

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035262**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.21

(51) Int. Cl. **C07D 405/00** (2006.01)

(21) Номер заявки
201691010

(22) Дата подачи заявки
2014.11.19

(54) ПРОТИВОРАКОВЫЕ АГЕНТЫ И ИХ ПОЛУЧЕНИЕ

(31) **61/906,133**

(32) **2013.11.19**

(33) **US**

(43) **2016.11.30**

(86) **PCT/US2014/066458**

(87) **WO 2015/077370 2015.05.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПЮРДЬЮ РИСЕРЧ ФАУНДЕЙШН
(US)**

(72) Изобретатель:
Гош Арун К. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

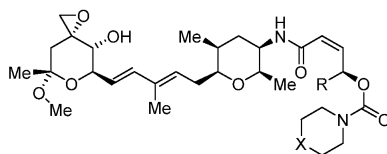
(56) Ghosh et al.: "Enantioselective Syntheses of FR901464 and Spliceostatin A: Potent Inhibitors of Spliceosome", Org. Lett., 2013, 15 (19), pp. 5088-5091, Publication Date (Web): September 19, 2013

US-B2-8309599

Motoyoshi et al.: 'Total synthesis of FR901464: second generation', Tetrahedron 62 (2006), 1378-1389
Horigome et al.: "A synthesis of FR901464", Tetrahedron Letters 42 (2001), 8207-8210

Koide et al.: "Total Syntheses of FR901464", Review Article, 2007, [https:// www.jstage.jst.go.jp/article/yukigoseikyokaishi1943/65/2/65_2_119/_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/yukigoseikyokaishi1943/65/2/65_2_119/_pdf)
US-A1-20110207604

(57) Согласно вариантам реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы



ингибирующее сплайсосомы, или его фармацевтически приемлемая соль, которые подходят для применения в качестве терапевтических противораковых агентов. Также предложены фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и способ лечения пациента, страдающего раковым заболеванием.

B1**035262****035262****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США с серийным номером 61/906113, поданной 19 ноября 2013 г., содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, как если бы она была полностью изложена в настоящей заявке.

Заявление о поддержке правительства США

Настоящее изобретение было выполнено при поддержке правительства по гранту GM053386, присужденному Национальным институтам здравоохранения. Правительство обладает определенными правами в отношении настоящего изобретения.

Область техники

Варианты реализации настоящего изобретения относятся к соединениям, которые подходят для применения для лечения заболевания, например ракового заболевания, а также композициям и пролекарствам, которые содержат такие соединения или приводят к их образованию. Также предложены способы получения указанных соединений.

Уровень техники

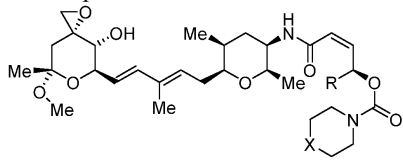
Согласно оценкам Американского онкологического общества (The American Cancer Society) раковые заболевания обходятся экономике США почти в 200 млрд долларов в год в силу стоимости медицинского лечения (примерно 80 млрд долларов в год) и потерь в производительности труда в связи со смертью и/или инвалидностью (примерно 120 млрд долларов в год). Разумеется, страдают и люди - когда у их родных и близких диагностируют и лечат, иногда безуспешно, различные формы рака. В связи с высокими социальными и экономическими затратами, обусловленными раковыми заболеваниями, новые способы лечения раковых заболеваний имеют первоочередную важность для таких структур, как Национальные институты здравоохранения США, а также крупных фармацевтических компаний.

Краткое описание изобретения

Пролиферативные заболевания, такие как раковые заболевания, наносят вред организму за счет быстрого роста клеток, которые нарушают здоровое функционирование близлежащих (или отдаленных) тканей. Вследствие быстрой репликации клеток полезными в борьбе с таким заболеванием являются соединения, которые нарушают транскрипционные пути. То есть, если возможно нарушение функции одного или более белков, участвующих в транскрипционном пути, пролиферация (и потенциальное метастазирование) раковых клеток будет ограничена. Такое нарушение, по меньшей мере, поможет пациенту прожить дополнительные месяцы или годы.

Одним из семейств белковых комплексов, участвующих в транскрипционных путях, являются сплайсосомы. Сплайсосомы обычно включают более 100 белков, которые совместно обеспечивают контроль над вырезанием экзонов (т.е. сплайсингом интронов) из геномного материала во время транскрипции. Соединения, которые нарушают функцию сплайсосом или белка, регулирующего сплайсосомы, полезны для замедления или прекращения распространения пролиферативного заболевания.

Варианты реализации настоящего изобретения включают соединение формулы

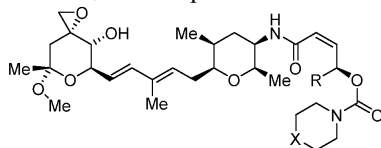


которые эффективно ограничивают рост пролиферативных клеток и подходят для применения в качестве терапевтических противораковых агентов. Варианты реализации настоящего изобретения также включают композиции, содержащие указанные соединения, а также пролекарства, которые приводят к образованию указанных соединений при введении пациенту. Указанные соединения подходят для применения для лечения ракового заболевания, в частности солидных раковых клеточных опухолей, таких как клеточный рак молочной железы, легкого, шейки матки, предстательной железы, яичника, поджелудочной железы и почки. Указанные соединения, композиции и пролекарства можно вводить пациенту, нуждающемуся в лечении пролиферативного заболевания, например, ракового заболевания.

Подробное описание изобретения

Варианты реализации настоящего изобретения включают семейство новых соединений, которые подходят для применения в качестве терапевтических противораковых агентов.

Различные варианты реализации настоящего изобретения относятся к соединению формулы

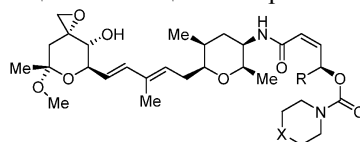


или его фармацевтически приемлемой соли,

где X выбран из группы, состоящей из O, NH, NMe и CHCO_2Et ; и

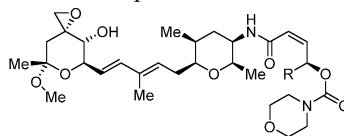
R выбран из группы, состоящей из Me, Et, i-Pr, фенила и бензила.

Различные другие варианты реализации настоящего изобретения относятся к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли,
где X представляет собой NH.

