

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035877**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.08.25**

(21) Номер заявки  
**201591709**

(22) Дата подачи заявки  
**2014.03.14**

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

### (54) ОКСИМ-ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-БРОМ-ИНДИРУБИНЫ

(31) **61/783,290**

(32) **2013.03.14**

(33) **US**

(43) **2016.03.31**

(86) **PCT/US2014/028730**

(87) **WO 2014/153023 2014.09.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**СИТИ ОФ ХОУП (US); НЭШНЛ ЭНД  
КАПОДИСТРИАН ЮНИВЕРСИТИ  
ОФ АТЕНС (GR)**

(72) Изобретатель:  
**Джоув Ричард, Нам Сангкил, Хорн  
Дэвид, Се Цзюнь (US), Скалтсоунис  
Алексиос Леандрос, Критсанида  
Марина, Габорьо-Колар Николас (GR)**

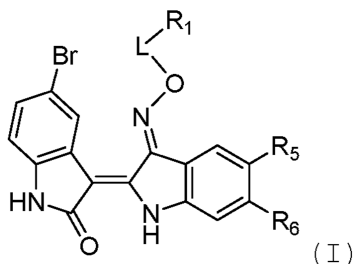
(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) David Olivier et al. 'Photoreactivity of indirubin derivatives', Photochemical & Photobiological Sciences, 2008, Vol. 7, No. 3, pp. 328-336 See Figure 1, Compound 2,4,11,14,17  
WO-A1-2005107466

Anne Beauchard et al. 'Synthesis of novel 5-substituted indirubins as protein kinase inhibitors', Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 14, No. 18, pp. 6434-6443 See Compound 38,40

Chemistry & Biodiversity, Vol. 9, No. 10, pp. 2175-2185 Chemistry & Biodiversity, Vol. 9, No. 10, pp. 2175-2185 See Compound 1b, 3b  
WO-A2-2007099402

(57) Настоящее изобретение относится к производному 5-Br-индирубина формулы (I), фармацевтической композиции, содержащей указанное производное, и к способу лечения рака, способу ингибирования киназы, JAK, JAK2, TYK2, Src, c-Src, ABL1, ABL1 T315I, Aurora киназы, Aurora A, GSK-3b, CDK, STAT или STAT3.



**035877 B1**

**035877 B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

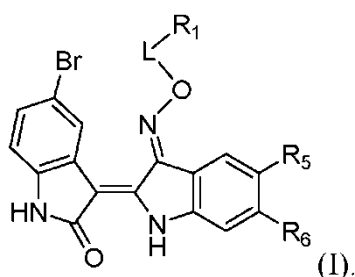
Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки США № 61/783290, поданной 14 марта 2013 года.

### Уровень техники

Рак представляет собой значимую причину смертности во всем мире. В 2008 году на рак приходилось около 13% смертельных случаев во всем мире. Рак легкого, предстательной железы и рак ободочной и прямой кишки - это самые распространенные виды рака у мужчин, которые составили 40% всех случаев рака у мужчин в 2008 году. Рак молочной железы, ободочной и прямой кишки и рак шейки матки составляли более 40% всех случаев рака у женщин в том же году. В целом рак легкого является наиболее распространенным видом рака. Протеинкиназы участвуют во множестве процессов передачи сигнала и других клеточных процессов. Обнаружено, что дисрегуляция активности киназы связана со многими видами рака. В настоящем документе описаны среди прочего производные индирубина, способные модулировать различные киназы или одинарные киназы, которые предлагают решение этих и других проблем в данной области техники.

### Сущность изобретения

В настоящем документе предложены среди прочего соединения или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие формулу:



В соединении формулы (I) L представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_8$ -алкилен.  $R^1$  представляет собой  $-NR^2R^3R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с получением замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, причем замещенный гетероциклоалкил замещен  $C_1$ - $C_6$ -алкилом или  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилом, содержащим 1 или 2 атома кислорода.  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляют собой водород.

В настоящем документе также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данном документе (например, соединение формулы (I) или формулы (II), включая их варианты реализации).

В другом аспекте предлагается способ лечения рака путем введения эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, включая их варианты реализации.

В другом аспекте предлагается способ ингибирования уровня, активности или функции белка, связанного с заболеванием. Способ включает приведение белка в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, включая их варианты реализации.

### Краткое описание фигур

Фиг. 1. Структура производных 5-броминдирубин-3'-оксима (5БИОП).

Фиг. 2. Влияние 5БИОП на жизнеспособность раковых клеток человека; анализы MTS (анализы клеточной пролиферации) проведены для определения жизнеспособности клеток; клетки немелкоклеточного рака легкого человека A549 (A), рака молочной железы MDA-MB-231 и MDA-MB-468 (B), меланомы A2058 (C), рака предстательной железы DU145 (D), рака яичника SKOV3 (E), T315I Abl мутант KCL-22 CML (F) и рака поджелудочной железы MIA-PaCa2 (G) высевали на 96-луночные планшеты (5000/луночку для линий клеток солидных опухолей и 10000 клеток/луночку для линий клеток CML), инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% (об./об.)  $CO_2$  и приводили в контакт с 5БИОП в концентрации 1 или 10 мкМ на 48 ч; ДМСО применяли в качестве контрольного растворителя; жизнеспособность клеток определяли по превращению тетразолия в формазановый краситель, и оптическую плотность измеряли на длине волны 490 нм с помощью автоматизированного устройства для считывания планшетов ТИФА; каждый эксперимент проводили четырехкратно.

Фиг. 3. Соединения 1276 и 1289 снижали жизнеспособность клеток рака яичника SKOV3; анализы MTS проводили для определения жизнеспособности клеток, как описано для фиг. 2; определяли значения  $IC_{50}$ ; каждый эксперимент проводили четырехкратно.

Фиг. 4. Влияние соединений 1289 и 810 на жизнеспособность клеток рака яичника и поджелудочной железы; (A). Структура соединения 1289 (производное 5-броминдирубин-3'-оксима) и соединения 810 (производное 6-броминдирубин-3'-оксима).

Как описано для фиг. 3, значения  $IC_{50}$  определяли с применением анализов MTS на линиях клеток

рака яичника SKOV3 (B) и поджелудочной железы (C); каждый эксперимент проводили четырежды.

Фиг. 5. Построение профиля киназы *in vitro* для соединений № 1276 и № 1289.

Фиг. 6. Структура производных 5-броминдирубин-3'-оксима (5БИОП).

Фиг. 7. Влияние соединений, описанных в настоящем документе, на жизнеспособность раковых клеток человека:

А) влияние на клетки меланомы A2058;

В) влияние на клетки рака предстательной железы DU145.

Фиг. 8. Эффективность соединений 1281 (левая панель) и 1289 (правая панель) на п/к ксенотрансплантаты рака легкого A549.

### Подробное описание изобретения

Сокращения, применяемые в настоящем документе, имеют значение, традиционное в пределах химической и биологической области техники. Химические структуры и формулы, раскрытые в настоящем документе, составлены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

Если группы заместителей обозначены традиционными химическими формулами, написанными слева направо, они в равной степени охватывают идентичные с химической точки зрения заместители, полученные в результате написания структуры справа налево, например,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  эквивалентно  $-\text{OCH}_2-$ .

Термин "алкил", отдельно или как часть другого заместителя, обозначает, если не указано иное, линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную углеродную цепь (или углерод) или их комбинацию, которые могут быть полностью насыщенными, моно- или полиненасыщенными и могут включать одно-, двух- и поливалентные радикалы с указанным количеством атомов углерода (т.е.  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  обозначает от одного до десяти атомов углерода). Алкил представляет собой незамкнутую цепь. Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают, но не ограничиваются ими, такие группы как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, (циклогексил)метил, гомологи и изомеры, например н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п. Ненасыщенной алкильной группой является такая, которая содержит одну или несколько двойных связей или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры. Алкокси представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы посредством кислородного линкера ( $-\text{O}-$ ).

Термин "алкилен", отдельно или как часть другого заместителя, обозначает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкила, как проиллюстрировано примерами, но не ограничивается ими,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет содержать от 1 до 24 атомов углерода, причем группы, содержащие 10 или менее атомов углерода, являются предпочтительными согласно данному изобретению. "Низший алкил" или "низший алкилен" представляет собой более короткую алкильную цепь или алкиленовую группу, в целом содержащую восемь или менее атомов углерода. Термин "алкенилен", отдельно или как часть другого заместителя, обозначает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкена.

Термин "гетероалкил", отдельно или в сочетании с другим термином, обозначает, если не указано иное, стабильную неразветвленную или разветвленную цепь или их комбинацию, содержащую по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N, P, Si и S, где атомы азота и серы необязательно могут быть окислены и гетероатом азота необязательно может быть кватернизован. Гетероатом(ы) O, N, P, S, B, As и Si может (могут) быть расположен(ы) в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, при котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Гетероалкил представляет собой незамкнутую цепь. Примеры включают, но не ограничиваются ими:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  и  $-\text{CN}$ . До двух или трех гетероатомов могут быть расположены последовательно, например  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

Термин "гетероциклоалкил", отдельно или в сочетании с другими терминами, обозначает, если не указано иное, циклические версии "гетероалкила" соответственно. Гетероалкил не является ароматическими. Дополнительно для гетероциклоалкила гетероатом может занимать положение, при котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopentил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т.п. Примеры гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т.п.

"Циклоалкилен" и "гетероциклоалкилен", отдельно или как часть другого заместителя, обозначают двухвалентный радикал, полученный из циклоалкила и гетероциклоалкила соответственно.

Как используется в настоящем документе, термины "гетероатом" или "гетероатом в кольце" включают кислород (O), азот (N), серу (S).

"Группа заместителя", как используется в настоящем документе, обозначает группу, выбранную из (А) гетероциклоалкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из (i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкила.

Некоторые соединения по данному изобретению содержат асимметрические атомы углерода (оптические или хиральные центры) или двойные связи; энантиомеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизомерные формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или как (D)- или (L)- для аминокислот, и отдельные изомеры находятся в пределах объема настоящего изобретения. Соединения по данному изобретению не включают те, которые известны в данной области техники как слишком нестабильные для синтеза и/или выделения. Настоящее изобретение включает соединения в рацемической и оптически активной формах. Оптически активные (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов либо разделены с применением традиционных методик. Если соединения, описанные в данном документе, содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии и если не указано иное, предусматривается, что соединения включают E и Z геометрические изомеры.

Как используется в настоящем документе, термин "изомеры" обозначает соединения с одинаковым количеством и видом атомов и, таким образом, с одинаковой молекулярной массой, но отличающиеся с точки зрения структурной последовательности или конфигурации атомов.

Термин "таутомер", как используется в настоящем документе, обозначает один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую.

Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, причем все такие таутомерные формы соединений находятся в пределах объема изобретения.

Если не указано иное, структуры, приведенные в настоящем документе, также включают все стереохимические формы структуры; т.е. конфигурации R и S для каждого асимметрического центра. Таким образом, одинарные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси данных соединений, в целом признанные стабильными специалистами в данной области техники, находятся в пределах объема изобретения.

Если не указано иное, структуры, приведенные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопически обогащенных атомов. Например, соединения представленной структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием или замены углерода <sup>13</sup>C- или <sup>14</sup>C-обогащенным углеродом, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Описание соединений по настоящему изобретению ограничено принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области техники. Соответственно, если группа может быть замещена одним или несколькими из множества заместителей, такое замещение выбирают таким образом, чтобы выполнялись принципы образования химических связей и были получены соединения, которые не являются нестабильными по своей природе и/или известны обычному специалисту в данной области как вероятно нестабильные при обычных условиях, таких как водная среда, нейтральная среда и некоторые известные физиологические условия. Например, гетероциклоалкил или гетероарил присоединяют к остальной части молекулы посредством гетероатома кольца в соответствии с принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области техники, таким образом избегая нестабильных по своей природе соединений.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли активных соединений, которые получены с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, найденных в соединениях, описанных в настоящем документе. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, можно получить основно-аддитивные соли путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством целевого основания, в неразведенном виде или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органической аминогруппы или магния или подобные соли. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли можно получить приведением в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательной кислоты, в неразведенном виде или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей включают полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромоводородная, азотная, угольная, моногидроксигугольная, фосфорная, моногидроксифосфорная, дигидроксифосфорная, серная, моногидроксисерная, йодоводородная или фосфорные кислоты и т.п., а также соли, полученные с относительно нетоксичными органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, суберовая, фумаровая, молочная, манделовая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, щавелевая, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т.п., и соли таких органических кислот, как глюкуроновая или галактуроно-

вая кислоты и т.п. (см., например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат основные и кислотные функциональные группы, что позволяет соединениям превращаться в основно- или кислотно-аддитивные соли.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме солей, таких как соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. Настоящее изобретение включает такие соли. Примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, fumarаты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, в том числе рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота. Указанные соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

Нейтральные формы соединений предпочтительно регенерируют приведением соли в контакт с основанием или кислотой и выделением родительского соединения обычным способом. Родительская форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

В данном документе термин "соль" обозначает соли соединений с кислотой или основанием, применяемые в способах по настоящему изобретению. Иллюстративными примерами приемлемых солей являются соли минеральных кислот (хлористоводородной кислоты, бромоводородной кислоты, фосфорной кислоты и т.п.), соли органических кислот (уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и т.п.), соли четвертичного аммония (метилйодидная, этилйодидная и т.п.).

