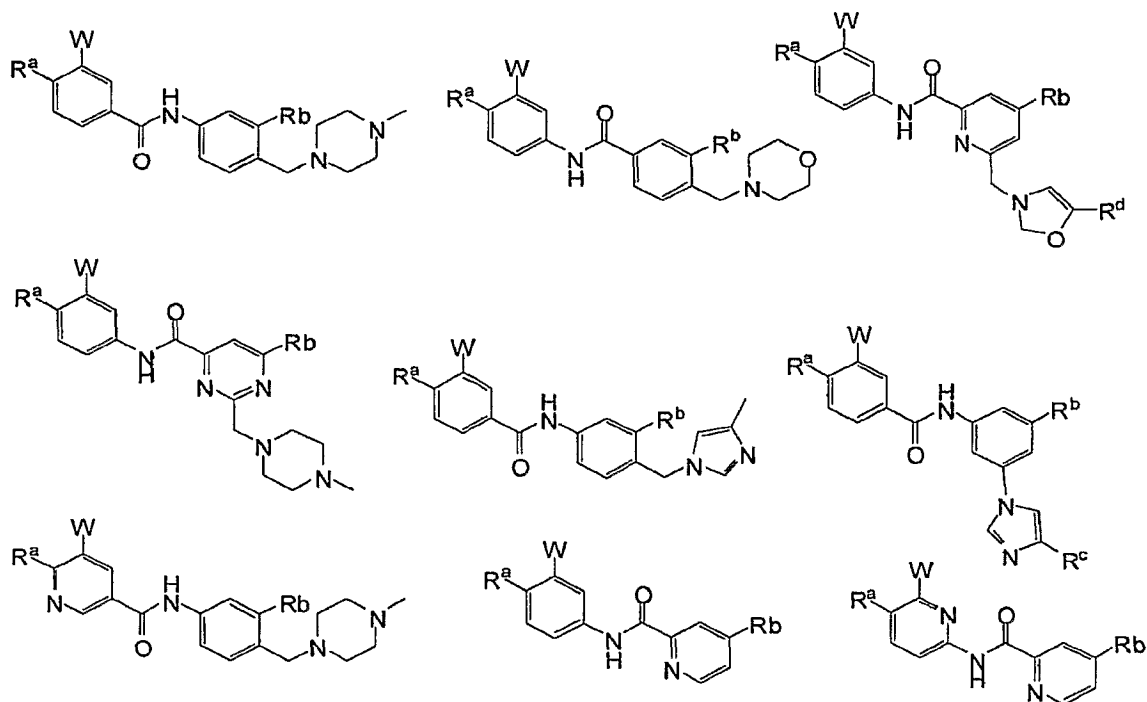
Должно быть понятно, что промежуточные продукты формулы:



представляют определенный интерес, поскольку реакция их сочетания с 'верхними' гетероарильными кольцами приводит к образованию соединений по настоящему изобретению. Вариабельные группы A, L¹ и B являются такими же, как

определенные ранее, и, необязательно, замещаются, как описано в данном документе, а W представляет собой I или альтернативную реакционно-способную группу, дающую возможность проведения желаемой реакции сочетания.

К примерам таких промежуточных продуктов относятся среди прочих следующие структуры:

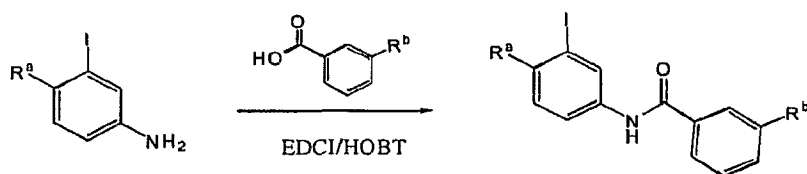


где ранее определенные переменные, например, R^a , R^b , R^c и R такие же, как ранее определенные. Например, R^a в некоторых вариантах осуществления выбирают из F или алкила, например, Me среди прочих, а R^b в некоторых вариантах осуществления выбирают из Cl, F, Me, трет-бутила, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$ среди прочих. Эти и другие соединения формулы W-[кольцо A]-[L¹]-[кольцо B] с различными разрешенными заместителями можно использовать для получения соответствующих соединений по изобретению, как определяется в различных формулах, классах и подклассах, описанных в данном документе.

Некоторые наглядные способы синтеза для получения реагентов и характерных промежуточных продуктов представлены ниже:

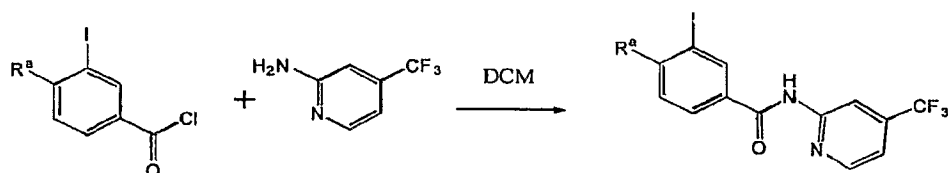
На схеме IX описывается наглядный синтез W-[кольцо A]-[L¹]-[кольцо B], в котором кольца A и B представляют собой фенил, а L¹ представляет собой NHC(O).

Схема IX



На схеме X представлен синтез варианта вышеуказанного соединения, в котором кольцо В представляет собой 2-пиридин, а L¹ представляет собой C(O)NH (т.е. в другой ориентации).

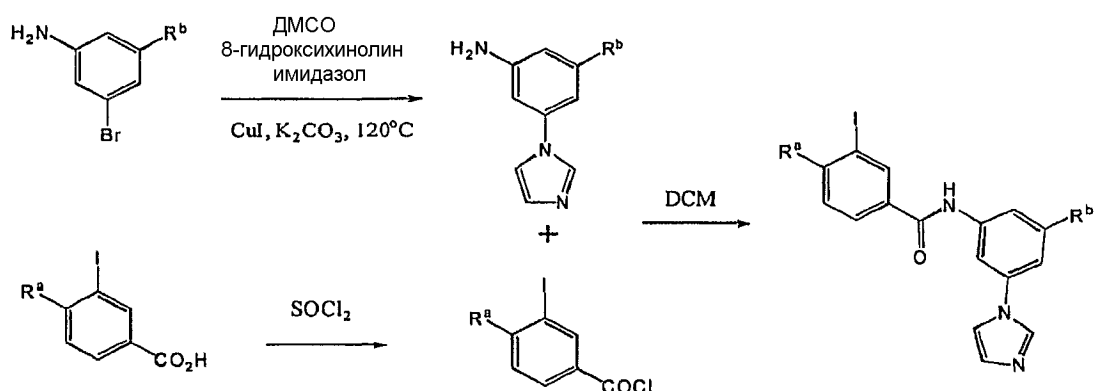
Схема X



На схемах XI и XII ниже представлен синтез W-[кольцо А]-[L¹]-[кольцо В], в котором кольца А и В представляют собой фенил, а кольцо С представляет собой гетероарильное кольцо. Эти промежуточные продукты можно использовать для создания соединений формулы II.

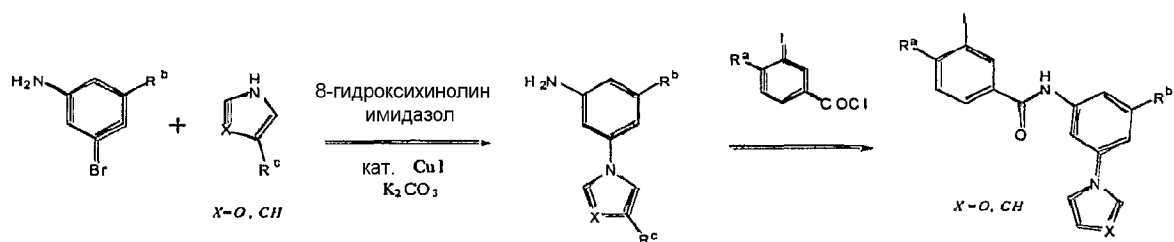
В частности, на схеме XI описывается получение промежуточных продуктов, в которых кольцо С представляет собой имидазольное кольцо.

Схема XI



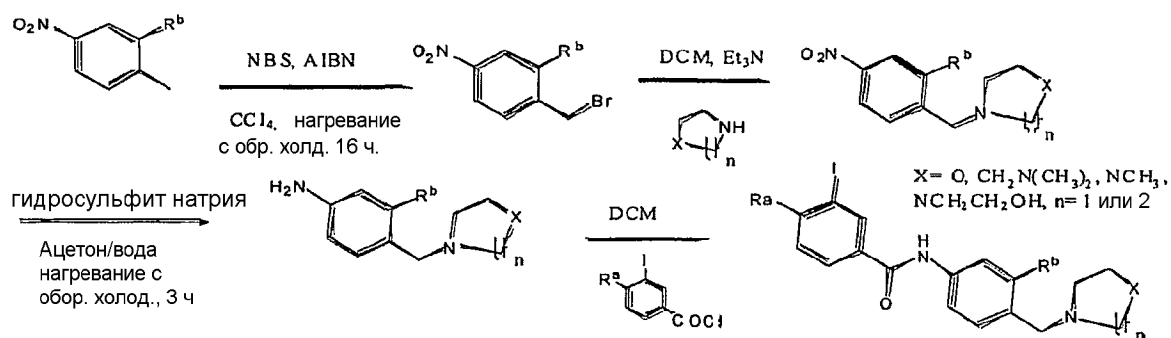
На схеме XII описывается получение промежуточных продуктов, в которых кольцо С представляет собой пиррольное или оксазольное кольцо.

Схема XII



На схеме XIII представлен синтез W -[кольцо A]-[L^1]-[кольцо B], в котором кольца A и B представляют собой фенил, а заместитель R^b представляет собой $-L^2$ -[кольцо D]. Эти промежуточные продукты можно использовать для создания соединений формулы III, в которых кольцо D представляет собой 5 или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома.

Схема XIII

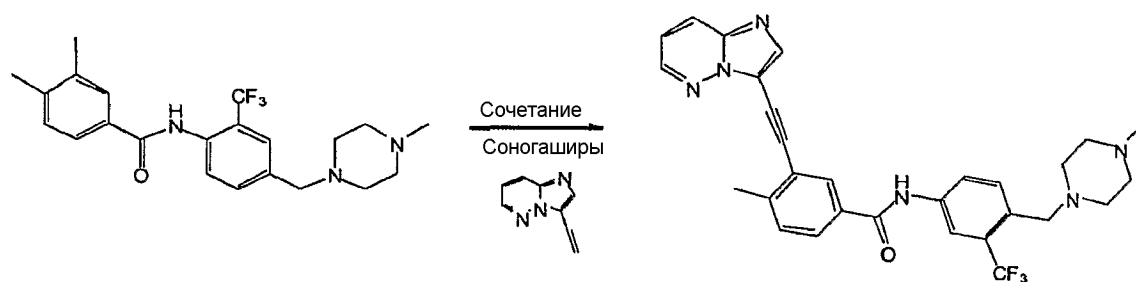


На этой схеме не ограничивающие примеры заместителей R^b на кольцо B представляют собой галоген, например, Cl; низшие алкильные группы, например, изопропил; и замещенные низшие алкильные группы, например, $-CF_3$; а не ограничивающие примеры кольца D представляют собой N,N-диметилпирролидин, N-(2-гидроксиэтил)пиперазин и N-метилпиперазин.

Промежуточные продукты W -[кольцо A]-[L^1]-[кольцо B], такие как представленные в различных схемах синтеза выше, могут взаимодействовать с ацетиленовым кольцом T, используя условия сочетания Соногаширы, описанные в общей схеме I.

Ниже на схеме XIV описывается пример, в котором фрагмент кольца T может быть дополнительно модифицирован после стадии сочетания Соногаширы для получения большого числа интересных замещенных аналогов по настоящему изобретению.

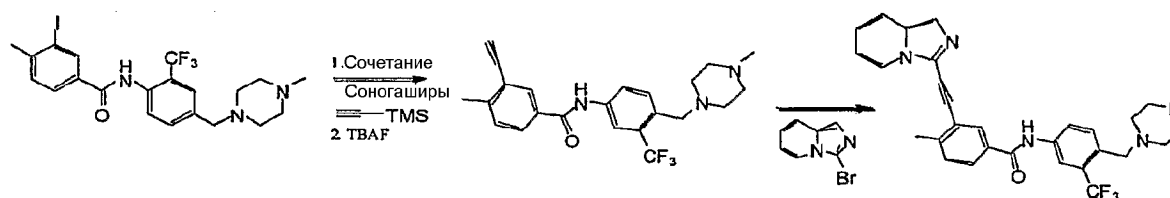
Схема XIV



Альтернативно, W-[кольцо A]-[L¹]-[кольцо B] может взаимодействовать с триметилсилилацетиленом в условиях Соногаширы перед реакцией сочетания с кольцом Т, активированным йодом или бромом, как иначе описывается в общей схеме II.

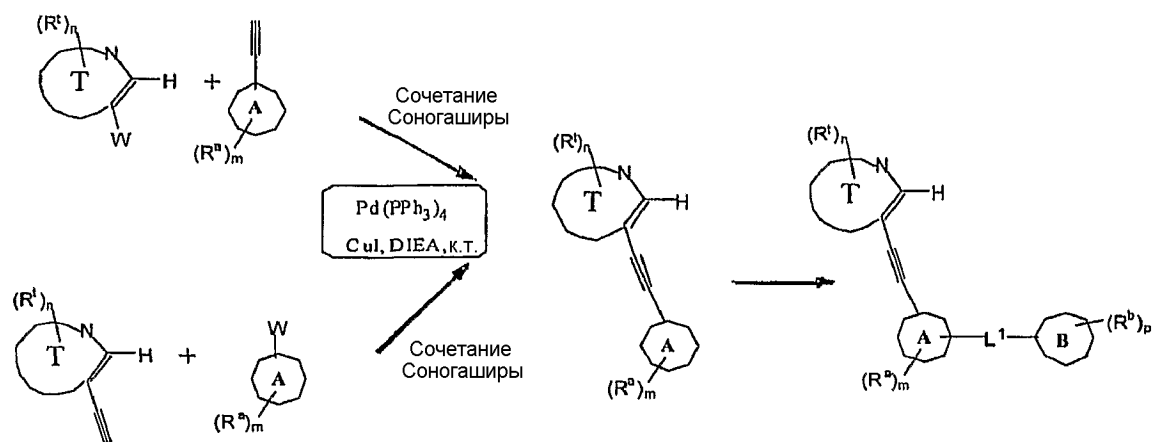
На схеме XV представлен пример:

Схема XV



В других вариантах осуществления стадии могут быть осуществлены в отличном порядке. Например, реакция сочетания Соногаширы может быть использована для связывания кольца Т с кольцом А до связывания этой части с кольцом В и/или фрагментом [кольцо В]-[L²]-[кольцо D] и/или [кольцо В]-[кольцо С], как показано на схеме XVI.

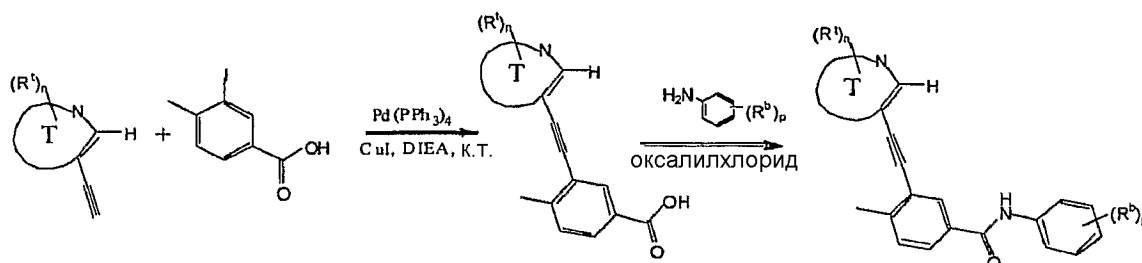
Схема XVI



В не ограничивающих примерах, в которых кольцо А и кольцо В представляют собой фенил, а L¹ представляет собой CONH, схема

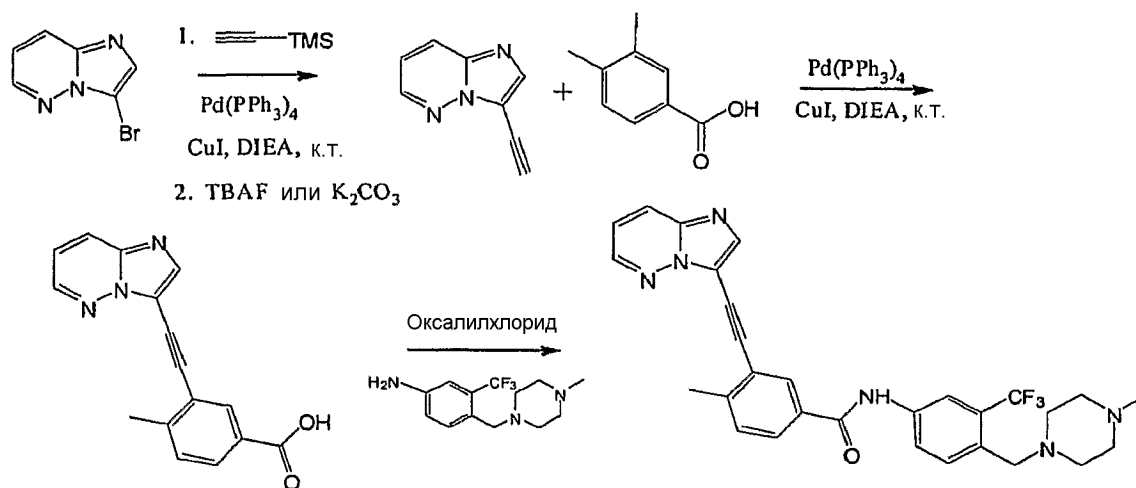
XVII описывает сочетание Соногаширы ацетиленового кольца Т с 3-йод-4-метилбензойной кислотой (фрагмент кольца А) для образования промежуточного продукта [кольцо Т]-[кольцо А], которое затем подвергают амидному сочетанию с, необязательно, замещенным фрагментом кольца В:

Схема XVII



Этот подход наглядно представлен на схеме XVII, на которой показано сочетание ацетиленового кольца Т (т.е. 3-этинилимидазо[1,2-б]пиридазина) с замещенным W-[кольцо А] (т.е. 3-йод-4-метилбензойной кислотой), с последующей амидной конденсацией полученного промежуточного продукта [кольцо Т]-[кольцо А]-COOH с фрагментом HN₂-[кольцо В]-L2-[кольцо С] (т.е. 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметиланилином) :

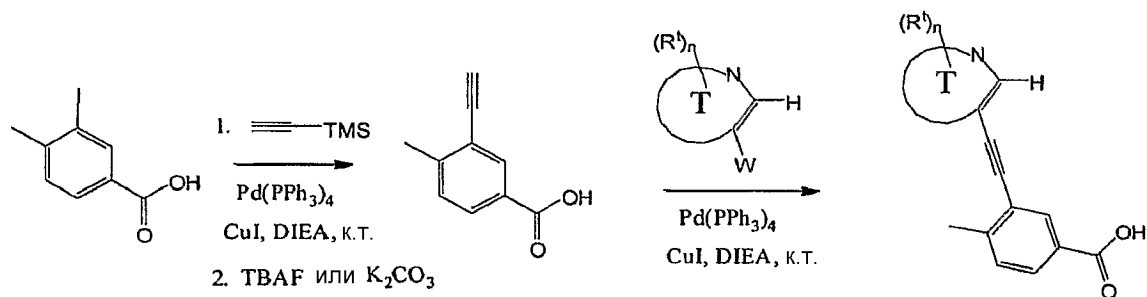
Схема XVIII



Альтернативно, в качестве другого примера из диапазона выбора специалиста-практика, промежуточный продукт кольца А, представляющий собой 3-йод-4-метилбензойную кислоту, может взаимодействовать в реакции Соногаширы с триметилсилилацетиленом, а после снятия силильной защиты может взаимодействовать во второй реакции сочетания Соногаширы с

активированным кольцом Т, как показано на схеме XIX.

Схема XIX



Владея способами синтеза, такими как вышеуказанные, в сочетании со следующими примерами, дополнительной информацией, предложенной в данном документе, и принятыми способами и средствами, специалист-практик может получить полный набор соединений, описанных в данном документе.

5. Применения, композиции, введение

Фармацевтические применения; назначение

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим биологическими свойствами, которые делают их предметом интереса в лечении или смягчении заболеваний, в которые могут быть вовлечены киназы, симптомов такого заболевания или эффекта других физиологических явлений, опосредованных киназами. Например, было показано, что большое число соединений по настоящему изобретению ингибирует тирозинкиназную активность Src и abl в числе других тирозинкиназ, которые, как полагают, опосредуют рост, развитие и/или метастазирование рака. Также было обнаружено, что большое число соединений по настоящему изобретению обладают потенциальной *in vitro* активностью в отношении линий раковых клеток, включая среди прочих клетки лейкозной линии К-562. В принятых антипролиферативных исследованиях с клетками К-562 обнаруженные потенциальные возможности оказались в 10 раз более эффективными, чем гливек.

Такие соединения представляют, поэтому, интерес для лечения рака, включая как первичный, так и метастатический рак, включающий солидные опухоли, а также лимфомы и лейкозы (включая CML, AML и ALL) и включая рак, который резистентен к другим способам воздействия, включающим другие способы лечения, включающие введение ингибиторов киназ, таких как гливек,

тарцева или иресса.

К такому раку относятся среди прочих рак молочной железы, шейки матки, толстой и прямой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, простаты, головы и шеи, гастроинтестинальный стромальный, а также заболевания, такие как меланома, множественная миелома, неходжкинская лимфома, маланома, рак желудка и лейкозы (например, миелоидный, лимфоцитарный, миелоцитарный и лимфобластный лейкоз), включая случаи, которые резистентны к одному или нескольким другим способам воздействия, включающим среди прочих гливек, тарцева или иресса.

Резистентность к различным противораковым агентам может быть результатом одной или нескольких мутаций в посреднике или эффекторе рака (например, мутация в киназе, такой как Src или Abl), что коррелирует с изменением свойств связывания белкового лекарственного средства, свойств связывания фосфата, свойств связывания белка, ауторегуляции и других характеристик. Например, в случае BCR-Abl киназу, ассоциированную с хроническим миелоидным лейкозом, резистентным к гливеку, картировали в отношении большого числа мутаций BCR/Abl, которые связаны с большим числом функциональных последствий, включая среди прочих стерическое несоответствие занятости лекарством в активном сайте киназы, изменение деформируемости Р-петли, связывающей фосфат, эффекты, влияющие на конформацию активационной петли, окружающей активный сайт и другие. См., например, Shah et al, 2002, Cancer Cell 2, 117-125 и Azam et al, 2003, Cell 112, 831-843 и перечисленные в этих работах ссылки в отношении типичных примеров таких мутаций в BCR/Abl, которые коррелируют с лекарственной устойчивостью. См. также следующие ссылки в отношении дополнительной информации по BCR/Abl, его роли в развитии CML и механизмам и мутациям, приводящим к лекарственной устойчивости: Kurzrock et al., Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics, Ann Intern Med. 2003 May 20; 138(10):819-30; O'Dwyer et al., Demonstration of Philadelphia chromosome negative abnormal clones in patients

with chronic myelogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesylate. *Leukemia*. 2003 Mar; 17(3):481-7; Hochhaus et al., Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy, *Leukemia*. 2002 Nov; 16(11):2190-6; O'Dwyer et al., The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood*. 2002 Sep 1; 100(5): 1628-33; Brazier et al., Hematopathologic and cytogenetic findings in imatinib mesylate-treated chronic myelogenous leukemia patients: 14 months' experience. *Blood*. 2002 Jul 15; 100(2):435-41; Corbin et al., Analysis of the structural basis of specificity of inhibition of the Abl kinase by STI571. *J Biol Chem*. 2002 Aug 30; 277(35):32214-9; Wertheim et al., BCR-ABL-induced adhesion defects are tyrosine kinase-independent. *Blood*. 2002 Jun 1; 99 (11):4122-30; Kantarjian et al., Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia, *N Engl J Med*. 2002 Feb 28; 346(9):645-52. Erratum in: *N Engl J Med* 2002 Jun 13; 346(24):1923; Hochhaus et al., Roots of clinical resistance to STI-571 cancer therapy. *Science*. 2001 Sep 21; 293(5538):2163; Druker et al., Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5; 344(14):1038-42. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Jul 19; 345(3):232; Mauro et al., Chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2001 Jan; 13(1):3-7. Review; Kolibaba et al., CRKL binding to BCR-ABL and BCR-ABL transformation. *Leuk Lymphoma*. 1999 Mar; 33(1-2):119-26; Bhat et al., Interactions of p62(dok) with p210(bcr-abl) and Bcr-Abl-associated proteins. *J Biol Chem*. 1998 Nov 27; 273(48):32360-8; Senechal et al., Structural requirements for function of the Crkl adapter protein in fibroblasts and hematopoietic cells. *Mol Cell Biol*. 1998 Sep; 18(9):5082-90; Kolibaba et al., Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 1997 Dec 9; 1333(3): F217-48. Review; Heaney et al., Direct binding of CRKL to BCR-ABL is not required for BCR-

ABL transformation. Blood. 1997 Jan 1; 89(1):297-306; Hallek et al., Interaction of the receptor tyrosine kinase p145c-kit with the p210bcr/abl kinase in myeloid cells. Br J Haematol. 1996 Jul; 94(1):5-16; Oda et al., The SH2 domain of ABL is not required for factor-independent growth induced by BCR-ABL in a murine myeloid cell line. Leukemia. 1995 Feb; 9(2):295-301; Carlesso et al., Use of a temperature-sensitive mutant to define the biological effects of the p210BCR-ABL tyrosine kinase on proliferation of a factor-dependent murine myeloid cell line. Oncogene. 1994 Jan; 9(1):149-56.