Другие варианты реализации настоящего изобретения относятся к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли.

В контексте настоящей заявки термин "C₁₋₆-алкил" относится к моновалентным насыщенным алифатическим углеводородным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, углеводородные группы с неразветвленной и разветвленной цепью, такие как метил (CH₃-), этил (CH₃CH₂-), н-пропил (CH₃CH₂CH₂-), изопропил ((CH₃)₂CH-), н-бутил (CH₃CH₂CH₂CH₂-), изобутил ((CH₃)₂CHCH₂-), втор-бутил ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), трет-бутил ((CH₃)₃C-), н-пентил (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) и неопентил ((CH₃)₃CCCH₂-). Термин C₁₋₆-алкил также включает циклоалкильные группы, в том числе, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

В контексте настоящей заявки термин "C₂₋₆-алкенил" (например, C₂₋₆-алкенилокси) относится к моновалентным ненасыщенным углеводородным группам, содержащим от 2 до 6 атомов углерода. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, углеводородные группы с неразветвленной и разветвленной цепью, такие как винил (CH₂=CH-), пропенил (CH=CHCH₂-) и изопропенил ((CH₂)(CH₃)C-). Термин C₂₋₆-алкил также включает циклоалкенильные группы, в том числе, но не ограничивается ими, цикlopентенил и циклогексенил.

Термин "гетероарил" в контексте настоящей заявки относится к ароматическому гетероциклическому кольцу, состоящему из 5-14 членов, например из 5-6 членов, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы и содержащий по меньшей мере 1 атом углерода. Гетероарилы могут представлять собой моноциклические, бициклические или трициклические системы колец. Типичными представителями гетероариллов являются триазаол, тетразаол, оксадиазаол, пиридин, фурил, бензофурил, тиофенил, бензотиофенил, хинолинил, пирролил, индолил, оксазолил, бензоксазолил, имидазолил, бензимидазолил, тиазолил, бензотиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, пиримидил, азапинил, оксепинил и хиноксалинил. В контексте настоящей заявки термин "арил" в широком смысле относится к циклическим ароматическим углеводородам, которые не содержат гетероатомов в кольце. Такие арильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенильную, бифенильную, флуоренильную, фенантренильную и нафтильную группы.

В контексте настоящей заявки термин "гетероцикл" или "гетероциклоалкил" относится к 5-14-членным системам колец, например, 5-6-членным системам колец, которые являются насыщенными или ненасыщенными, и которые содержат от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанные гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклы могут представлять собой моноциклические, бициклические или трициклические системы колец. Указанные бициклические или трициклические системы колец могут быть спироконденсированными. Указанные бициклические или трициклические системы колец могут включать гетероцикл или гетероарил, конденсированный с бензольным кольцом. Указанный гетероцикл может быть присоединен через любой гетероатом или атом углерода. Гетероциклы включают гетероарилы, определенные выше. Типичные примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азиридинил, оксиранил, тиюранил, триазаол, тетразаол, азиридинил, диазиридинил, диазиридинил, оксазиридинил, азетидинил, азетидинонил, оксетанил, тиэтан, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирролил, оксазинил, тиазинил, диазинил, диоксанил, триазинил, тетразинил, имидазолил, тетразолил, пирролидинил, изоксазолил, фуранил, фуразанил, пиридинил, оксазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, тиофенил, пиразолил, триазаол, пиримидинил, бензимидазолил, изоиндолил, индазолил, бензотиазолил, бензотриазаол, бензоксазолил, бензизоксазолил, пуринил, индолил, изохинолинил, хинолинил и хиназолинил.

Термин "гидрокси" относится к группе -OH.

Термин "гидроксизащитная группа" относится к защитным группам для группы -OH. Подходящие гидроксизащитные группы, а также подходящие условия для установки и снятия защиты с конкретных

функциональных групп широко известны в данной области. Например, множество таких групп описано в издании T. W. Greene и P. G. M. Wuts, PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., Wiley, New York. Такие гидроксизащитные группы включают простые C_{1-6} алкильные эфиры, бензиловые эфиры, *p*-метоксibenзиловые эфиры, силиловые эфиры и подобные.

Термин " C_{1-6} -алкокси" относится к группе $-O-(C_{1-6}\text{-алкил})$, где C_{1-6} -алкил определен в настоящей заявке. C_{1-6} -алкокси включает, но не ограничивается ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси и *n*-пентокси. Варианты реализации настоящего изобретения включают любое из соединений указанных формул, а также их комбинации, причем указанные соединения являются сильными ингибиторами сплайсосом и подходят для введения в качестве противораковых агентов. Указанные соединения могут быть включены в состав композиции или доставлены в виде пролекарства.

"Фармацевтически приемлемая соль" в целом относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, причем указанные соли получены из ряда органических и неорганических противоионов, широко известных в данной области, и включают, исключительно для примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний и тетраалкиламмоний; и когда молекула содержит основную функциональную группу, соли органических и неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, метилсульфонилат, ацетат, малеат и оксалат.

В контексте настоящей заявки термин "пролекарство" обозначает производное соединения, которое может гидролизаться, окислиться или другим образом вступить в реакцию в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*) с получением активного соединения, в частности соединения согласно вариантам реализации настоящего изобретения. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, производные и метаболиты соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые фосфатные аналоги. Конкретные пролекарства соединений с карбоксильными функциональными группами представляют собой низшие алкильные эфиры карбоновой кислоты. Карбоксилатные эфиры удобно получать путем этерификации любого из фрагментов карбоновой кислоты, присутствующих в молекуле. Пролекарства обычно получают с применением хорошо известных способов, наподобие описанных в изданиях Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) и Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH).

Средним специалистам в данной области будет понятно, что соединения, описанные в настоящей заявке, содержат хиральные центры. Все диастереомеры соединений, описанных в настоящей заявке, а также их рацематы предусмотрены в настоящей заявке. Средним специалистам в данной области также будет понятно, что соединения, описанные в настоящей заявке, содержат в положении три две двойные связи, каждая из которых может находиться в *E*- (*engegen*) или *Z*- (*zusammen*) конфигурации. Все изомеры соединений, описанных в настоящей заявке (например, *E,E,E*; *Z,Z,Z*; *E,Z,E*; *E,E,Z*; *Z,E,E*; *Z,E,Z*, и *Z,Z,E*), предусмотрены в настоящей заявке.