Термины "лечение" или "терапия" обозначают любые показатели успеха в лечении или облегчении повреждения, заболевания, патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, например смягчение; ремиссию; уменьшение симптомов или повреждения, лучшую переносимость пациентом патологии или состояния; замедление скорости дегенерации или снижения; уменьшение инвалидизации в конечной точке дегенерации; повышение физического или ментального благополучия пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах, включая результаты медицинского осмотра, нейропсихиатрических тестов и/или психиатрическую оценку. Термин "лечение" и его сочетания включают предотвращение повреждения, патологии, состояния или заболевания.

"Эффективное количество" - это количество, достаточное для достижения заявленной цели (например, достижение эффекта, для которого производится введение, лечение заболевания, снижение активности фермента, уменьшение одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, снижение уровня активности киназы в клетке (например, JAK2, Src, STAT3, ABL1, T315I мутант ABL1, TYK2, Aurora A, циклинзависимой киназы или GSK-3 $\beta$ ). Примером "эффективного количества" является количество, достаточное, чтобы способствовать лечению, предотвращению или уменьшению симптома или симптомов заболевания, которое также называют "терапевтически эффективным количеством". "Уменьшение" симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этой фразы) обозначает уменьшение тяжести или частоты проявления симптома(ов) или устранение симптома(ов). Точные количества будут зависеть от цели лечения и будут очевидны для специалиста в данной области техники с применением известных способов (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

"Контроль" или "контрольный эксперимент" используется в соответствии с его простым обычным значением и обозначает эксперимент, в котором субъекты или реагенты в эксперименте рассматриваются как параллельный эксперимент, за исключением пропуска процедуры, реагента или переменной эксперимента. В некоторых образцах контроль используется в качестве стандарта сравнения при оценке экспериментальных эффектов.

"Приведение в контакт" используется в соответствии с его простым обычным значением и обозначает процесс, в котором по меньшей мере двум разным объектам (например, химическим соединениям, включая биомолекулы, или клеткам) позволяют достаточно приблизиться друг к другу, чтобы вступить в реакцию, взаимодействовать или физически соприкоснуться. Однако следует понимать, что результирующий продукт реакции может быть образован непосредственно в результате реакции между добавленными реагентами или из промежуточного соединения из одного или нескольких добавленных реагентов, которые могут образовываться в реакционной смеси.

Термин "приведение в контакт" может включать предоставление двум объектам возможности вступить в реакцию, взаимодействовать или физически соприкоснуться, при этом объекты могут представлять собой соединение, описанное в настоящем документе, и белок или фермент (например, JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутант ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK). В вариантах реализации изобретения приведение в контакт включает предоставление соединению, описанному в данном документе, возможности взаимодействовать с белком или ферментом, который участвует в сигнальном пути (например,

пути STAT3).

Как определяется в данном документе, термины "ингибирование", "ингибировать", "ингибирующий" и подобные со ссылкой на взаимодействие "белок-ингибитор" обозначают отрицательное влияние (например, снижающее) на активность или функцию белка (например, уменьшение фосфорилирования другого белка киназой) относительно активности или функции белка (например, киназы) в отсутствие ингибитора (например, ингибитора киназы или ингибирующего киназу соединения). В вариантах реализации изобретения ингибирование (подавление) обозначает уменьшение тяжести заболевания или симптомов заболевания. В вариантах реализации изобретения ингибирование обозначает уменьшение активности пути передачи сигнала или сигнального пути (например, уменьшение активности пути, включающего JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутант ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT или STAT3). Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере частично, частичное или полное блокирование стимуляции, уменьшение, предупреждение или задержку во времени активации или инактивации, десенсибилизации или регуляции в сторону уменьшения передачи сигнала, или ферментной активности, или количества белка (например, JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутант ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT или STAT3). В вариантах реализации изобретения JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутант ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT или STAT3 представляют собой белок человека.

Термин "модулятор" обозначает композицию, которая увеличивает или уменьшает уровень молекулы-мишени или функцию молекулы-мишени (например, мишень может быть киназой (такой как JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутант ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK), и функция может состоять в фосфорилировании молекулы, или мишень может быть киназой (например, JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутант ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK), и функция может быть функцией на последующих стадиях сигнального пути, в том числе STAT или STAT3). В вариантах реализации изобретения модулятор киназы представляет собой соединение, которое снижает активность киназы в клетке. Модулятор киназы может снижать активность одной киназы, но вызывать повышение ферментной активности другой киназы, что приводит к уменьшению или увеличению соответственно роста и пролиферации клеток. В вариантах реализации изобретения киназный модулятор заболевания - это соединение, которое уменьшает тяжесть одного или нескольких симптомов заболевания, связанного с киназой (например, рака).

"Пациент" или "субъект, нуждающийся в этом" обозначает живой организм, страдающий от или склонный к развитию заболевания или состояния, которое можно лечить введением соединения или фармацевтической композиции, предложенными в настоящем документе. Неограничивающие примеры включают человека, других млекопитающих, жвачных животных, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленя, а также других животных, не относящихся к млекопитающим. В вариантах реализации изобретения пациент является человеком.

"Болезнь" или "состояние" обозначает состояние бытия или состояние здоровья пациента или субъекта, подлежащего лечению соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенным в настоящем документе. В вариантах реализации изобретения заболевание - это заболевание, связанное с (например, вызванное) активизированной или сверхактивной киназой или аномальной активностью киназы, как описано в данном документе. В вариантах реализации изобретения заболевание - это заболевание, связанное с (например, характеризующееся) ингибированной киназой или сниженной активностью киназы (например, рак со сниженным уровнем JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутанта ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , или активностью CDK, или уменьшенной активностью передачи сигнала в путях, включающих JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутант ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT или STAT3). Примеры заболеваний, расстройств или состояний включают, но не ограничиваются ими, рак, рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, лейкоз, лимфому, меланому, рак поджелудочной железы, саркому, рак мочевого пузыря, рак кости, рак мозга, рак шейки матки, рак ободочной кишки, рак пищевода, рак желудка, рак печени, рак головы и шеи, рак почки, миелому, рак щитовидной железы, рак предстательной железы, метастазирующий рак или карциному. В некоторых случаях "заболевание" или "состояние" обозначает рак. В некоторых дополнительных случаях "рак" обозначает виды рака и карциномы, саркомы, аденокарциномы, лимфомы, лейкозы, меланомы и т.п. человека, в том числе солидные и лимфоидные виды рака, рак почки, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, ободочной кишки, яичника, предстательной железы, поджелудочной железы, желудка, мозга, головы и шеи, кожи, матки, яичка, глиому, рак пищевода, рак печени, включая гепатокарциному, лимфому, включая острую лимфобластную В-лимфому, неходжкинские лимфомы (например, Беркитта, мелкоклеточные и крупноклеточные лимфомы), лимфому Ходжкинса, лейкоз (в том числе ОМЛ, ОЛЛ и ХМЛ) и/или множественную миелому.

В данном документе термин "рак" обозначает все виды рака, новообразований или злокачественных опухолей, найденных у млекопитающих, в том числе лейкоз, лимфому, карциномы и саркомы. Примеры рака, который можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенным в данном документе, включают лимфому, саркому, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль мозга,

рак шейки матки, рак ободочной кишки, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, рак почки, миелому, рак щитовидной железы, лейкоз, рак предстательной железы, рак молочной железы (например, эстрогеновый рецептор (ЭР)-положительный, ЭР-отрицательный, резистентный к химиотерапии, резистентный к герцептину, HER2-положительный, резистентный к доксорубину, резистентный к тамоксифену, карцинома протоков, лобулярная карцинома, первичный, метастатический), рак яичника, рак поджелудочной железы, рак печени (например, печеночно-клеточная карцинома), рак легкого (например, немелкоклеточная карцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, аденокарцинома, крупноклеточная карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карциноид, саркома), мультиформную глиобластому, глиому или меланому. Дополнительные примеры включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, мозга, молочной железы, шейки матки, ободочной кишки, головы и шеи, печени, почки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, матки или медуллобластому, болезнь Ходжкинса, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичника, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли мозга, рак, злокачественную инсупулому поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковое поражение кожи, рак яичка, лимфому, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочевого тракта, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринного или экзокринного отдела поджелудочной железы, медулярный рак щитовидной железы, медулярную карциному щитовидной железы, меланому, рак ободочной и прямой кишки, папиллярный рак щитовидной железы, печеночно-клеточную карциному, рак соска молочной железы Педжета, филоидную цистосаркому, лобулярную карциному, карциному протоков, рак звездчатых клеток поджелудочной железы, рак звездчатых клеток печени или рак предстательной железы.

Термин "лейкоз" в широком смысле обозначает прогрессирующие, злокачественные заболевания кроветворных органов и, как правило, характеризуется нарушением пролиферации и развития лейкоцитов и их прекурсоров в крови и костном мозге. Как правило, лейкоз клинически классифицируется на основании (1) продолжительности и характера заболевания - острое или хроническое; (2) вида вовлеченных клеток; миелоидный (миелогенный), лимфоидный (лимфогенный) или моноцитарный; и (3) увеличения или отсутствия увеличения количества аномальных клеток - лейкемический или алейкемический (сублейкемический). Примеры лейкозов, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенным в настоящем документе, включают, например, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, недифференцированный лейкоз, коровий лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, гематодерматоз, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосато-клеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркома клеточный лейкоз, лейкоз тучных клеток, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, лейкоз клеток плазмы, множественную миелому, плазмацитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз с клетками Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз или недифференцированный лейкоз.

Термин "саркома" в целом обозначает опухоль, которая состоит из субстанции, подобной эмбриональной соединительной ткани, и, как правило, состоит из плотно упакованных клеток, инкорпорированных в волокнистую или гомогенную субстанцию. Саркомы, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенным в данном документе, включают хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, злокачественную липому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную саркому, ботриоидную саркому, саркому хлорому, хориосаркому, эмбриональную саркому, саркому опухоль Вильмса, саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга, саркому связок, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкинса, идиопатическую множественную пигментированную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Иенсена, саркому Капоши, саркому клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, саркому злокачественную мезенхимому, паростеальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, листовидную цистосаркому, синовиальную саркому или остеогенную саркому с сосудистым компонентом.

Термин "меланома" обозначает опухоль, развивающуюся из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенным в данном документе, включают, например, акральную лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клубмана, меланому S91, меланому Гардинга-Пасси, ювенильную меланому, меланому типа злокачественного лентиги, зло-

качественную меланому, узловатую меланому, подногтевую меланому или поверхностную распространяющуюся меланому.

Термин "карцинома" обозначает злокачественное новообразование, возникающее из эпителиальных клеток, которое имеет тенденцию к инфильтрации окружающих тканей и образованию метастазов. Примеры карцином, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенным в данном документе, включают, например, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, аденоидо-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, мозговидную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хорионическую карциному, коллоидную карциному, угреподобную карциному, карциному корпуса, решетчатовидную карциному, распространенную карциному плевры, кожную карциному, цилиндрическую карциному, карциному с цилиндрическими клетками, карциному протока, карциному протоков, карциному дурум, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиально-аденоидную карциному, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, слизеобразующую карциному, коллоидную карциному, гигантоклеточную карциному, железистую карциному, фолликулому, гематоидную карциному, печеночно-клеточную карциному, карциному с клетками Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, младенческую эмбриональную карциному, карциному *in situ*, интраэпидермальную карциному, интраэпителиальную карциному, карциному Кромпехера, карциному клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, чечевицеобразную карциному, лентиккулярную карциному, липоматозную карциному, лобулярную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, меланотическую карциному, карциному молле, слизистую карциному, карциному муципарум, слизистоклеточную карциному, мукоэпидермоидную карциному, карциному слизистой, слизистую карциному, миксоматозную карциному, назофарингеальную карциному, овсяно-клеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеοидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, карциному шиловидных клеток, размягченную карциному, почечно-клеточную карциному почки, карциному резервных клеток, саркоматозную карциному, карциному слизистой оболочки носовой полости, скиррозную карциному, карциному мошонки, карциному перстневидных клеток, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, рак из сферических клеток, веретенноклеточную карциному, губчатую карциному, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, ленточную карциному, карциному с сосудистым компонентом, переходноклеточную карциному, туберозную карциному, тубулярный рак, туберозный рак, бородавчатый рак или ворсинчатую карциному.

Термин "связанный" или "связанный с" в контексте субстанции или активности субстанции или функции, связанной с заболеванием (например, связанное с белком заболевание, рак, связанный с аномальной активностью киназы), означает, что заболевание (например, рак) вызвано (полностью или частично) или симптом заболевания вызван (полностью или частично) субстанцией или активностью субстанции либо функцией. Например, рак, связанный с аномальной активностью или функцией киназы, может представлять собой рак, который возникает в результате (полностью или частично) или иным образом характеризуется аномальной активностью или функцией киназы (например, активность фермента, белок-белковое взаимодействие, сигнальный путь), или рак, при котором конкретный симптом заболевания вызван (полностью или частично) аномальной активностью или функцией киназы. Как используется в настоящем документе, то, что описано как связанное с заболеванием, если это каузальный агент, может быть мишенью при лечении заболевания. Например, рак, связанный с аномальной активностью или функцией киназы, или рак, связанный с киназой, можно лечить модулятором киназы или ингибитором киназы в случае, где повышенная активность или функция киназы (например, активность сигнального пути) вызывает рак.