С другой стороны, авторы изобретения предполагают, что соединения по настоящему изобретению, как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии, можно будет использовать в лечении лейкоза и других злокачественных опухолей, включая опухоли, которые полностью или частично резистентны к другим противораковым средствам, включающим, в частности, глибек и другие ингибиторы киназ, и включая конкретно лейкозы с одной или несколькими мутациями в BCR/Abl внутри или вне киназного домена, включая, но ими не ограничиваясь, перечисленные в любой вышеуказанной публикации. См., в частности, Azam et al. и процитированные в этой работе ссылки в отношении примеров таких мутаций в BCR/Abl, включающих среди прочих мутации в кармане, связывающем лекарственный препарат, петле P, связывающей фосфат, активационной петле, консервативном VAVK бета-3 складки киназы, каталитической альфа-1 спирали малого N-концевого участка, длинной альфа-3 спирали в большом C-концевом участке и регионе, расположенном в C-концевом участке ниже активационной петли.

Фармацевтические способы

Способ по изобретению включает введение индивиду, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

«Терапевтически эффективным количеством» является такое количество, которое эффективно для детектируемого уничтожения или ингибирования роста или распространения раковых клеток; размера или количества опухолей; или для другой оценки уровня,

стадии, прогрессирования или тяжести рака. Точное требуемое количество будет различным у разных индивидуумов в зависимости от вида, возраста и общего состояния индивида, тяжести заболевания, конкретного противоракового агента, способа его введения, комбинированного лечения с использованием других способов воздействия и тому подобное.

Соединение или композиция, содержащая соединение, может быть введено, используя любое количество и любой способ введения, эффективные для уничтожения или ингибирования роста опухолей или других форм рака.

Противораковые соединения по изобретению предпочтительно смешивают в стандартной лекарственной форме для простоты введения и единообразия дозировки. Выражение «стандартная лекарственная форма», использованное в данном документе, относится к физически дискретной единице противоракового агента, подходящей для пациента, нуждающегося в лечении. Обычно суммарное ежедневное употребление соединений и композиций по настоящему изобретению должно выбираться лечащим врачом на основании тщательного медицинского обследования. Конкретный уровень терапевтически эффективной дозы для каждого конкретного пациента или организма будет зависеть от большого числа факторов, включающих расстройство, подвергаемое лечению; тяжесть расстройства; эффективность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; способ и схему введения; скорость метаболизма и/или выделения соединения; продолжительность лечения; лекарственные препараты, используемые в сочетании или в качестве сопутствующих введению соединения по настоящему изобретению; и подобные факторы, хорошо известные в данной области медицины.

Более того, после смешивания с подходящим фармацевтически приемлемым носителем в желаемой дозировке композиции по настоящему изобретению могут быть введены людям и животным орально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде трансдермального пластыря, порошков, мазей или капель),

сублингвально, защечно, в виде орального или назального спрея или тому подобного.

Эффективная системная доза соединения, как правило, должна находиться в интервале от 0,01 до 500 мг соединения на кг массы тела пациента, предпочтительно от 0,1 до 125 мг/кг, а в некоторых случаях от 1 до 25 мг/кг, вводимых однократно или многократно. Как правило, соединение может быть введено пациентам, нуждающимся в таком лечении, в интервале ежедневной дозы от около 50 до около 2000 мг на пациента. Введение может осуществляться один или несколько раз в день, в неделю (или за какой-то другой многодневный интервал) или по прерывистой схеме. Например, соединение может вводиться один или несколько раз в день еженедельно (например, каждый понедельник) в течение неопределенного времени или в течение нескольких недель, например, 4-10 недель. Альтернативно, оно может вводиться ежедневно в течение нескольких дней (например, 2-10 дней), с последующим перерывом во введении соединения в течение нескольких дней (например, 1-30 дней), с повтором этого цикла неопределенное количество раз или с заданным числом повторов, например, 4-10 циклов. В качестве примера, соединение по изобретению может вводиться ежедневно в течение 5 дней, после чего следует перерыв в течение 9 дней, затем вводиться ежедневно в течение другого 5-дневного периода, после чего следует перерыв в течение 9 дней, и так далее, повторяя цикл неопределенное количество раз или суммарно 4-10 раз.

Количество соединения, которое будет эффективно для лечения или профилактики определенного расстройства или состояния, отчасти будет зависеть от хорошо известных факторов, влияющих на дозировку лекарственного средства. Кроме того, для содействия в определении оптимальных диапазонов дозы, необязательно, могут использоваться исследования *in vitro* или *in vivo*. Ориентировочно эффективные дозы могут быть экстраполированы из графиков доза-ответ, полученных на основе систем тестирования *in vitro* или на модели животных. Точный уровень дозы должен быть определен лечащим врачом или другим медицинским работником и будет зависеть от хорошо известных

факторов, к которым относятся способ введения и возраст, масса тела, пол и общее состояние здоровья индивидуума; природа, тяжесть и клиническая стадия заболевания; использование (или не использование) сопутствующих способов воздействия; и природа и объем генетической инженерии клеток у пациента.

При введении для лечения или ингибирования конкретного болезненного состояния или расстройства эффективная доза соединения по настоящему изобретению может меняться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, состояния, подвергаемого воздействию, и его тяжести, а также различных физикальных факторов, связанных с индивидуумом, получающим терапию. Во многих случаях удовлетворительные результаты могут быть получены при введении соединения в ежедневной дозе около 0,01 мг/кг–500 мг/кг, предпочтительно между 0,1 и 125 мг/кг, а более предпочтительно между 1 и 25 мг/кг. Полагают, что планируемые ежедневные дозы должны меняться в зависимости от способа введения. Таким образом, парентеральная доза часто будет составлять приблизительно от 10% до 20% уровней оральных доз.

При использовании соединения по настоящему изобретению в качестве части комбинированной схемы лечения дозы каждого из компонентов комбинации вводят во время желаемого периода лечения. Компоненты комбинации могут вводиться одновременно; либо в виде стандартной лекарственной формы, содержащей оба компонента, либо в виде отдельных доз; компоненты комбинации также могут быть введены в разное время в процессе лечения или один из них может быть введен в качестве подготовки к лечению другим.

Относительно соединений

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в свободной форме для лечения или, если это целесообразно, в виде фармацевтически приемлемой соли или другого производного. Как используется в настоящем документе, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая при тщательном медицинском обследовании подходит для использования при контакте с тканями людей и низших животных, не вызывая

нежелательной токсичности, возбудимости, аллергической реакции и тому подобного и соизмерима с целесообразным соотношением польза/риск. В данной области хорошо известны фармацевтически приемлемые соли аминов, карбоновых кислот, фосфонатов и других типов соединений. Например, S.M. Berge, et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в журнале *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977), приведенном в данном документе в качестве ссылки. Соли могут быть получены *in situ* в процессе выделения и очистки соединений по изобретению или независимо путем взаимодействия свободного основания или свободной кислоты соединения по изобретению с подходящим основанием или кислотой, соответственно. К примерам фармацевтически приемлемых нетоксических кислотно-аддитивных солей относятся соли аминокислот, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем применения других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся следующие соли: адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гернисульфат, гептаноат, гексаноат, йодгидрат, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *p*-толуолсульфонат, ундеканоеат, валерат и тому подобное. Характерные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли

включают, если это целесообразно, катионы нетоксичного аммония, четвертичного аммония и амина, образующие соли с использованием противоионов, таких как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат низшего алкила и арилсульфонат.

Кроме того, используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый сложный эфир» относится предпочтительно к сложным эфирам, которые гидролизуются *in vivo* и включают эфиры, которые легко распадаются в организме человека с образованием исходного соединения или его соли. К подходящим сложноэфирным группам относятся, например, группы, полученные из фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности, алкановой, алкеновой, циклоалкановой и алкандионовой кислот, в которых каждый фрагмент алкила или алкенила преимущественно имеет не более 6 атомов углерода. К примерам конкретных эфиров относятся форматы, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты. Понятно, что эфиры могут быть образованы гидроксильной или карбоксильной группой соединения по изобретению.

Кроме того, термин «фармацевтически приемлемые пролекарства», как используется в настоящем документе, относится к таким пролекарствам соединений по настоящему изобретению, которые при тщательном медицинском обследовании подходят для использования при контакте с тканями людей и низших животных, не вызывая нежелательной токсичности, возбудимости, аллергической реакции и тому подобного, соразмерно целесообразному соотношению польза/риск, и эффективны для намеченного им использования, а также к цвиттер-ионным формам соединений по изобретению, если они возможны. Термин «пролекарство» относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с образованием исходного соединения вышеуказанной формулы, например, путем гидролиза в крови. См., например, T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Assocn. and Pergamon Press, 1987, обе статьи

приведены в данном документе в качестве ссылки.

Композиции

Предлагаются композиции, которые содержат какое-либо из соединений, описанных в данном документе (или пролекарство, фармацевтически приемлемую соль или его другое фармацевтически приемлемое производное) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. Эти композиции, необязательно, дополнительно содержат одно или несколько дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно, соединение по настоящему изобретению может быть введено пациенту, нуждающемуся в этом, в сочетании с применением одной или нескольких других терапевтических схем лечения (например, гливека или других ингибиторов киназ, интерферона, трансплантата костного мозга, ингибиторов фарнезилтрансферазы, бисфосфонатов, талидомида, противораковых вакцин, гормональной терапии, антибиотиков, облучения и т.д.). Например, дополнительные терапевтические агенты для совместного введения или включения в фармацевтическую композицию с соединением по настоящему изобретению могут быть отличными от одного или нескольких противораковых агентов.

Как описывается в данном документе, композиции по настоящему изобретению содержат соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, который, как используется в данном документе, включает все без исключения растворители, разбавители и другие носители, диспергирующие или суспендирующие агенты, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связывающие вещества, скользящие вещества и тому подобное, подходящие для конкретной желаемой лекарственной формы.

В Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) описывается большое число носителей, используемых в составлении фармацевтических композиций, и известные методики их получения. Но поскольку не всякая принятая среда носителя совместима с соединениями по изобретению, так как может привести к какому-

либо нежелательному биологическому эффекту или же негативному взаимодействию с каким-либо другим компонентом(ами) фармацевтической композиции, ее использование предполагают включить в рамки настоящего изобретения. К некоторым примерам веществ, которые могут выполнять роль фармацевтически приемлемых носителей, относятся, но ими не ограничиваются, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для свеч; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; забуферивающие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотоничный физиологический раствор; раствор Рингера; растворы этилового спирта и фосфатного буфера, а также другие нетоксичные совместимые скользкие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также в композиции могут присутствовать агенты, придающие цвет, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, агенты, придающие вкус и запах, консерванты и антиоксиданты.

Препаративные формы

Настоящее изобретение также относится к классу композиций, содержащих активные соединения по изобретению в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и/или разбавителями и/или адъювантами (вместе называемыми в данном документе веществами «носителя») и, необязательно, другими действующими веществами. Активные соединения по настоящему изобретению могут быть введены любым подходящим способом, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому способу, и в дозе, эффективной для намеченного лечения. Соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть введены, например, орально, через

слизистую, местно, ректально, через легкие, например, с помощью спрея для ингаляций или парентерально, включая внутрисосудистую, внутривенную, внутрибрюшинную, подкожную, внутримышечную, внутригрудинную и инфузионную методики, в дозированных препаративных формах, содержащих принятые фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители.

Фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с принятыми способами фармации, служащими для получения медикаментозных средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих.

Фармацевтическая композиция для орального введения может быть в форме, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно создают в форме дозированной единицы, содержащей определенное количество действующего вещества.

Примерами таких дозированных единиц являются таблетки и капсулы. Например, они могут содержать количество действующего вещества от около 1 до 2000 мг, предпочтительно от около 1 до 500 мг, чаще от около 5 до 200 мг. Подходящая ежедневная доза для человека или другого млекопитающего может меняться в зависимости от состояния пациента или других факторов, но каждый раз может быть определена, используя стандартные способы.

Количество вводимых соединений и схема лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями по настоящему изобретению зависят от большого числа факторов, включающих возраст, вес, пол и состояние здоровья индивида, вид заболевания, степень тяжести заболевания, способ и частоту введения, и конкретное используемое соединение. Таким образом, схема лечения может широко варьировать, но может быть определена принятым образом, используя стандартные способы. Обычная ежедневная доза находится в диапазоне от 0,01 до 500 мг соединения на кг массы тела, предпочтительно, между 0,1 и 125 мг/кг массы тела, а в некоторых случаях между 1 и 25 мг/кг массы тела. Как указано ранее, ежедневная доза может быть

получена однократно или ее можно распределить на 2, 3, 4 или более введений.

С терапевтическими целями активные соединения по настоящему изобретению сочетают, как правило, с одним или несколькими адъювантами, вспомогательными веществами или носителями, подходящими для указанного способа введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными эфирами целлюлозы и алкановой кислоты, сложными эфирами целлюлозы и алкила, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом и затем таблетированы или инкапсулированы для удобного применения. Такие капсулы или таблетки могут содержать препаративную форму, высвобождающуюся контролируемым образом, который может быть получен в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе. В случае применения на коже может быть предпочтительно использовать препаративную форму для местного применения соединений по настоящему изобретению на участке, где требуется воздействие, от двух до четырех раз в день. К препаративным формам, подходящим для местного применения, относятся жидкие или полужидкие препаративные формы, подходящие для проникновения через кожу (например, линименты, примочки, мази, крема или пасты) и капли, подходящие для введения в глаза, уши или нос. Подходящая местная доза действующего вещества соединения по изобретению составляет от 0,1 мг до 150 мг, применяемых от одного до четырех раз, преимущественно один или два раза в день. Для местного введения действующее вещество может составлять от 0,001% до 10% по массе, например, от 1% до 2% по массе препаративной формы, несмотря на то, что оно может составлять до 10% по массе, предпочтительно, не более 5% по массе, а более предпочтительно от 0,1% до 1% препаративной формы.

При смешивании в мази действующие вещества могут быть использованы либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой

основой. Альтернативно, действующие вещества могут быть смешаны в креме с кремовой основой масло-в-воде. Необязательно, водная фаза кремовой основы может включать, например, по меньшей мере 30% по массе многоатомного спирта, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин, полиэтиленгликоль и их смеси. Препаративная форма для местного применения, необязательно, может включать соединение, которое усиливает всасывание или проникновение действующего вещества через кожу или другие участки, подвергаемые воздействию. К примерам таких усилителей проникновения через кожу относятся диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены трансдермальным способом. Предпочтительно трансдермальное введение должно осуществляться, используя пластырь либо типа резервуара с пористой мембраной, либо состоящий из множества твердых матриц. В каждом случае действующее средство доставляется непрерывно из резервуара или микрокапсул через мембрану в клейкое вещество, проницаемое для действующего средства, которое контактирует с кожей или слизистой реципиента. При всасывании действующего средства через кожу, реципиенту вводят действующее средство контролируемым и заранее определенным потоком. В случае микрокапсул, инкапсулирующий агент также может функционировать в качестве мембраны. Жировая фаза эмульсий по настоящему изобретению может быть составлена из известных ингредиентов известным способом.

Помимо того, что фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром и с маслом. Предпочтительно, чтобы наряду с липофильным эмульгатором включали гидрофильный эмульгатор, который действует как стабилизатор. Также предпочитают включать как масло, так и жир. Вместе с тем, эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) составляют так называемый эмульсионный воск, а воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульсионную мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремов. Эмульгаторы и

стабилизаторы эмульсий, подходящие для использования в препаративной форме по настоящему изобретению, включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат самостоятельно или с воском или другие вещества, хорошо известные в данной области.

Выбор подходящих масел или жиров для препаративной формы основан на получении желаемых косметических свойств, поскольку растворимость действующего соединения в большинстве масел, подходящих для использования в фармацевтических эмульсионных препаративных формах, очень низка. Таким образом, крем предпочтительно должен быть нежирным, неокрашенным и смываемым водой продуктом подходящей консистенции, чтобы не вытекал из тюбиков или других контейнеров. Можно использовать прямые или разветвленные, моно- или двухосновные сложные эфиры алкила, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, диэфир пропиленгликоля и жирных кислот кокосового ореха, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью. Их можно использовать самостоятельно или в сочетании в зависимости от свойств, которые необходимо получить.

Альтернативно, можно использовать липиды с высокой точкой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Препаративные формы, подходящие для местного применения для глаз, также включают глазные капли, в которых действующие вещества растворены или суспендированы в подходящем носителе, главным образом, водном растворителе для действующих веществ.

Действующие вещества предпочтительно представлены в таких препаративных формах в концентрации от 0,5 до 20%, преимущественно от 0,5 до 10% и в частности около 1,5% по массе. Препаративные формы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных растворов или суспензий для инъекций. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул, используя один или несколько носителей или разбавителей,

указанных в связи с использованием в препаративных формах для орального введения, или используя другие подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. В области фармацевтики хорошо известны и другие адъюванты и способы введения. Действующее вещество также может быть введено посредством инъекции в виде композиции с подходящими носителями, к которым относятся физиологический раствор, декстроза или вода, или с циклодекстрином (т.е. каптизолом), солюбилизацией сорастворителя (т.е. пропиленгликоля) или солюбилизацией мицелл (т.е. Tween 80).

Стерильная инъекционная препаративная форма также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, таким как раствор в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, относятся вода, раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в препаративных формах для инъекций нашли применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Для введения через легкие фармацевтическая композиция может быть введена в форме аэрозоля или ингалятором, включающим сухой порошковый аэрозоль.

Суппозитории для ректального введения лекарственного средства могут быть получены смешиванием лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, таким как масло какао и полиэтиленгликоли, которые при обычных температурах являются твердыми, а при ректальной температуре становятся жидкими, и поэтому в прямой кишке будут плавиться и

высвобождать лекарственное средство.

Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты стандартным фармацевтическим процедурам, таким как стерилизация и/или могут содержать принятые адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, буферы и т.д. Таблетки и пилюли дополнительно могут быть получены с кишечнорастворимым покрытием. Такие композиции также могут содержать адъюванты, такие как увлажнители, подсластители, агенты, придающие вкус и запах. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее одну из формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль; дополнительный агент, выбираемый из следующего списка: ингибитор киназ (небольшая молекула, полипептид, антитело и т.д.), иммуносупрессор, противораковый агент, противовирусный агент, противовоспалительный агент, противогрибковый агент, антибиотик или соединение, направленное против гиперпролиферации стенки сосудов; и любой фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

Альтернативные композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее одну формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Такие композиции, необязательно, могут содержать одно или несколько дополнительных терапевтических агентов, включающих, например, ингибиторы киназ (небольшая молекула, полипептид, антитело и т.д.), иммуносупрессоры, противораковые агенты, противовирусные агенты, противовоспалительные агенты, противогрибковые агенты, антибиотики или соединения, направленные против гиперпролиферации стенки сосудов.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель или адъювант» относится к носителю или адъюванту, который может быть введен пациенту вместе с соединением по настоящему изобретению и который не лишит его фармакологической активности и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения. К фармацевтически приемлемым носителям, адъювантам и наполнителям, которые могут быть использованы в

фармацевтических композициях по настоящему изобретению, относятся, но ими не ограничиваются, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d- α -токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tween или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растений, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, вторичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин. Также могут обладать преимуществами при использовании для усиления доставки соединений, имеющих одну формулу, описанных в данном документе, циклодекстрины, такие как α -, β -, и γ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксикалциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие растворимые производные.

Фармацевтические композиции могут вводиться орально в любой лекарственной форме, приемлемой для орального введения, включая, но ими не ограничиваясь, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток для орального применения, носители, которые обычно используются, включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для орального применения в форме капсул используемые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. При оральном введении водных суспензий и/или эмульсий действующее вещество, которое может быть суспендировано или растворено в жировой фазе, сочетают с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами.

При желании могут быть добавлены определенные подсластители, агенты, придающие вкус и/или цвет. Фармацевтические композиции могут содержать препаративные формы, использующие липосомы или методики микроинкапсулирования, большое количество примеров которых известно в данной области.

Фармацевтические композиции могут быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным в данной области фармацевтического производства, и они могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе, используя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, усилители всасывания для увеличения биодоступности, фторуглероды и/или другие солюбилизующие или диспергирующие агенты, примеры которых также хорошо известны в данной области.

Комбинации

Помимо того, что соединения по изобретению могут вводиться в виде самостоятельного действующего фармацевтического агента, они также могут использоваться в сочетании с одним или несколькими другими соединениями по изобретению или с одним или несколькими другими агентами. При введении в виде комбинации терапевтические агенты могут быть смешаны в виде отдельных композиций, которые вводятся одновременно или последовательно в разное время, или терапевтические агенты могут даваться в виде самостоятельной композиции.

Фраза «комбинированная терапия» по отношению к использованию соединения по настоящему изобретению совместно с другим фармацевтическим агентом означает совместное введение каждого агента по существу одновременно, а также введение каждого агента последовательно, в любом случае, в схеме лечения, которая должна обеспечить положительные эффекты комбинации лекарственных препаратов. Совместное введение включает в числе прочего одновременную доставку, например, в одной таблетке, капсуле, инъекции или другой лекарственной форме, имеющих определенное соотношение этих действующих средств, а также одновременную доставку в большом числе

отдельных лекарственных форм для каждого агента соответственно.

Таким образом, введение соединений по настоящему изобретению может осуществляться в сочетании с дополнительными способами воздействия, известными специалистам в данной области, направленными на профилактику или лечение рака, такими как радиотерапия или цитостатические агенты, цитотоксические агенты, другие противораковые агенты и другие лекарственные препараты, направленные на смягчение симптомов рака или побочных эффектов любого из лекарственных препаратов.

При смешивании в виде заданной дозы в таких комбинированных продуктах используются соединения по настоящему изобретению в приемлемых диапазонах дозирования. Если не подходит комбинированный препарат, соединения по настоящему изобретению также могут вводиться последовательно с другими противораковыми или цитотоксическими средствами. В изобретении не ограничивается последовательность введения; соединения по настоящему изобретению могут быть введены до, одновременно или после введения другого противоракового или цитотоксического агента.

В настоящее время стандартное лечение первичных опухолей состоит из хирургического иссечения, если это целесообразно, с последующим облучением или химиотерапией, как правило, вводимой внутривенно (IV). Схема типичной химиотерапии состоит либо из ДНК-алкилирующих агентов, интеркалирующих в ДНК агентов, ингибиторов CDK или токсичных веществ, влияющих на микротрубочки. Используемые химиотерапевтические дозы находятся чуть ниже максимально переносимой дозы и поэтому ограничивающие дозировку токсические эффекты, как правило, включают тошноту, рвоту, диарею, выпадение волос, нейтропению и тому подобное.

Существует большое количество антинеопластических агентов, коммерчески доступных, находящихся на стадии клинической оценки и предклинической разработки, которые можно было бы выбрать для лечения рака комбинированной лекарственной химиотерапией. А также существует несколько основных категорий таких антинеопластических агентов, а именно, агенты, подобные антибиотикам, алкилирующие агенты, антиметаболиты, гормональные

агенты, иммунологические агенты, агенты, подобные интерферону и категория прочих агентов.

Первое семейство антинеопластических агентов, которые могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, включает антинеопластические агенты, подобные антиметаболиту/ингибитору тимидилатсинтазы. Подходящие антиметаболитные антинеопластические агенты могут быть выбраны, но ими не ограничиваясь, из группы, состоящей из 5-FU-фибриногена, акантифолиевой кислоты, аминотиадиазола, бреквинара натрия, кармофура, CibaGeigy CGP-30694, циклопентилцитозина, цитарабин фосфат стеарата, конъюгатов цитарабина, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, дезагуанина, дидезоксицитидина, дидезоксигуанозина, дидокса, Yoshitomi DMDC, доксифлуридина, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, фазарабина, флоксуридина, флударабин фосфата, 5фторурацила, N-(21-фуранидил)фторурацила, Daiichi Seiyaku FO-152, изопропил пирролизина, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, метобензаприма, метотрексата, Wellcome MZPES, норспермидина, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, пентостатина, пиритрексима, пликамицина, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC788, тиогуанина, тиазофурина, Erbamont TIF, триметрексата, ингибиторов тирозинкиназы, Taiho UFT и урицитина.

Второе семейство антинеопластических агентов, которые могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, состоит из антинеопластических агентов, подобных алкилирующим агентам. Подходящие антинеопластические агенты, подобные алкилирующим, могут быть выбраны, но ими не ограничиваясь, из группы, состоящей из Shionogi 254-S, аналогов альдофосфамида, альтретамина, анаксирона, Boehringer Mannheim BBR-2207, бестрабуцила, будотитана, Wakunaga CA-102, карбоплатина, кармустина, хиноина-139, хиноина-153, хлорамбуцила, цисплатина, циклофосфамида, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, циплатата, Degussa D 384, Sumimoto DACHP (Myr) 2, дифенилспиромустина, цитостатического диплатина, производных дистамицина Erba, Chugai DWA-2114R, ITI E09, элмустина, Erbamont FCE-24517, эстрамустина натрия фосфата,

фотемустина, Unimed G M, Chinoiin GYKI-17230, гепсульфама, ифосфамида, ипроплатина, ломустина, мафосфамида, mitolactolf Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, оксалиплатина, Upjohn PCNU, преднимустина, Proter PTT-119, ранимустина, семустина, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, спиромустина, Tanabe Seiyaku TA-077, тауромустина, темозоломида, тероксирона, тетраплатина и тримеламола.