В различных вариантах реализации настоящего изобретения также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, вспомогательных веществ или их комбинации. "Фармацевтическая композиция" относится к химической или биологической композиции, подходящей для введения субъекту (например, млекопитающему). Такие композиции могут быть конкретно составлены для введения через один или более путей, включая, но не ограничиваясь ими, буккальный, кожный, подкожный, эпидуральный, инфузионный, ингаляционный, интраартериальный, интракардиальный, интрацеребровентрикулярный, внутрикожный, внутримышечный, интраназальный, интраокулярный, внутрибрюшинный, интраспинальный, интратекальный, внутривенный, пероральный, парентеральный, легочный, ректальный посредством клизмы или суппозитория, подкожный, субдермальный, сублингвальный, чрескожный и чресслизистый. Кроме того, введение можно осуществлять при помощи капсулы, капель, пен, геля, леденца, инъекции, пластыря, жидкости, пористого саше, порошка, таблетки или других подходящих способов введения.

"Фармацевтическое вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает носитель, иногда в жидкой форме, в котором заключен активный терапевтический агент. Вспомогательное вещество не сообщает составу какой-либо фармакологической активности, но может сообщить химическую и/или биологическую стабильность и характеристики высвобождения. Примеры подходящих составов можно найти, например, в издании Remington, The Science And Practice of Pharmacy, 20th Edition, (Gennaro, A. R., Chief Editor), Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000, которое включено в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки.

В контексте настоящей заявки "фармацевтически приемлемый носитель" или "вспомогательное вещество" включает все возможные растворители, диспергенты, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и откладывающие абсорбцию агенты, являющиеся физиологически совместимыми. В одном варианте реализации носитель подходит для парентерального введения. В качестве альтернативы носитель может подходить для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного

го, сублингвального или перорального введения. Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных инъектируемых растворов или дисперсий. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая общепринятая среда или агент несовместимы с активным соединением, их применение в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению предусмотрено в настоящей заявке. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в состав таких композиций.

Фармацевтические композиции могут быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может представлять собой растворитель или диспергент, содержащий, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. Нужную текучесть можно сохранить, например, при использовании покрытия, такого как лецитин, при поддержании требуемого размера частиц в случае дисперсии и при использовании поверхностно-активных веществ.

Во многих случаях предпочтительным является включение в композицию изотонических агентов, например, сахаров, полиспиртов, таких как маннитол, сорбитол, или хлорида натрия. Отсроченное всасывание инъектируемых композиций можно обеспечить путем включения в композицию агента, который замедляет всасывание, например, солей моностеарата и желатина. Более того, описанные в настоящей заявке соединения могут быть заключены в форму состава с замедленным высвобождением, например в виде композиции, содержащей полимер с медленным высвобождением. Активные соединения могут быть приготовлены с носителями, которые защитят соединение от быстрого высвобождения, например, в составе с замедленным высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир, полимолочная кислота и сополимеры полимолочной и полигликолевой кислоты (PLG). Многие способы получения таких составов известны специалистам в данной области. Пероральные формы введения также предусмотрены в настоящей заявке.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в форме капсулы (твердой или мягкой), таблетки (с пленочной оболочкой, кишечнорастворимой оболочкой или без оболочки), порошка или гранул (с оболочкой и без оболочки) или жидкости (раствора или суспензии). В целях удобства составы могут быть получены при помощи любых способов, хорошо известных в данной области. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать одно или более вспомогательных средств для производства или других вспомогательных веществ, включая наполнители, связывающие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, разбавители, добавки, повышающие текучесть, буферные агенты, увлажнители, консерванты, красители, подсластители, вкусовые добавки и фармацевтически совместимые носители.

Для каждого из перечисленных вариантов реализации соединения могут быть введены посредством различных лекарственных форм, известных в данной области. В настоящей заявке предусмотрена любая биологически приемлемая лекарственная форма, известная средним специалистам в данной области, а также комбинации таких лекарственных форм. Примеры таких лекарственных форм включают, без ограничения, жевательные таблетки, быстрорастворимые таблетки, шипучие таблетки, ресуспендируемые порошки, эликсиры, растворы, суспензии, эмульсии, таблетки, многослойные таблетки, двуслойные таблетки, капсулы, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, капсуловидные таблетки, пастилки, жевательные пастилки, гранулы, порошки, жевательную резинку, частицы, микрочастицы, растворимые гранулы, крахмальные капсулы, спринцовки, суппозитории, кремы, средства для местного применения, лекарственные формы для ингаляции, аэрозольные лекарственные формы для ингаляции, пластыри, лекарственные формы для ингаляции, состоящие из частиц, имплантаты, имплантаты-депо, проглатываемые лекарственные формы, инъектируемые лекарственные формы (включая подкожные, внутримышечные, внутривенные и внутрикожные), инфузии и их комбинации.

Другие соединения, которые могут быть включены в смесь, представляют собой, например, медицински инертные ингредиенты (например, твердый и жидкий разбавитель), такие как лактоза, декстроза, сахароза, целлюлоза, крахмал или фосфат кальция для таблеток или капсул, оливковое масло или этилолеат для мягких капсул, и вода или растительное масло для суспензий или эмульсий; смазывающие агенты, такие как силикагель, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; желатинирующие агенты, такие как коллоидные фракции; загустители, такие как трагакантовая камедь или альгинат натрия, связывающие агенты, такие как крахмалы, аравийская камедь, желатин, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или поливинилпирролидон; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота, альгинаты или натрия крахмалгликолят; шипучие смеси; красители; подсластители; смазывающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты или лаурилсульфаты; и другие терапевтически приемлемые вспомогательные ингредиенты, такие как увлажнители, консерванты, буферы и антиоксиданты, которые являются известными добавками к таким составам.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии, растворы или суспензии. Сиропы могут содержать в качестве носителя, например, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннитолом и/или сорбитом. Суспензии и эмульсии могут содержать носитель, например, смолу природного происхождения, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

Количество активного соединения в терапевтической композиции согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения можно варьировать в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол, масса тела, анамнез пациента, факторы риска, предрасположенность к заболеванию, путь введения, предшествующая схема лечения (например, потенциальные взаимодействия с другими лекарственными средствами) и масса тела индивида. Режимы дозирования могут быть адаптированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, возможно введение разовой дозы, введение нескольких отдельных доз в течение периода времени или возможно пропорциональное уменьшение или увеличение дозы, исходя из нужд терапевтической ситуации.