Термин "сигнальный путь", как используется в настоящем документе, обозначает серию взаимодействий между клеточными и необязательно внеклеточными компонентами (например, белки, нуклеиновые кислоты, молекулы небольшого размера, ионы, липиды), которая распространяет изменение в одном компоненте на один или несколько других компонентов, что, в свою очередь, может сопровождаться изменением в дополнительных компонентах, которое необязательно распространяется на другие компоненты сигнального пути. Например, связывание киназы с соединением, описанным в данном документе, может приводить к изменению одного или нескольких белок-белковых взаимодействий киназы, приводя к изменениям в росте, пролиферации или выживании клеток.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" и "фармацевтически приемлемый носитель" обозначают субстанцию, которая способствует введению активного агента субъекту и его абсорбции субъектом и может быть включена в композиции по настоящему изобретению без существенных побочных токсикологических эффектов у пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают воду, NaCl, физиологические растворы натрия хлорида, раствор Рингера с лактатом, физиологический раствор сахарозы, физиологический раствор глюкозы, свя-



зующие агенты, наполнители, дезинтегранты, смазывающие агенты, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, например лактозу, амилозу или крахмал, эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, красители и т.п. Такие препараты могут быть простерилизованы и при желании смешаны со вспомогательными агентами, такими как смазывающие агенты, консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические субстанции и т.п., которые не взаимодействуют нежелательным образом с соединениями по данному изобретению. Специалисту в данной области техники будет понятно, что другие фармацевтические вспомогательные вещества являются пригодными в соответствии с настоящим изобретением.

Термин "препарат" включает рецептуру активного соединения с инкапсулирующим материалом, как носитель, обеспечивающий капсулу, в которой активный компонент, с другими носителями или без них, окружен носителем, который, таким образом, находится в сочетании с ним. Кроме того, включены саше и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и пастилки могут применяться в качестве твердых дозированных лекарственных форм, пригодных для перорального введения.

Как используется в настоящем документе, термин "введение" обозначает пероральное введение, введение в форме суппозитория, местный контакт, внутривенное, парентеральное, интраперитонеальное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, интраназальное или подкожное введение, или имплантацию устройства с замедленным высвобождением, например мини-осмотического насоса, субъекту. Введение осуществляют любым способом, включая парентеральный и трансмукозальный (например, буккальный, сублингвальный, палатальный, гингивальный, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, в артериолу, интрадермальное, подкожное, интраперитонеальное, интравентрикулярное и интракраниальное. Другие способы введения включают, но не ограничиваются ими, применение липосомальных препаратов, внутривенную инфузию, трансдермальные пластыри и т.п.

"Вводить совместно" означает, что композицию, описанную в данном документе, вводят одновременно, непосредственно перед или непосредственно после введения одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, например, противораковой терапии, такой как химиотерапия, гормональная терапия, радиотерапия или иммунотерапия. Соединение по данному изобретению можно вводить пациенту отдельно или параллельно. Параллельное введение включает одновременное или последовательное введение соединения, индивидуально или в комбинации (более чем одно соединение или агент). Таким образом, препараты также могут быть объединены при желании с другими активными субстанциями (например, с целью уменьшения метаболического разложения).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут применяться в комбинации друг с другом, с другими активными агентами, известными как пригодные для лечения заболевания, связанного с клетками, экспрессирующими конкретную киназу, как описано в данном документе, или с дополнительными агентами, которые могут быть неэффективны сами по себе, но могут способствовать действию активного агента.

В вариантах реализации изобретения совместное введение включает введение одного активного агента в пределах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 ч от введения второго активного агента. Совместное введение включает введение двух активных агентов одновременно, почти одновременно (например, в пределах около 1, 5, 10, 15, 20 или 30 мин один от другого) или последовательно в любом порядке. В вариантах реализации изобретения совместное введение может быть обеспечено введением в один препарат, т.е. получением единой фармацевтической композиции, содержащей оба активных агента. В других вариантах реализации изобретения активные агенты могут быть введены в разные препараты. В вариантах реализации изобретения активные и/или вспомогательные агенты могут быть соединены или конъюгированы друг с другом.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить трансдермально, применять местно, вводить в аппликаторы, растворы, суспензии, эмульсии, гели, кремы, мази, клеи, желе, краски, порошки и аэрозоли. Препараты для перорального введения включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, пастилки, саше, гели, сиропы, жидкие суспензии, суспензии и т.п., пригодные для проглатывания пациентом. Твердые лекарственные формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, саше, суппозитории и диспергируемые гранулы. Жидкие лекарственные формы включают растворы, суспензии и эмульсии, например водные или водные/пропиленгликолевые растворы. Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать компоненты для обеспечения пролонгированного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокую молекулярную массу, мукомиметические анионные полимеры, желирующие полисахариды и тонко измельченные субстраты носителя лекарственного средства. Более подробно эти компоненты обсуждаются в патентах США №№4911920; 5403841; 5212162 и 4861760. Содержание указанных патентов включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки для всех целей.

Композиции по настоящему изобретению также можно вводить в форме микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить внутривенной инъекцией содержащих лекарственное средство микросфер, которые медленно высвобождают активный ингредиент под-

кожно (см. Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; в форме препаратов биоразлагаемого, пригодного для инъекций геля (см., например, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); или в форме микросфер для перорального введения (см., например, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). В вариантах реализации изобретения препараты композиций по настоящему изобретению можно вводить с применением липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или поддаются эндоцитозу, т.е. с применением лигандов рецептора, присоединенных к липосоме, которые связываются с внешними белковыми рецепторами на мембране клетки, что приводит к эндоцитозу. С помощью липосом, особенно если поверхность липосомы несет лиганды рецептора, специфичные для клеток-мишеней, или иным способом преимущественно нацеленных на конкретный орган, можно сфокусировать доставку композиций настоящего изобретения в целевые клетки *in vivo*. (См., например, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, включают композиции, в которых активный ингредиент (например, соединения, описанные в данном документе, в том числе их варианты реализации) содержится в терапевтически эффективном количестве, т.е. в количестве, эффективном для достижения намеченной цели. Фактическое количество, эффективное для конкретного применения, будет зависеть среди прочего от состояния, подлежащего лечению. При введении в способах лечения заболевания такие композиции будут содержать количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого результата, например путем модулирования активности молекулы-мишени, такой как киназа, описанная в настоящем документе, и/или уменьшения, устранения или замедления прогресса симптомов заболевания (например, роста рака или образования метастазов). Определение терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению находится в компетенции специалистов в данной области техники, особенно в свете подробного описания в настоящем документе.

Дозы и частота (одна или несколько доз) введения млекопитающему могут варьироваться в зависимости от множества факторов, например страдает ли млекопитающее другим заболеванием, а также способа введения; размеров, возраста, пола, состояния здоровья, массы тела, индекса массы тела и питания реципиента; природы и выраженности симптомов подлежащего лечению заболевания (например, рака, рака легкого, рака молочной железы, рака яичника, лейкоза, меланомы, рака поджелудочной железы или рака предстательной железы), вида конкурирующего лечения, осложнений заболевания, подлежащего лечению, или других медицинских проблем. Другие терапевтические схемы или агенты могут применяться в сочетании со способами и соединениями по изобретению заявителей. Коррекция и оперирование назначенными дозами (например, частота и продолжительность) находятся в компетенции специалистов в данной области техники.

Для любого соединения, описанного в данном документе, терапевтически эффективное количество может быть изначально определено на основании анализов в культуре клеток. Целевые концентрации будут такими концентрациями активного соединения(й), которые дают возможность реализовать способы, описанные в настоящем документе, согласно результатам измерения с применением способов, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники.

Как хорошо известно в данной области техники, терапевтически эффективные количества для применения у человека также могут быть определены на животных моделях. Например, доза для человека может быть установлена таким образом, чтобы достичь концентрации, которая оказалась эффективной для животных. Дозы для человека могут быть скорректированы с помощью мониторинга эффективности соединений с коррекцией дозы в сторону повышения или снижения, как описано выше. Коррекция дозы для достижения максимальной эффективности у человека базируется на способах, описанных выше, и других способах, находящихся в компетенции обычного специалиста.

Дозы могут варьироваться в зависимости от потребностей пациента и применяемого соединения. Доза, которую вводят пациенту в контексте настоящего изобретения, должна быть достаточной, чтобы со временем вызвать благоприятный терапевтический ответ у пациента. Уровень дозы также будет определяться наличием, природой и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов. Определение подходящих доз для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего специалиста. Как правило, лечение начинают с меньших доз, которые ниже оптимальной дозы соединения. В дальнейшем дозы повышают маленькими шагами до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект в соответствующих обстоятельствах.

Уровень дозы и интервалы могут быть подобраны индивидуально, чтобы обеспечить уровни введенного соединения, эффективные при конкретном клиническом состоянии, подлежащем лечению. Это обеспечит терапевтическую схему, соответствующую тяжести патологического состояния индивидуума.

С использованием указаний, приведенных в настоящем документе, можно спланировать эффективную профилактическую или терапевтическую схему лечения, которая не приводит к существенной токсичности, но все еще эффективна с точки зрения лечения клинических симптомов, проявляющихся у конкретного пациента. Такое планирование должно включать тщательный выбор активного соединения путем рассмотрения таких факторов как активность соединения, относительная биодоступность, масса тела пациента, наличие и тяжесть неблагоприятных побочных эффектов, предпочтительный способ вве-

дения и профиль токсичности выбранного агента.

"Противораковый агент" используется в соответствии с его простым, обычным значением и обозначает композицию (например, соединение, лекарственное средство, антагонист, ингибитор, модулятор), обладающую антинеопластическими свойствами или способностью подавлять рост или пролиферацию клеток. В вариантах реализации изобретения противораковый агент является химиотерапевтическим средством. В вариантах реализации изобретения противораковый агент является агентом, идентифицированным в настоящем документе как пригодный для способов лечения рака. В вариантах реализации изобретения противораковым является агент, одобренный FDA или подобным регуляторным органом другой страны, кроме США, для лечения рака. Примеры противораковых агентов включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы MEK (например, MEK1, MEK2 или MEK1 и MEK2), (например, XL518, CI-1040, PD035901, селуметиниб/AZD6244, GSK1120212/траметиниб, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318026, AS703026, BAY 869766), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, мелфалан, мехлорэтанамин, урамустин, тиотепа, нитрозомочевина, производные ипритного азота (например, мехлорэтанамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевина (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин), триазены (декарбазин)), антиметаболиты (например, 5-азатиоприн, лейковорин, капецитабин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ралтитрексед, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат) или пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин, цитарабин), пуриновые аналоги (например, меркаптопурин, тiogуанин, пентостатин) и т.д.), растительные алкалоиды (например, винкристин, винбластин, винорельбин, виндезин, подофиллотоксин, паклитаксел, доцетаксел и т.д.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP16), этопозид фосфат, тенипозид и т.д.), противоопухолевые антибиотики (например, доксорубин, адриамицин, даунорубин, эпирубин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин и т.д.), соединения на основе платины (например, цисплатин, оксалоплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенные мочевины (например, гидроксимочевина), производные метилгидразина (например, прокарбазин), агенты, подавляющие функцию надпочечников (например, митотан, аминоглутетимид), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубин, доксорубин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназа), ингибиторы проведения сигнала митоген-активируемой протеинкиназой (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142266, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002, ингибиторы Syk, ингибиторы mTOR, антитела (например, ритуксан), госсипол, генасенс, полифенол Е, хлорфузин, транс-ретиноевую кислоту (ТРК), бриостатин, родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (РФНОЛИА), 5-аза-2'-дезокситидин, транс-ретиноевую кислоту, доксорубин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec.RTM.), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-дезметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; аklarубин; ацилфулвен; адипенил; адоселезин; алдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубин; амсакрин; анагелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти-дорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, карциному предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколин глицинат; модуляторы гена апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ага-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатиридин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бизантрин; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; биселезин; блефлат; бропиримин; будотитан; бутионина сульфоксмин; кальципотриол; калфостин С; производные камптотецина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор из хряща; карселезин; ингибиторы казеинкиназы (ИКК); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалин сульфонамид; цикапрост; цис-порфириин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А; коллисмидин В; комбретастантин А4; аналог комбретастантина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабин оксфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазихон; дидемин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенил спирумустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эделфосин; эдрекломаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстин; финастерид; флавопиридол; флестазин; флуастерон; флударабин; фтордаунорубин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фострицин; фотемустин; гадолиния тексафин; галлия нитрат; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона;

гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперин; ибандроновую кислоту; идарубин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имихимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорибицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирзогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кагалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор подавления лейкоза; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиззоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лутетия тексафрин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностагин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матричной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; рассогласованная двухцепочечная РНК; митогазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин, фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфорил липид A+sk клеточной стенки микобактерии; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапию на базе онкосупрессора широкого спектра действия-1; противораковый агент на базе ипритного азота; микапероксид В; экстракт клеточной стенки микобактерий; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитрооксидный антиоксидант; нитруллин; Оббензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панацитриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пелдезин; пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединения платины; платино-триаминовый комплекс; порфимер натрия; порфирамицин; преднизон; пропил бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммуномодулятор на базе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроальгал; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксильированного гемоглобина-полиоксипропилена; антагонисты gaI; ралтитрексад; рамостерон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; деметилированный ретеллиптин; рения Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; сентопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; выделенный из стареющих клеток ингибитор 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы передачи сигнала; модуляторы передачи сигнала; белок, связывающийся с одноцепочечным антигеном; сизофуран; собузоксан; натрия боракаплат; натрия фенилацетат; солверол; белок, связывающийся с соматомедином; сонермин; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; сверхактивный антагонист вазоактивного кишечного пептида; сурадисту; сурамин; швайнзонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифен метйодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотрипан; тиреотропный гормон; олова этилэтиопурпурин; тирапазамин; титаноцена бихлорид; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилауридин; трицирибин; триметрексад; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор подавления роста, выделенный из урогенитального синуса; антагонистов рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; систему вектора, эритроцитарную генную терапию; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорельбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; циностагин стимуламер; адриамицин; дактиномицин; блеомицин; винбластин; цисплатин; ацивизин; акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин; адоселезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоглутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азациитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрон гидрохлорид; биснафид димезилат; биселезин; блеомицина сульфат; брехинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карветимер; карбоплатин; кармусти; карубицина гидрохлорид; карселезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазихион; доксорибицин; доксорибицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексад; эфлорнитина гидрохлорид; эльзамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидро-

хлорид; эрбулозол; эзорибуцина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозиды фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фоскидон; фостриэцин натрий; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевина; идарибуцина гидрохлорид; ифосфамид; иимофозин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL.sub.2), интерферон альфа-2а; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1а; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; мехлорэтамидина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрий; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрий; порфириомидин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромидин; пуромидина гидрохлорид; пиразофуридин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфозат натрий; спарзомицин; спирогермания гидрохлорид; спироустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; зулофенур; тализомицин; текогалан натрий; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофуридин; тиразамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексамид; триметрексамид глюкуроноид; триптореллин; тубулозола гидрохлорид; ипритный урацил; уредепа; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлеуридина сульфат; винорельбина тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; циностаин; зорибуцина гидрохлорид; агенты для остановки клеток в фазах G2-M и/или модулирования образования или стабильности микротрубочек (например, Taxol.TM (т.е. паклитаксел), Taxotere.TM, соединения, содержащие таксановый скелет, эрбулозол (т.е. R-55104), доластин 10 (т.е. DLS-10 и NSC-376128), мивобулин изэтионат (т.е. как CI-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолит (т.е. как NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, т.е. E-7010), алторгиртины (например, алторгиртин А и алторгиртин С), спонгистатины (например, спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), цемадотина гидрохлорид (т.е. LU-103793 и NSC-D-669356), эпотилоны (например, эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С (т.е. дезоксиэпотилон А или dEpoA), эпотилон D (т.е. KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилон В), эпотилон Е, эпотилон F, эпотилон В N-оксид, эпотилон А N-оксид, 16-аза-эпотилон В, 21-аминоэпотилон В (т.е. BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (т.е. дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон, ауристин PE (т.е. NSC-654663), соблидотин (т.е. TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, т.е. LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, т.е. LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), винкристина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, т.е. WS-9265B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Академия наук Венгрии), BSF-223651 (BASF, т.е. ILX-651 и LU-223651), SAN-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофицин 52 (т.е. LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, т.е. AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, т.е. AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A), вилтевуамид, тубулизин А, канадензол, пентауреидин (т.е. NSC-106969), T-138067 (Tularik, т.е. T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Институт Хьюза Паркера, т.е. DDE-261 и WHI-261), H10 (Канзасский Государственный университет), H16 (Канзасский Государственный университет), онкоцидин A1 (т.е. BTO-956 и DIME), DDE-313 (Институт Хьюза Паркера), фиджянолид В, лаулималид, SPA-2 (Институт Хьюза Паркера), SPA-1 (Институт Хьюза Паркера, т.е. SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Школа медицины на горе Синай, т.е. MF-569), наркозин (также известный как NSC-5366), наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), гемиастерлин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Школа медицины на горе Синай, т.е. MF-191), TMPN (Государственный университет Аризоны), ванадоцена ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монсатрол, инанонин (т.е. NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Школа медицины на горе Синай), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, т.е. T-900607), RPR-115781 (Aventis), элеутеробины (такие как дезметилэлеутеробин, дезэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибайозид, карибайолин, галихондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (т.е. NSCL-96F037), D-62638 (Asta Medica), D-62636 (Asta Medica), миосеверин В, D-43411 (Zentaris, т.е. D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (т.е. SPA-110, соль трифторацетат) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатина фосфат натрий, BPR-OY-007 (Национальные научно-исследовательские институты здоровья) и SSR-250411 (Sanofi)), стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропного гормона (ГТГ), такие как гозерелин или лейпролид, аденокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилstilбэстрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например,

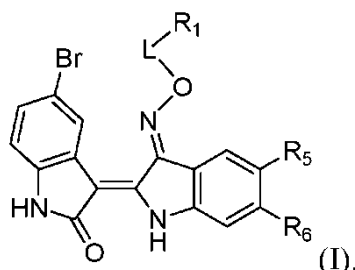
флутамид), иммуностимуляторы (например, бацилла Кальметте-Жерена (БЦЖ), левамизол, интерлейкин-2, альфа-интерферон и т.д.), моноклональные антитела (например, моноклональные антитела против CD20, против HER2, против CD52, против HLA-DR и против VEGF), иммунотоксины (например, конъюгат моноклонального антитела против CD33-калехеамицина, конъюгат моноклонального антитела против CD22-псевдомонадного экзотоксина и т.д.), радиоиммунотерапию (например, моноклональное антитело против CD20, конъюгированное с  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  или  $^{131}\text{I}$  и т.д.), триптолид, гомохаррингтонин, дактиномицин, доксорубин, эпирубин, топотекан, итраконазол, виндезин, церивастатин, винкрестин, дезоксиаденозин, сертралин, питавастан, иринотекан, клофазимин, 5-нонилокситриптами, вемурафениб, дабрафениб, эрлотиниб, гефитиниб, ингибиторы EGFR, таргетированную терапию или терапевтическое средство, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) (например, гефитиниб (Iressa<sup>TM</sup>), эрлотиниб (Tarceva<sup>TM</sup>), цетуксимаб (Erbix<sup>TM</sup>), лапатиниб (Tykerb<sup>TM</sup>), панитумумаб (Vectibix<sup>TM</sup>), вандетаниб (Caprelsa<sup>TM</sup>), афатиниб/BIBW2992, CI-1033/канертиниб, нератиниб/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, дакомитиниб/PF299804, OSI-420/дезметилэрлотиниб, AZD8931, AEE726, пелитиниб/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), зорафениб, иматиниб, сунитиниб, дазатиниб или подобные.

"Химиотерапевтическое средство" или "химиотерапевтический агент" используется в соответствии с его простым, обычным значением и обозначает химическую композицию или соединение, обладающее антинеопластическими свойствами или способностью подавлять рост или пролиферацию клеток.

Дополнительно соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с традиционными иммунотерапевтическими агентами, которые включают, но не ограничиваются этим, иммуностимуляторы (например, бацилла Кальметта-Жерена (БЦЖ), левамизол, интерлейкин-2, альфа-интерферон и т.д.), моноклональные антитела (например, моноклональные антитела против CD20, против HER2, против CD52, против HLA-DR и против VEGF), иммунотоксины (например, конъюгат моноклонального антитела против CD33-калехеамицина, конъюгат моноклонального антитела против CD22-псевдомонадного экзотоксина и т.д.) и радиоиммунотерапию (например, моноклональное антитело против CD20, конъюгированное с  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  или  $^{131}\text{I}$ , и т.д.).

#### I. Композиции.

В настоящем документе предложены соединения, или их фармацевтически приемлемая соль, имеющие формулу:



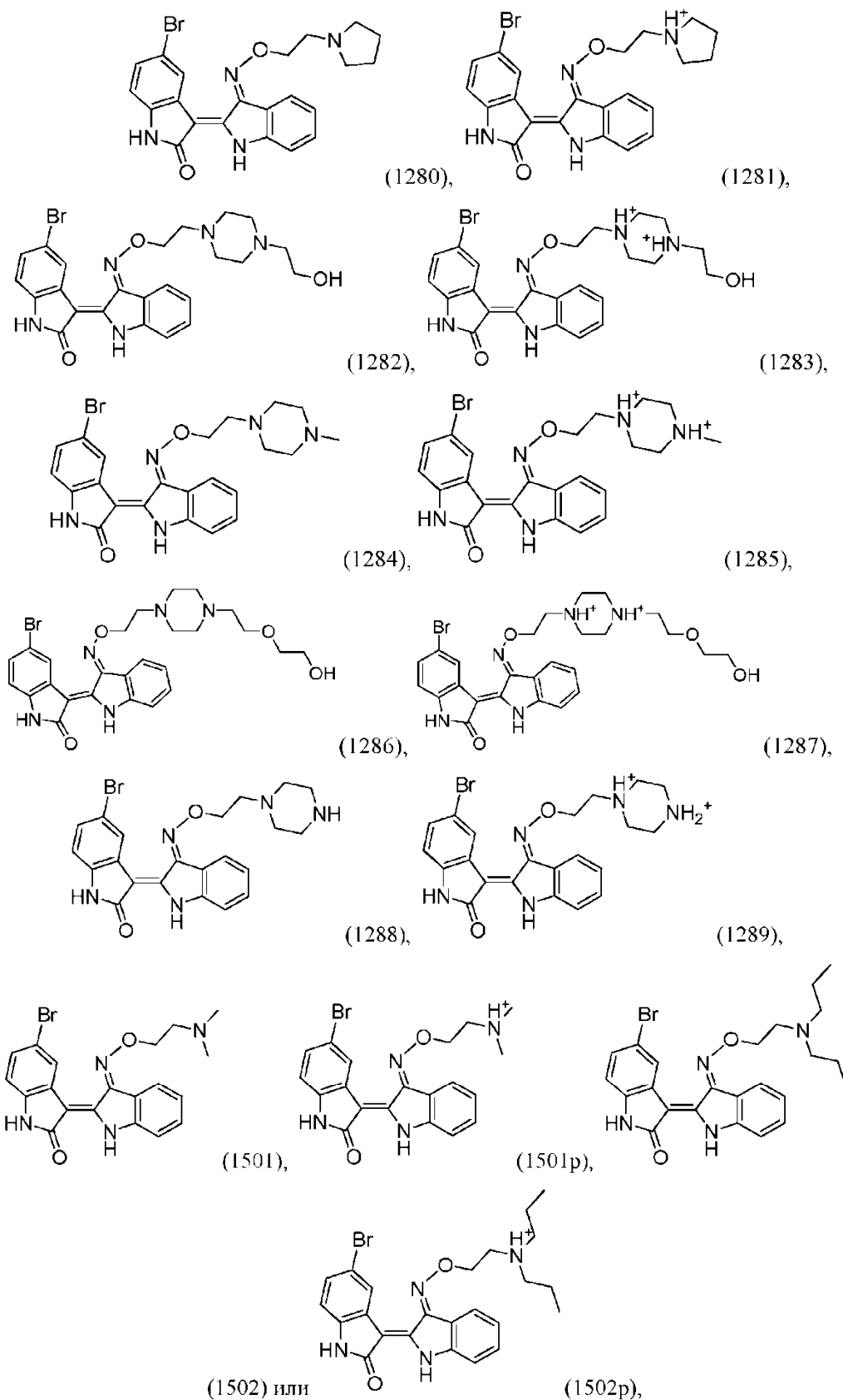
В соединении формулы (I), L представляет собой незамещенный  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкилен;  $\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ;  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  соединены вместе с получением замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, причем замещенный гетероциклоалкил замещен  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкилом, содержащим 1 или 2 атома кислорода; где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкил представляет собой  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH=CH-O-CH}_3$ ,  $-\text{O-CH}_3$  или  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ ; и  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  представляют собой водород.

В вариантах реализации изобретения L представляет собой незамещенный  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкилен.

В вариантах реализации изобретения  $\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ .

В вариантах реализации изобретения  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  соединены вместе с получением замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, причем замещенный гетероциклоалкил замещен  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкилом, содержащим 1 или 2 атома кислорода; где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкил представляет собой  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH=CH-O-CH}_3$ ,  $-\text{O-CH}_3$  или  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ .

$\text{R}^5$  представляет собой водород.  $\text{R}^6$  представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) имеет формулу:



включая его фармацевтически приемлемые соли.

В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1280 или фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1281 или фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1282 или фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1283 или

фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1284 или фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1285 или фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1286 или фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1287 или фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1288 или фармацевтически приемлемой солью указанной структуры. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1289. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1501. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1501p. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1502. В вариантах реализации изобретения соединение представлено формулой 1502p.

Ниже приводится фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или (II), включая его варианты реализации). В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или (II), включая его варианты реализации) в терапевтически эффективном количестве. В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит второй агент (например, терапевтический агент). В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит второй агент (например, терапевтический агент) в терапевтически эффективном количестве. В вариантах реализации изобретения второй агент (например, терапевтический агент) является противораковым агентом. В вариантах реализации изобретения второй агент (например, терапевтический агент) представляет собой химиотерапевтическое средство.

## II. Способы лечения.

В настоящем документе также предлагается способ лечения рака у субъекта, который нуждается в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, в том числе их вариантов реализации. Соединение можно вводить, как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах реализации изобретения. Способ может включать сопутствующее введение эффективного количества противоракового агента, как описано в настоящем документе. В вариантах реализации изобретения противораковый агент является химиотерапевтическим агентом.