Третье семейство антинеопластических агентов, которые могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, состоит из антинеопластических агентов, подобных антибиотикам. Подходящие антибиотико-подобные антинеопластические агенты могут быть выбраны, но ими не ограничиваясь, из группы, состоящей из Taiho 4181-A, акларубицина, актиномицина D, актинопланона, Erbamont ADR-456, производного аэроплизинина, Ajinomoto AN II, Ajinomoto AN3, анизомицинов Nippon Soda, антрациклина, азиномицина-A, бисукаберина, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BNY-25551, Bristol-Myers BNY-26605, Bristol-Myers BNY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, блеомицина сульфата, бриостатина-1, Taiho C-1027, калихемицина, хромоксимицина, дактиномицина, даунорубицина, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-AI, Kyowa Hakko DC92-B, дитризарубицина B, Shionogi DOB-41, доксорубицина, доксорубицин-фибриногена, эльзамицина-A, эпирубицина, эрбстатина, эсорубицина, эсперамицина-AI, эсперамицина-Alb, Erbamont FCE21954, Fujisawa FK-973, фостриецина, Fujisawa FR-900482, глидобастина, грегатина-A, гринкамицина, гербимицина, идарубицина, иллюдинов, казусамицина, кесариродинов, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, меногарила, митомицина, митоксантрона, SmithKline M-TAG, неознастина, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, оксализина, оксауномицина, пепломицина, пилатина, пирарубицина, поротрамицина, пириндамицина A, Tobishi RA-1, рапамицина, ризоксина, родорубицина, сибаномицина, сивенмицина, Sumitomo

SM5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, сорангицина-А, спарсомицина, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, стеффимицина В, Taiho 4181-2, талисомицина, Takeda TAN-868A, терпентецина, тразина, триклозарина А, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 и зорубицина.

Четвертое семейство антинеопластических агентов, которые могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, состоит из смешанного семейства антинеопластических агентов, включающего агенты, взаимодействующие с тубулином, ингибиторы топоизомеразы II, ингибиторы топоизомеразы I и гормональные агенты, выбранные, но ими не ограничиваемые, из группы, состоящей из х-каротина, Х-дифторметиларгинина, ацитретина, Biotec AD-5, Kyorin АНС-52, альстонина, амонафида, амфетинила, амсакрина, ангиостата, анкиномицина, антинеопластона А10, антинеопластона А2, антинеопластона А3, антинеопластона А5, антинеопластона AS2-1F Henkel APD, афидиколина глицината, аспарагиназы, аварола, бакхарина, батрацилина, бенфлурона, бензотрипта, Ipsen-Beaufour BIM-23015, бисантрена, Bristol-Myers BNY-40481, Vestar boron-10, бромфосфамида, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, карацемида, карметизола гидрохлорида, Ajinomoto CDAF, хлорсульфахиноксалона, Chemes CHX-2053, Chemes CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, кланфенура, клавириденона, ICN соединения 1259, ICN соединения 4711, контракана, Yakult Honsha CPT-11, криснатола, курадерма, цитохалазина В, цитарабина, цитоцитина, Merz D-609, DABIS малеата, дакарбазина, дателлиптина, дидемнина-В, простого эфира дигематопорфирина, дигидроленперона, диналина, дистамицина, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, доцетаксель эллипрабина, эллиптина ацетата, Tsumura EPMTС, эпотилонов, эрготамина, этопозид, этретината, фенретинида, Fujisawa FR-57704t нитрата галлия, генкквадафина, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, грифолана NMF5N, гексадецилфосфохолина, Green Cross HO-221, гомогаррингтонина, гидроксимочевины, BTG ICRF-187,

илмофозина, изоглутамин, изотретиноина, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, МЕСТ Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, лейкорегулина, лонидамина, Lundbeck LU 1121 Lilly LY-186641, NCI(US) MAP, марицина, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, мербарона, производных мероцианина, метиланилинакридина, Molecular Genetics MGI136, минактивина, митонафида, митохидон мопидамола, мотретиноид, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(ретиноил)аминокислот, Nisshin Flour Milling N-021, N-ацилированных дегидроаланинов, нафазатрома, Taisho NCU-190, производного нокодазола, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, окреотида, Ono ONO-112, охизаноцина, Akzo Org-10172, паклитаксела, панкреатистатина, пазеллиптина, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT пептида D, пироксантрона, полигематопорфирина, полипреиновой кислоты, порфирина Efamol, пробимана, прокарбазина, проглумида, протеазы нексина I Invitron, Tobishi RA-700, разоксана, Sapporo Breweries RBS, рестриктина-Р, ретеллиптина, ретиноевой кислоты, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP10094, спатола, производных спироциклопропана, спирогермания, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, стриполдинона, стиполдинона, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, супероксиддисмутаза, Toyama T-506, Toyama T-680, таксола, Teijin TEI-0303, тенипозид, талибластин, Eastman Kodak TJB-29, токотриенола, топотекана, топостина, Teijin TT82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, укрейна, Eastman Kodak USB-006, винбластин сульфата, винкристина, виндезина, винэстрамида, винорелбина, винтриптола, винзолидина, витанолидов и Yamanouchi YM Alternatively, представленные соединения также могут быть использованы в совместных способах лечения с другими антинеопластическими агентами, такими как ацеманнан, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминоклевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCER, анцестим, ARGLABIN, трехокись мышьяка, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин,

капецитабин, цельмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабина окфосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, деслорелин, декстразоксан, дилазеп, доцетаксель, докосанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромкриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, диклофенак НІТ, интерферон альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдреколомаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпоэтин бета, этопозид фосфат, экземестан, эксизулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабин фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб зогамицин, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, госерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин эмбриона человека, ибандроновая кислота, идарубицин, имихимод, интерферон альфа, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-НІ, интерферон альфа-n3, интерферон альфасон1, интерферон бета, природный интерферон бета, интерферон бета-Ia, интерферон бета-Ib, интерферон гамма, природный интерферон гамма-Ia, интерферон гамма-Ib, интерлейкин-I бета, иобенгуан, иоинотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномид, ленограстим, лентинан сульфат, летрозол, лейкоцитарный интерферон альфа, лейпрорелин, левамизол+фторурацил, лиарозол, лобаплатин, лонидамин, ловастатин, мазопросол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримостим, некомплементарная двухцепочечная РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон+пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый белок, стимулирующий эритропоз, NSC 631570, октреотид, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаз, пегинтерферон альфа-2b, пентосан натрия полисульфат, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антитимоцитарное поликлональное антитело кролика, пегилированный интерферон альфа-2а, порфимер натрия, ралоксифен, ралтитрексед, расбуриказ, этидронат рения Re 186, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, лексидронат самария (Sm 153), сарграмостим,

сизофиран, собузоксан, сонермин, хлорид стронция-89, сурамин, тасонермин, тазаротен, тегафур, темофорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тимальфазин, тиротропин альфа, топотекан, торемифен, тозитумомаб-йод 131, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трилостан, триметрексат, трипторелин, природный фактор некроза опухолей альфа, убенимекс, вакцина против рака мочевого пузыря, вакцина Maruyama, вакцина на основе лизата меланомы, вальрубицин, вертепорфин, винорелбин, VIRULIZIN, зиностатин стималамер или золедроновая кислота; абареликс; AE 941 (Aeterna), амбамустин, антисмысловый олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглютетимид, диазихион, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретинидел филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, гастрин 17 иммуногенный, генотерапия HLA-B7 (Vical), гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор, дигидрохлорид гистамина, ибритумомаб тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, CA 125 MAb (Biomira), MAb против рака (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 и Fc MAb (Medarex), идиотипическое MAb 105AD7 (CRC Technology), идиотипическое MAb CEA (Trilex), MAb LYM-йод 131 (Techniclone), полиморфное MAb к эпителиальному муцину, меченому иттрием 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин, гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок Р 30, пегвизомант, пеметрексед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, sparfosic acid, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN) и SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбopoэтин, тин-этил-этиопурпурин, тирапазамин, противораковая вакцина (Biomira), вакцина против меланомы (New York University), вакцина против меланомы (Sloan Kettering Institute), вакцина на основе меланомного онколизата (New York Medical College), вакцина на основе вирусных лизатов клеток меланомы (Royal Newcastle Hospital) или вальсподар.

Наборы для лечения

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору удобного и эффективного осуществления способов по настоящему изобретению. В целом, фармацевтическая упаковка или набор содержит один или несколько контейнеров, наполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтической композиции по изобретению. Такие наборы особенно подходят для доставки твердых форм для орального применения, таких как таблетки или капсулы. Такой набор предпочтительно включает большое число единичных доз и может также включать схему, указывающую порядок их намеченного использования. Необязательно, может быть вложена памятка, например, в форме знаков, символов или других указателей или вложенного календаря, указывающего дни в схеме лечения, в которые можно вводить дозы. Необязательно, с таким контейнером(ами) может быть вложено уведомление в форме, установленной правительственным комитетом, регулирующее производство, использование или продажу фармацевтических продуктов, которое отражает разрешение комитетом на производство, использование или продажу для применения на людях.

В следующих типичных примерах содержится важная дополнительная информация, пояснение и руководство, которое может быть адаптировано для осуществления настоящего изобретения в большом числе его вариантов осуществления и их эквивалентов. Эти примеры предназначены помочь проиллюстрировать изобретение, но они не предназначены и не должны быть истолкованы, как ограничивающие его рамки. В действительности, большое число модификаций изобретения и множество дополнительных вариантов его осуществления в дополнение к представленным и описанным в данном документе станут понятны специалисту в данной области на основании рассмотрения данного документа, включающего следующие примеры и ссылки на научную и патентную литературу, перечисленные в настоящем документе. Содержание этих перечисленных ссылок приводится в настоящем документе в качестве ссылки, чтобы

помочь проиллюстрировать уровень развития данной области. В дополнение, для целей настоящего изобретения химические элементы определяются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренняя сторона обложки. Кроме того, основные принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описываются в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и «Organic Chemistry», Morrison & Boyd (3d Ed), содержание которых приводится в данном документе в качестве ссылки в полном объеме.

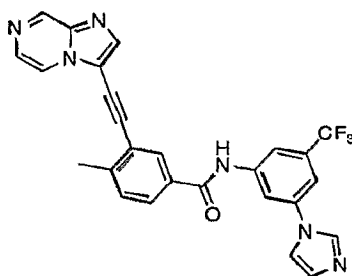
ПРИМЕРЫ

Некоторые из соединений, описанных в следующих примерах, были превращены в соль HCl. Основная процедура получения солей HCl описывается ниже:

К конечному продукту добавляли достаточное количество MeOH, насыщенного HCl (г) до растворения, охлаждали до 0°C в течение 0,5-1 ч, отфильтровывали, отмывали осадок охлажденным на льду MeOH, затем Et₂O и высушивали полученную твердую фазу в вакуумном испарителе для получения большей частью соли трисHCl.

Пример 1

N-(3-(1H-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-a]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензамид



Имидазо[1,2-a]пирозин: Раствор аминопирозина (1 г, 10,5 ммоль) и хлорацетальдегида (50% по массе в воде; 1,98 г, 12,6 ммоль) в 1,6 мл EtOH нагревали до 90°C в запаянной пробирке в течение 5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали и разбавляли дихлорметаном (DCM). Органическую фазу отмыли насыщенным водным NaHCO₃, затем

высушили избытком MgSO_4 и сконцентрировали. Сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элжировали 10% раствором MeOH/DCM) для получения 0,8 г продукта.

3-((Триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пирозин: Смесь 3-бромимидазо[1,2-а]пирозина (0,15 г, 0,76 ммоль; полученного в соответствии со статьей J. Bradac, et al. J. Org. Chem. (1977), 42, 4197-4201), 0,09 г (0,91 ммоль) этинилтриметилсилана, 0,044 г (0,038 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0,014 г (0,076 ммоль) CuI и 0,26 мл (1,52 ммоль) диизопропилэтиламина в 3,8 мл DMF нагревали при 50°C в течение ночи в атмосфере N_2 . После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элжировали 50% раствором $\text{EtOAc}/\text{гексаны}$) для получения 0,15 г продукта: 216 m/z (M+H).

3-Этинилимидазо[1,2-а]пирозин: К раствору 3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пирозина (0,15 г, 0,7 ммоль) в 3,5 мл THF добавляли 1,05 мл (1,05 ммоль) фторида тетрабутиламмония (1,0 М в THF) при температуре окружающей среды. Раствор перемешивали в течение 15 мин, концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элжировали 50% раствором $\text{EtOAc}/\text{гексаны}$) для получения 0,078 г продукта.

3-(1H-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин: Смесь 3-амино-5-бромбензотрифторида (4,0 г, 0,0167 моль), 8-гидроксихинолина (0,362 г, 0,0025 моль), CuI (0,476 г, 0,025 моль), имидазола (1,36 г, 0,0199 моль) и карбоната калия (2,52 г, 0,0183 моль) в 17 мл DMSO (дегазированном аргоном в течение ~10 мин) нагревали при 120°C в атмосфере аргона в течение 15 ч; путем HPLC показано отсутствие исходного материала. 14% Водный раствор гидроксида аммония добавляли к охлажденной смеси и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляли воду (50 мл) и EtOAc (200 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Смешанные органические фазы высушивали избытком Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элжировали раствором $\text{EtOAc}/\text{гексаны}$) для получения 2,51 г

продукта.

N-(3-(1H-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-йод-4-метилбензамид: К 3-йод-4-метилбензойной кислоте (3,07 г, 0,0117 моль) добавляли тионилхлорид (10 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Избыток тионилхлорида осторожно удаляли и полученный хлорангидрид высушивали в вакууме в течение 2 ч. Осадок затем растворяли в DCM (безводном, 25 мл) и охлаждали на льду. К охлажденному раствору добавляли 3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин 5 (3,46 г, 0,0152 моль) в DCM, с последующим добавлением диизопропилэтиламина (8,2 мл, 0,047 моль) по каплям. Перемешивали при температуре окружающей среды в течение 21 ч. Белую отделяющуюся твердую фазу отфильтровывали и отмывали водой и высушивали для получения 4,65 г продукта. Дополнительный продукт мог быть получен из фильтрата после концентрирования и очистки тонкослойной хроматографией на силикагеле в EtOAc/гексанах.

N-(3-(1H-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензамид: Смесь 3-этинилимидазо[1,2-а]пирозина (0,075 г, 0,52 ммоль), 0,245 г (0,52 ммоль) N-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-йод-4-метилбензамида, 0,030 г (0,026 ммоль) Pd(PPh₃)₄, 0,007 г (0,039 ммоль) CuI и 0,14 мл (0,78 ммоль) диизопропилэтиламина в 3,0 мл DMF перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюировали 10% раствором EtOAc/гексаны, затем 100% EtOAc, затем 10% раствором MeOH/ EtOAc) для получения 0,090 г продукта в виде твердой фазы: 487 m/z (M+H).

Альтернативный синтез N-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензамида:

3-((Триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пирозин может быть получен так, как описано ранее. В одном из вариантов реакция также может быть осуществлена в THF вместо DMF. Сырой продукт также может быть очищен хроматографией PAD на силикагеле (элюция раствором этилацетат/гексан), и для содействия

дополнительному снижению контаминации продуктом гомотетания можно осуществить кратковременную обработку активированным углем (Darco).

3-Этинилимидазо[1,2-а]пирозин: К раствору 3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пирозина (1,39 моль) в 10-кратном объеме этилацетата и 1,5-кратном объеме метанола добавляют карбонат калия в количестве два с половиной эквивалента при температуре окружающей среды и раствор перемешивают в течение 1 часа. Карбонат калия отфильтровывают, а органическую фракцию отмывают водой и насыщенным раствором хлорида натрия (два или более раз). Водные фазы могут быть объединены и вновь экстрагированы этилацетатом. Органические фракции затем могут быть объединены и сконцентрированы в вакууме до около 0,5 л. Твердая фаза может преципитировать при концентрировании. Взвесь охлаждают, например, до около -5°C , оставляют на ночь, фильтруют и отмывают с помощью около 0,3 л охлажденного этилацетата. Твердая фаза затем может быть высушена в вакууме.

3-(Имидазо[1,2-а]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензойная кислота может быть получена способом, подобным описанному выше, для реакции Соногаширы. В качестве партнеров по сочетанию используют 3-этинилимидазо[1,2-а]пирозин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту. Альтернативно, растворитель (DMF) может быть заменен этилацетатом, а основание (основание Хюнига) может быть заменено триэтиламином. Продукт может быть выделен фильтрацией сырой реакционной смеси. Отфильтрованный осадок отмывают последовательно растворителем, таким как этилацетат, и затем водой, после чего высушивают в вакуумной печи. Дополнительная очистка может быть достигнута суспендированием твердой фазы в воде, доведенной до pH 3 добавлением концентрированной HCl. После фильтрации и отмывки водой продукт может быть высушен в вакуумной печи.

N-(3-(1H-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензамид: 3-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту (18 ммоль) растворяют в метиленхлориде (100 мл). К этому раствору

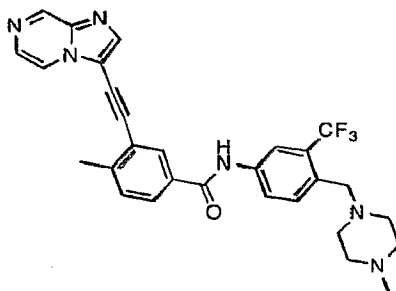
добавляют 4-метилморфолин (NMM) в количестве 3 эквивалентов, после чего добавляют оксалилхлорид в количестве 1,05 эквивалентов. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут добавляют 0,8 эквивалентов 3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (полученного выше) вместе с 5% мол. раствором DMAP. После первичного перемешивания при температуре окружающей среды смесь переносят в систему с обратным холодильником и перемешивают в течение ночи. Через 16 ч добавляют дополнительные 0,2 эквивалента анилина, доводя общее количество до 1 эквивалента. Смесь затем можно перемешать в течение дополнительных 2 ч, охладить водой, и фазы разделить. Водную фазу можно экстрагировать метиленхлоридом (2×50 мл), а комбинированные экстракты можно отмыть водой. Смешанные фазы с метиленхлоридом затем можно выпарить, а осадок растворить в 100 мл этилацетата (20 мл). Раствор оставляют на 1 ч, после этого продукт можно кристаллизовать. Смесь охлаждают, например, до 0°C, отфильтровывают и твердый продукт отмывают охлажденным этилацетатом.

Моногидрохлоридная соль N-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илэтинил)-4-метилбензамида:

N-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илэтинил)-4-метилбензамид (0,94 ммоль) может быть суспендирован в MeCN (10 мл) и нагрет при перемешивании до температуры от 45 до 55°C (температура нагретой плиты). Для достижения растворения добавляют соляную кислоту (1,1 экв 1M раствор в EtOH). Оставляют на несколько минут для образования преципитата. Суспензию можно охладить до температуры окружающей среды и затем отфильтровать и отмыть MeCN (1×1,5 мл раствором+1×1,5 мл свежим). Осадок можно высушить при 50°C в вакууме до неизменяемой массы.

Пример 2

3-(Имидазо[1,2-а]пиразин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид



Названное соединение синтезировали из 3-этинилимидазо[1,2-а]пиразина и 3-йод-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида способом, аналогичным описанному в примере 1. Продукт получали в виде твердой фазы: 533 m/z (M+H).

1-(Бромметил)-4-нитро-2-(трифторметил)бензол: Суспензию 2-метил-5-нитробензотрифторида (3,90 г, 19 ммоль), N-бромсукцинимид (NBS, 3,56 г, 20 ммоль), 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила) (AIBN, 94 мг, 0,6 ммоль) в CCl₄ (40 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Посредством HPLC показана примерно 50% конверсия. Добавляли еще NBS (10 ммоль) и AIBN (0,6 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение следующих 14 ч. Посредством HPLC показана примерно 80% конверсия. Реакционную смесь охлаждали и твердую фазу отфильтровывали и отмывали EtOAc. Смешанный фильтрат отмывали водным NaHCO₃, высушивали избытком Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе, после чего высушивали в вакууме. ¹H NMR показывает, что соотношение желаемого продукта к непрореагировавшему 2-метил-5-нитробензотрифториду составляет 75:25. Этот материал без очистки использовали непосредственно на следующей стадии.

1-Метил-4-(4-нитро-2-(трифторметил)бензил)пиперазин: К раствору сырого 1-(бромметил)-4-нитро-2-(трифторметил)бензола (13,33 ммоль, 75% очистка) в DCM (10 мл) добавляли Et₃N (1,4 мл, 10 ммоль) и 1-метилпиперазин (1,1 мл, 10 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре добавляли

водный раствор NaHCO_3 , и смесь экстрагировали DCM. Смешанную органическую фазу высушивали избытком Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и полученный осадок очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 10% раствором MeOH/ DCM) для получения 2,21 г продукта в виде бледно-желтого масла.

4 - ((4-Метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) анилин :

Суспензию 1-метил-4- (4-нитро-2- (трифторметил) бензил) пиперазина (1,23 г, 4 ммоль) и гидросульфит натрия (7,0 г, 85% чистота от Aldrich, 40 ммоль) в ацетоне и воде (1:1, 20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения испаряющиеся компоненты (главным образом ацетон) удаляли с помощью ротационного испарителя, а полученную смесь подвергали фильтрации. Твердую фазу тщательно отмывали EtOAc. Смешанный фильтрат экстрагировали n-BuOH (4-кратным), и смешанную органическую фазу отмывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушивали (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, и полученный осадок очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 5% раствором MeOH/DCM, MeOH предварительно насыщали парами аммиака) для получения 0,71 г продукта в виде бледно-желтой твердой фазы.

3-Йод-4-метил-N-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3-

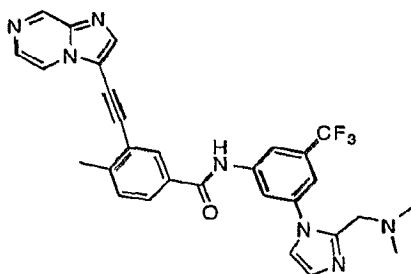
(трифторметил) фенил) бензамид: 3-йод-4-метилбензоилхлорид (0,48 г, 1,7 ммоль), полученный в реакции 3-йод-4-метилбензойной кислоты с SOCl_2 (описанной предварительно), добавляли к раствору 4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) анилина (0,47 г, 1,7 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,26 г, 2,0 ммоль) и каталитического количества DMAP в THF (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакцию останавливали водой. Добавляли EtOAc и фазы разделяли. Смешанные органические фазы концентрировали до сухого состояния и очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 5% раствором MeOH/DCM, MeOH предварительно насыщали парами аммиака) для получения 0,51 г продукта в виде серовато-белой твердой фазы.

Альтернативный синтез 3- (имидазо [1,2-а] пиразин-3-илэтинил) -4-метил-N- (4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3-

(трифторметил) фенил бензамида : 3-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил) метил)-3-(трифторметил) фенил) бензамид и его моногидрохлоридная соль могут быть получены альтернативным синтезом, аналогичным описанному в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 4-((4-метилпиперазин-1-ил) метил)-3-(трифторметил) анилина (как описано выше).

Пример 3

N-(3-(2-((диметиламино) метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) фенил)-3-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензамид



Названное соединение синтезировали из 3-этинилимидазо[1,2-а]пирозина и N-(3-(2-((диметиламино) метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) фенил)-3-йод-4-метилбензамида способом, аналогичным описанному в примере 1. Продукт получали в виде твердой фазы: 544 m/z (M+H).

1-(1H-Имидазол-2-ил)-N,N-диметилметанамин: В суженный в двух местах круглодонный сосуд, оснащенный обратным конденсатором и дополнительной воронкой, выравнивающей давление, добавляли 2-имидазолкарбоксальдегид (6 г, 62,5 ммоль) в MeOH (60 мл). К этой суспензии (при температуре окружающей среды) добавляли раствор диметиламина (40% водный, 60 мл) по каплям с постоянной скоростью (20 мин). После завершения этого процесса ОСТОРОЖНО добавляли твердый боргидрид натрия (7 г, 186,8 ммоль) порциями в течение 45 мин. После каждой порции наблюдалось вспенивание, и внутреннюю температуру поддерживали ~50°C без внешнего охлаждения. После этого реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 3 ч и оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды в течение ночи. Продукты реакции концентрировали в вакууме, и полученный осадок поглощали в

EtOAc (2×30 мл), отмывая рассолом и CHCl₃ (4×100 мл). Экстракт EtOAc отбрасывали. Экстракт CHCl₃ высушивали избытком Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме для получения 3,7 г желаемого продукта в виде воскообразной твердой фазы.

3-(2-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-

(трифторметил)анилин: 3-амино-5-бромбензотрифторид (6 г, 25 ммоль) и 1-(1H-имидазол-2-ил)-N,N-диметилметанамин (3,7 г, 29,6 ммоль) растворяли в безводном DMSO (25 мл). Добавляли CuI (0,95 г, 7,5 ммоль), 8-гидроксихинолин (0,72 г, 7,5 ммоль) и K₂CO₃ (6,9 г, 50 ммоль). Смесь энергично перемешивали и дегазировали N₂ в течение 15 минут. Затем сосуд соединяли с конденсором и нагревали при 120°C в течение 18 ч. Полученную гетерогенную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в 14% водный раствор NH₄OH (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Смешанные экстракты высушивали избытком Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Осадок хроматографировали посредством силикагеля, элюируя MeOH/DCM (5:95) для получения 3,5 г желаемого продукта в виде вещества желтовато-коричневого цвета: 285 m/z (M+H).

N-(3-(2-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-

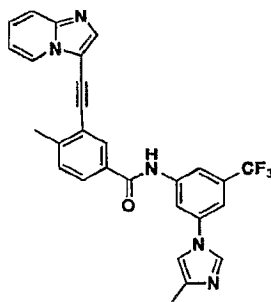
(трифторметил)фенил)-3-йод-4-метилбензамид: 3-йод-4-метилбензоилхлорид (2,2 г, 7,88 ммоль), растворенный в безводном THF (13 мл), по каплям добавляли к раствору 3-(2-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (1,5 г, 5,5 ммоль), DIPEA (2,1 мл, 11,8 ммоль) в THF (30 мл) при температуре ~5°C. Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Растворитель удаляли вакуумом, и сырой осадок вновь растворяли в CH₂Cl₂ и отмывали 1N NaOH. Органическую фазу после этого отмывали водой, и рассол затем высушивали избытком Na₂SO₄ перед концентрированием в вакууме. Коричневый осадок затем растирали в порошок в смеси гексаны/DCM для осаждения 1,4 г желаемого продукта в виде сероватого порошка: 529 m/z (M+H).