"Стандартная лекарственная форма" в контексте настоящей заявки относится к физически дискретным единицам, подходящим для применения в качестве стандартных лекарственных форм для лечения субъектов-млекопитающих; каждая такая единица содержит predetermined количество активного соединения, рассчитанное с тем, чтобы обеспечить требуемый терапевтический эффект, в совокупности с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных лекарственных форм согласно настоящему изобретению продиктована и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и целей достижения конкретного терапевтического эффекта, а также ограничений, свойственных области получения лекарственных средств, таких активных соединений для лечения чувствительности у индивидов. При терапевтическом применении для лечения заболеваний у млекопитающих (например, у человека), при котором эффективны соединения согласно настоящему изобретению или их подходящая фармацевтическая композиция, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в эффективном количестве. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут представлять собой композицию, фармацевтическую композицию или любые другие композиции, описанные в настоящей заявке.

Для каждого из перечисленных вариантов реализации дозу обычно вводят один, два или три раза в сутки, хотя возможны более частые интервалы дозирования. Дозу можно вводить каждый день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней и/или каждые 7 дней (раз в неделю). В одном варианте реализации дозу можно вводить каждый день до 30 дней включительно, предпочтительно от 7 до 10 дней. В другом варианте реализации дозу можно вводить два раза в сутки в течение 10 дней. Если пациенту требуется лечение хронического заболевания или состояния, дозу можно вводить, пока сохраняются их признаки и/или симптомы. Пациенту может потребоваться "поддерживающее лечение", при котором указанный пациент получает дозы каждый день в течение месяцев, лет или до конца своей жизни. Кроме того, композиция согласно настоящему изобретению может применяться для оказания профилактического воздействия на повторяющиеся симптомы. Например, лекарственную форму можно вводить один или два раза в сутки для предотвращения появления симптомов у пациентов, находящихся в группе риска, в особенности у пациентов без симптомов.

Композиции, описанные в настоящей заявке, можно вводить любым из следующих путей: буккальный, подкожный, эпидуральный, инфузионный, ингаляционный, интраартериальный, интракардиальный, интрацеребровентрикулярный, внутрикожный, внутримышечный, интраназальный, интраокулярный, внутрибрюшинный, интраспинальный, интратекальный, внутривенный, пероральный, парентеральный, легочный, ректальный посредством клизмы или суппозитория, подкожный, субдермальный, сублингвальный, чрескожный и чресслизистый. Предпочтительными путями введения являются буккальный и пероральный. Введение может быть местным, при котором композицию вводят прямо, рядом с, поблизости, в районе, в, около или поблизости от очага(ов) заболевания, или системным, при котором композицию вводят пациенту, и она проходит по всему организму, достигая таким образом очага(ов) заболевания. Местное введение может представлять собой введение в клетку, ткань, орган и/или систему органов, которые имеют и/или затронуты заболеванием, и/или в которых признаки и/или симптомы заболевания активны или могут развиваться. Введение может быть локальным с местным эффектом, композицию вводят непосредственно в область, где требуется ее действие. Введение может быть энтеральным, при котором требуемый эффект является системным (не местным), композицию вводят через пищеварительный тракт. Введение может быть парентеральным, при котором требуемый эффект является системным, композицию вводят другими путями, исключая пищеварительный тракт.

В некоторых вариантах реализации различные варианты реализации настоящего изобретения предполагают композиции, содержащие терапевтически эффективное количество одного или более соединений согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения (например, по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению). В некоторых вариантах реализации композиции подходят для применения в способе лечения ракового заболевания, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения пациенту, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым аспек-

там различные варианты реализации настоящего изобретения предполагают соединение согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения для применения в качестве лекарственного средства для лечения пациента, нуждающегося в облегчении ракового заболевания. В некоторых вариантах реализации указанное раковое заболевание включает, но не ограничивается ими, солидные клеточные раковые опухоли, включая, но не ограничиваясь ими, рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; рак молочной железы, включая метастазирующий рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андрогензависимый и андрогеннезависимый рак предстательной железы; рак почки, включая, например, метастазирующую почечно-клеточную карциному; гепато-целлюлярный рак; рак легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), бронхоальвеолярную карциному (BAC) и аденокарциному легкого; рак яичника, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный рак брюшины; рак шейки матки; рак желудка; рак пищевода; рак органов головы и шеи, включая, например, сквамозноклеточную карциному органов головы и шеи; меланому; нейроэндокринный рак, включая метастазирующие нейроэндокринные опухоли; опухоли мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых; рак кости и саркому мягких тканей. Примеры гематологического рака включают острый миелобластный лейкоз (AML); хронический миелолейкоз (CML), включая ускоренный CML и CML с фазой бластного криза (CML-BP); острый лимфобластный лейкоз (ALL); хронический лимфолейкоз (CLL); болезнь Ходжкина (HD); неходжкинскую лимфому (NHL), включая фолликулярную лимфому и лимфому из клеток мантии; В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; множественную миелому (MM); макроглобулинемию Вальденстрёма; миелодиспластические синдромы (MDS), включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами (RARS), (рефрактерную анемию с избытком бластов (RAEB) и RAEB на стадии трансформации (RAEB-T); и миелолипролиферативные синдромы, такие как рак молочной железы, легкого, шейки матки, предстательной железы, поджелудочной железы или почечно-клеточный рак.

Термин "терапевтически эффективное количество" в контексте настоящей заявки относится к такому количеству одного или более соединений согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения (например, по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению), которое вызывает такой биологический или медицинский ответ в системах тканей животного или человека, которого добивается исследователь, врач или другой клиницист, причем указанный ответ включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, подвергающегося лечению. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество представляет собой такое количество, которое может излечить или облегчить заболевание или симптомы заболевания при разумном соотношении риска и пользы, применимом к любому медицинскому воздействию. Тем не менее, следует понимать, что решение об общей суточной дозе соединений и композиций, описанных в настоящей заявке, может быть принято лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретная терапевтически эффективная величина дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от различных факторов, включая состояние, подвергающееся лечению, и его тяжесть; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; длительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. Также следует понимать, что терапевтически эффективное количество может быть выбрано с учетом любого токсического эффекта или другого нежелательного побочного эффекта, которые могут возникнуть во время введения одного или более соединений, описанных в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективные количества соединений согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения могут варьировать от примерно 0,05 до 50 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки; например, примерно 0,1-25 мг/кг/сутки или от примерно 0,5 до 10 мг/кг/сутки. Таким образом, для введения человеку с массой тела 70 кг, например диапазон доз может составлять примерно 35-70 мг в сутки.