Рак может быть, например, раком легкого, раком молочной железы, раком яичника, лейкозом, лимфомой, меланомой, раком поджелудочной железы, саркомой, раком мочевого пузыря, раком кости, раком мозга, раком шейки матки, раком ободочной кишки, раком пищевода, раком желудка, раком печени, раком головы и шеи, раком почки, миеломой, раком щитовидной железы или раком предстательной железы. Способ лечения рака может быть способом лечения рака легкого. Способ лечения рака может быть способом лечения рака молочной железы. Способ лечения рака может быть способом лечения рака яичника. Способ лечения рака может быть способом лечения лимфомы.

Способ лечения рака может быть способом лечения рака поджелудочной железы. Способ лечения рака может быть способом лечения меланомы. Способ лечения рака может быть способом лечения рака предстательной железы. Способ лечения рака может быть способом лечения саркомы. Способ лечения рака может быть способом лечения рака мочевого пузыря. Способ лечения рака может быть способом лечения рака кости. Способ лечения рака может быть способом лечения рака мозга. Способ лечения рака может быть способом лечения рака шейки матки. Способ лечения рака может быть способом лечения рака ободочной кишки. Способ лечения рака может быть способом лечения рака пищевода. Способ лечения рака может быть способом лечения рака желудка. Способ лечения рака может быть способом лечения рака печени. Способ лечения рака может быть способом лечения рака головы и шеи. Способ лечения рака может быть способом лечения рака почки. Способ лечения рака может быть способом лечения миеломы. Способ лечения рака может быть способом лечения множественной миеломы. Способ лечения рака может быть способом лечения рака щитовидной железы. В вариантах реализации изобретения соединения, раскрытые в данном описании, предлагаются в виде фармацевтических композиций, содержащих соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем документе также предлагаются способы модулирования уровня, активности или функции белка, связанного с заболеванием (например, раком). Способ включает приведение белка в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, в том числе для вариантов реализации изобретения.

В вариантах реализации изобретения способ модулирования включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, в том числе для вариантов реализации изобретения. В вариантах реализации изобретения белок выбран из группы, состоящей из JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I мутанта ABL1, Aurog A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT и STAT3. Белок может представлять собой JAK. Белок может представлять собой Src. Белок может



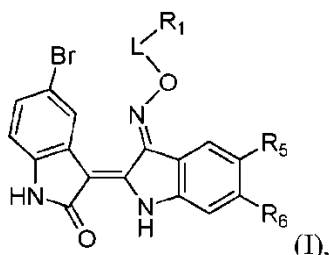
представлять собой GSK-3b. Белок может представлять собой CDK. Белок может представлять собой STAT3. В вариантах реализации изобретения способ модулирования включает модулирование различных белков (например, киназ). В вариантах реализации изобретения способ модулирования включает модулирование двух, трех, четырех, пяти или шести белков (например, киназ).

Способ может включать модулирование уровня (например, количества) белка, связанного с заболеванием (например, раком). Способ может включать модулирование активности белка, связанного с заболеванием (например, раком). Способ может включать модулирование функции белка, связанного с заболеванием (например, раком). В вариантах реализации изобретения модулирование представляет собой ингибирование, и соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе (в том числе в вариантах реализации изобретения) являются ингибиторами. В вариантах реализации изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, предлагаются в виде фармацевтических композиций, содержащих соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

III. Варианты реализации изобретения.

Вариант реализации изобретения 1.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:



где L представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкилен;

R<sup>1</sup> представляет собой -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> соединены вместе с получением замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, причем замещенный гетероциклоалкил замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилом, содержащим 1 или 2 атома кислорода;

где указанный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил представляет собой -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub> или -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; и

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород.

Вариант реализации изобретения 2.

Соединение согласно варианту реализации изобретения 1, отличающееся тем, что L представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен.

Вариант реализации изобретения 3.

Соединение согласно варианту реализации изобретения 1, отличающееся тем, что L представляет собой незамещенный C<sub>2</sub>-алкилен.

Вариант реализации изобретения 4.

Соединение согласно любому из вариантов реализации изобретения 1-3, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> соединены вместе с получением незамещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилом, содержащим 1 или 2 атома кислорода.

Вариант реализации изобретения 5.

Соединение согласно вариантам реализации изобретения 1-4, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> соединены вместе с образованием пирролидинила.

Вариант реализации изобретения 6.

Соединение согласно вариантам реализации изобретения 1-4, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> соединены вместе с образованием пиперазинила.

Вариант реализации изобретения 7.

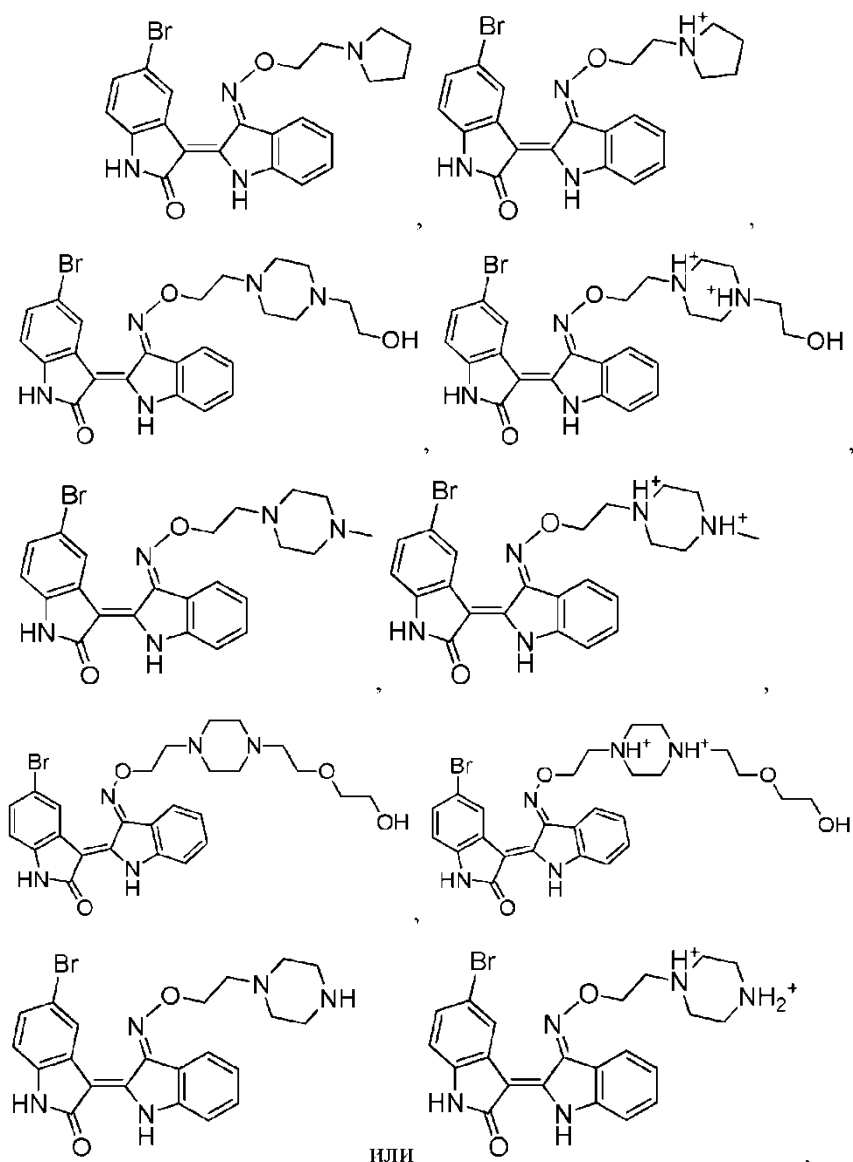
Соединение согласно вариантам реализации изобретения 1-6, содержащее протонированный катион азота.

Вариант реализации изобретения 8.

Соединение согласно вариантам реализации изобретения 1-7, содержащее два протонированных катионов азота.

Вариант реализации изобретения 9.

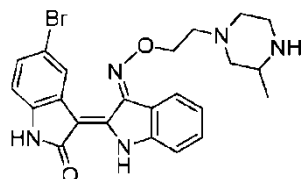
Соединение согласно варианту реализации изобретения 1, имеющее формулу:



включая его фармацевтически приемлемые соли.

Вариант реализации изобретения 10.

Соединение согласно варианту реализации изобретения 1, имеющее формулу:



включая его фармацевтически приемлемые соли.

Вариант реализации изобретения 11.

Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение согласно вариантам реализации изобретения 1-10.

Вариант реализации изобретения 12.

Соединение согласно вариантам реализации изобретения 1-11 для применения при лечении рака у субъекта, который нуждается в этом.

Вариант реализации изобретения 13.

Соединение согласно варианту реализации изобретения 12, отличающееся тем, что соединение вводят субъекту в эффективном количестве.

Вариант реализации изобретения 14.

Соединение согласно вариантам реализации изобретения 12-13, отличающееся тем, что соединение находится в фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант реализации изобретения 15.

Соединение согласно вариантам реализации изобретения 12-14, отличающееся тем, что рак является раком легкого, раком молочной железы, раком яичника, лейкозом, лимфомой, меланомой, раком поджелудочной железы, саркомой, раком мочевого пузыря, раком кости, раком мозга, раком шейки матки, раком ободочной кишки, раком пищевода, раком желудка, раком печени, раком головы и шеи, раком почки, миеломой, раком щитовидной железы или раком предстательной железы.

Вариант реализации изобретения 16.

Способ ингибирования киназы, JAK, JAK2, TYK2, Src, c-Src, ABL1, ABL1 T315I, Aurora киназы, Aurora A, GSK-3b, CDK, STAT или STAT3, причем способ включает приведение белка в контакт с соединением согласно вариантам реализации изобретения 1-11.

Вариант реализации изобретения 17.

Способ модулирования Janus киназы, причем способ включает приведение Janus киназы в контакт с соединением согласно вариантам реализации изобретения 1-11.

IV. Примеры.

Необходимо понимать, что примеры и варианты реализации изобретения, описанные в данном документе, предназначены только для целей иллюстрации, и что различные модификации или изменения в свете приведенных примеров и вариантов реализации изобретения будут предложены специалистам в данной области техники и должны рассматриваться как находящиеся в пределах данной заявки и объема прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем документе, таким образом, включены посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

Пример 1.

Табл. 1. Определение значений  $IC_{50}$  5БИОП с применением клеток солидных опухолей и опухолей крови. Анализы MTS выполнены для определения жизнеспособности клеток, как описано для фиг. 2. Каждый эксперимент проводили четырежды. Значения  $IC_{50}$  (мкМ) 5-броминдирубинов против раковых клеток.

Таблица 1

| Соед.<br>№ | A549<br>легкое | MDA-<br>MB-231<br>молочная<br>железа | SKOV3<br>яичник | A2058<br>меланома | DU145<br>пред-<br>статель-<br>ная<br>железа | PaCa2<br>подже-<br>лудочная<br>железа | T3151 Alb<br>мутант<br>KCL-22<br>CML |
|------------|----------------|--------------------------------------|-----------------|-------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 1276       | 0,47           | 0,30                                 | 0,41            | 0,36              | 0,42                                        | 1,2                                   | 0,30                                 |
| 1277       | *НО            | НО                                   | НО              | 1,9               | 0,77                                        | НО                                    | НО                                   |
| 1278       | 0,60           | 0,71                                 | 0,75            | 1,7               | 0,78                                        | 2,5                                   | 0,5                                  |
| 1279       | НО             | НО                                   | НО              | 2,2               | 2,0                                         | НО                                    | НО                                   |
| 1280       | 0,84           | 0,66                                 | 1,34            | 1,6               | 0,66                                        | 0,96                                  | 0,86                                 |
| 1281       | 0,40           | 0,37                                 | 0,75            | 1,8               | 0,66                                        | 0,44                                  | 0,58                                 |
| 1282       | 0,50           | 0,78                                 | 0,77            | НО                | 0,91                                        | 1                                     | НО                                   |
| 1283       | НО             | НО                                   | НО              | НО                | 2,1                                         | НО                                    | НО                                   |
| 1284       | 0,44           | 1,0                                  | 1,36            | НО                | НО                                          | НО                                    | НО                                   |
| 1285       | НО             | НО                                   | НО              | НО                | НО                                          | НО                                    | НО                                   |
| 1286       | 0,93           | 1,36                                 | 1,84            | НО                | НО                                          | НО                                    | НО                                   |
| 1287       | НО             | НО                                   | НО              | НО                | НО                                          | НО                                    | НО                                   |
| 1226       | НО             | НО                                   | НО              | НО                | 3,0                                         | НО                                    | НО                                   |
| 1289       | 0,38           | 0,40                                 | 0,46            | 1,1               | 0,69                                        | 0,46                                  | 0,6                                  |
| 1501       | НО             | НО                                   | НО              | 0,88              | 0,32                                        | НО                                    | НО                                   |
| 1502       | НО             | НО                                   | НО              | 1,7               | 1,5                                         | НО                                    | НО                                   |

\*НО: не определяли

Пример 2. Табл. 2. 5БИОП ингибируют активность Src и Janus киназ (JAK) *in vitro*.