Альтернативный синтез N-(3-(2-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-a]пирозин-3-илэтинил)-4-метилбензамида: N-(3-(2-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-a]пирозин-

3-илэтинил)-4-метилбензамид и его моногидрохлорид можно получить альтернативным синтезом, аналогичным описанному в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 3-(2-((диметиламино)метил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (полученных выше).

Пример 4

3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)бензамид



3-Этинилимидазо[1,2-а]пиридин: к 3-бромимидазо[1,2-а]пиридину (5 г, 0,0254 моль) в ацетонитриле (50 мл), помещенному в герметичной пробирку, добавляли бис(трифенилфосфин)дихлорид палладия (II) (0,445 г, 0,634 ммоль), CuI (0,17 г, 0,89 ммоль), дициклогексиламин (5,6 мл, 0,028 моль) и этинилтриметилсилан (7,2 мл, 0,051 моль). Раствор продували аргоном в течение 15 минут, запаивали и нагревали при 80°C в течение 3 ч. В этой точке на HPLC не показано какого-либо количества исходного бромида. Растворители концентрировали, и к осадку добавляли воду и дихлорметан (по 25 мл каждого). Органическую фазу отделяли, и водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Смешанные экстракты высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали (R_f 0,47 в растворе гексаны/этилацетат 1/1). Полученный осадок растворяли в THF (100 мл) и обрабатывали моногидратом тетрабутиламмоний фторида (8,3 г, 0,032 моль) в воде (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители концентрировали, и полученный осадок распределяли между водой (25 мл) и дихлорметаном (150 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Смешанные экстракты высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Полученный осадок очищали с помощью системы

хроматографии combiflash на силикагеле, используя раствор гексаны/этилацетат. Желаемый продукт элюировали раствором гексан/этилацетат 50/50 и выделяли в виде серовато-белой твердой фазы: MS (M+H)⁺ 200.

3-(4-Метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин:

суспензию, содержащую 3-бром-5-(трифторметил)анилин (4,8 г, 20 ммоль), 4-метилимидазол (1,97 г, 24 ммоль), карбонат калия (3,04 г, 22 ммоль), CuI (0,57 г, 3 ммоль) и 8-гидроксихинолин (0,44 г, 3 ммоль) в сухом DMSO (20 мл), находящуюся в пробирке под давлением, дегазировали пузырением N₂ в суспензии в течение 10 минут при перемешивании. Пробирку герметично запаивали. Смесь нагревали при 120°C (температура масляной бани) в течение 15 ч. Смесь охлаждали до 45-50°C и добавляли 14% водный раствор NH₄OH (20 мл). Смесь оставляли при этой температуре в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и этилацетат. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, а смешанные органические фазы пропускали через короткую колонку с силикагелем, чтобы удалить большинство зеленых/синих солей Cu. Фильтрат высушивали избытком сульфата натрия и концентрировали на ротационном испарителе. Сырой продукт подвергали перекристаллизации из EtOAc/гексанов, получая чистые бледно-желтые игольчатые кристаллы. Матричную жидкость концентрировали и осадок очищали на колонке с силикагелем (5% метанол/метилден хлорид), получая вторую партию в виде бледно-желтых игольчатых кристаллов.

3-Йод-4-метил-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-

(трифторметил) фенил) бензамид: 3-йод-4-метилбензойную кислоту (2,62 г, 10 ммоль) нагревали с обратным холодильником в SOCl₂ (10 мл) в течение 1 ч. Испаряемые компоненты удаляли на ротационном испарителе, и осадок растворяли в бензоле (10 мл), концентрировали до сухого состояния на ротационном испарителе и дополнительно высушивали вакуумом. Полученный ацилхлорид добавляли к раствору 3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) бензоламина (2,46 г, 10,2 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (1,56 г, 12 ммоль) и каталитического количества DMAP в THF (20 мл). После перемешивания при

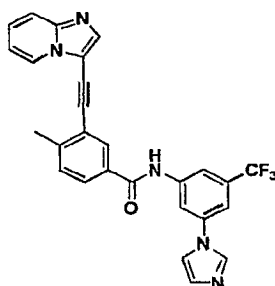
комнатной температуре в течение 2 ч останавливали реакцию добавлением воды. Добавляли EtOAc, и фазы разделяли. Смешанные органические фазы концентрировали до сухого состояния и без очистки использовали на следующей стадии.

3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)бензамид: к раствору 3-йод-4-метил-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)бензамида (0,11 г, 0,22 ммоль) в DMF (1 мл), помещенному в герметичную пробирку, добавляли Pd[(PPh₃)₄] (0,013 г, 0,011 ммоль), CuI (3 мг, 0,016 ммоль), диэтилизопропиламин (0,057 мл, 0,33 ммоль), с последующим введением 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридина (0,040 г, 0,28 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 15 минут, пробирку запаивали и перемешивали при комнатной температуре в течение 28 ч. Растворитель концентрировали и осадок поглощали в метиленхлориде (50 мл). Органическую фазу отмывали водой, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали, чтобы остался коричневый осадок, который очищали хроматографической системой combiflash (гексан/этилацетат/метанол) для получения желаемого вещества: MS (M+H)⁺ 500.

Альтернативный синтез 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)бензамида: 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)бензамид и его моногидрохлоридную соль можно получить альтернативным синтезом, аналогичным описанному в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (полученного выше). 3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту получают способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту в качестве партнеров в реакции сочетания Соногаширы.

Пример 5

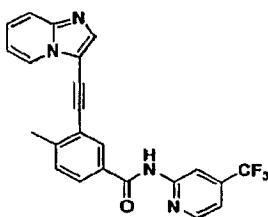
N-(3-(1H-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензамид



Названное соединение получали так же, как в примере 1, используя N-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-йод-4-метилбензамид и 3-этинилимидазо[1,2-a]пиридин: MS (M+H)⁺ 486. Названное соединение также можно получить согласно альтернативному синтезу, описанному в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (полученного в примере 1). 3-(Имидазо[1,2-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту получают способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 3-этинилимидазо[1,2-a]пиридин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту в качестве партнеров в реакции сочетания Соногаширы.

Пример 6

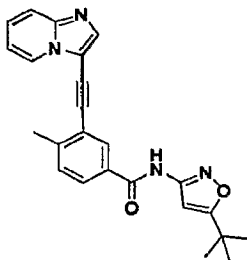
3-(Имидазо[1,2-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид



Названное соединение получали так же, как в примере 1, используя 3-йод-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид и 3-этинилимидазо[1,2-a]пиридин: MS (M+H)⁺ 421,39.

Пример 7

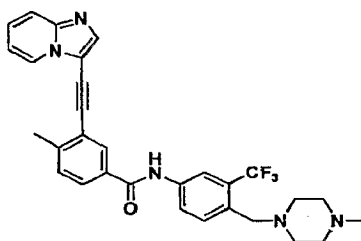
N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензамид



Названное соединение получали так же, как в примере 1, используя N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-йод-4-метилбензамид и 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридин: MS (M+H)⁺ 399.

Пример 8

3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид

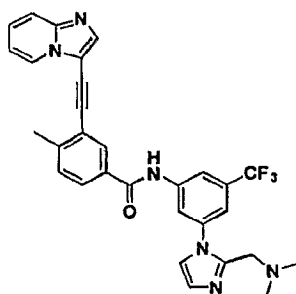


3-Этинилимидазо[1,2-а]пиридин (37 мг, 0,26 ммоль), 3-йод-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (103,4 мг, 0,2 ммоль) (полученный в примере 2), Pd[(PPh₃)₄] (11,6 мг, 5% мол.) и CuI (2,9 мг, 7,5% ммоль) помещали в пробирку с резиновой прокладкой. Смесь подвергали 3 циклам вакуум/заполнение N₂, и добавляли DMF (1,5 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (53 мл, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и останавливали реакцию водой. Для экстракции добавляли EtOAc и больше воды. Смешанную органическую фазу высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали, концентрировали, и полученный осадок очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 5% раствор MeOH в метиленхлориде, MeOH предварительно насыщали аммонийным газом), получая названное соединение в виде серовато-белой твердой фазы (53%, 56 мг): MS (M+H)⁺ 532.

Альтернативный синтез 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил) метил)-3-(трифторметил) фенил) бензамида: 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил) метил)-3-(трифторметил) фенил) бензамид и его моногидрохлорид можно получить альтернативным синтезом, аналогичным описанному в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 4-((4-метилпиперазин-1-ил) метил)-3-(трифторметил) анилина (полученного в примере 2). 3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту получают способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту в качестве партнеров в реакции сочетания Соногаширы.

Пример 9

N-(3-(2-((диметиламино) метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) фенил)-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензамид

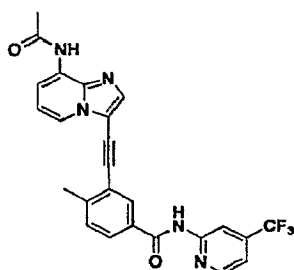


К 3-этинилимидазо[1,2-а]пиридину (0,032 г, 0,22 ммоль) в безводном DMF (1,26 мл) добавляли N-(3-(2-((диметиламино) метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) фенил)-3-йод-4-метилбензамид (полученный в примере 3), Pd[(PPh₃)₄] (0,013 г, 0,011 ммоль), CuI (0,0032 мг, 0,0165 ммоль) и DIPEA (0,064 мл, 0,44 ммоль). Раствор дегазировали аргоном в течение 15 минут, после чего перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли, и полученный осадок подвергали хроматографии через колонку с силикагелем, элюируя сначала EtOAc, а затем метанолом/метиленхлоридом (5:95) для получения желаемого продукта: (0,07 г, 59%) MS (M+H)⁺ 542.

Альтернативный синтез N-(3-(2-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензамида: N-(3-(2-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензамид и его моногидрохлоридную соль можно получить альтернативным синтезом, аналогичным описанному в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 3-(2-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (полученного в примере 3). 3-(Имидазо[1,2-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту получают способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 3-этинилимидазо[1,2-a]пиридин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту в качестве партнеров по реакции сочетания Соногаширы.

Пример 10

3-((8-Ацетамидоимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил) этинил) -4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил) бензамид

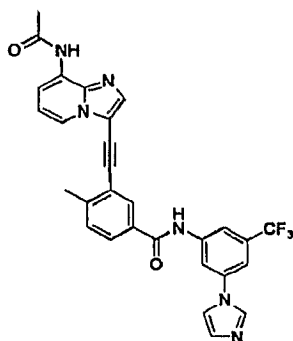


N-(3-Этинилимидазо[1,2-a]пиридин-8-ил) ацетамид: N-(3-этинилимидазо[1,2-a]пиридин-8-ил) ацетамид синтезировали так же, как в примере 1A из N-(3-бромимидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)ацетамида (E. Smakula Hand and William W. Paudler, J. Org. Chem., 1978, 43, 2900-2906). Названное соединение выделяли в виде серовато-белой твердой фазы, Rf 0,6 (гексан/этилацетат 50/50): MS (M+H)⁺ 200.

3-((8-Ацетамидоимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил) этинил) -4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил) бензамид: Названное соединение получали так же, как в примере 1, используя 3-йод-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил) бензамид и N-(3-этинилимидазо[1,2-a]пиридин-8-ил) ацетамид: MS (M+H)⁺ 478,4.

Пример 11

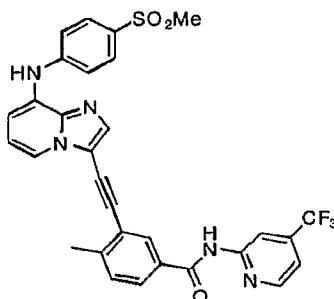
N-(3-(1H-Имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(8-ацетамидоимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этинил)-4-метилбензамид



Названное соединение получали так же, как в примере 10, используя N-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-йод-4-метилбензамид и N-(3-этинилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ацетамид: MS (M+H)⁺ 543.

Пример 12

4-Метил-3-(8-(4-(метилсульфонил)фениламино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-метилбензамид



8-(Бензилокси)-3-бромимидазо[1,2-а]пиридин: Раствор 2-амино-3-бензилоксипиридина (25,0 г, 124,9 ммоль) и хлорацетальдегида (50% масс. в H₂O; 16,7 мл, 131,2 ммоль) в 250 мл EtOH нагревали с обратным холодильником в запаянной пробирке в течение 19 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали и к полученному коричневому маслу добавляли 125 мл 1N NaOH, после чего экстрагировали дихлорметаном (DCM). Смешанные органические фазы отмывали H₂O, высушивали избытком Na₂SO₄ и концентрировали. При концентрировании раствора образовалась твердая фаза коричневого цвета, которую фильтровали и высушивали для получения 25,8 г

сырого продукта.

К раствору сырого 8-(бензилокси)имидазо[1,2-а]пиридина (8,73 г, 38,9 ммоль) в 100 мл EtOH по каплям добавляли 4,8 мл (46,7 ммоль) раствора Br₂/H₂O 1:1 при температуре окружающей среды в атмосфере N₂. Полученную темно-оранжевую суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, добавляли 60 мл 1N NaOH, и реакционную смесь экстрагировали DCM. Смешанные органические фазы высушивали избытком Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюировали 30% раствором EtOAc/гексаны) для получения 7,04 г продукта.

8-(Бензилокси)-3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин: Смесь 8-(бензилокси)-3-бромимидазо[1,2-а]пиридина (10,0 г, 33,0 ммоль), 9,39 мл (66,0 ммоль) этинилтриметилсилана, 0,580 г (0,825 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0,230 г (1,19 ммоль) CuI и 5,09 мл (36,3 ммоль) диизопропиламина в 100 мл ацетонитрила нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюировали 20-50% раствором EtOAc/гексаны) для получения 6,74 г продукта: 321 m/z (M+N).

3-((Триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил трифторметансульфонат: К охлажденному (0°C) раствору 8-(бензилокси)-3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридина (3,44 г, 10,7 ммоль) в 400 мл DCM в атмосфере N₂ добавляли по канюле 100 мл (100 ммоль) трихлорида бора (1,0 М раствор в гексанах). Реакционный раствор перемешивали при 0°C/N₂ в течение 30 мин, к нему добавляли (0°C) 200 мл H₂O с последующей экстракцией DCM. Смешанные органические фазы отмывали рассолом, высушивали избытком Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюировали 30% раствором EtOAc/гексаны, затем 10% раствором MeOH/DCM) для получения 2,32 г продукта со снятой защитой: 231 m/z (M+N).

К охлажденному (-78°C) раствору 8-(гидрокси)-3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридина (2,32 г, 10,1

ммоль) и 1,63 мл (20,1 ммоль) пиридина в 50 мл DCM в атмосфере N_2 шприцом добавляли 2,03 мл (12,1 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида. Вынув из охлаждающей ванны, реакционный раствор перемешивали при температуре окружающей среды (N_2) в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в перемешанный раствор 100 мл 1,0 N HCl, фазы разделяли и органическую фазу отмывали последовательно 1,0 N раствором HCl, H_2O , насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органическую фазу высушивали избытком Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт фильтровали через небольшую пробку силикагеля (элюировали 30% раствором EtOAc/гексаны), концентрировали и дополнительно высушивали в вакууме для получения 3,63 г продукта: 363 m/z (M+H).

N-(4-(Метилсульфонил)фенил)-3-

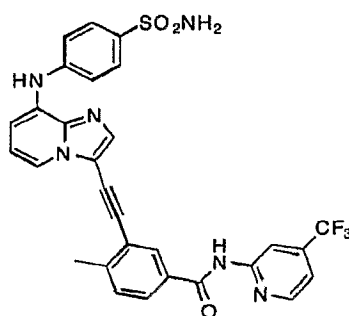
((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-амин: Смесь 3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил трифторметансульфоната (0,329 г, 0,91 ммоль), 0,186 г (1,09 ммоль) 4-(метилсульфонил)анилина, 0,083 г (0,091 ммоль) $Pd_2(dba)_2$, 0,087 г (0,181 ммоль) 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенила и 0,385 г (1,81 ммоль) фосфата калия в 8 мл DME нагревали при 80°C в запаянной пробирке в течение ночи в атмосфере N_2 . После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (силикагель, обработанный триэтиламино; элюировали 0-80% растворами EtOAc/гексаны) для получения 0,058 г продукта: 384 m/z (M+H).

3-Этинил-N-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-амин: К раствору N-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-амина (0,058 г, 0,15 ммоль) в 1,5 мл THF добавляли 0,23 мл (0,23 ммоль) фторида тетрабутиламмония (1,0 M в THF) при температуре окружающей среды. Раствор перемешивали в течение 15 мин, концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (силикагель, обработанный триэтиламино; элюировали 100% DCM, затем 5% раствором MeOH/DCM) для получения количественного выхода (0,047 г) продукта: 312 m/z (M+H).

4-Метил-3-((8-(4-(метилсульфонил)фениламино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид: Смесь 3-этинил-N-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-амин 5 (0,048 г, 0,154 ммоль), 0,069 г (0,170 ммоль) 3-йод-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида, 0,009 г (0,008 ммоль) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 0,002 г (0,012) CuI и 0,04 мл (0,23 ммоль) диизопропилэтиламина в 0,8 мл DMF перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (силикагель, обработанный триэтиламином; элюировали растворами, начиная с 10% EtOAc/гексаны до 100% EtOAc) для получения 0,047 г продукта в виде твердой фазы: 590 m/z (M+H).

Пример 13

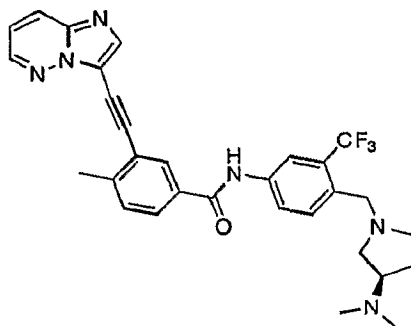
4-Метил-3-((8-(4-сульфамойлфениламино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид



Названное соединение синтезировали из 3-этинил-N-(4-сульфамойлфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-амин и 3-йод-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида способом, аналогичным описанному в примере 12. Продукт получали в виде твердой фазы: 591 m/z (M+H).

Пример 14

(R) -N- (4- ((3-Диметиламино) пирролидин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) -3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4- метилбензамид



3- ((Триметилсилил) этинил) имидазо [1,2-b] пиридазин: Смесь 3-бромимидазо [1,2-b] пиридазина (36,78 г, 0,186 моль; получен согласно статье Stanovnik, B. et al. Synthesis (1981), 12, 987-989), этинилтриметилсилана (21,89 г, 0,223 моль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10,73 г, 9,29 ммоль), CuI (5,30 г, 0,028 моль) и диизопропилэтиламина (32,4 мл, 0,279 моль) в 150 мл DMF перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюировали 0-5% растворами MeOH/DCM) для получения 28,46 г продукта.

3-Этинилимидазо [1,2-b] пиридазин: К раствору 3- ((триметилсилил) этинил) имидазо [1,2-b] пиридазина (28,46 г, 0,132 моль) в 200 мл THF добавляли 145 мл (0,145 моль) фторида тетрабутиламмония (1,0 М в THF) при температуре окружающей среды. Раствор перемешивали в течение 15 мин, концентрировали, и сырой продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюировали 0-5% растворами MeOH/DCM) для получения 17,84 г продукта.

1- (Бромметил) -4-нитро-2- (трифторметил) бензол: Суспензию 2-метил-5-нитробензотрифторида (3,90 г, 19 ммоль), N-бромсукцинимид (NBS, 3,56 г, 20 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила) (AIBN, 0,094 г, 0,6 ммоль) в 40 мл CCl_4 нагревали с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Посредством HPLC показана примерно 50% конверсия. Добавляли дополнительное количество NBS (10 ммоль) и AIBN (0,6 ммоль) и

смесь нагревали с обратным холодильником в течение последующих 14 ч. Посредством HPLC показана примерно 80% конверсия. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и твердую фазу отфильтровывали и отмывали EtOAc. Смешанный фильтрат отмывали водным раствором NaHCO_3 , высушивали избытком Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и дополнительно высушивали вакуумом. Посредством ^1H NMR показано, что соотношение желаемого продукта к непрореагировавшему 2-метил-5-нитробензтрифториду составляет 75:25. Этот материал использовали непосредственно на следующей стадии.

(R) -N,N-Диметил-1-(4-нитро-2-

(трифторметил) бензил) пирролидин-3-амин: К раствору сырого 1-(бромметил)-4-нитро-2-(трифторметил)бензола (17,5 ммоль, 75% чистота) в 40 мл DCM добавляли Et_3N (2,69 мл, 19,3 ммоль) и (R) - (+) -3-(диметиламино)пирролидин (2,0 г, 17,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды в атмосфере N_2 реакционный раствор концентрировали, добавляли водный раствор NaHCO_3 (100 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (4×50 мл). Смешанную органическую фазу высушивали избытком Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и полученный осадок очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 0-10% растворами MeOH/DCM) для получения 3,35 г продукта в виде масла желтого цвета.

(R) -1-(4-Амино-2-(трифторметил) бензил) -N,N-

диметилпирролидин-3-амин: К раствору (R) -N,N-диметил-1-(4-нитро-2-(трифторметил) бензил) пирролидин-3-амин (1,20 г, 3,79 ммоль) в 20 мл жидкого EtOH добавляли 0,26 г Pd/C (10% раствор Pd в C) и смесь встряхивали на аппарате Parr (емкость для проведения реакции под давлением полностью продували H_2 и давление везде регулировали при 45 фунтов на кв. дюйм) в течение 2-3 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через небольшую прокладку из целита, отмывали EtOAc, и смешанные органические фазы концентрировали для получения количественного выхода светло-желтого масла. Этот материал использовали непосредственно на следующей стадии.

(R) -N-(4-(3-Диметиламино) пирролидин-1-ил) метил) -3-

(трифторметил) фенил) -3-йод-4-метилбензамид: К охлажденному (0°C) раствору (R)-1-(4-амино-2-(трифторметил) бензил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (3,79 ммоль) в 14 мл DCM в атмосфере N₂ добавляли 3-йод-4-метилбензоилхлорид (1,17 г, 4,17 ммоль; CAS#52107-98-9, полученный в реакции 3-йод-4-метилбензойной кислоты с SOCl₂) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина по каплям (2,64 мл, 15,2 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 0-8% растворами MeOH/DCM; MeOH предварительно насыщали парами аммония) для получения 0,71 г продукта в виде вязкого масла желтого цвета.

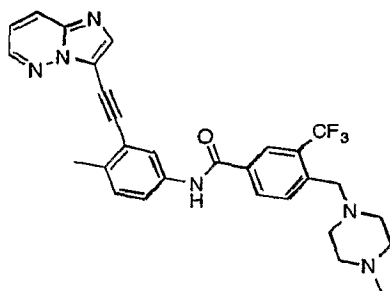
(R)-N-(4-((3-Диметиламино) пирролидин-1-ил) метил) -3-(трифторметил) фенил) -3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамид: Смесь 3-этилимидазо[1,2-b]пиридазина (0,051 г, 0,34 ммоль), 0,150 г (0,28 ммоль) (R)-N-(4-((3-диметиламино) пирролидин-1-ил) метил) -3-(трифторметил) фенил) -3-йод-4-метилбензамида, 0,016 г (0,014 ммоль) Pd(PPh₃)₄, 0,004 г (0,021 ммоль) CuI и 0,09 мл (0,51 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3,5 мл DMF перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N₂ в течение 3 дней (реакцию доводили до конца дополнительными эквивалентами реагентов и нагревом до 80°C). Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 0-10% растворами MeOH/DCM; MeOH предварительно насыщали парами аммония) для получения 0,020 г продукта в виде твердой фазы: 547 m/z (M+H).

Альтернативный синтез (R)-N-(4-((3-диметиламино) пирролидин-1-ил) метил) -3-(трифторметил) фенил) -3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамида: (R)-N-(4-((3-диметиламино) пирролидин-1-ил) метил) -3-(трифторметил) фенил) -3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамид и его моногидрохлоридная соль могут быть получены альтернативным синтезом, аналогичным описанному в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензойной кислоты и (R)-1-(4-амино-2-(трифторметил) бензил)-N,N-диметилпирролидон-3-

амин (полученного выше). 3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту получают способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту в качестве партнеров по реакции сочетания Соногаширы.

Пример 15

N-(3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилфенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамид

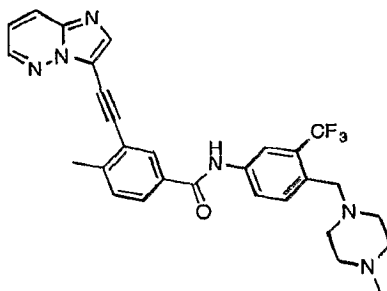


Названное соединение синтезировали из 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазина и N-(3-йод-4-метилфенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамида способом, аналогичным описанному в примере 14. Продукт получали в виде твердой фазы: 533 m/z (M+H).

N-(3-Йод-4-метилфенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамид: В пробирку, содержащую 1,0 г (2,67 ммоль) 4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (CAS# 859027-02-4; полученной согласно статье Asaki, T. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2006), 16, 1421-1425), 0,62 г (2,67 ммоль) 3-йод-4-метиланилина, 0,77 г (4,0 ммоль) гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDAC) и 0,43 г (3,2 ммоль) моногидрата N-гидроксibenзтриазола (HOBT·H₂O), добавляли 5 мл DCM и 5 мл триэтиламина. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N₂ в течение 3 дней, концентрировали, и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 100% EtOAc, затем 10% раствором MeOH/EtOAc) для получения 0,69 г продукта в виде твердой фазы белого цвета.