Включение посредством ссылки

Ссылки и упоминания других документов, таких как патенты, патентные заявки, патентные публикации, журналы, книги, статьи, электронный контент, приведены по всему тексту настоящего описания. Все такие документы включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки во всех отношениях. Такие документы включают, но не ограничиваются приведенным ниже списком:

- (1) (a) Nakajima, H.; Sato, B.; Fujita, T.; Takase, S.; Terano, H.; Okuhara, M. *J. Antibiot.* 1996, 49, 1196–1203. (b) Nakajima, H.; Hori, Y.; Terano, H.; Okuhara, M.; Manda, T.; Matsumoto, S.; Shimomura, K. *J. Antibiot.* 1996, 49, 1204–1211. (c) Nakajima, H.; Takase, S.; Terano, H.; Tanaka, H. *J. Antibiot.* 1997, 50, 96–99.
- (2) (a) Motoyoshi, H.; Horigome, M.; Ishigami, K.; Yoshida, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004, 68, 2178–2182. (b) Kaida, D.; Motoyoshi, H.; Tashiro, E.; Nojima, T.; Hagiwara, M.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T.; Yoshida, T.; Nakajima, H.; Tani, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. *Nature Chem. Biol.* 2007, 3, 576–583. (c) Zhang, F.; He, H.-Y.; Tang, M.-C.; Tang, Y.-M.; Zhou, Q.; Tang, G.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 2452–2462. (d) Fan, L.; Lagisetty, C.; Edwards, C. C.; Webb, T. R.; Potter, P. M. *ACS Chem. Biol.* 2011, 6, 582–589.
- (3) (a) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 10482–10483. (b) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9974–9983.
- (4) (a) Horigome, M.; Motoyoshi, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8207–8210. (b) Motoyoshi, H.; Horigome, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron* 2006, 62, 1378–1389.
- (5) (a) Albert, B. J.; Koide, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 3655–3658. (b) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2792–2793. (c) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Czaicki, N. L.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2648–2659.
- (6) (a) Ghosh, A. K.; Anderson, D. D. *Org. Lett.* 2012, 14, 4730–4733. (b) Ghosh, A. K.; Li, J. *Org. Lett.* 2011, 13, 66–69.
- (7) (a) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11360–11370. (b) Prunet, J. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005, 5, 1559–1577.
- (8) *Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1998; Collect. Vol. IX, p6; *Org. Synth.* 1995, 72, 6.
- (9) (a) Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* 1971, 27, 1973–1996. (b) Georgiadis, M. P.; Albizzati, K. F.; Georgiadis, T. M. *Org. Prep. Proc. Int.* 1992, 24, 95–118.
- (10) Trost, B. M.; Quintard, A. *Org. Lett.* 2012, 14, 4698–4700.
- (12) Chen, Z.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M. *Org. Lett.* 2011, 13, 724–727.
- (13) Zhang, Y.; Rohanna, J.; Zhou, J.; Lyer, K.; Rainier, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 3208–3216.
- (14) Williams, D. R.; Fultz, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14550–14551.
- (15) Prasad, K. R.; Gholap, S. L. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 2–11.
- (17) (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1353–1364. (b) Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5449–5452.
- (18) Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6410–6424.
- (19) (a) Williams, D. R.; Jass, P. A.; Tse, H.-L. A.; Gaston, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4552–4554. (b) Smith, A. B., III; Lin, Q.; Doughty, V. A.; Zhuang, L.; McBriar, M. D.; Kerns, J. K.; Brook, C. S.; Murase, N.; Nakayama, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 196–199.
- (20) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* 1986, 42, 3021–3028.
- (21) (a) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12425–12431. (b) Gazaille, J. A.; Abramite, J. A.; Sammakia, T. *Org. Lett.* 2012, 14, 178–181.

- (22) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4976–4978.
 (23) Woodward, S. Chem. Soc. Rev. 2000, 29, 393–401.
 (24) Ghosh, A. K.; Nicponski, D. R. Org. Lett. 2011, 13, 4328–4331.
 (25) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Org. Lett. 1999, 1, 953–956.
 (26) Paquette, L. A.; Gugelchuk, M.; McLaughlin, M. L. J. Org. Chem. 1987, 52, 4732–4740. (27)
 Rafferty, R. J.; Williams, R. M. J. Org. Chem. 2012, 77, 519–524. And
 (28) DeChristopher, B. A.; Loy, B. A.; Marsden, M. D.; Schrier, A. J.; Zack, J. A.; Wender, P.
 A. Nature Chem. 2012, 4, 705–710.

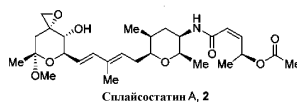
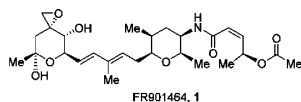
Все из перечисленных документов включены посредством ссылки в полном объеме.

Эквиваленты

Различные модификации настоящего изобретения и множество дополнительных вариантов реализации настоящего изобретения, помимо показанных и описанных в настоящей заявке, будут очевидны специалистам в данной области из полного содержания настоящего документа, включая приведенные ссылки на научную и патентную литературу. Описание настоящего изобретения содержит важную информацию, примеры и рекомендации, которые могут быть адаптированы для осуществления настоящего изобретения в его различных вариантах реализации и их эквивалентах. Термины и выражения использованы в настоящей заявке как термины для описания, не для ограничения, и использование таких терминов и выражений не подразумевает исключения каких-либо эквивалентов показанных и описанных здесь отличительных признаков изобретения и их частей, но при этом следует понимать, что в рамках заявленного объема настоящего изобретения возможны различные модификации. Таким образом, следует понимать, что несмотря на то, что настоящее изобретение было подробно описано при помощи предпочтительных вариантов реализации и дополнительных признаков, средние специалисты в данной области могут прибегнуть к модификации и вариации понятий, описанных в настоящей заявке, и что такие модификации и вариации считаются включенными в объем настоящего изобретения, определенный прилагаемой формулой изобретения.