Таблица 2

| Значения IC <sub>50</sub> (нМ) против активности киназы <i>in vitro</i><br>с применением рекомбинантных белков |      |         |      |      |       |      |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|------|------|-------|------|------|
| Киназа                                                                                                         | 1276 | 1277    | 1278 | 1279 | 1281  | 1226 | 1289 |
| ABL1                                                                                                           | 1020 | 4770    | 392  | 1440 | 2500  | 432  | 71,4 |
| ABL1<br>(T315I)                                                                                                | 6580 | > 10000 | 1550 | 5550 | 7080  | 1480 | 214  |
| AuroraA                                                                                                        | 954  | 3310    | 122  | 301  | 2050  | 366  | 143  |
| c-Src                                                                                                          | 34,3 | 95,4    | 12,1 | 69,6 | 19,7  | 18,2 | 3,7  |
| JAK2                                                                                                           | 526  | 1250    | 104  | 410  | 264,0 | 274  | 47,6 |
| TYK2                                                                                                           | 31,6 | 146     | 27   | 62,7 | 21,0  | 138  | 20,1 |

Анализ киназы выполняют с применением рекомбинантных белков. Вкратце, белки, свежеприготовленные субстраты и <sup>33</sup>P-АТФ (конечная специфическая активность 0,01 мкКи/мкл) смешивают в буфере реакции (20 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ ЭГТА, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл БСА, 0,1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 мМ ДТТ) в присутствии ДМСО в качестве контроля или 5БИОП. Смеси вводят в реакцию, которая длится 120 мин при комнатной температуре. Образцы переносят на ионообменную бумагу P81 и фильтраты промывают большим количеством 0,75% фосфорной кислоты. Определяют радиоактивность.

Пример 3.

Общий способ получения 5-бром-индирубина.

Коммерчески доступный 5-бром-изатин (1 экв.) и 3-ацетоксииндол (0,8 экв.) растворяют в метаноле в присутствии натрия карбоната. Смесь перемешивают около 3,5 ч. После добавления метанольной воды (1/1) осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат с получением 5-броминдирубина с выходом ~80%.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц, δ м.д., J в Гц): 11,12 (2H, с, N-H, N'-H), 8,94 (1H, с, H-4), 7,66 (1H, д, J=7,5 Гц, H-4'), 7,60 (1H, т, J=7,5 Гц, H-6'), 7,45 (2H, м, H-6', 7'), 7,05 (1H, т, J=7,5 Гц, H-5'), 6,86 (1H, д, J=8,3 Гц, H-7). МС (м/з, ИЭР+): м/з: 341, 343 (M+H)<sup>+</sup>.

Общий способ получения 5-бром-3'-оксим-индирубина.

5-Броминдирубин (1 экв.) далее растворяют в пиридине в присутствии избытка гидроксиламина гидрохлорида (10 экв.) и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин. Добавление воды после охлаждения, фильтрация и промывание водой дают 5-бром-3'-оксим-индирубин (5-БИО) с количественным выходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц, δ м.д., J в Гц): 13,71 (1H, шс, NOH), 11,85 (1H, с, N'-H), 10,84 (1H, с, N-H), 8,76 (1H, шс, H-4), 8,24 (1H, д, J=7,7 Гц, H-4'), 7,42 (2H, м, H-6', 7'), 7,26 (1H, м, H-6), 7,06 (1H, т, J=7,7 Гц, H-5'), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц, H-7). МС (м/з, ИЭР+): 356, 358 (M+H)<sup>+</sup>.

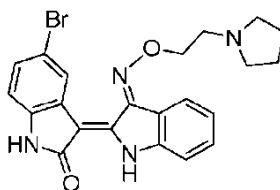
Общий способ получения 5-броминдирубин-3'-(О-бромэтил)оксима.

К раствору 5-БИО (1 экв.) в ДМФА добавляют триэтиламин и дибромэтан (2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Далее добавляют воду, осадок отфильтровывают и промывают водой с получением 5-броминдирубин-3'-(О-бромэтил)оксима.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц, δ м.д., J в Гц): 11,72 (1H, с, N'-H), 10,94 (1H, с, N-H), 8,80 (1H, д, J=1,9 Гц, H-4), 8,21 (1H, д, J=7,5 Гц, H-4'), 7,47 (2H, м, H-6', 7'), 7,32 (1H, дд, J=8,0, 1,9 Гц, H-6), 7,08 (1H, м, H-5'), 6,87 (1H, д, J=8,0 Гц, H-7), 4,89 (2H, т, J=5,6 Гц, H-1"), 4,03 (2H, т, J=5,6 Гц, H-2"). МС (м/з, ИЭР+): 463, 465, 467 (M+H)<sup>+</sup>.

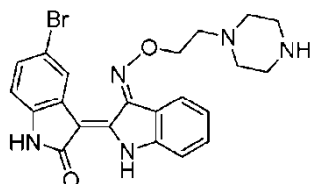
Общая методика получения 5-броминдирубин-3'-(О-этиламин)оксима.

5-Броминдирубин-3'-(О-бромэтил)оксим растворяют в безводном ДМФА. Добавляют избыток подходящего амина (диэтиламин, пиперазин, N-метилпиперазин, 3-метиламин-1,2-пропандиол, 1-(2-гидроксиэтил)пиперазин и 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиперазин), и смесь нагревают при температуре 90°C в микроволновом реакторе CEM Single-Mode (100 Вт) около 40 мин. Добавляют воду, осадок отфильтровывают и промывают водой и циклогексаном с получением соответствующих производных с выходом 80-90%.



1280

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц, δ м.д., J в Гц): 11,75 (1H, с, N'-H), 10,92 (1H, с, N-H), 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц, H-4), 8,16 (1H, д, J=7,6 Гц, H-4'), 7,46 (2H, м, H-6', 7'), 7,30 (1H, д, J=8,2 Гц, H-6), 7,07 (1H, м, H-5'), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц, H-7), 4,70 (2H, т, J=5,8 Гц, H-1"), 3,04 (2H, т, J=5,8 Гц, H-2"), 2,60 (4H, м, H-2"', 5'''), 1,68 (4H, м, H-3"', 4'''). МС (м/з, ИЭР+): 453, 455 (M+H)<sup>+</sup>.

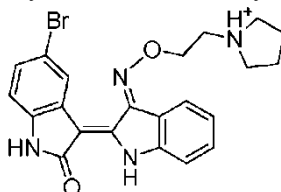


1288

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц,  $\delta_{\text{м.д.}}$ , J в Гц): 11,73 (1H, с, N'-H), 10,90 (1H, с, N-H), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц, H-4), 8,14 (1H, д, J=7,6 Гц, H-4'), 7,45 (2H, м, H-6', 7'), 7,30 (1H, д, J=8,2 Гц, H-6), 7,07 (1H, м, H-5'), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц, H-7), 4,70 (2H, т, J=5,8 Гц, H-1''), 2,85 (2H, т, J=5,8 Гц, H-2''), 2,69 (4H, м, H-2''', 5'''), 2,49 (4H, м, H-3''', 4'''). МС (м/з, ИЭР $^+$ ): 453, 455 (M+H) $^+$ .

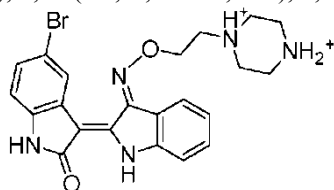
Общая методика получения соли 5-броминдирубин-3'-(О-этиламин)оксима.

Каждое аминопроизводное далее растворяют в безводном ТГФ, и 2 М раствор HCl-Et $_2$ O добавляют по каплям до исчезновения осадка, с получением соответствующей хлоридной соли.



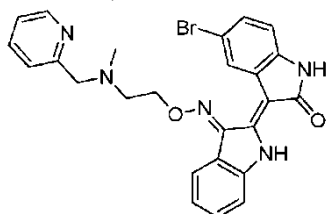
1281

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц,  $\delta_{\text{м.д.}}$ , J в Гц): 11,75 (1H, с, N'-H), 10,97 (1H, с, N-H), 9,92 (1H, шс, H-1'''), 8,79 (1H, д, J=2,0 Гц, H-4), 8,24 (1H, дд, J=7,8, 0,8 Гц, H-4'), 7,49 (2H, м, H-6', 7'), 7,33 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, H-6), 7,09 (1H, м, H-5'), 6,88 (1H, д, J=8,0 Гц, H-7), 4,91 (2H, м, H-1''), 3,86 (2H, м, H-2''), 3,67 (2H, м, H-2'''a, 5'''a), 3,16 (2H, м, 2'''b, 5'''b), 2,03 (2H, м, H-3'''a, 4'''a), 1,86 (2H, м, H-3'''b, 4'''b).



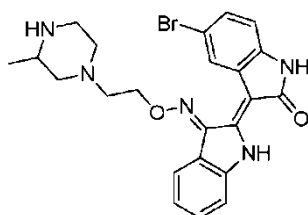
1289

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц,  $\delta_{\text{м.д.}}$ , J в Гц): 11,82 (1H, с, N'-H), 11,05 (1H, с, N-H), 9,32 (2H, ш, H-1'''), 4'''), 8,79 (1H, д, J=2,0 Гц, H-4), 8,25 (1H, д, J=7,5 Гц, H-4'), 7,48 (2H, м, H-6', 7'), 7,35 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, H-6), 7,06 (1H, ддд, J=7,5, 4,1, 1,4 Гц, H-5'), 6,89 (1H, д, J=8,0 Гц, H-7), 4,98 (2H, м, H-1''), 3,70 (2H, м, H-2''), 3,50 (8H, перекрывающийся, H-2''', 3''', 5''', 6''').



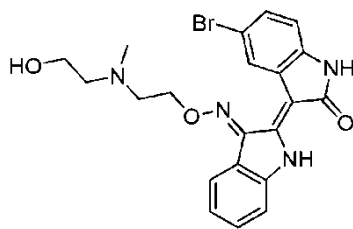
XNH6

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  11,72 (б, 1H), 10,88 (б, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,38 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,58-7,36 (м, 4H), 7,27 (д, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,72 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,10-2,96 (м, 2H), 2,35 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  170,9, 151,8, 149,1, 145,8, 145,4, 138,0, 136,7, 133,5, 128,8, 128,6, 125,7, 124,9, 123,0, 122,5, 122,3, 116,6, 112,9, 112,6, 111,0, 99,3, 75,1, 63,8, 55,9, 42,9; МСВР C $_{25}$ H $_{22}$ BrN $_5$ O $_2$  [M+H] $^+$  вычислено 504,1030, найдено 504,1039.



XNH9

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  11,72 (б, 1H), 10,89 (б, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,28 (дд, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,09-7,00 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,69 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,40-3,30 (м, 4H), 2,87 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,85-2,70 (м, 3H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,72 (т, J=10,2 Гц, 1H), 0,87 (д, J=6,2 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  170,9, 151,8, 145,8, 145,4, 138,0, 133,4, 128,7, 128,7, 125,7, 124,9, 122,3, 116,6, 112,9, 112,6, 111,0, 99,2, 74,9, 61,6, 57,3, 53,9, 50,6, 45,7, 19,9; МСВР C $_{23}$ H $_{24}$ BrN $_5$ O $_2$  [M+H] $^+$  вычислено 482,1186, найдено 482,1183.

**XNH12**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,73 (б, 1H), 10,89 (б, 1H), 8,83 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,28 (дд,  $J=2,0$ , 8,2 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,84 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,67 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 4,34 (т,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,46 (дд,  $J=6,2$ , 11,8 Гц, 1H), 2,99 (т,  $J=5,8$  Гц, 2H), 2,54 (т,  $J=6,2$  Гц, 2H), 2,3 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,9, 151,8, 145,8, 145,4, 138,0, 133,4, 128,8, 128,6, 125,7, 124,9, 122,4, 116,6, 112,9, 112,5, 111,0, 99,2, 75,4, 60,2, 59,5, 56,5, 43,3; МСВР  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено 457,0870, найдено 457,0863.

#### Пример 4.

Определение профиля киназы *in vitro* для 1276 и 1289. См. фиг. 5.

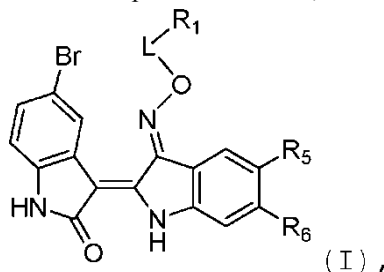
Анализ киназы выполняют с применением рекомбинантных белков. Вкратце, белки, свежеприготовленные субстраты и  $^{33}\text{P}$ -АТФ (конечная специфическая активность 0,01 мКи/мкл) смешивают в буфере реакции (20 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1 мМ ЭГТА, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл БСА, 0,1 мМ  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 2 мМ ДТТ) в присутствии ДМСО в качестве контроля, 1276 или 1289. Смеси вводят в реакцию, которая длится 120 мин при комнатной температуре. Образцы переносят на ионообменную бумагу P81 и фильтраты промывают большим количеством 0,75% фосфорной кислоты. Определяют радиоактивность. Значения  $\text{IC}_{50}$  определяют с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Анализ MTS выполняют для определения жизнеспособности клеток. См. фиг. 7. Раковыми клетками меланомы человека A2058 (А) и рака предстательной железы DU145 (В) (5000/лунку) засевают 96-луночные планшеты, инкубируют в течение ночи при 37°C и 5% (об./об.)  $\text{CO}_2$  и приводят в контакт с XNH в концентрации 0,25 или 1 мкМ на 48 ч. Растворитель ДМСО применяют в качестве контроля. Жизнеспособность клеток определяют по превращению тетразолия в формазановый краситель и оптическую плотность измеряют на длине волны 490 нм с помощью автоматизированного устройства для считывания планшетов ТИФА, причем каждый эксперимент осуществляют четырежды.