Пример 16

3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид

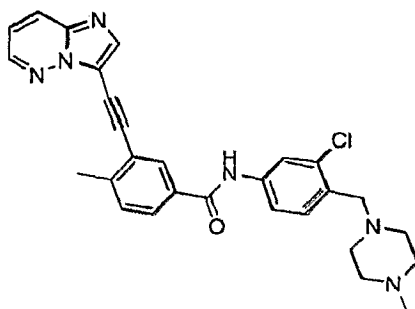


Названное соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 14, из 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазина и 3-йод-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида (полученного, как описано в примере 2). Продукт получали в виде твердой фазы: 533 m/z (M+N).

Альтернативный синтез 3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида: 3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид и его моногидрохлоридная соль могут быть получены альтернативным синтезом, аналогичным описанному в примере 1, из 3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)анилина (полученного в примере 2). 3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту получают способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту в качестве партнеров в реакции сочетания Соногаширы.

Пример 17

N- (3-Хлор-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил)-3-(имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамид



Названное соединение синтезировали согласно примеру 14 из 3-этинилимидазо [1,2-b] пиридазина и N- (3-хлор-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил) -3-йод-4-метилбензамида.

Продукт получали в виде твердой фазы: 499 m/z (M+H).

1- (бромметил) -2-хлор-4-нитробензол: Суспензию 2-хлор-4-нитротолуола (10,0 г, 58,3 ммоль), N-бромсукцинимид (NBS, 10,9 г, 61,2 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила) (AIBN, 0,29 г, 1,75 ммоль) в 120 мл CCl₄ нагревали с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и твердую фазу отфильтровывали и отмывали EtOAc. Смешанный фильтрат отмывали водным NaHCO₃, высушивали избытком Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и дополнительно высушивали под вакуумом. Посредством ¹H NMR показано, что соотношение желаемого продукта к непрореагировавшему 2-хлор-4-нитротолуолу составило 50:50. Этот материал использовали непосредственно на следующей стадии.

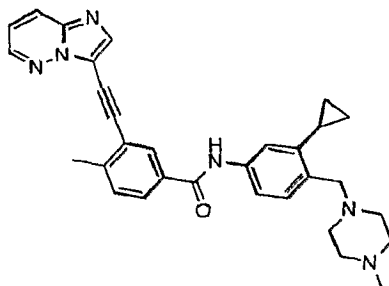
1- (2-Хлор-4-нитробензил) -4-метилпиперазин: К раствору сырого 1- (бромметил) -2-хлор-4-нитробензола (29,1 ммоль; 50% чистота) в 30 мл DCM добавляли Et₃N (4,2 мл, 30 ммоль) и 1-метилпиперазин (3,4 мл, 30 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды добавляли водный NaHCO₃, и смесь экстрагировали DCM. Смешанную органическую фазу высушивали избытком Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и полученный осадок очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 5% раствором MeOH/DCM) для получения 6,80 г продукта в виде темно-желтого масла.

3-Хлор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилин: К раствору 1-(2-хлор-4-нитробензил)-4-метилпиперазина (0,96 г, 3,6 ммоль) в растворе MeOH/вода (4:1, 50 мл) добавляли 1,80 г (33,7 ммоль) NH_4Cl и 1,47 г (26,3 ммоль) железной пыли, и смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 2 ч (в анализе HPLC изменений не обнаружено). К этому продукту добавляли 4 мл ледяной уксусной кислоты, и смесь нагревали с обратным холодильником в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и фильтрат концентрировали. Осадок распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO_3 , отделенную водную фазу экстрагировали EtOAc, и смешанные органические фазы отмывали рассолом и высушивали избытком Na_2SO_4 . После концентрирования сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 5-7% растворами MeOH/DCM; силикагель дезактивировали 1% раствором триэтиламина/DCM) для получения 0,53 г продукта.

Альтернативный синтез N-(3-хлор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил-3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензамида: N-(3-хлор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил-3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензамид и его моногидрохлоридная соль могут быть получены альтернативным синтезом, аналогичным описанному в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 3-хлор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилина (полученного выше). 3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту получают способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту в качестве партнеров по реакции сочетания Соногаширы.

Пример 18

N- (3-Циклопропил-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил-3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамид

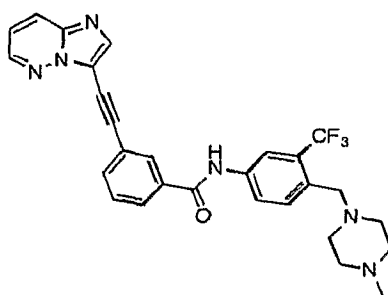


Названное соединение синтезировали из 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазина и N- (3-циклопропил-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил-3-йод-4-метилбензамида способом, аналогичным описанному в примере 14 (восстановление нитрогрупп осуществляли способом, аналогичным описанному в примере 17; 0,25 М в MeOH/10%AcOH). Продукт получали в виде твердой фазы: 505 m/z (M+H) .

1- (2-Циклопропил-4-нитробензил) -4-метилпиперазин: Смесь 1- (2-бром-4-нитробензил) -4-метилпиперазина (0,94 г, 3,0 ммоль), 0,77 г (9,0 ммоль) циклопропилбороновой кислоты, 0,067 г (0,30 ммоль) Pd(OAc)₂, 2,87 г (13,5 ммоль) K₃PO₄ и 0,168 г (0,60 ммоль) трициклогексилфосфина в 18 мл раствора толуол/вода (5:1) нагревали с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюировали 5% раствором MeOH/DCM; MeOH предварительно насыщали парами аммония) для получения 0,80 г продукта.

Пример 19

3- (Имидазо [1,2-b]пиридазин-3-илэтинил) -N- (4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) бензамид



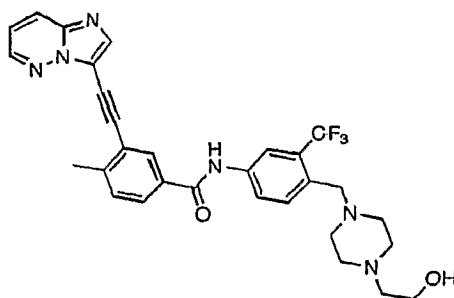
Названное соединение синтезировали из 3-этинилимидазо[1,2-

b]пиридазина и 3-йод-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида способом, аналогичным описанному в примере 14. Продукт получали в виде твердой фазы: 519 m/z (M+H).

Названное соединение также может быть получено альтернативным синтезом, описанным в примере 1, из 3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензойной кислоты и 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-(трифторметил)анилина (полученного в примере 2). 3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензойную кислоту получают способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазин и 3-йод-4-метилбензойную кислоту в качестве партнеров по реакции сочетания Соногаширы.

Пример 20

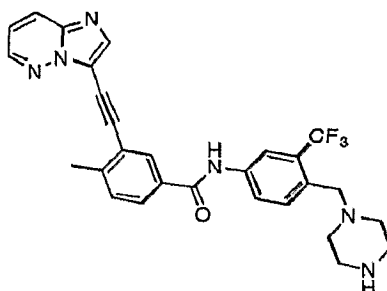
N-(4-((4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метилбензамид



Названное соединение синтезировали из 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазина и N-(4-((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-3-йод-4-метилбензамида способом, аналогичным описанному в примере 14. Продукт получали в виде твердой фазы: 563 m/z (M+H).

Пример 21

3-(Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-(пиперазин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид



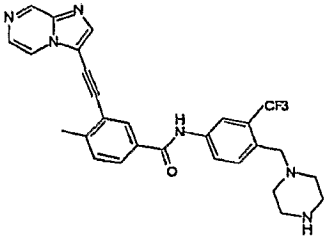
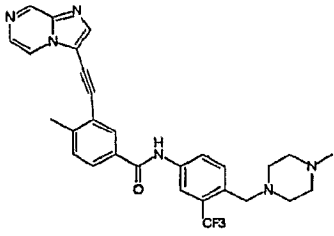
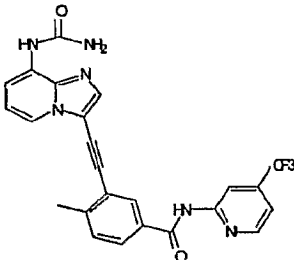
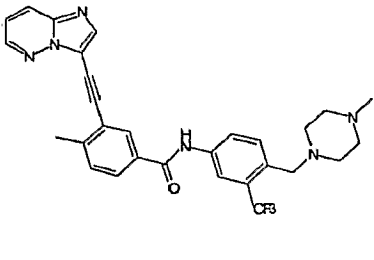
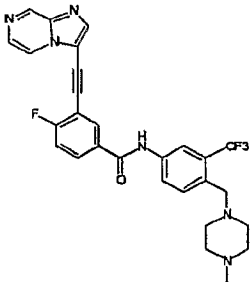
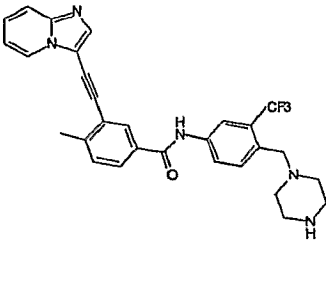
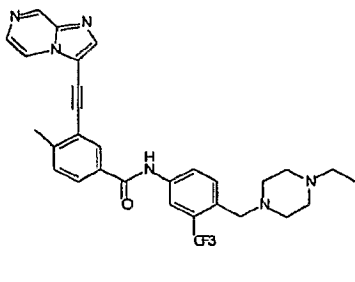
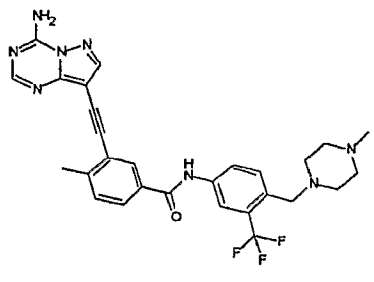
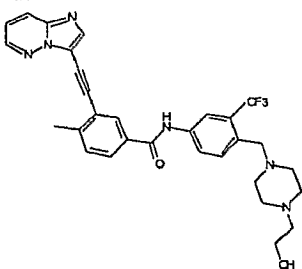
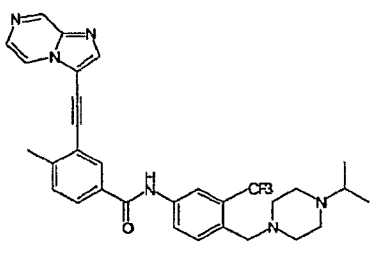
Названное соединение синтезировали из 3-этинилимидазо[1,2-b]пиридазина и трет-бутил-4-(4-(3-йод-4-метилбензамид)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата способом, аналогичным описанному в примере 14. После снятия защиты, используя насыщенный MeOH/HCl (г), продукт получали в виде соли трисHCl: 519 m/z (M+H).

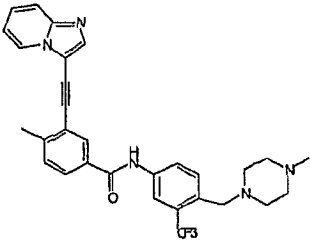
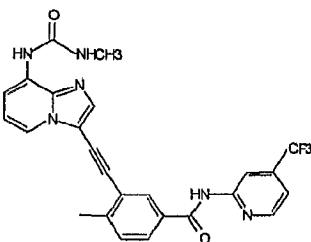
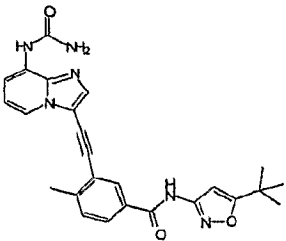
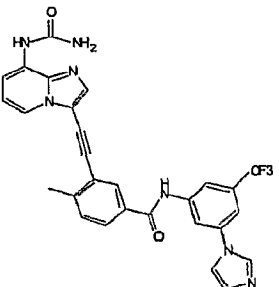
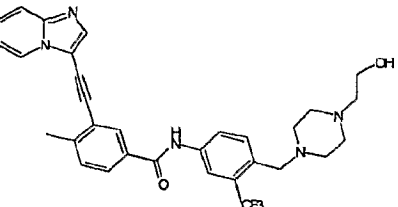
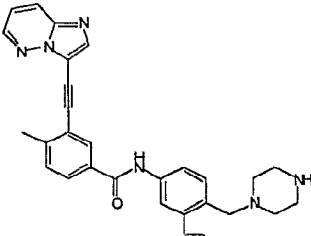
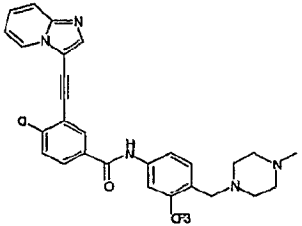
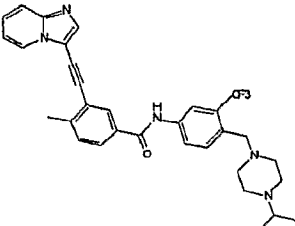
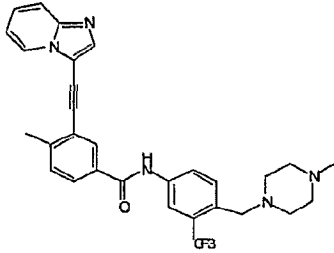
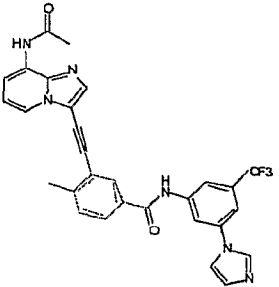
Пример 22**Биологическая оценка соединений**

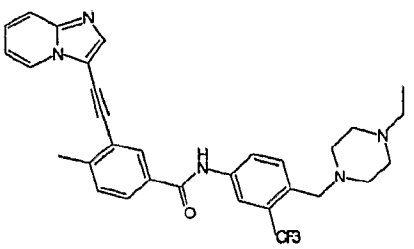
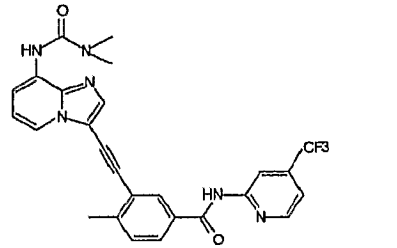
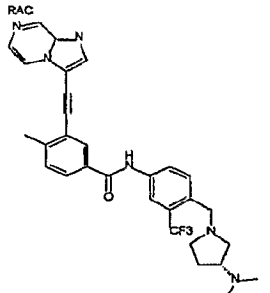
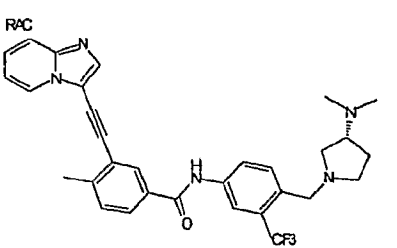
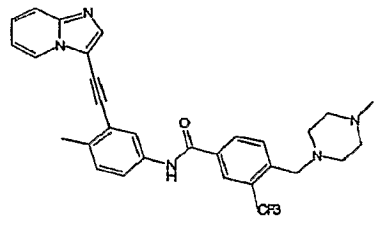
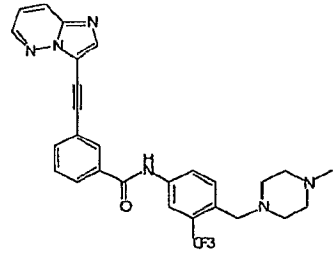
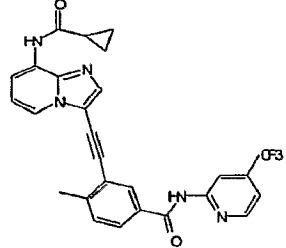
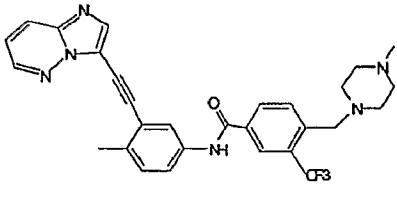
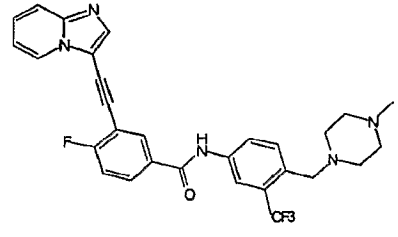
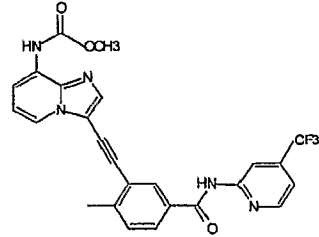
Соединения по настоящему изобретению оценивают большим числом анализов, чтобы определить их биологическую активность. Например, соединения по настоящему изобретению можно протестировать на их способность ингибировать различные интересующие протеинкиназы. У некоторых протестированных соединений наблюдалась потенциальная наномолярная активность в отношении следующих киназ: Abl, Abl T315I, Src и FGFR. Более того, некоторые из этих соединений скринировали в отношении антипролиферативной активности на клетках BaF3, трансфицированных либо диким типом Bcr-Abl, либо мутантом Bcr-Abl T315I, и была показана активность в интервале 1-100 нМ.

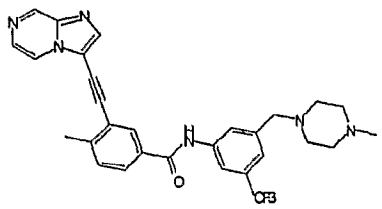
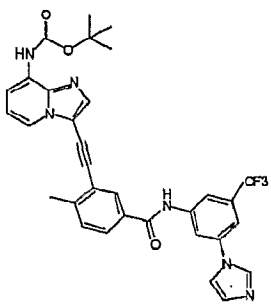
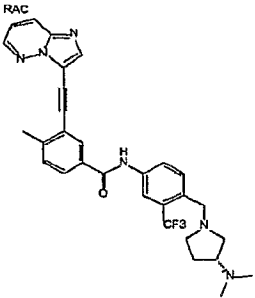
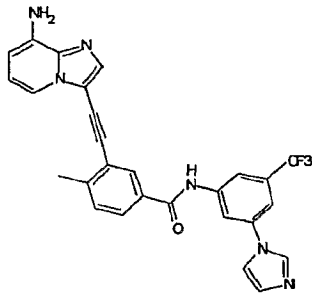
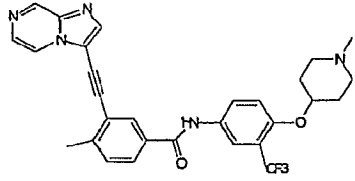
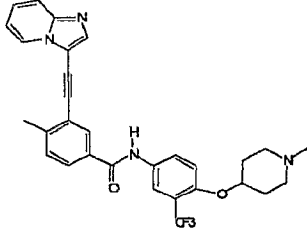
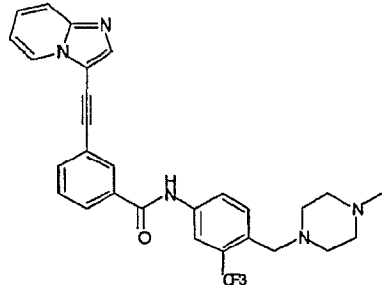
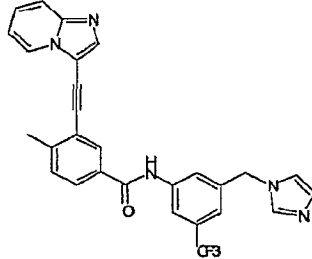
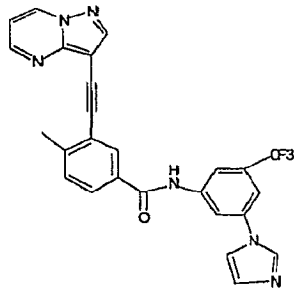
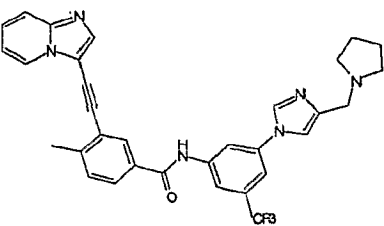
Соединения также можно оценить по их цитотоксическому эффекту и эффекту ингибирования роста на клетках интересующей опухоли, например, как более подробно описано ниже и как показано выше для некоторых характерных соединений. См., например, WO 03/000188, страницы 115-136, содержание которых приводится в данном документе в качестве ссылки в полном объеме.

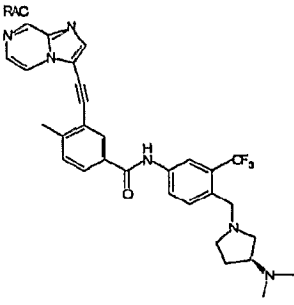
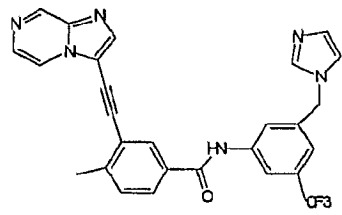
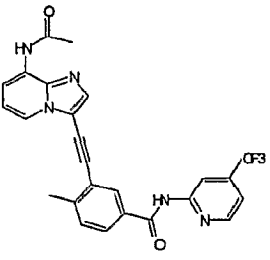
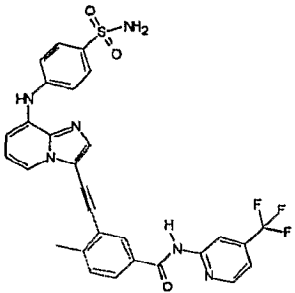
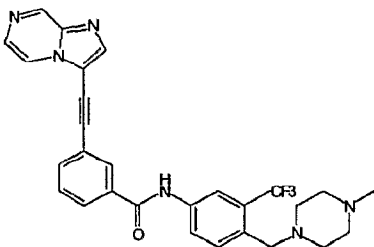
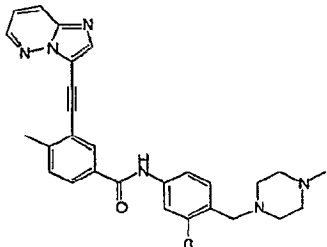
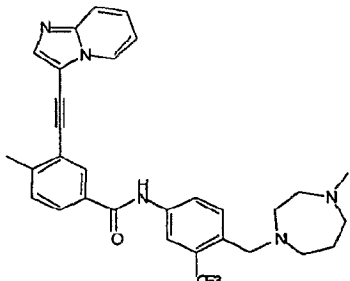
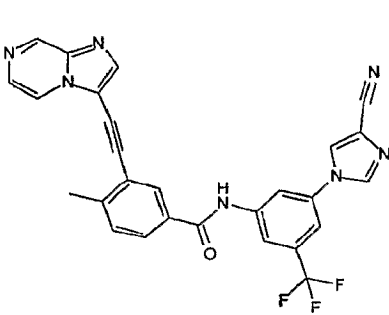
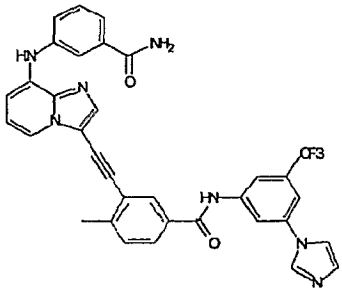
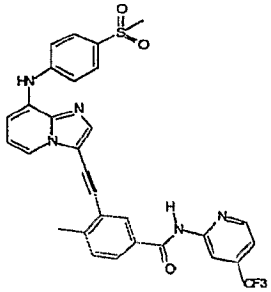
Некоторые характерные соединения показаны ниже.