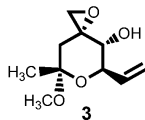
Примеры и сравнительные примеры

Для лучшего понимания настоящего изобретения можно обратиться к следующим примерам и сравнительным примерам, которые приведены в целях иллюстрации. Настоящее изобретение не ограничено приведенным примером (примерами). Схема синтеза соединений Z1-Z7 показана ниже для FR901464 (1) и Сплайсостатина А (2), показанных ниже и не являющихся соединениями согласно настоящему изобретению.



При этом следует понимать, что схема синтеза в целом уникальна и сильно упрощает стадии синтеза по сравнению, например, с общим синтезом 1, описанным в издании Thompson, C.F., et al., J. Am. Chem. Soc. 122 10482-10483 (2000) и Thompson, C.F., et al., J. Am. Chem. Soc. 123: 9974-9983 (2001), оба из которых включены посредством ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящей заявке. Соединения Z1-Z7 можно синтезировать путем осуществления подходящих замещений в синтезе циклического эпоксиспирта (соединение 3 на схеме 1), как показано на приведенной схеме 1.

Пример 1. Синтез эпоксиспиртового сегмента 3

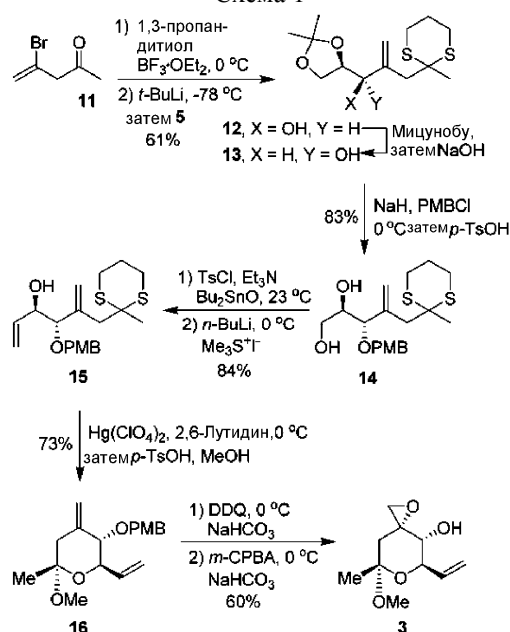


Синтез эпоксиспиртового сегмента 3 показан на схеме 1. Доступный из коммерческих источников бромкетон 11 защищали в форме его дитианового производного. Литиирование полученного дитиана *t*-BuLi при 78°C в течение 1 ч с последующей реакцией с глицеральдегидом (R)-изопропилидена позволило получить смесь (1:1) диастереоизомеров 12 и 13 с выходом 61% за две стадии. Такая недостаточная стереоселективность была несколько неожиданной, особенно с учетом наличия хелатирующих атомов в положениях R и β глицеральдегида (R)-изопропилидена. При попытке улучшить антидиастереоселективность авторы обнаружили приведенную реакцию присоединения в присутствии ряда кислот Льюиса, таких как CeCl₃, ZnCl₂ и MgBr₂, в ТГФ и эфире. Тем не менее, дальнейшего улучшения диастереомерного соотношения не было.

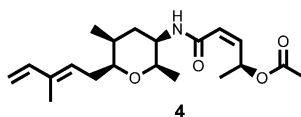
Указанные изомеры разделяли посредством хроматографии на силикагеле. *syn*-изомер 12 превращали в требуемый анти-изомер 13 при помощи реакции Мицунобу в присутствии *p*-нитробензойной ки-

слоты с последующим NaOH-опосредованным гидролизом бензоатного эфира. Гидроксильную группу 13 защищали в форме пара-метоксibenзильного эфира (PMB) и последующее удаление изопропилиденовой группы осуществляли путем добавления *p*-TsOH в одном реакционном сосуде с получением диола 14. Первичный спирт селективно монотолилсульфонилировали при помощи толилсульфонилхлорида (TsCl) и Et₃N в присутствии оксида дибутилолова. Реакция полученного монотолилсульфонилата с избытком диметилсульфония Кори-Чайковского, метилица, полученного путем воздействия йодида триметилсульфония с *n*-BuLi, позволила получить аллиловый спирт 15 с выходом 84%. Сходное превращение функциональной группы ранее описывали Carreira с соавторами. См. Bode, J.W. и Carreira E.M., J. Org. Chem. 66: 6410-6424 (2001), включенную посредством ссылки, как если бы она была полностью изложена в настоящей заявке. Дитиановую группу из 15 затем удаляли при помощи избытка Hg(ClO₄)₂ в метаноле в присутствии сухого 2,6-лутидина. Это условие привело к образованию соответствующего метилкетала в виде смеси аномеров, из которой после воздействия каталитическим количеством *p*-TsOH в метаноле при 0°C получили один диастереомер 16. Удаление группы PMB из 16 при помощи 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) с последующим эпексидированием в отношении спирта при помощи *m*-хлорпербензойной кислоты (*m*-CPBA) позволило получить требуемый эпексидиспиртовой сегмент 3 стереоселективно в виде твердого белого вещества с общим выходом 19% из 11 (8 стадий). Метилкетал 3 является довольно стабильным и легким в применении для последующих реакций.

Схема 1

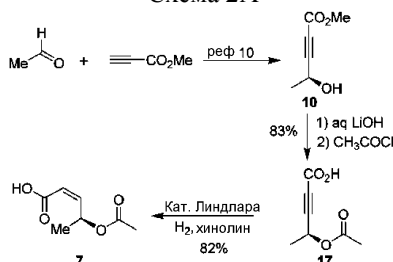


Пример 2. Синтез амида 4

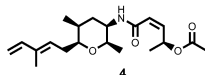


Амид 4 может быть синтезирован при помощи двухстадийного способа, показанного ниже на схеме 2А и схеме 2В. Получение *Z*-аллиловой ацетатной боковой цепи 7 показано на схеме 2А. Оптически активный спирт 10 успешно получали с использованием протокола каталитического асимметричного присоединения, описанного Trost и соавторами, с получением 10 > 98% энантиомерного избытка (э.и.). Сапонификация метилового эфира 10 с водным LiOH и последующее ацетилирование ацетилхлоридом позволили получить ацетат 17 с отличным выходом. Гидрогенизация с катализатором Линдлара позволила получить требуемый *цис*-алкен 7.