Раковые клетки немелкоклеточного рака легкого человека A549 ( $5 \times 10^6$ ) ресуспендируют в бессывороточной среде RPMI1640 и подкожно вводят в бок самки мыши NOD/SCID/IL-2rg(ko)(NSG) в возрасте 5-6 недель. См. фиг. 8. Когда размеры пальпируемой опухоли достигают приблизительно 70 мм<sup>3</sup>, мышей делят на две группы (растворитель = 10, лечение = 10). Далее 1281 (левая панель) или 1289 (правая панель) вводят пероральной инъекцией в дозе 25 мг/кг с растворителем (10% ДМСО+30% Solutol+60% раствора натрия хлорида) 2 раза в сутки на протяжении 31 дня. Объем опухоли вычисляют по формуле  $1/2 a \times b^2$ , где  $a$  представляет длинный диаметр и  $b$  представляет короткий диаметр. Объем опухоли коррелирует с массой опухоли. Статистическую значимость различий между группами анализируют с применением t-теста Стьюдента с двусторонним распределением. Значения  $P$  менее 0,05 рассматриваются как статистически значимые.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:



где

$L$  представляет собой незамещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -алкилен;

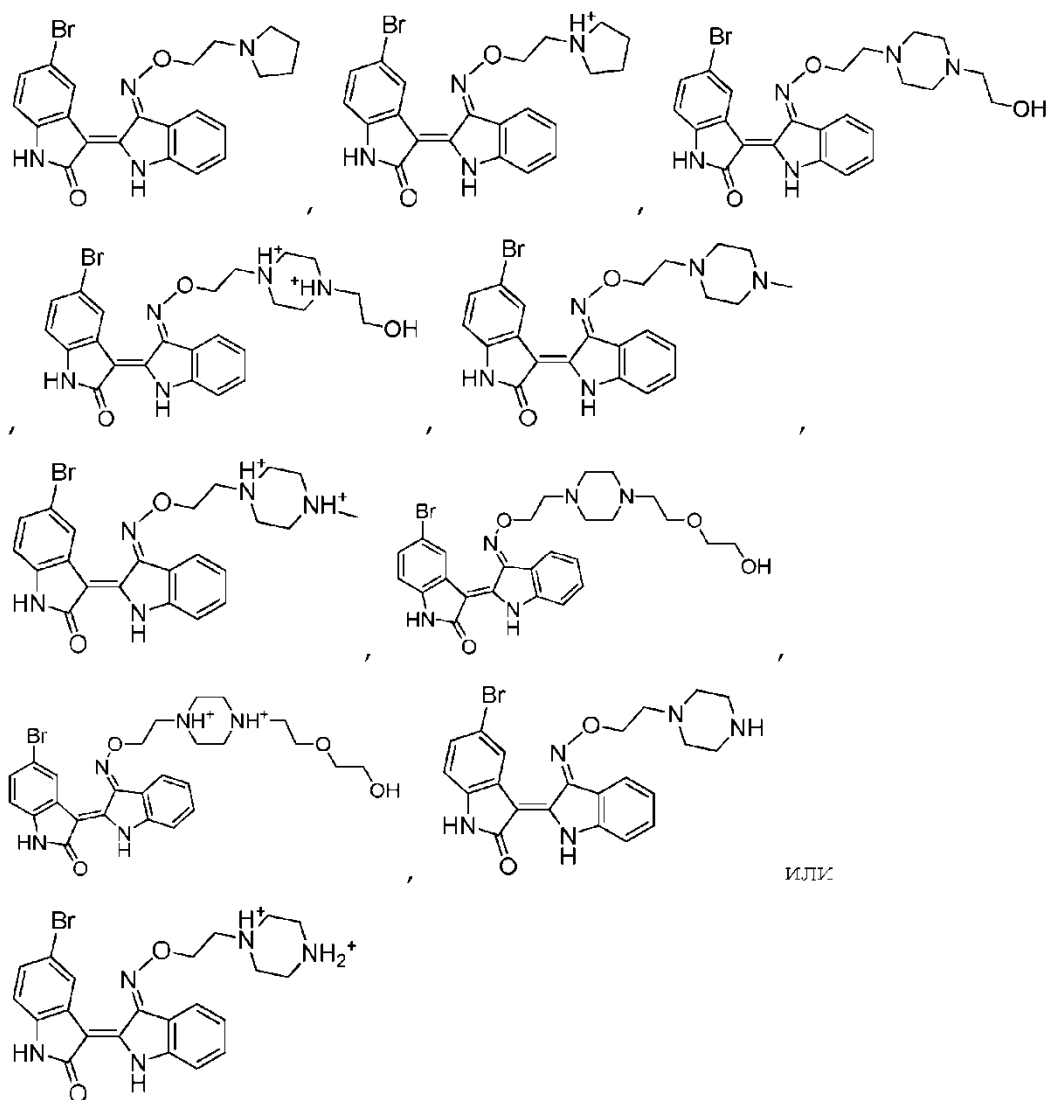
$R^1$  представляет собой  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ;

$R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с получением замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, причем замещенный гетероциклоалкил замещен  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилом или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -гетероалкилом, содержащим 1 или 2 атома кислорода;

где указанный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -гетероалкил представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$  или  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ; и

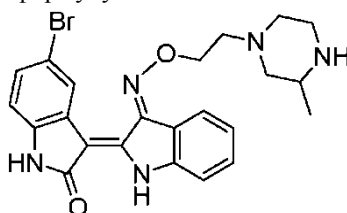
$R^5$  и  $R^6$  представляют собой водород.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен.
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L представляет собой незамещенный C<sub>2</sub>-алкилен.
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> соединены вместе с получением незамещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома азота, замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилом, содержащим 1 или 2 атома кислорода.
5. Соединение по п.4, отличающееся тем, что 5-7-членный гетероциклоалкил представляет собой пирролидинил.
6. Соединение по п.4, отличающееся тем, что 5-7-членный гетероциклоалкил представляет собой пиперазинил.
7. Соединение по п.1, содержащее протонированный атом азота.
8. Соединение по п.1, содержащее два протонированных атома азота.
9. Соединение по п.1, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемые соли.

10. Соединение по п.1, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемые соли.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение по п.1.

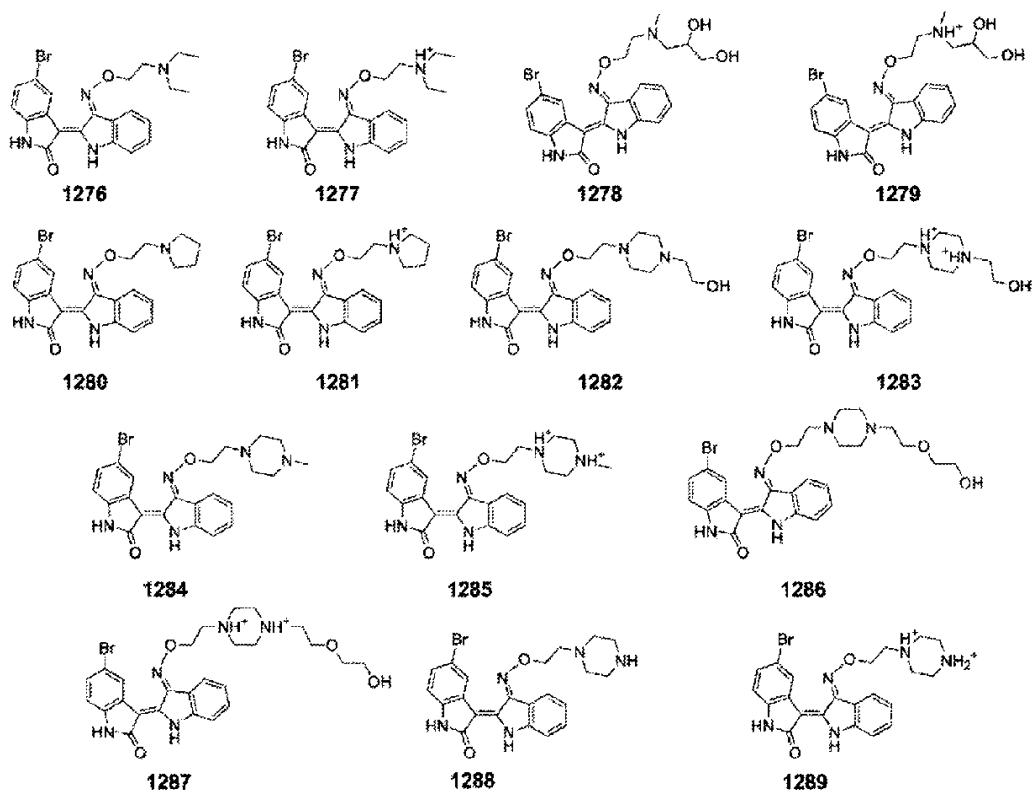
12. Способ лечения рака, включающий введение в эффективном количестве указанному субъекту со-

единения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.11.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанный рак является раком легкого, раком молочной железы, раком яичника, лейкозом, лимфомой, меланомой, раком поджелудочной железы, саркомой, раком мочевого пузыря, раком кости, раком мозга, раком шейки матки, раком ободочной кишки, раком пищевода, раком желудка, раком печени, раком головы и шеи, раком почки, миеломой, раком щитовидной железы или раком предстательной железы.

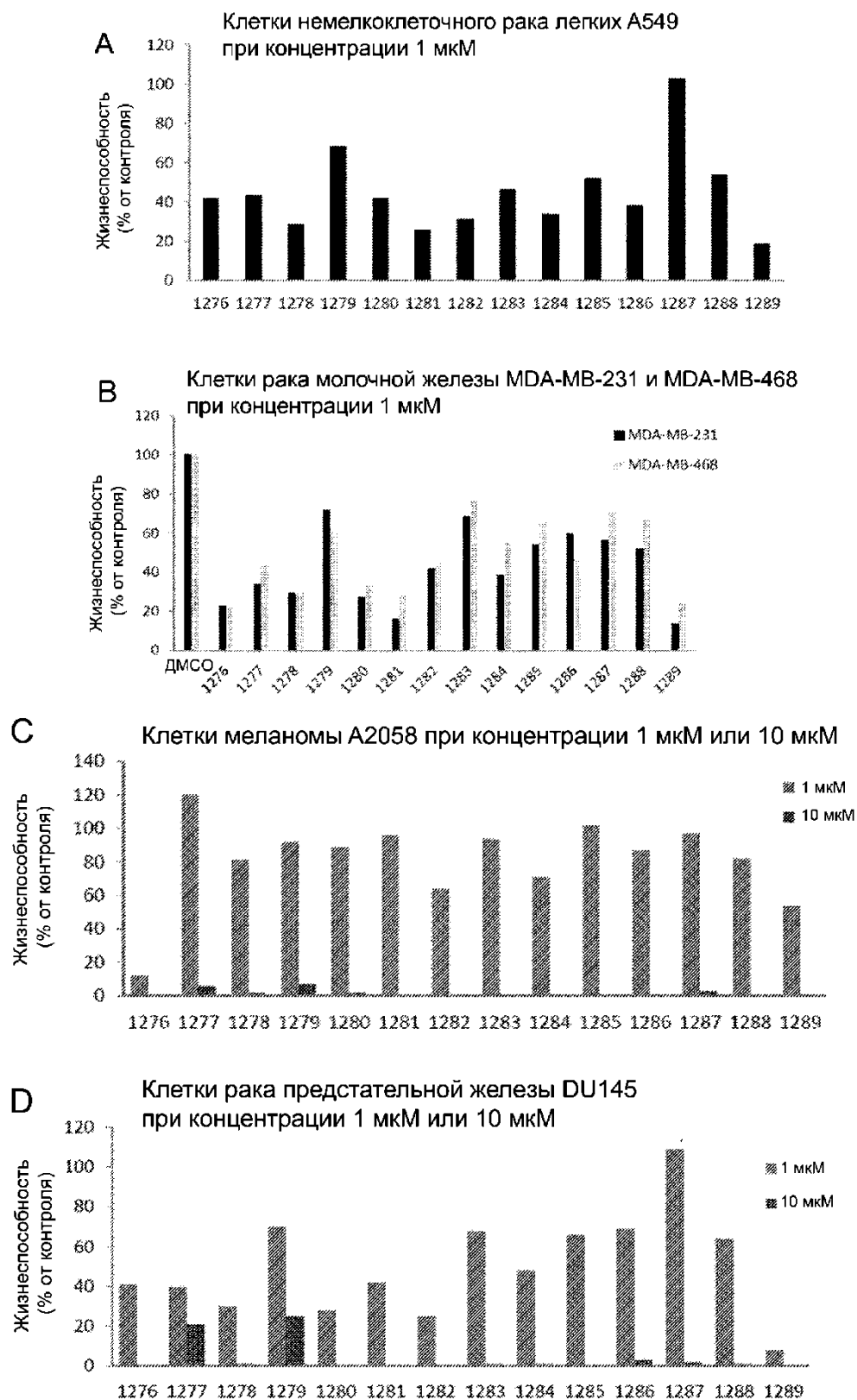
14. Способ ингибирования киназы, JAK, JAK2, TYK2, Src, c-Src, ABL1, ABL1 T315I, Aurora киназы, Aurora A, GSK-3b, CDK, STAT или STAT3, указанный способ включает приведение белка в контакт с соединением по п.1 или фармацевтической композицией по п.11.