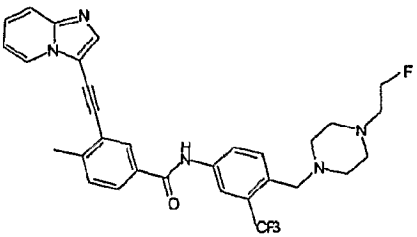
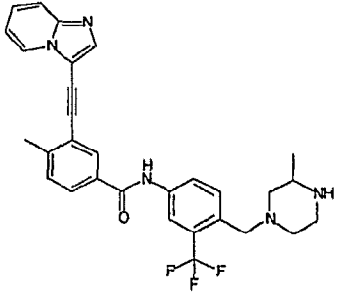
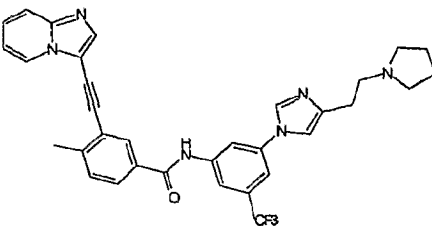
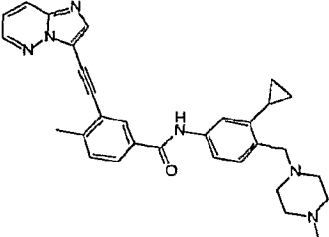
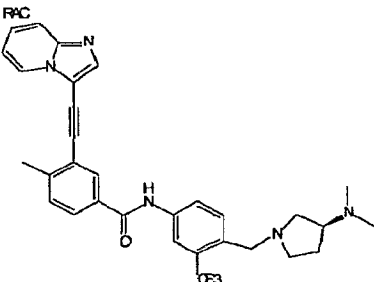
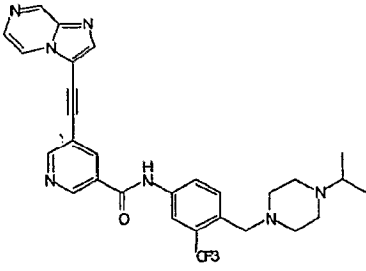
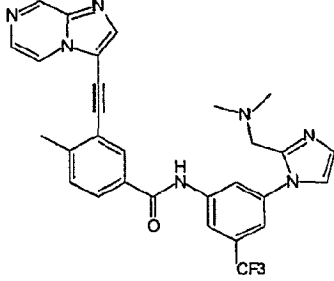
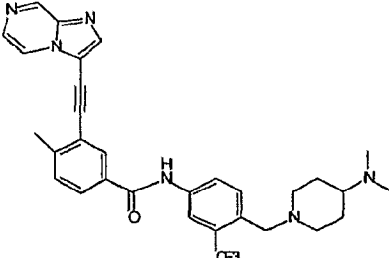
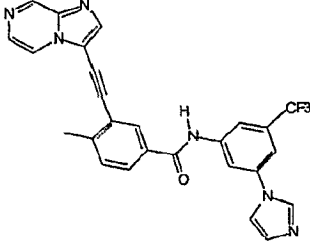
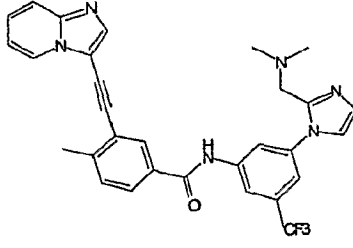
Соединение по изобретению	Пролиферация клеток с мутацией T315I (нМ)	Соединение по изобретению	Пролиферация клеток с мутацией T315I (нМ)
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

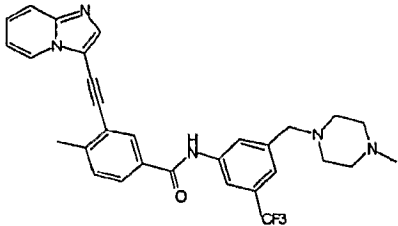
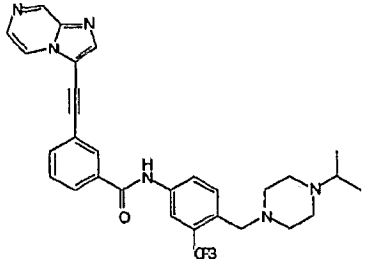
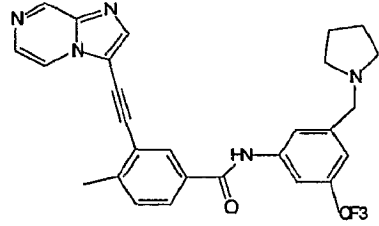
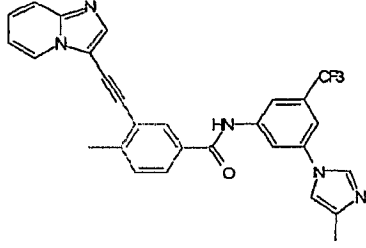
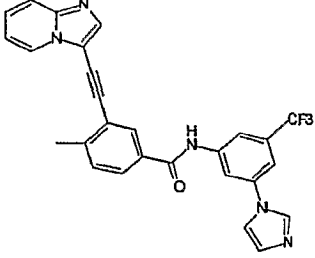
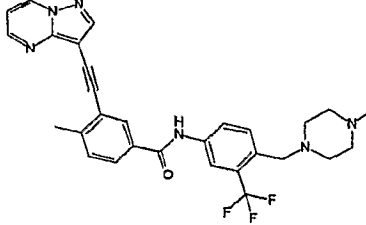
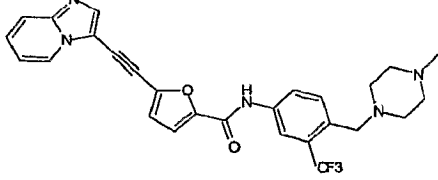
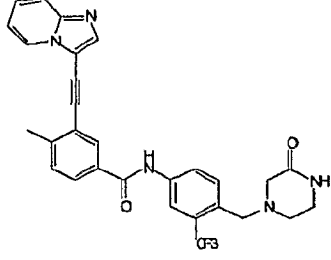
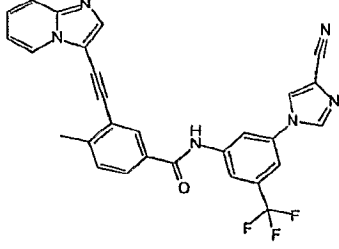
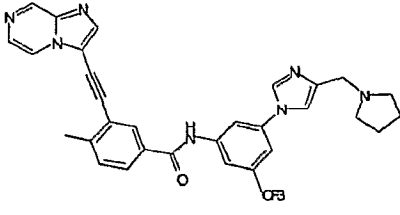
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

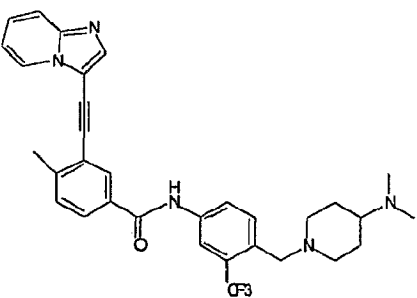
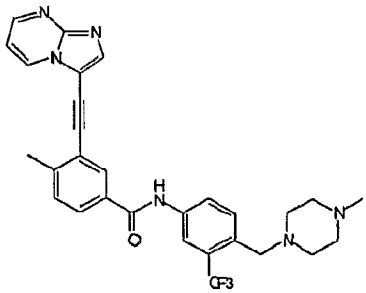
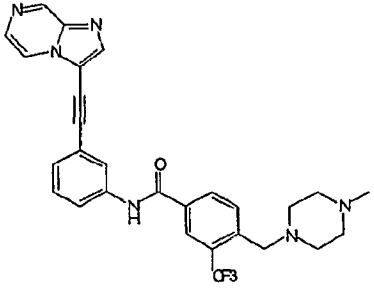
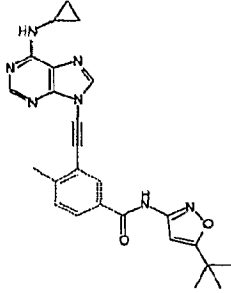
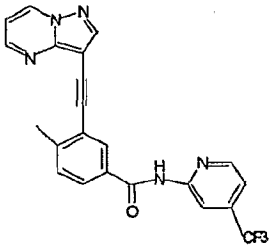
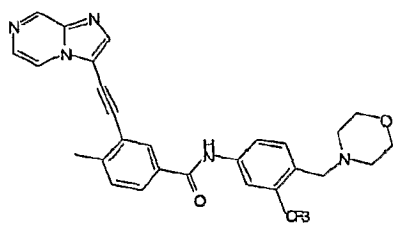
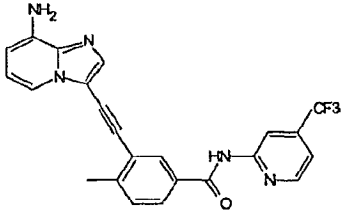
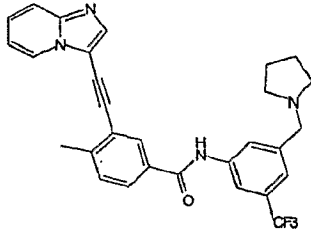
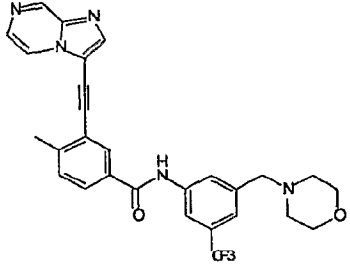
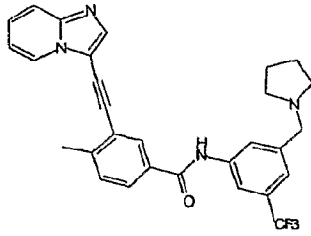
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

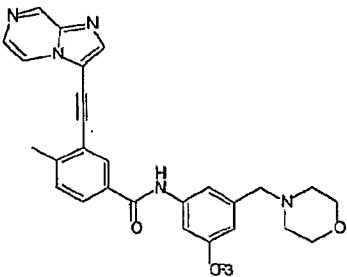
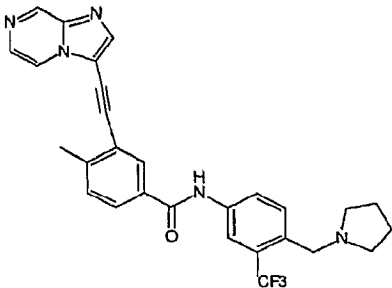
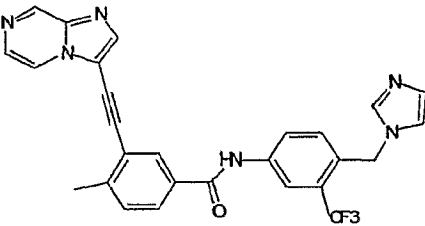
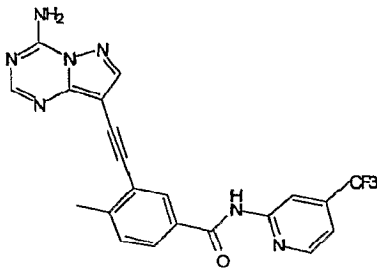
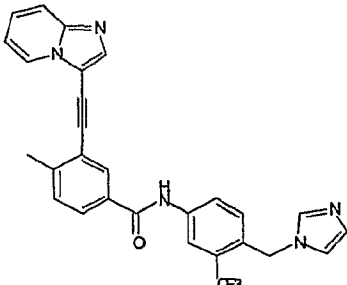
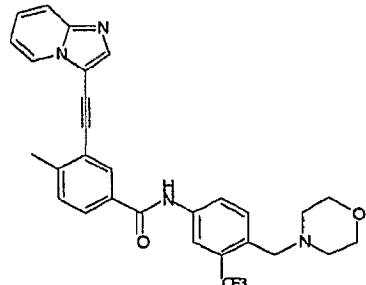
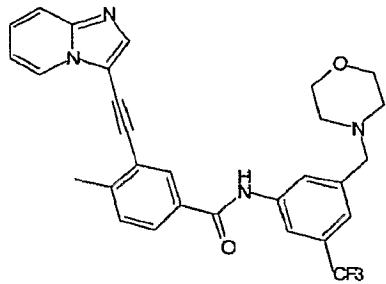
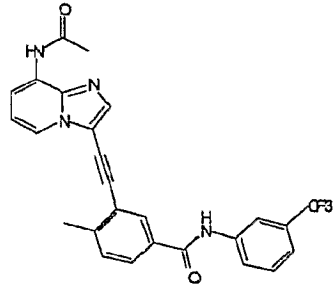
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

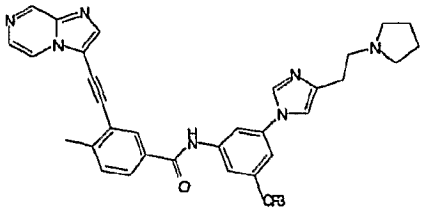
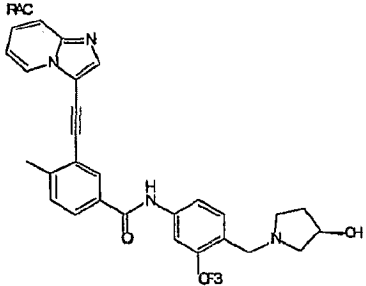
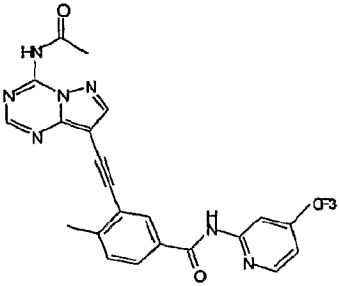
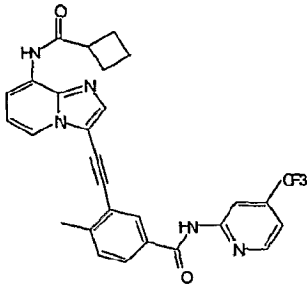
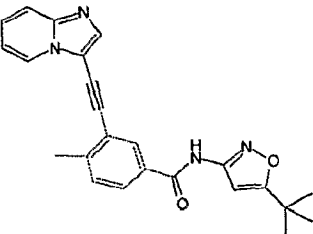
 RAC	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

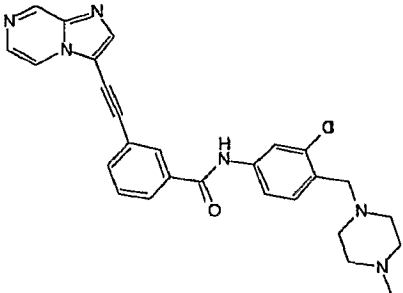
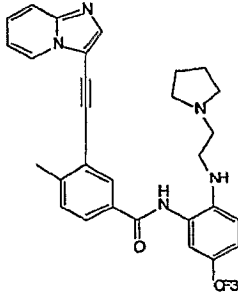
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

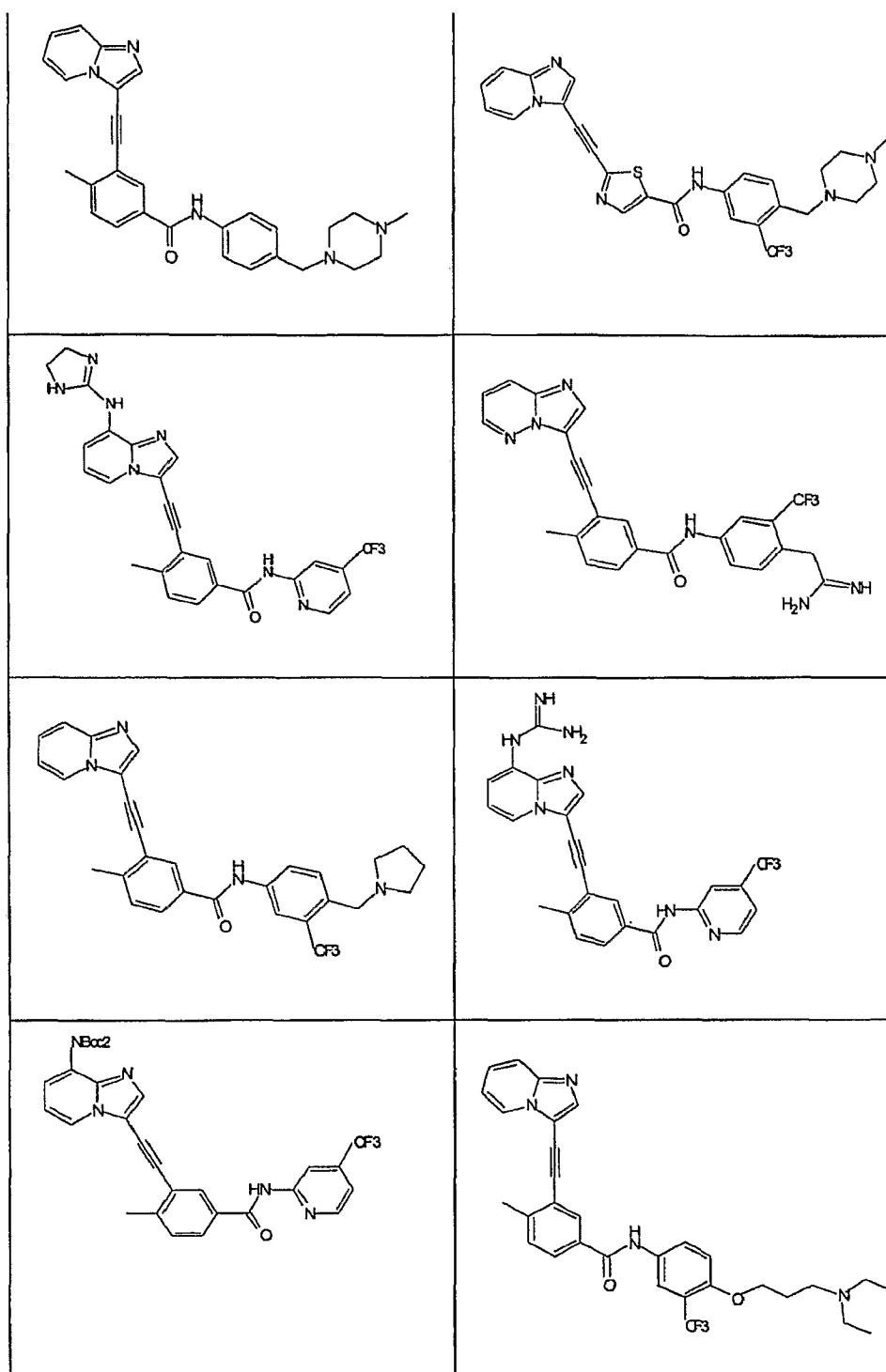
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

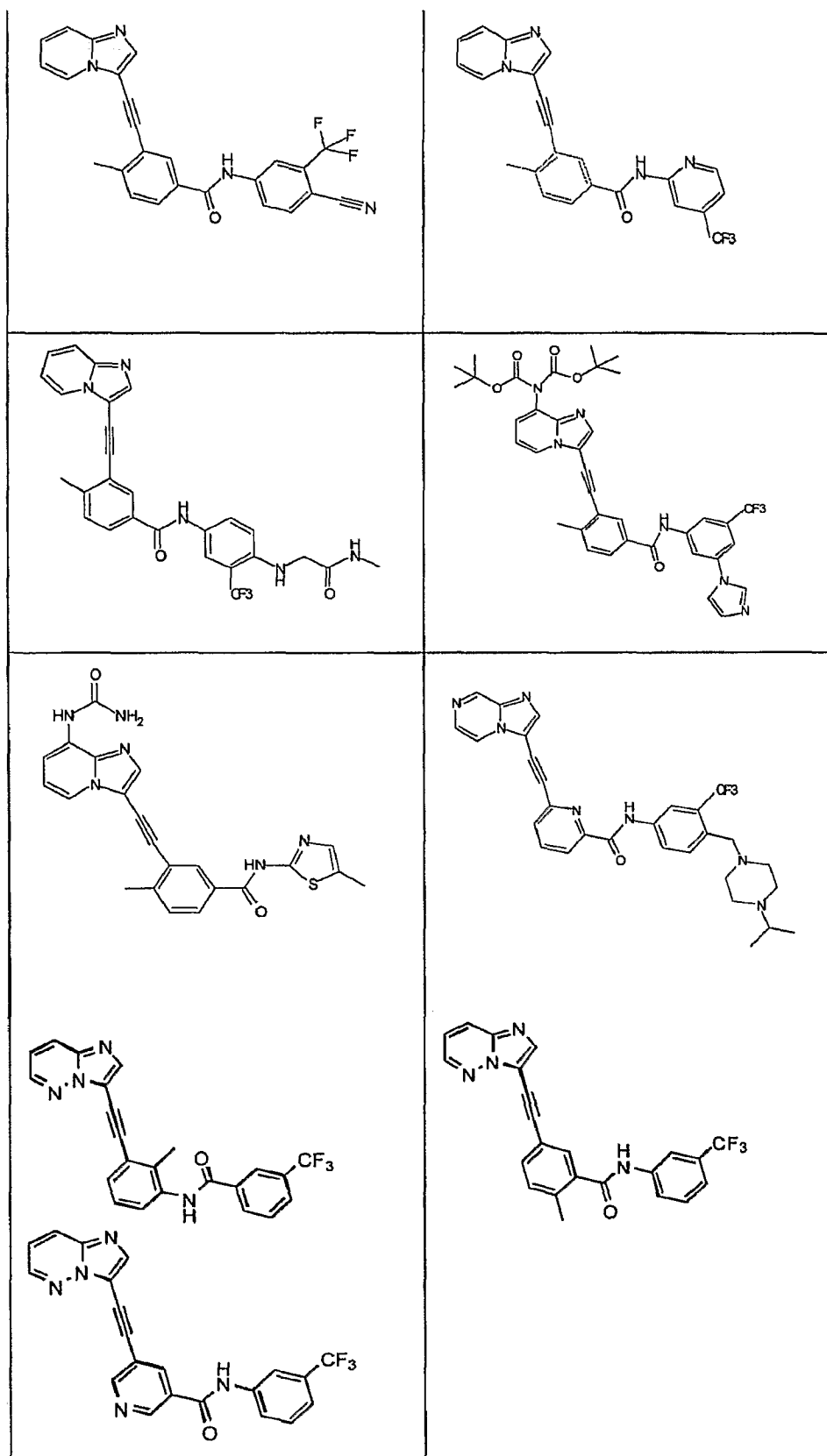
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		

Перечисленные ниже в таблице соединения также показали ингибирующую активность в отношении большого числа интересующих протеинкиназ.

	
---	--





Ингибирование киназ

Конкретно, описанные в данном документе соединения скринируют в отношении ингибирующей киназы активности согласно следующему. Киназы, подходящие для использования в следующем

протоколе, включают, но ими не ограничиваются: Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70, Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, Flt1, Flt-3, Tek, c-Met, InsR и AKT.

Киназы экспрессируют либо в виде киназных доменов, либо в виде полноразмерных конструкций, конденсированных с глутатион-S-трансферазой (GST), или конденсированных белков, меченых полигистидином, либо в E.coli, либо в экспрессирующих системах Baculovirus-High Five. Их очищают аффинной хроматографией почти до гомогенного состояния, как описано ранее (Lehr et al., 1996; Gish et al., 1995). В некоторых случаях перед измерением активности киназы экспрессируют совместно или смещают с очищенными или частично очищенными регуляторными полипептидами.

Активность киназ и ингибирование киназ могут быть измерены установленными протоколами (см., например, Braunwalder et al., 1996). В таких случаях в качестве оценки ферментативной активности используют перенос $^{33}\text{PO}_4$ от АТФ к синтетическим субстратам поли(Glu, Tyr) 4:1 или поли(Arg, Ser) 3:1, связанным с биоактивной поверхностью планшетов для микротитрования. После периода инкубации количество перенесенного фосфата измеряют, сначала отмывая планшет 0,5% раствором фосфорной кислоты, добавляя жидкий сцинтиллятор и после этого подсчитывая количество сцинтилляций на жидком сцинтилляционном детекторе. Величину IC₅₀ определяют, определив концентрацию соединения, которая вызывает 50% снижение количества ^{33}P , встроенного в субстрат, связанный с планшетом.

В одном из способов активированную киназу инкубируют с биотинилированным субстратным пептидом (содержащим tyr) при наличии или в отсутствие соединения по изобретению. После периода инкубации при анализе киназы для прекращения киназной реакции добавляют избыток ингибитора киназы вместе с антителом против фосфотирозина, меченым европием (Eu-Ab), и аллофикоцианин-стрептавидином (SA-APC). Биотинилированный субстратный пептид (с или без фосфорилированного тирозина) в растворе связывается с SA-APC через связь биотин-авидин. Eu-Ab связывается лишь с субстратом, имеющим фосфорилированный тирозин. При возбуждении раствора при 615 нм происходит перенос

энергии от европия к APC, если они находятся в непосредственной близости (т.е. связаны с одной и той же молекулой биотинилированного и фосфорилированного субстратного пептида). После этого APC флуоресцирует при длине волны 665 нм. Возбуждение и излучение происходят в планшетном ридере Wallac Victor² V, который считывает показания планшки флуориметрически и записывает поглощение при 615 и 665 нм. Эти данные затем обрабатываются планшетным процессором Excel, который рассчитывает IC₅₀ тестируемых соединений, превращая значение флуоресценции в количество полученного фосфорилированного субстрата и определяя концентрацию тестируемого соединения, которая потребовалась бы для ингибирования образования фосфорилированного субстрата на 50% (IC₅₀).

Также могут использоваться другие способы, основанные на переносе фосфата на пептидный или полипептидный субстрат, содержащий тирозин, серин, треонин или гистидин самостоятельно или в сочетании друг с другом или в сочетании с другими аминокислотами, в растворе или иммобилизованными (т.е. в твердой фазе).

Например, перенос фосфата на пептид или полипептид также можно определить, используя сцинтилляционный анализ сближения, флуоресцентную поляризацию или гомогенную флуоресценцию с временным разрешением. Альтернативно, киназную активность можно измерить, используя способы, основанные на антителах, в которых антитело или полипептид используют в качестве реагента для определения фосфорилированного мишенного полипептида.

Для дополнительной информации по методологии таких исследований см., например, статьи Braunwalder et al., 1996, Anal. Biochem. 234(1):23; Cleaveland et al., 1990, Anal Biochem. 190(2):249 Gish et al. (1995), Protein Eng. 8(6):609 Kolb et al. (1998), Drug Discov. Toda V. 3:333 Lehr et al. (1996), Gene 169(2):27527-87 Seethala et al. (1998), Anal Biochem. 255(2):257 Wu et al. (2000).

Были описаны величины IC₅₀, лежащие в низконаномолярном диапазоне для соединений по настоящему изобретению, направленных против большого числа киназ, включая Src, Abl и

kdr.

Анализы, основанные на клетках

У определенных соединений по настоящему изобретению также наблюдались цитотоксические эффекты или эффекты ингибирования роста опухоли и других линий раковых клеток, и поэтому их можно использовать в лечении рака и других клеточно-пролиферативных заболеваний. Используя анализы *in vivo* и *in vitro*, которые хорошо известны специалистам в данной области, анализируют соединения в отношении противоопухолевой активности. Как правило, первоначальный скрининг соединений для идентификации кандидатных противораковых лекарственных препаратов осуществляют в исследованиях на клетках. Соединения, идентифицированные в таких анализах, основанных на клетках, как обладающие антипролиферативной активностью, могут быть впоследствии проанализированы на целых организмах в отношении противоопухолевой активности и токсичности. Как правило, считается, что основанный на клетках скрининг может быть осуществлен в более короткий срок и с лучшим соотношением цена-эффективность по сравнению с анализами, в которых используются целые организмы. Для целей настоящего изобретения термины «противоопухолевая» и «противораковая» активность используются взаимозаменяемо.

Основанные на клетках способы измерения антипролиферативной активности хорошо известны и могут быть использованы для сравнительной характеристики соединений по настоящему изобретению. В целом, исследования клеточной пролиферации и клеточной жизнеспособности создают для получения детектируемого сигнала, когда клетки метаболически активны. Соединения могут быть протестированы в отношении антипролиферативной активности путем измерения какого-либо наблюдаемого снижения метаболической активности клеток после воздействия на клетки соединением. В основном, используемые способы включают, например, измерение целостности мембраны (в качестве измерения клеточной жизнеспособности) (например, используя исключение трипанового синего) или измерение синтеза ДНК (например, измерением встраивания BrdU или 3H-тимидина).