Схема 2А

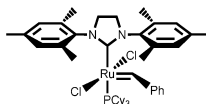


Синтез амидного сегмента 4 показан на схеме 2В, причем амидный сегмент 4 имеет структуру



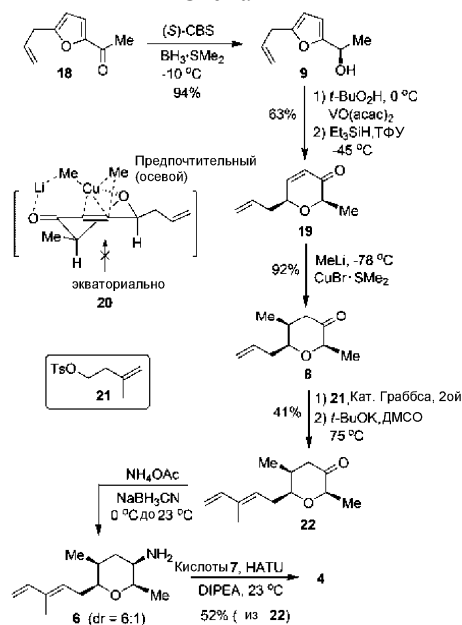
Энантиоселективное восстановление доступного из коммерческих источников ацетилфурана 18 с использованием катализатора (S)-2-Ме-CBS (также известного как (S)-5,5-дифенил-2-метил-3,4-пропано-1,3,2-оксабородилин) и $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ позволило получить хиральный спирт 9 с выходом 94% (93% э.и.). Затем проводили перегруппировку Ахматовича путем воздействия $t\text{-BuO}_2\text{H}$ на спирт 9 в присутствии каталитического количества $\text{VO}(\text{acac})_2$ с получением гемикетала, который сразу восстанавливали до енона 19 в виде одиночного диастереомера путем применения протокола, описанного Киши (Kishi) и соавторами. Последующий план синтеза требовал введения в реакцию C20 несущего (S)-метил стереоцентра. Авторы настоящего изобретения выбрали 1,4-присоединение к енону 19. Соответственно воздействие на 19 $\text{MeLi}/\text{CuBr}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ при -78°C в течение 2 ч позволило получить требуемый пиранон 8 с отличным выходом (92%) и диастереоселективностью (25:1 dr, при анализе ^1H и ^{13}C ЯМР). Наблюдаемая диастереоселективность может быть объяснена на основании конформационного анализа енона 19. Стереохимический выход присоединения по Михаэлю может быть объяснен предположением стереоэлектронно благоприятной осевой атаки купрата, показанной на модели переходного состояния 20.

Пиранон 8 и известный алкен 21 затем помещали в условия перекрестного метатезиса с применением катализатора типа Граббса второго поколения (Scholl M., et al., Org. Lett. 1: 953-956 (1999), включенная посредством ссылки, как если бы она была полностью изложена в настоящей заявке):



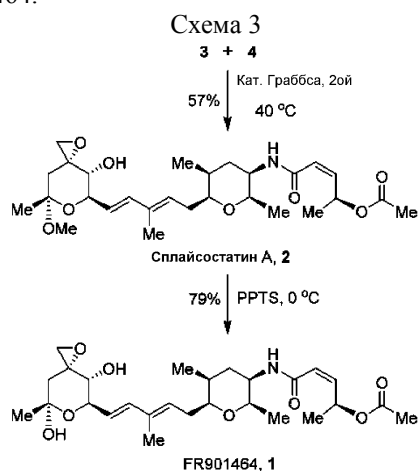
с получением соответствующего конечного продукта - толилсульфоната. Воздействие на полученный толилсульфонат $t\text{-BuOK}$ в ДМСО при 75°C в течение 12 ч позволило получить диен 22 посредством отщепления, активированного основанием, с выходом 41% за две стадии. Восстановительное аминирование 22 ацетатом аммония и NaBH_3CN позволило получить соответствующий первичный амин 6 в качестве основного продукта *ист* (6:1 dr, при анализе ^1H - и ^{13}C ЯМР). На неочищенный амин 6 и его эпимер напрямую воздействовали кислотой 7 при стандартных условиях аминирования с получением амида 4, а также малого эпимера C-14, которые разделяли при помощи колоночной хроматографии.

Схема 2В



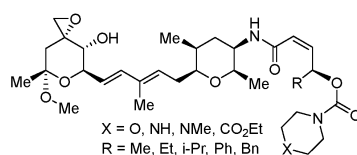
На конечной стадии FR901464 (1), Сплайсостатин А (2), соединение согласно настоящему изобретению, могут быть получены путем перекрестного метатезиса эпокиспиртового сегмента 3 и амидного сегмента 4, как показано на схеме 3. При стереоселективном синтезе сегментов эпокиспирта 3 (схема 1) и амида 4 (схема 2А/В) авторы затем сосредоточились на получении двойной связи C6-C7 целевых молекул. Как показано на схеме 3, перекрестный метатезис двух фрагментов прошел беспрепятственно в присутствии катализатора Граббса второго поколения с получением сплайсостатина А (2) в виде белого твердого вещества с фактическим выходом 57% на основании одного повторного цикла непрореагировавших 3 и 4 при тех же условиях. Соединения Z1-Z7 могут быть получены с такими же выходами и энантиомерным избытком. Удаление метилкетала из 2 осуществили путем воздействия на 2 п-толуолсульфонатом пиридиния (PPTS) во влажном ТГФ при 0°C , что позволило получить FR901464 (1) в виде белого твердого вещества с хорошим выходом. ^1H и ^{13}C ЯМР синтезированного FR901464[[@]]-

13.0 (с 0.45, CH₂Cl₂)] идентично сообщаемым спектрам встречающегося в природе [[@]D-12.0 (с 0.5, CH₂Cl₂)] и синтезированного FR901464.