В некоторых способах анализа клеточной пролиферации используют реагент, который в процессе клеточной пролиферации превращается в детектируемое соединение. К наиболее предпочтительным соединениям относятся соли тетразолия, к ним относятся, ими не ограничиваясь, МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), МТС (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий), ХТТ (2,3-бис(2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-2Н-тетразолий-5-карбоксанилид), INT, NBT и NTV (Bernas et al. Biochim Biophys Acta 1451(1):73-81, 1999). В предпочтительных анализах, использующих соли тетразолия, определяют клеточную пролиферацию, детектируя продукт ферментативного превращения солей тетразолия в производные синего формаза, которые легко определяют спектроскопическими способами (Mosman. J. Immunol. Methods. 65:55-63, 1983).

Как правило, предпочтительные способы анализа клеточной пролиферации включают инкубацию клеток в желаемой ростовой среде при наличии или в отсутствие тестируемых соединений. Специалистам в данной области хорошо известны условия роста различных прокариотических и эукариотических клеток (Ausubel et al. Current Protocols in Molecular Biology. Wiley and Sons. 1999; Bonifacino et al. Current Protocols in Molecular Biology. Wiley and Sons. 1999, обе статьи приведены в данном документе в качестве ссылки). Для определения клеточной пролиферации к инкубированным культивированным клеткам добавляют соли тетразолия, чтобы дать возможность ферментативного превращения в детектируемый продукт активными клетками. Клетки обрабатывают, и для измерения количества производных формаза определяют оптическую плотность клеток. Более того, имеются коммерчески доступные наборы, включающие реагенты и протоколы, например, фирм Promega Corporation (Madison, WI), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) и Trevigen (Gaithersburg, MD).

В частности, авторы изобретения в настоящее время проводят анализ клеточной пролиферации, используя набор для анализа клеточной пролиферации CellTiter 96 Aqueous One Solution

(Promega, Cat#G3581). Этот анализ является колориметрическим способом определения количества жизнеспособных клеток в анализах пролиферации или цитотоксичности. В анализе, использующем соли тетразолия, определяют клеточную пролиферацию, детектируя продукт ферментативного превращения солей тетразолия в производные синего формазана, которые могут быть измерены поглощением при 490 нм на плащечном ридере Wallac Victor²V (Perkin Elmer).

Ниже показан пример анализа, основанного на клетках. Линиями клеток, используемыми в данном анализе, являются Ba/F3 – линия пре-В клеток мышей, которая устойчиво трансфицировалась конструкциями полноразмерной Bcr-Abl дикого типа или Bcr-Abl с различными точковыми мутациями киназного домена (включая T351I, Y253F, E255K, H396P, M351T и т.д.). В качестве контроля используют исходную линию клеток Ba/F3. Эти линии клеток получали по Brian J. Druker (Howard Hughes Medical Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA). Клетки Ba/F3, экспрессирующие Bcr-Abl или мутантные Bcr-Abl, поддерживали в ростовой среде PRMI 1640, дополненной 200 мкМ L-глутамина, 10% раствором FCS, пенициллином (200 ед/мл) и стрептомицином (200 мкг/мл). Исходные клетки Ba/F3 культивировали в той же среде, дополненной 10 нг/мл IL-3.

Исходные клетки Ba/F3 (дополненные IL-3) или клетки Ba/F3, экспрессирующие WT (клетки дикого типа) или мутант Bcr-Abl, помещали вместе с повтором в количестве 1×10^4 клеток/лунка в 96-луночные планшеты с соединениями в различных концентрациях в среду. Соединения сначала растворяют и разбавляют в DMSO, получая 4-кратное разведение; затем эквивалентные объемы соединений с DMSO переносят в среду и затем переносят в планшеты с клетками. Конечные концентрации соединений находятся в диапазоне от 10 мкМ до 6 нМ. В качестве контроля используют DMSO в том же процентном соотношении. После инкубирования соединения с клетками в течение 3 дней измеряют количество активных клеток, используя набор для анализа клеточной пролиферации CellTiter 96 Aqueous One Solution, снабженный инструкцией к набору. По существу, соли тетразолия добавляют к

инкубированным культивированным клеткам для ферментативного превращения активными клетками в детектируемый продукт. Клетки обрабатывают и для измерения количества производных формазана определяют оптическую плотность клеток. На основании повторов лунок получают среднее $\pm$ SD и сообщают в виде процента поглощения контроля. Используя программное обеспечение Microsoft Excel-fit, по наиболее близким графикам рассчитывают величины IC50.

Кроме того, для скрининга соединений на антипролиферативную активность может быть использовано большое число типов клеток, включая следующие линии клеток среди прочих: COLO 205 (колоректальный рак), DLD-1 (колоректальный рак), HCT-15 (колоректальный рак), HT29 (колоректальный рак), HEP G2 (гепатома), K-562 (лейкоз), A549 (рак легких), NCI-H249 (рак легких), MCF7 (рак молочной железы), MDA-MB-231 (рак молочной железы), SAOS-2 (остеосаркома), OVCAR-3 (рак яичника), PANC-1 (рак поджелудочной железы), DU-145 (рак простаты), PC-3 (рак простаты), ACHN (рак почки), CAKI-1 (рак почки), MG-63 (саркома).

Несмотря на то, что предпочтительна линия клеток млекопитающих, для скрининга соединений также могут использоваться эукариотические клетки низшего порядка, такие как дрожжи. Предпочтительные линии клеток млекопитающих получают от людей, крыс, мышей, кроликов, обезьян, хомяков и морских свинок, поскольку линии клеток из этих организмов хорошо изучены и охарактеризованы. Тем не менее, также могут использоваться и другие линии клеток.

Подходящие линии клеток млекопитающих часто получают из опухолей. Например, источниками клеток для культивирования клеток могут быть следующие типы опухолевых клеток: меланома, миелоидный лейкоз, карциномы легких, молочных желез, яичников, толстого кишечника, почки, простаты, поджелудочной железы и семенников, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, лимфоциты (Т-клеточные и В-клеточные), тучные клетки, эозинофилы, клетки интимы сосудов, гепатоциты, лейкоциты, включая мононуклеарные лейкоциты, стволовые клетки, такие как

гематопоэтические, нервные, стволовые клетки кожи, легких, почки, печени и миоцитов (для использования в скрининге факторов дифференциации и де-дифференциации), остеокласты, хондроциты и другие клетки соединительной ткани, кератиноциты, меланоциты, клетки печени, клетки почек и адипоциты. Неограничивающие примеры линий клеток млекопитающих, которые широко использовали исследователи, включают HeLa, NIH/3T3, HT1080, CHO, COS-1, 293T, WI-38 и CV1/EBNA-1.

Могут быть использованы другие клеточные анализы, которые основаны на репортерном гене для определения метаболически активных клеток. Неограничивающие примеры экспрессирующих систем репортерного гена включают зеленый флуоресцирующий белок (GFP) и люциферазу. В качестве примера использования GFP для скрининга потенциальных противоопухолевых лекарственных препаратов см. статью Sandman et al. (Chem Biol. 6:541-51; приведена в данном документе в качестве ссылки), где использованы клетки HeLa, содержащие индуцибельный вариант GFP для детекции соединений, которые ингибировали экспрессию GFP и, таким образом, ингибировали клеточную пролиферацию.

Соединения, идентифицированные такими клеточными анализами как обладающие антипролиферативной активностью, затем тестируют в отношении противоопухолевой активности на целых организмах. Предпочтительно, чтобы организмами являлись млекопитающие. К подробно охарактеризованным системам млекопитающих для изучения рака относятся грызуны, такие как крысы и мыши. Как правило, интересующую опухоль трансплантируют мыши, имеющей пониженную способность вызывать иммунный ответ на опухоль для снижения вероятности отторжения. К таким мышам относятся, например, голые мыши (атимические) и мыши со SCID (тяжелым комбинированным иммунодефицитом). В представленных анализах могут использоваться другие трансгенные мыши, такие как мыши, содержащие онкоген (см., например, USP 4 736 866 и USP 5 175 383). С целью обзора и обсуждения использования моделей грызунов для тестирования противоопухолевого лекарственного средства см. статью Kerbel (Cancer Metastasis Rev. 17:301-304, 1998-99).

В целом, интересующие опухоли имплантируют в организм, использующийся для тестирования, предпочтительно подкожно. Организм, содержащий опухоль, обрабатывают дозами кандидатных противоопухолевых соединений. Для определения влияния тестируемого соединения на опухоль, периодически измеряют размер опухоли. Некоторые типы опухолей имплантируют в сайты, отличные от подкожных сайтов (например, внутрибрюшинные сайты), и в качестве ожидаемого результата оценивают выживаемость. Параметры для анализа стандартным скринингом включают различные модели опухолей, различные способы введения опухоли и лекарственного средства, дозировки и схему лечения. С целью обзора использования мышей в определении противоопухолевых соединений см. статью Corbett et al. (Invest New Drugs. 15:207-218, 1997; приведенную в данном документе в качестве ссылки).

Пример 23

Фармацевтические композиции

Для терапевтического и профилактического использования у людей предлагаются типичные лекарственные формы соединений по настоящему изобретению (действующее вещество обозначается как «Соединение»):

(a) Таблетка I	мг/таблетка
Соединение	100
Лактоза Ph.Eur	182,75
Кроскармеллоза натрия	12,0
Паста на основе кукурузного крахмала (5% (масса/объем) паста)	2,25
Стеарат магния	3,0
(b) Таблетка II	мг/таблетка
Соединение	50
Лактоза Ph.Eur	223,75
Кроскармеллоза натрия	6,0
Кукурузный крахмал	15,0
Поливинилпирролидон (5% (масса/объем) паста)	2,25
Стеарат магния	3,0

(с) Таблетка III	мг/таблетка
Соединение	1,0
Лактоза Ph.Eur	93,25
Кроскармеллоза натрия	4,0
Паста на основе кукурузного крахмала (5% (масса/объем) паста)	0,75
Стеарат магния	1,0-76
(d) Капсула	мг/капсула
Соединение	10
Лактоза Ph.Eur	488,5
Магний	1,5
(е) Раствор для инъекций I	(50 мг/мл)
Соединение	5,0% масса/объем
1М раствор гидроксида натрия	15,0% объем/объем
0,1М раствор соляной кислоты (для доведения pH до значения 7,6)	
Полиэтиленгликоль 400	4,5% масса/объем
Вода для инъекций до 100%	
(f) Раствор для инъекций II	(10 мг/мл)
Соединение	1,0% масса/объем
Фосфат натрия ВР	3,6% масса/объем
0,1М раствор гидроксида натрия	15,0% объем/объем
Вода для инъекций до 100%	
(g) Раствор для инъекций III	(1 мг/мл, забуференный до значения pH 6)
Соединение	1,0% масса/объем
Фосфат натрия ВР	2,26% масса/объем
Лимонная кислота	0,38% масса/объем
Полиэтиленгликоль 400	3,5% масса/объем
Вода для инъекций до 100%	

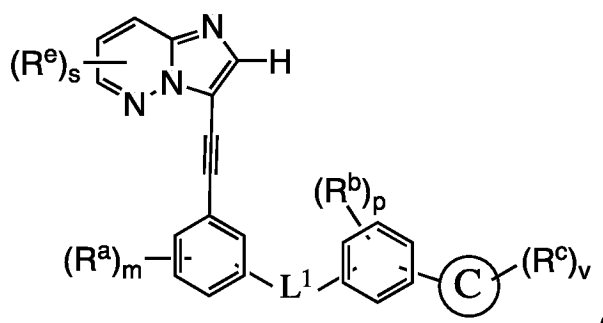
(h) Аэрозоль I	мг/мл
Соединение	10,0
Сорбитана триолеат	13,5
Трихлорфторметан	910,0
Дихлордифторметан	490,0
(i) Аэрозоль II	мг/мл
Соединение	0,2
Сорбитана триолеат	0,27
Трихлорфторметан	70,0
Дихлордифторметан	280,0
Дихлортетрафторэтан	1094,0
(j) Аэрозоль III	мг/мл
Соединение	2,5
Сорбитана триолеат	3,38
Трихлорфторметан	67,5
Дихлордифторметан	1086,0
Дихлортетрафторэтан	191,6
(k) Аэрозоль IV	мг/мл
Соединение	2,5
Соевый лецитин	2,7
Трихлорфторметан	67,5
Дихлордифторметан	1086,0
Дихлортетрафторэтан	191,6
(l) Мазь	мл
Соединение	40 мг
Этанол	300 мкл
Вода	300 мкл
1-додeciлазациклогептан-он	50 мкл
Пропиленгликоль	до 1 мл

Замечание: Эти препараты могут быть получены, используя традиционные процедуры, хорошо известные в области

фармацевтики. Таблетки (a) – (c), необязательно, могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой традиционными средствами для получения, например, оболочки из фталата ацетата целлюлозы. Препараты в виде аэрозолей (h) – (k) могут быть использованы вместе со стандартными разбрызгивателями аэрозоля в количестве отмеренной дозы, а суспендирующие агенты (сорбитана триолеат и соевый лецитин) могут быть заменены альтернативным суспендирующим агентом, таким как сорбитанмоноолеат, сорбитансесквиолеат, полисорбат 80, полиглицерололеат или олеиновая кислота.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы:



где:

L^1 представляет собой $NR^1C(O)$ или $C(O)NR^1$;

кольцо C представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S(O)_r;

R^a в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкил и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^b в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкил и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^c в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкил и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^e в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкила, (C₃₋₁₃) циклоалкила, $-NR^2R^3$, (C₁₋₈) алкокси, amino, $-NH-(C_{1-8})$ алкила, $-C(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)NH_2$, $-NH(CH_2)_x$ -гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x$ -гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x-(C_{6-14})$ арила и $-(CH_2)_xC(O)NH_2$, где x принимает значения 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой H;

каждый R^2 и R^3 независимо выбирают из H, (C_{1-8}) алкила, (C_{2-8}) алкенила, (C_{2-8}) алкинила, (C_{3-13}) циклоалкила, (C_{3-13}) циклоалкенила, (C_{5-13}) циклоалкинила, (C_{6-14}) арила, гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, и гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, или R^2 и R^3 , вместе атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода замещены на гетероатом, выбранный из N, O или S;

каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная, циклоалкинильная и гетероциклическая группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из амино, (C_{1-8}) алкиламино, ди (C_{1-8}) алкиламино, аминокарбонила, галогена, (C_{1-8}) алкила, гидроксигруппы, (C_{1-8}) алкокси и =O, и каждая арильная и гетероарильная группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из амино, (C_{1-8}) алкиламино, ди (C_{1-8}) алкиламино, аминокарбонила, циано, гидроксигруппы и (C_{1-8}) алкокси;

m имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0, 1 или 2;

r имеет значение 0;

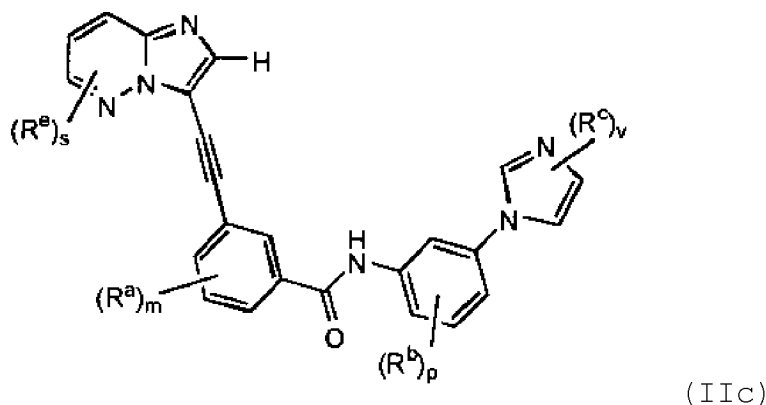
s имеет значение 0 или 1;

v имеет значение 0 или 1;

и их фармацевтически приемлемых солей.

2. Способ по п. 1, в котором **кольцо С** представляет собой имидазолил.

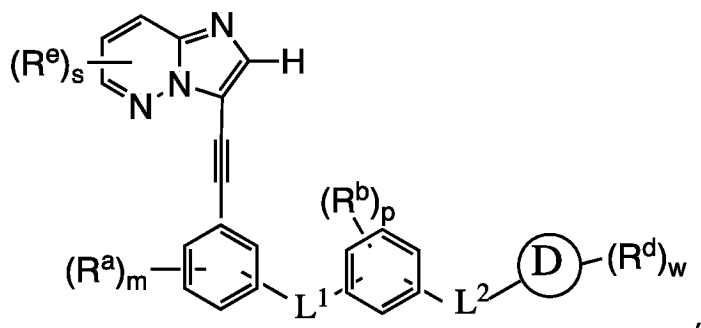
3. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно соединение выбирают из соединений формулы IIc:



и их фармацевтически приемлемых солей.

4. Способ по п. 3, в котором s имеет значение 0; m , p и v имеют значение 1; R^a и R^c представляют собой метил; и R^b представляет собой CF_3 .

5. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы:



где:

L^1 представляет собой $NR^1C(O)$ или $C(O)NR^1$;

кольцо D представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S(O)_r;

L^2 представляет собой $-(CH_2)_z-$;

R^a в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкила и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^b в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкила и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^d в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_{1-8}) алкила, (C_{3-13}) циклоалкила и $-NR^2R^3$;

R^e в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_{1-8}) алкила, (C_{3-13}) циклоалкила, $-NR^2R^3$, (C_{1-8}) алкокси, amino, $-NH-(C_{1-8})$ алкила, $-C(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)NH_2$, $-NH(CH_2)_x$ - гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x$ - гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x-(C_{6-14})$ арила, и $-(CH_2)_xC(O)NH_2$, где x имеет значение 0, 1, 2 или 3;

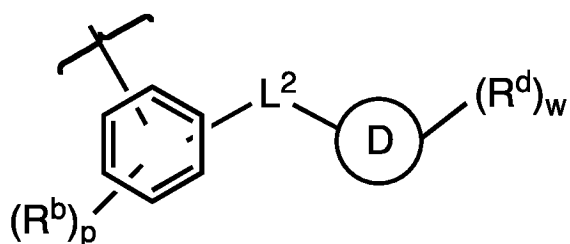
R^1 представляет собой H;

каждый R^2 и R^3 независимо выбирают из H, (C_{1-8}) алкила, (C_{2-8}) алкенила, (C_{2-8}) алкинила, (C_{3-13}) циклоалкила, (C_{3-13}) циклоалкенила, (C_{5-13}) циклоалкинила, (C_{6-14}) арила, гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, и гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, или R^2 и R^3 , вместе атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода замещены на гетероатом, выбранный из N, O или S;

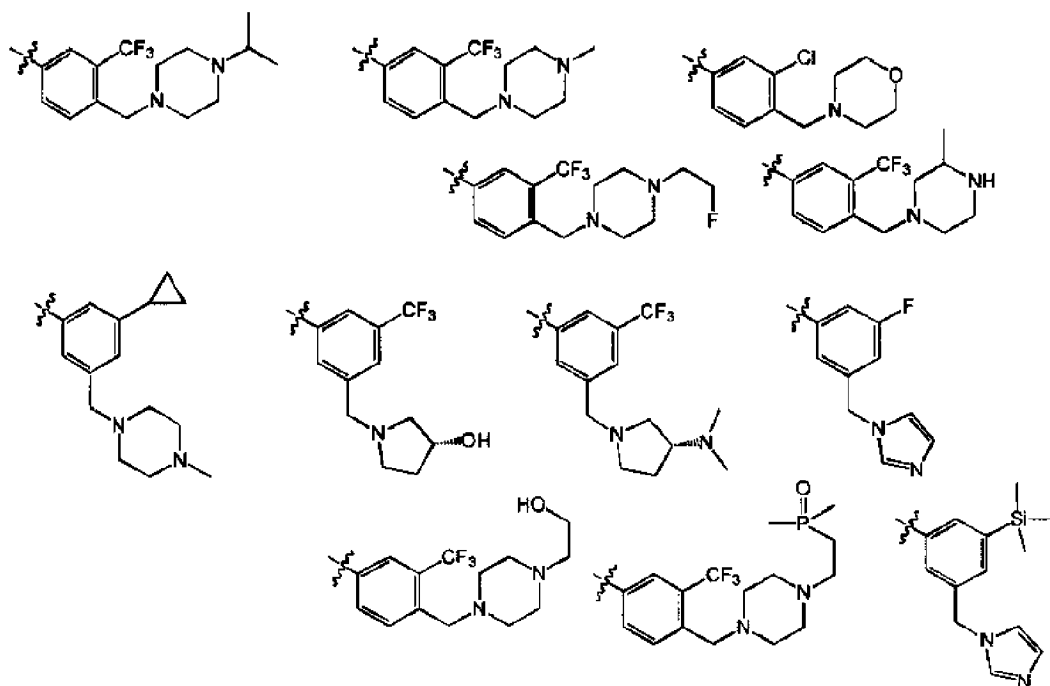
каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная, циклоалкинильная и гетероциклическая группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C_{1-8}) алкиламино, ди (C_{1-8}) алкиламино, аминокарбонила, галогена, (C_{1-8}) алкила, гидрокси, (C_{1-8}) алкокси и $=O$, и каждая арильная и гетероарильная группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C_{1-8}) алкиламино, ди (C_{1-8}) алкиламино, аминокарбонила, циано, гидрокси и (C_{1-8}) алкокси;

m имеет значение 0 или 1;
 p имеет значение 0, 1 или 2;
 r имеет значение 0;
 s имеет значение 0 или 1;
 w имеет значение 0 или 1; и
 z имеет значение 1;
 и их фармацевтически приемлемых солей.

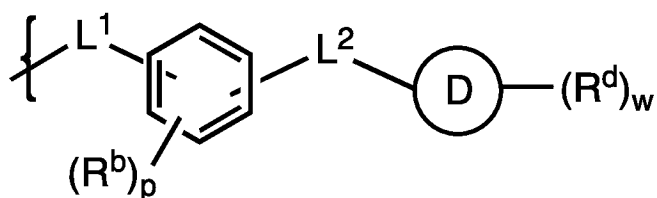
6. Способ по п.5, в котором по меньшей мере в одном соединении группу формулы:



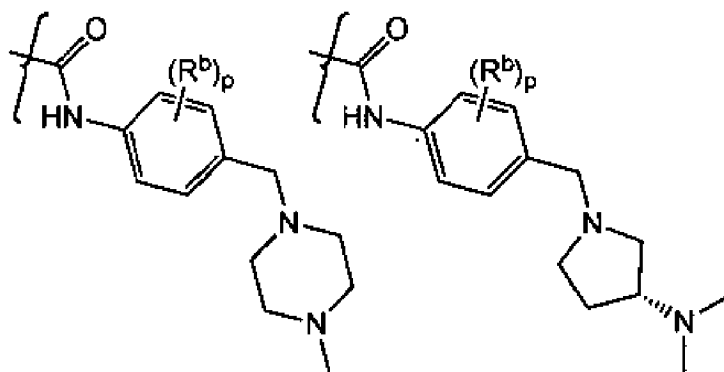
выбирают из:



7. Способ по п.5, в котором по меньшей мере в одном соединении группу формулы:

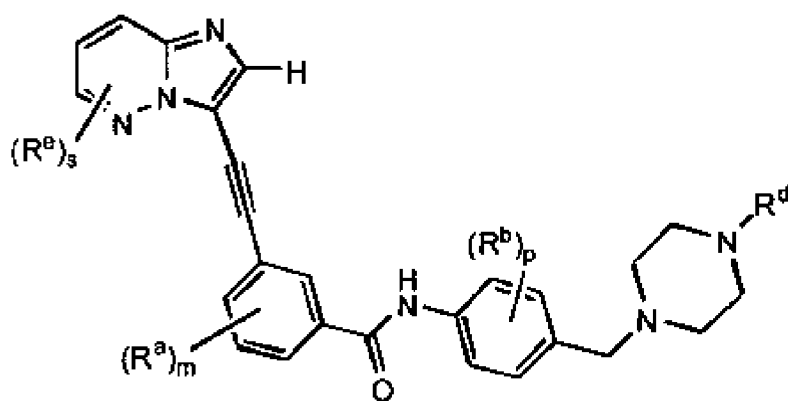


выбирают из:



8. Способ по п.5, в котором **кольцо D** представляет собой пиперазинил.

9. Способ по п.8, в котором по меньшей мере одно соединение имеет формулу IIIc:



(IIIc)

где R^d представляет собой (C_{1-6}) алкил, незамещенный или замещенный одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C_{1-8}) алкиламино, ди (C_{1-8}) алкиламино, аминокарбонила, галогена, (C_{1-8}) алкила и $=O$.

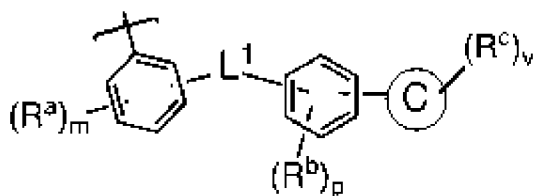
10. Способ по п.9, в котором s имеет значение 0, m имеет значение 1, p имеет значение 1, R^a представляет собой метил, R^b

представляет собой CF_3 и R^d представляет собой метил или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

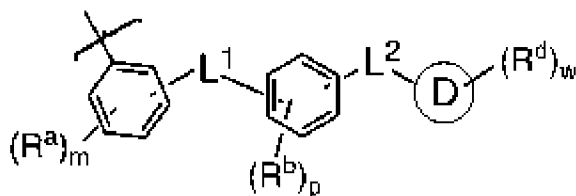
11. Способ по п. 3 или 9, в котором s имеет значение 0.

12. Способ по п. 3 или 9, в котором s имеет значение 1, 2 или 3, и по меньшей мере один R^e представляет собой галоген, (C_{1-6}) алкил, amino, $-\text{NH}-(\text{C}_{1-8})$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_{1-8})$ алкил, $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_{1-8})$ алкил, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_{1-8})$ алкил, $-\text{NHC}(\text{NH})-(\text{C}_{1-8})$ алкил, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_x$ -гетероарил, имеющий 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_x$ -гетероциклил, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_x-(\text{C}_{6-14})$ арил или $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, где x имеет значение 0, 1, 2 или 3.

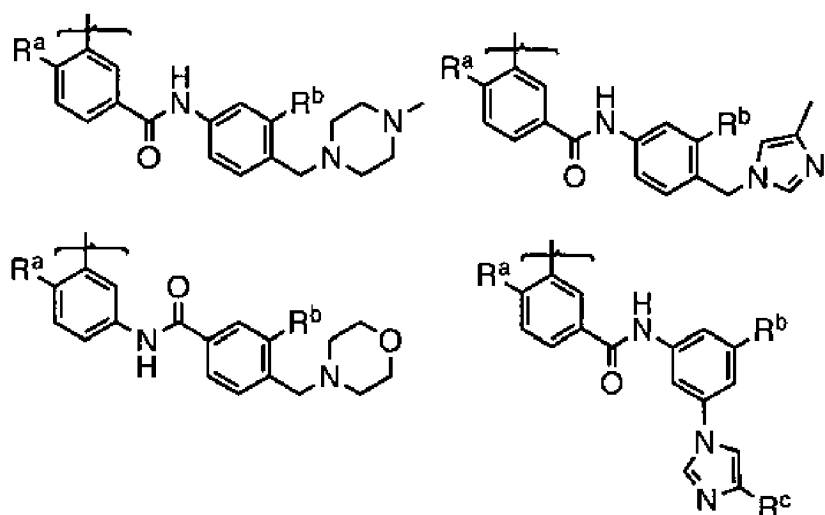
13. Способ по п. 1 или 5, в котором по меньшей мере одно соединение включает группу формулы:



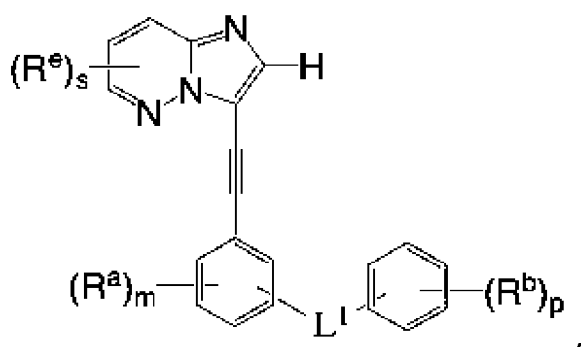
или



которая имеет одну из следующих структур:



14. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы:



где:

L^1 представляет собой $NR^1C(O)$ или $C(O)NR^1$;

R^a в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_{1-8}) алкила и (C_{3-13}) циклоалкила;

R^b в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_{1-8}) алкила и (C_{3-13}) циклоалкила;

R^e в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_{1-8}) алкила, (C_{3-13}) циклоалкила, $-NR^2R^3$, (C_{1-8}) алкокси, amino, $-NH-(C_{1-8})$ алкила, $-C(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)NH_2$, $-NH(CH_2)_x$ -гетероарила, имеющего 5-14 атомов в кольце, в котором один или нескольких атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x$ -гетероциклила,

имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_x-(\text{C}_{6-14})$ арила, и $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, где **x** имеет значение 0, 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой H;

каждый **R²** и **R³** независимо выбирают из H, (C₁₋₈) алкила, (C₂₋₈) алкенила, (C₂₋₈) алкинила, (C₃₋₁₃) циклоалкила, (C₃₋₁₃) циклоалкенила, (C₅₋₁₃) циклоалкинила, (C₆₋₁₄) арила, гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, и гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, или **R²** и **R³**, вместе атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода замещены на гетероатом, выбранный из N, O или S;

каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная, циклоалкинильная и гетероциклильная группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C₁₋₈) алкиламино, ди(C₁₋₈) алкиламино, аминокарбонила, галогена, (C₁₋₈) алкила, гидроксид, (C₁₋₈) алкокси и =O, и каждая арильная и гетероарильная группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C₁₋₈) алкиламино, ди(C₁₋₈) алкиламино, аминокарбонила, циано, гидроксид и (C₁₋₈) алкокси;

m имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

s имеет значение 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемых солей.

15. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из:

(R) -N- (4- ((3- (диметиламино) пирролидин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) -3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамида;

N- (3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилфенил) -4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) бензамида;

N- (3-хлор-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил) -3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамида;

N- (3-циклопропил-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил) -3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамида;

3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -N- (4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) бензамида;

N- (4- ((4- (2-гидроксиэтил) пиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) -3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамида;

3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метил-N- (4- (пиперазин-1-илметил) -3- (трифторметил) фенил) бензамида,

и их фармацевтически приемлемых солей.

16. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения 3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метил-N- (4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) бензамида.

17. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения 3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метил-N- (4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) бензамида или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества гидрохлоридной соли соединения 3- (имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метил-N- (4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) бензамида.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором рак выбирают из первичных форм рака, метастазирующих форм рака, солидных опухолей, лимфом и лейкозов.

20. Способ по п. 19, в котором рак выбирают из лейкоза.

21. Способ по п. 20, в котором лейкоз выбирают из миелоидного лейкоза, лимфоцитарного лейкоза, миелоцитарного лейкоза и лимфобластного лейкоза.

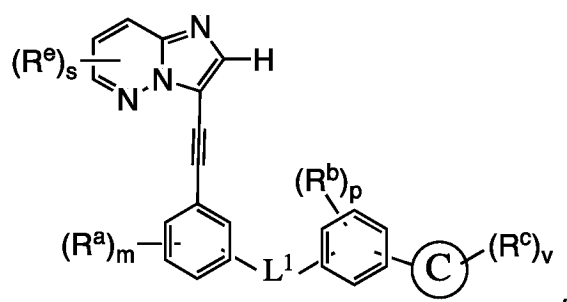
22. Способ по п.20, в котором лейкозы выбирают из хронического миелоидного лейкоза.

23. Способ по п. 20, в котором лейкозы выбирают из острого лимфобластного лейкоза.

24. Способ по любому из пп. 20-23, в котором лейкоз представляет собой лейкоз, положительный по хромосоме "Philadelphia".

25. Способ по любому из пп. 1-18, в котором рак выбирают из рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака шеи и головы, гастроинтестинального стромального рака, меланомы, множественной миеломы, неходжкинской лимфомы и рака желудка.

26. Применение соединения для лечения рака, где соединение включает соединение, имеющее формулу:



где:

L^1 представляет собой $NR^1C(O)$ или $C(O)NR^1$;

кольцо С представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S(O)_r;

R^a в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкил и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^b в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкил и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^c в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкил и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^e в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкила, (C₃₋₁₃) циклоалкила, $-NR^2R^3$, (C₁₋₈) алкокси, amino, $-NH-(C_{1-8})$ алкила, $-C(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)NH_2$, $-NH(CH_2)_x$ -гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x$ -гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x-(C_{6-14})$ арила и $-(CH_2)_xC(O)NH_2$, где x принимает значения 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой H;

каждый R^2 и R^3 независимо выбирают из H, (C₁₋₈) алкила, (C₂₋₈) алкенила, (C₂₋₈) алкинила, (C₃₋₁₃) циклоалкила, (C₃₋₁₃) циклоалкенила, (C₅₋₁₃) циклоалкинила, (C₆₋₁₄) арила, гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, и гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, или R^2 и R^3 , вместе атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода замещены на гетероатом, выбранный из N, O или S;

каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная, циклоалкинильная и гетероциклическая группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C₁₋₈) алкиламино, ди(C₁₋₈) алкиламино, аминокарбонила, галогена, (C₁₋₈) алкила, гидроксигруппы, (C₁₋₈) алкокси и =O, и каждая арильная и гетероарильная группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C₁₋₈) алкиламино, ди(C₁₋₈) алкиламино, аминокарбонила, циано, гидроксигруппы и (C₁₋₈) алкокси;

m имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0, 1 или 2;

r имеет значение 0;

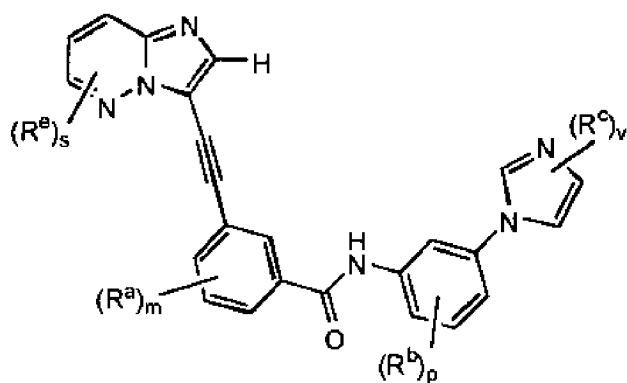
s имеет значение 0 или 1;

v имеет значение 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемые соли.

27. Применение по п.26, где **кольцо С** представляет собой имидазолил.

28. Применение по п.26, где соединение представляет собой соединение формулы IIc:

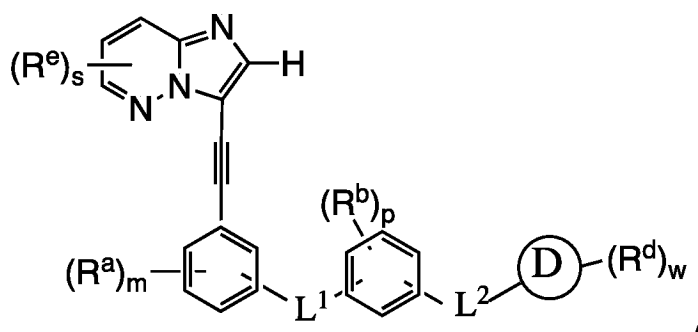


IIc,

или его фармацевтически приемлемые соли.

29. Применение по п.28, где **s** имеет значение 0; **m**, **p** и **v** имеют значение 1; **R^a** и **R^c** представляют собой метил; и **R^b** представляет собой CF₃.

30. Применение соединения для лечения рака, где соединение представляет собой соединение формулы:



где:

L^1 представляет собой $NR^1C(O)$ или $C(O)NR^1$;

кольцо D представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S(O)_r;

L^2 представляет собой $-(CH_2)_z-$;

R^a в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкила и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^b в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкила и (C₃₋₁₃) циклоалкила;

R^d в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкила, (C₃₋₁₃) циклоалкила и $-NR^2R^3$;

R^e в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁₋₈) алкила, (C₃₋₁₃) циклоалкила, $-NR^2R^3$, (C₁₋₈) алкокси, amino, $-NH-(C_{1-8})$ алкила, $-C(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)NH_2$, $-NH(CH_2)_x-$ гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x-$ гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x-(C_{6-14})$ арила, и $-(CH_2)_xC(O)NH_2$, где x имеет значение 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой H;

каждый R^2 и R^3 независимо выбирают из H, (C₁₋₈) алкила, (C₂₋₈) алкенила, (C₂₋₈) алкинила, (C₃₋₁₃) циклоалкила, (C₃₋₁₃)

циклоалкенила, (C₅₋₁₃) циклоалкинила, (C₆₋₁₄) арила, гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, и гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, или R² и R³, вместе атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода замещены на гетероатом, выбранный из N, O или S;

каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная, циклоалкинильная и гетероциклическая группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из амино, (C₁₋₈) алкиламино, ди(C₁₋₈) алкиламино, аминокарбонила, галогена, (C₁₋₈) алкила, гидроксид, (C₁₋₈) алкокси и =O, и каждая арильная и гетероарильная группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из амино, (C₁₋₈) алкиламино, ди(C₁₋₈) алкиламино, аминокарбонила, циано, гидроксид и (C₁₋₈) алкокси;

m имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0, 1 или 2;

r имеет значение 0;

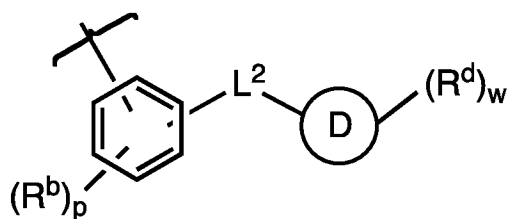
s имеет значение 0 или 1;

w имеет значение 0 или 1; и

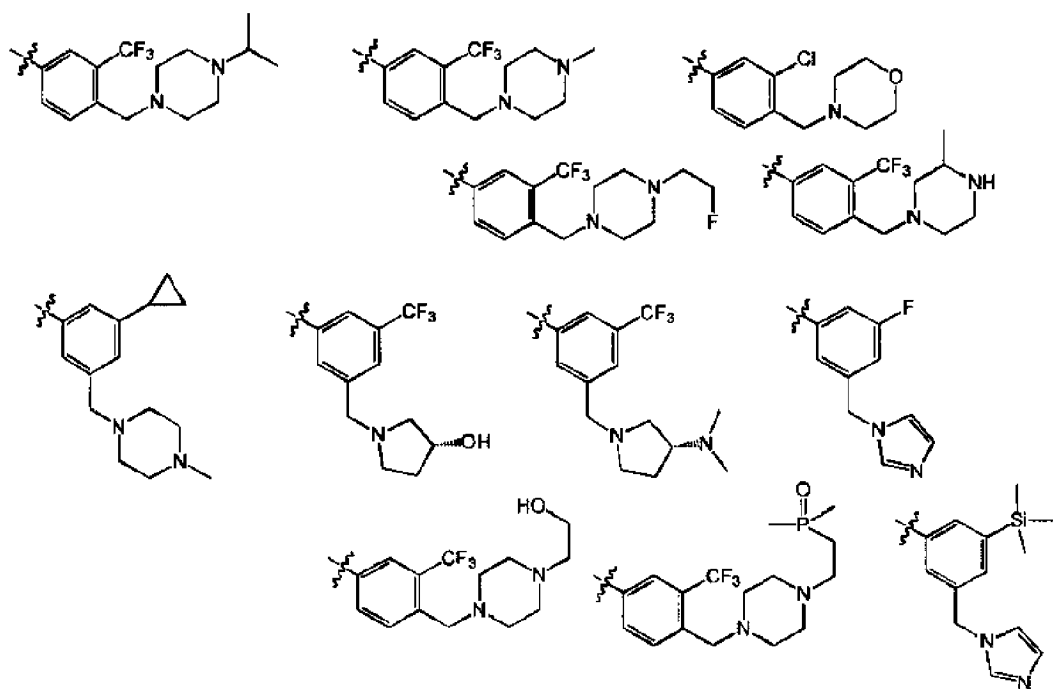
z имеет значение 1;

или его фармацевтически приемлемые соли.

31. Применение по п.30, где соединение содержит группу:

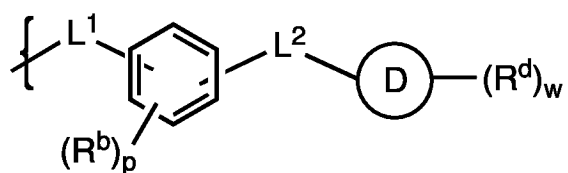


которую выбирают из следующего:

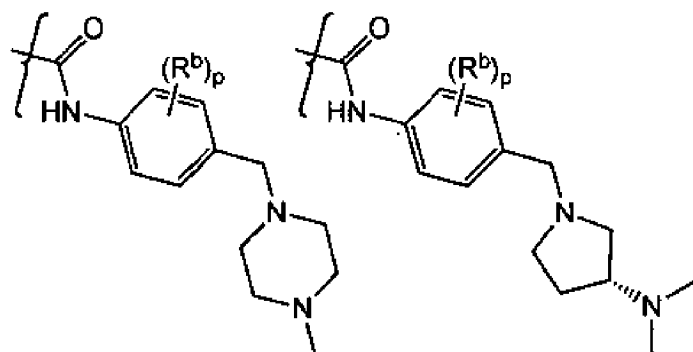


или его фармацевтически приемлемые соли.

32. Применение по п.30, где соединение содержит группу:



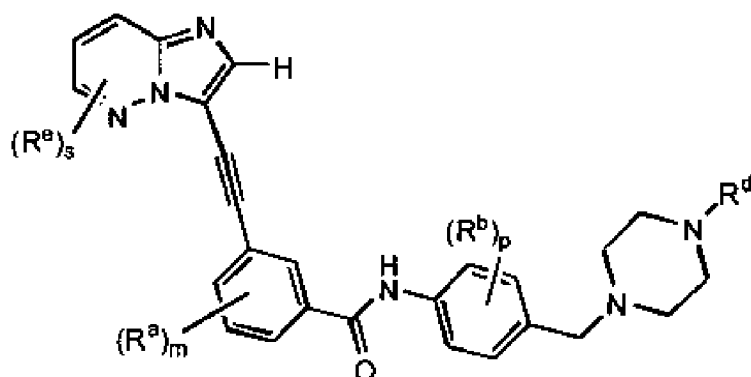
которую выбирают из следующего:



или его фармацевтически приемлемые соли.

33. Применение по п.30, где **кольцо D** представляет собой пиперазинил.

34. Применение по п.33, где соединение представляет собой соединение формулы IIIc:



IIIc,

где R^d представляет собой (C_{1-6}) алкил, незамещенный или замещенный одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C_{1-8}) алкиламино, ди (C_{1-8}) алкиламино, аминокарбонила, галогена, (C_{1-8}) алкила и $=O$,

или его фармацевтически приемлемые соли.

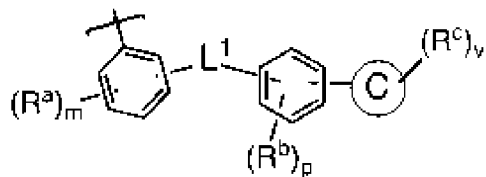
35. Применение по п.34, где s имеет значение 0, m имеет значение 1, p имеет значение 1, R^a представляет собой метил, R^b представляет собой CF_3 и R^d представляет собой метил или $-CH_2CH_2OH$.

36. Применение по п. 28 или 34, где s имеет значение 0.

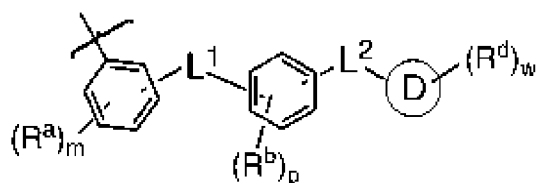
37. Применение по п. 28 или 34, где s имеет значение 1, 2 или 3, и по меньшей мере один R^e представляет собой галоген, (C_{1-6}) алкил, amino, $-NH-(C_{1-8})$ алкил, $-C(O)NH-(C_{1-8})$ алкил, $-NHC(O)-(C_{1-8})$ алкил, $-NHC(O)NH-(C_{1-8})$ алкил, $-NHC(NH)-(C_{1-8})$ алкил, $-NHC(NH)NH_2$, $-NH(CH_2)_x$ -гетероарил, имеющий 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x$ -гетероциклил, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x-(C_{6-14})$ арил или $-(CH_2)_xC(O)NH_2$, где x имеет значение 0, 1, 2 или 3.

или его фармацевтически приемлемые соли.

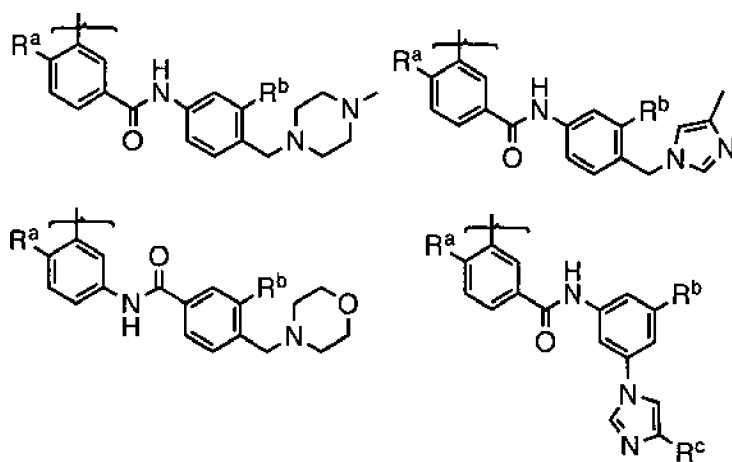
38. Применение по п. 26 или 30, где соединение включает группу формулы:



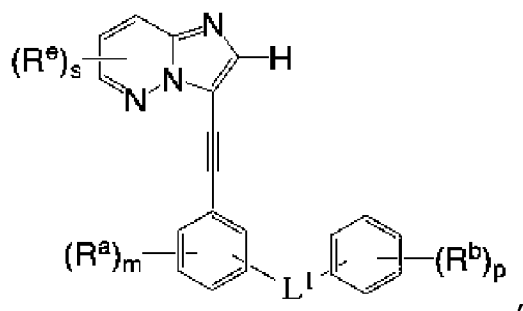
или



которая имеет одну из следующих структур:



39. Применение соединения для лечения рака, где соединение представляет собой соединение формулы:



где:

L^1 представляет собой $NR^1C(O)$ или $C(O)NR^1$;

R^a в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_{1-8}) алкила и (C_{3-13}) циклоалкила;

R^b в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_{1-8}) алкила и (C_{3-13}) циклоалкила;

R^e в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_{1-8}) алкила, (C_{3-13}) циклоалкила, $-NR^2R^3$, (C_{1-8}) алкокси, amino, $-NH-(C_{1-8})$ алкила, $-C(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(O)NH-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)-(C_{1-8})$ алкила, $-NHC(NH)NH_2$, $-NH(CH_2)_x$ -гетероарила, имеющего 5-14 атомов в кольце, в котором один или нескольких атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x$ -гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, $-NH(CH_2)_x-(C_{6-14})$ арила, и $-(CH_2)_xC(O)NH_2$, где x имеет значение 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой H;

каждый R^2 и R^3 независимо выбирают из H, (C_{1-8}) алкила, (C_{2-8}) алкенила, (C_{2-8}) алкинила, (C_{3-13}) циклоалкила, (C_{3-13}) циклоалкенила, (C_{5-13}) циклоалкинила, (C_{6-14}) арила, гетероциклила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, и гетероарила, имеющего 5-14 кольцевых атомов, в котором один или нескольких кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из N, O или S, или R^2 и R^3 , вместе атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, в котором

один или несколько кольцевых атомов углерода замещены на гетероатом, выбранный из N, O или S;

каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная, циклоалкинильная и гетероциклическая группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C₁₋₈) алкиламино, ди(C₁₋₈) алкиламино, аминокарбонила, галогена, (C₁₋₈) алкила, гидроксид, (C₁₋₈) алкокси и =O, и каждая арильная и гетероарильная группа является незамещенной или она замещена одной или несколькими группами, выбранными из amino, (C₁₋₈) алкиламино, ди(C₁₋₈) алкиламино, аминокарбонила, циано, гидроксид и (C₁₋₈) алкокси;

m имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0, 1 или 2; и

s имеет значение 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемые соли.

40. Применение соединения для лечения рака, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(R) -N- (4- ((3- (диметиламино) пирролидин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) -3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4- метилбензамида;

N- (3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилфенил) -4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) бензамида;

N- (3-хлор-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил) -3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамида;

N- (3-циклопропил-4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил) -3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метилбензамида;

3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -N- (4- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) бензамида;

N- (4- ((4- (2-гидроксиэтил) пиперазин-1-ил) метил) -3- (трифторметил) фенил) -3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4- метилбензамида;

3- (имидазо [1,2-b] пиридазин-3-илэтинил) -4-метил-N- (4- (пиперазин-1-илметил) -3- (трифторметил) фенил) бензамида,

и их фармацевтически приемлемых солей.

41. Применение соединения для лечения рака, где соединение представляет собой 3-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид.

42. Применение соединения для лечения рака, где соединение представляет собой 3-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид или его фармацевтически приемлемые соли.

43. Применение соединения для лечения рака, где соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 3-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида.

44. Применение по любому из пп. 26-43, где рак выбирают из первичных форм рака, метастазирующих форм рака, солидных опухолей, лимфом, лейкозов и рака, резистентного к другому лечению.

45. Применение по п.44, где рак выбирают из лейкозов.

46. Применение по п.45, где лейкозы выбирают из миелоидного лейкоза, лимфоцитарного лейкоза, миелоцитарного лейкоза и лимфобластного лейкоза.

47. Применение по п.45, где лейкозы выбирают из хронического миелоидного лейкоза.

48. Применение по п.45, где лейкоз выбирают из острого лимфобластного лейкоза.

49. Применение по любому из пп. 45-48, где лейкоз представляет собой лейкоз, положительный по хромосоме "Philadelphia".

50. Применение по любому из пп. 26-43, где рак выбирают из рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака шеи и головы, гастроинтестинального стромального рака, меланомы, множественной миеломы, неходжкинской лимфомы и рака желудка.

По доверенности

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 06/48758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8): A61K 31/4745, 31/519; C07D 471/02 (2007.01)

USPC: 514/248

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8): A61K 31/4745, 31/519; C07D 471/02 (2007.01)

USPC: 514/248

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

IPC(8): A 61K 31/505, A 61K 43/90

USPC: 514/267, 514/272, 514/259.1 514/303

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); DialogPRO

Search Terms: pyrimidine, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/060969 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 7 July 2005 (07.07.2005) entire document, especially page 5, in 10-end, page 7, in 6-end and page 8, in 1-15	1-22
A	US 2004/0092747 (BENDER et al.) 13 May 2004 (13.05.2004) entire document	1-22
A	US 6,635,641 B2 (BENDER et al.) 21 October 2003 (21.10.2003) entire document	1-22
A	US 2003/0207885 (HUTCHINSON et al.) 6 November 2003 (06.11.2003) entire document	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2007 (06.07.2007)

Date of mailing of the international search report

28 SEP 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774