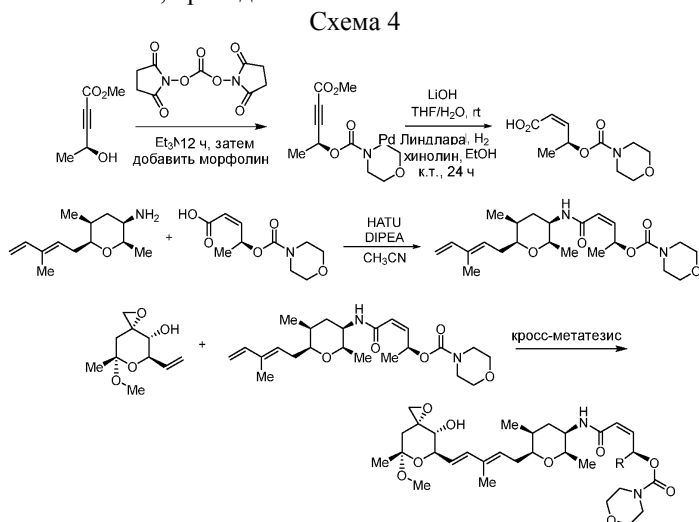


Таким образом, описана краткая и энантиоселективная стратегия синтеза FR901464, Сплайсостатина А или соединений Z1-Z7 примерно за 20 стадий с наибольшей линейной последовательностью примерно в 10 стадий. Синтез включает применение легко доступного хирального пула глицеральдегида (R)-изопропилидена 5 с получением А-кольцевого фрагмента, восстановления при помощи CBS, перегруппировки Ахматовича и стереоселективного присоединения по Микаэлю для получения В-кольцевого фрагмента, и реакции перекрестного метатезиса для соединения двух указанных фрагментов. Синтез является кратким, сходящимся и поддающимся синтезу структурных вариантов, которые не раскрыты в настоящей заявке, но включение которых в способы синтеза предполагается.

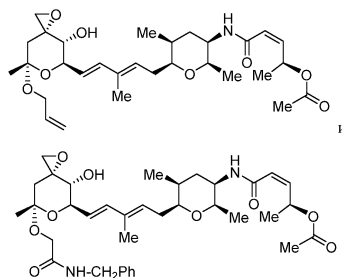
Пример 3. Соединение формулы



синтезировали согласно схеме синтеза, приведенной ниже на схеме 4:

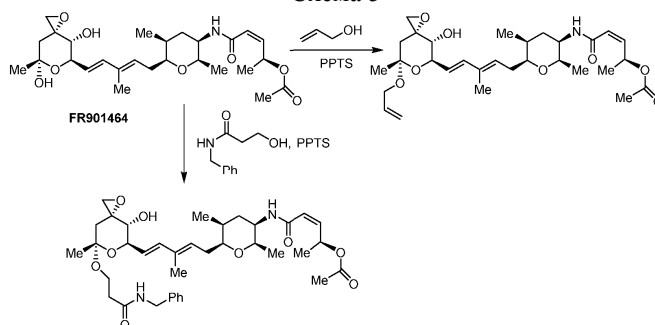


Пример 4. Соединение формул

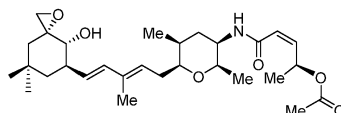


получали согласно схеме синтеза, показанной ниже на схеме 5.

Схема 5

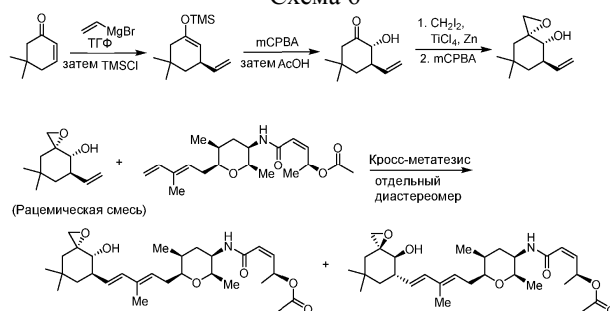


Пример 4. Соединение Формулы



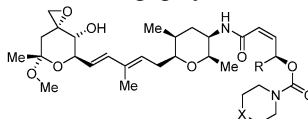
получали согласно схеме синтеза, показанной ниже на схеме 6.

Схема 6



Далее приведены варианты реализации, нумерацию которых не следует рассматривать как обозначение степени их важности.

Вариант реализации 1 относится к соединению формулы



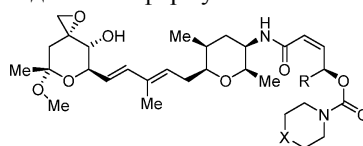
или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X выбран из группы, состоящей из O, NH, NMe и CHCO_2Et ; и

R выбран из группы, состоящей из Me, Et, i-Pr, фенила и бензила.

Вариант реализации 2 относится соединению формулы



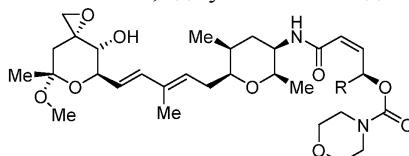
или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X представляет собой NH.

Вариант реализации 3 относится к соединению согласно варианту реализации

1 или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное соединение представляет собой



Вариант реализации 4 относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений согласно варианту реализации 1-3 или их соли, а также фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Вариант реализации 5 относится к способу лечения ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающему введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений согласно вариантам реализации 1-3 или соли указанных соединений.

Вариант реализации 6 относится к способу согласно варианту реализации 5, где указанное раковое заболевание представляет собой солидную раковую опухоль.

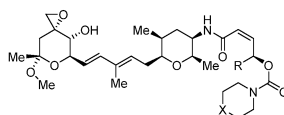
Вариант реализации 7 относится к способу согласно варианту реализации 5, где указанное раковое заболевание выбрано из рака шейки матки, предстательной железы, легкого, яичника, молочной железы, почечно-клеточного рака и рака поджелудочной железы.

Вариант реализации 8 относится к способу согласно вариантам реализации 5-7, где терапевтически эффективное количество одного или более соединений вводят по меньшей мере дважды за период 60 дней.

Вариант реализации 9 относится к соединениям согласно вариантам реализации 1-3, или их фармацевтически приемлемым солям, для применения для получения лекарственного средства для лечения пациента, нуждающегося в облегчении ракового заболевания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



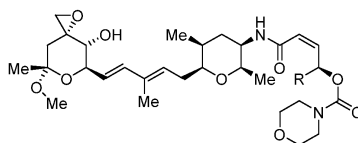
или его фармацевтически приемлемая соль,
где

X выбран из группы, состоящей из O, NH, NMe и CHCO_2Et ; и

R выбран из группы, состоящей из Me, Et, i-Pr, фенила и бензила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что X представляет собой NH.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что указанное соединение представляет собой



4. Фармацевтическая композиция для лечения ракового заболевания, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, вспомогательных веществ или их комбинаций.

5. Способ лечения пациента, страдающего раковым заболеванием, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения пациента, нуждающегося в облегчении ракового заболевания.

7. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для получения лекарственного средства для лечения пациента, нуждающегося в облегчении ракового заболевания.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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