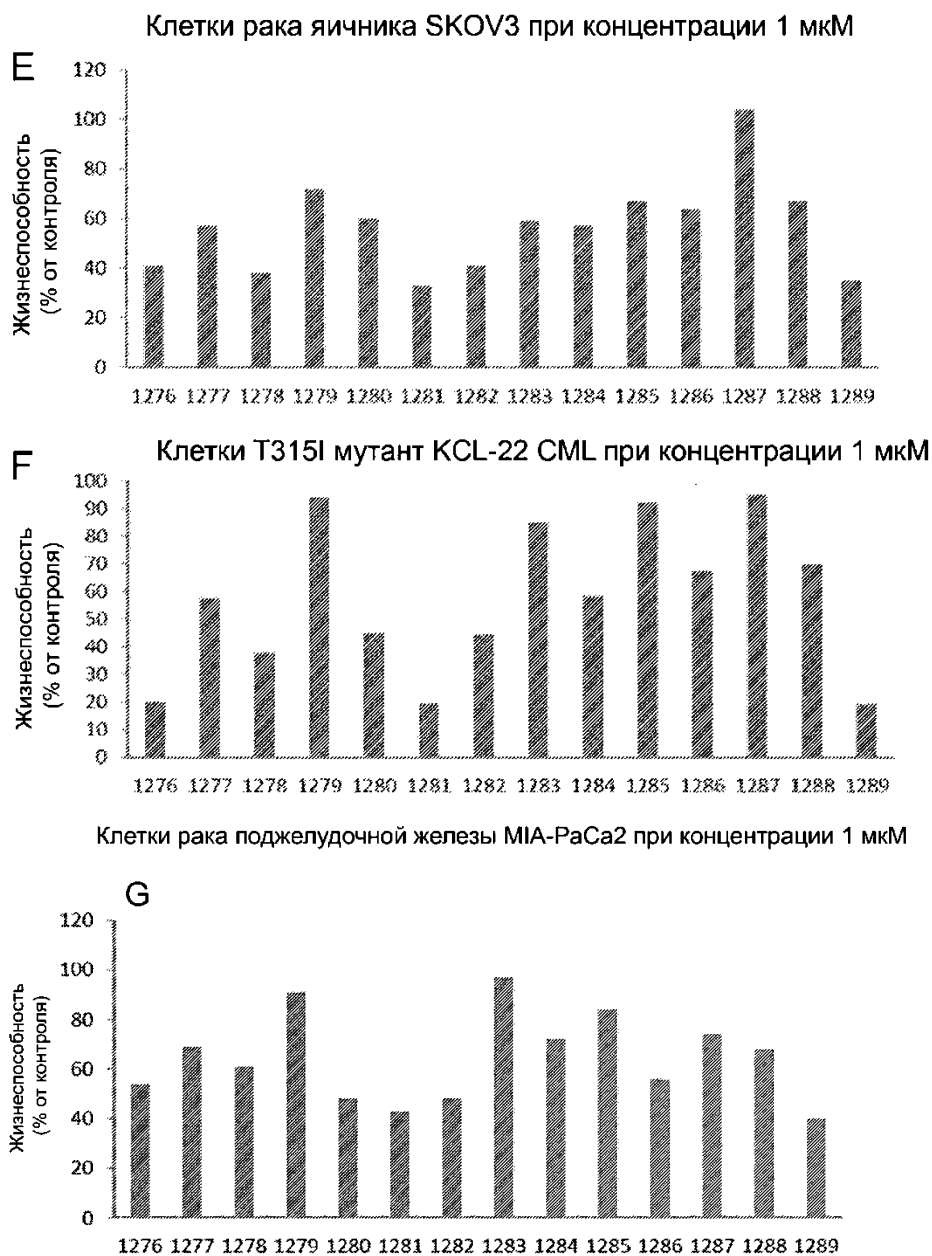
15. Способ ингибирования Janus киназы, причем указанный способ включает приведение указанной Janus киназы в контакт с соединением по п.1 или фармацевтической композицией по п.11.



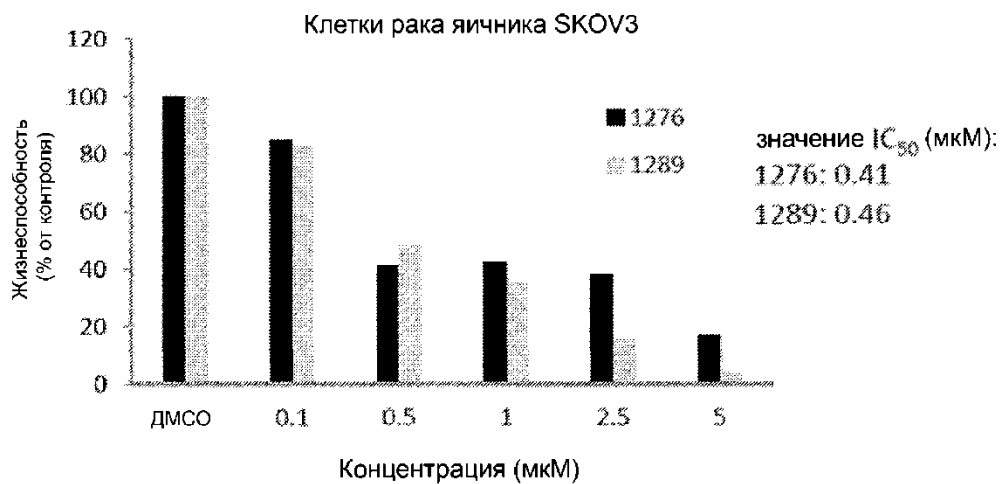
Фиг. 1



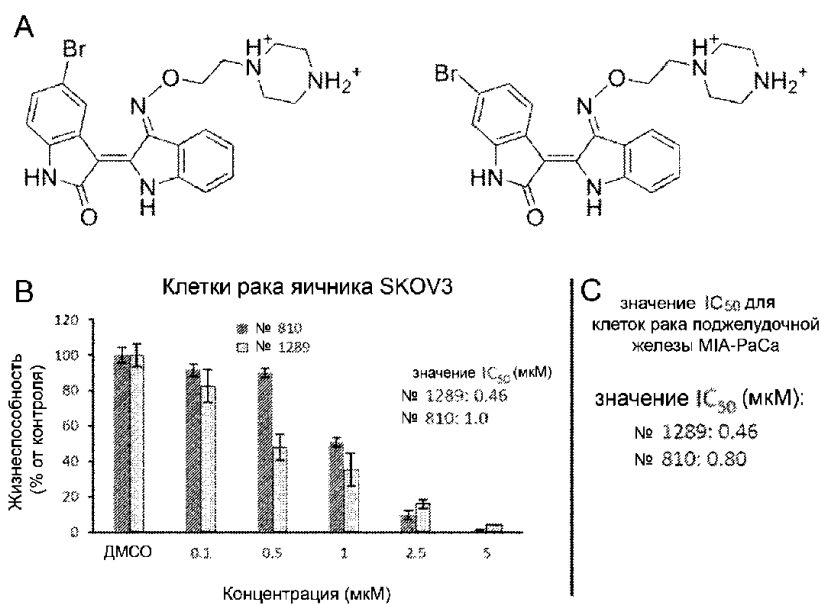




Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

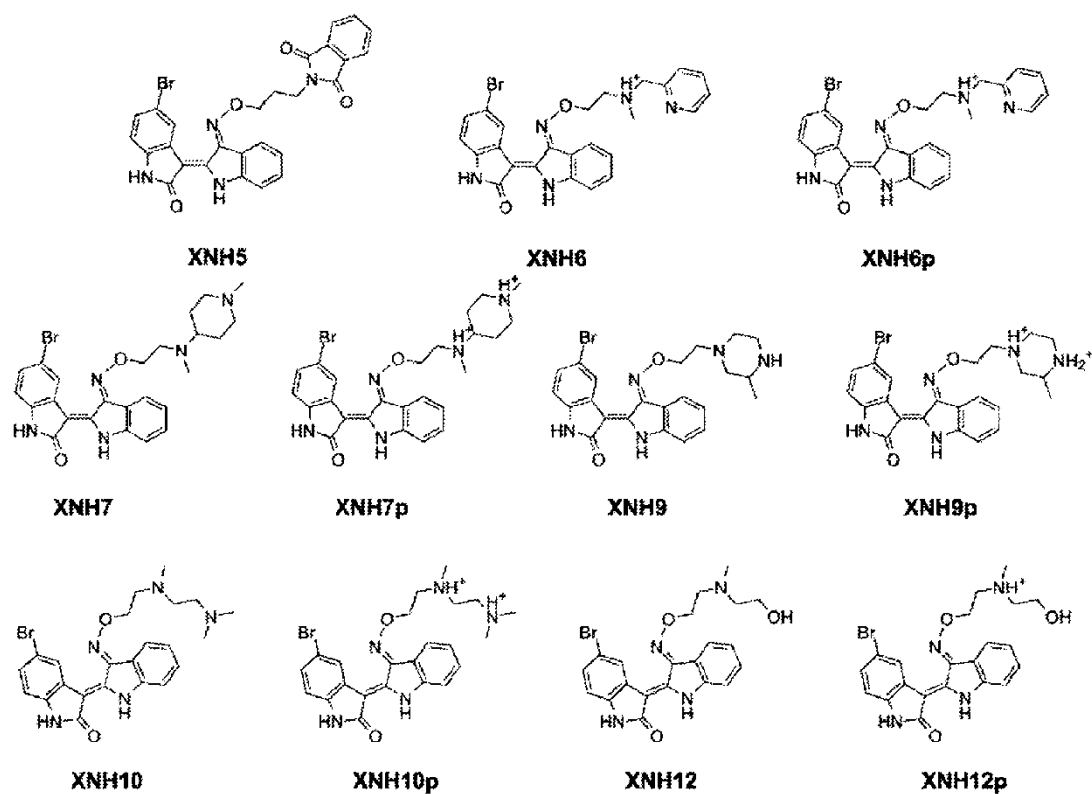
Построение профиля киназы *in vitro* для № 1276 и № 1289

1276

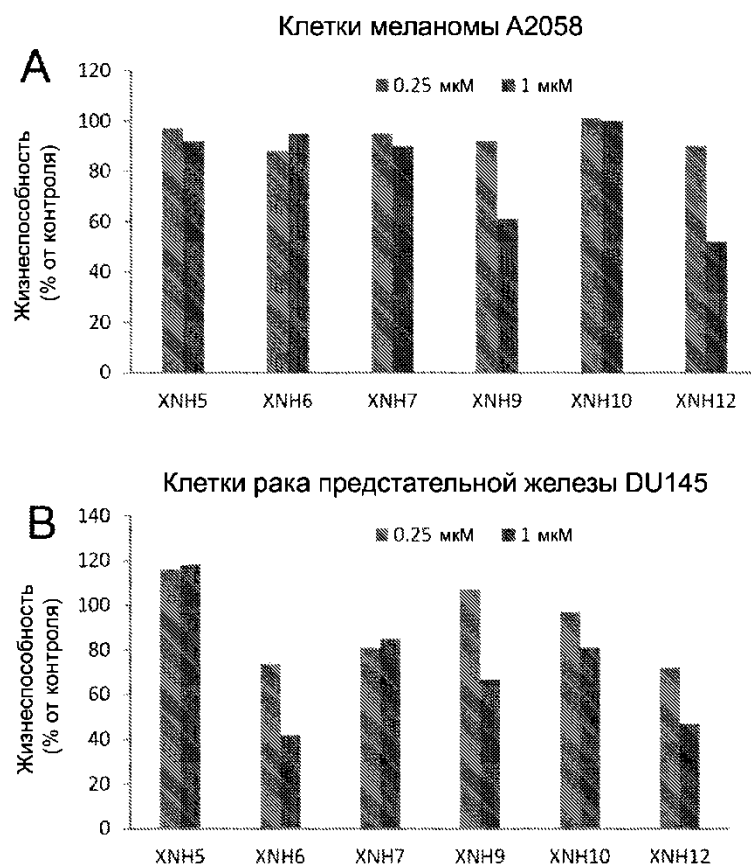
1289

|               | $IC_{50}$ соединения (нМ) |         |
|---------------|---------------------------|---------|
| Киназа        | 1276                      | 1289    |
| АКТ1          | 3430.00                   | 204     |
| BRAF          | > 10000                   | > 10000 |
| c-Kit         | 91.60                     | 47.70   |
| c-MET         | > 10000                   | 8960.00 |
| CDK2/циклин A | 0.50                      | 0.59    |
| EGFR          | > 10000                   | 348.00  |
| GSK3b         | 3.79                      | 3.01    |
| IGF1R         | 163                       | 12.4    |
| KDR/VEGFR2    | 1530                      | 17.30   |
| mTOR/FRAP1    | > 10000                   | > 10000 |
| ABL1          | 1020                      | 71.4    |
| ABL1 (T315I)  | 6580                      | 214     |
| Aurora A      | 954                       | 143     |
| c-Src         | 34.3                      | 3.7     |
| HCK           | 304                       | 3.36    |
| LYN           | 7.95                      | 0.83    |
| JAK1          | 56.5                      | 33.9    |
| JAK2          | 526                       | 47.6    |
| TYK2          | 31.6                      | 20.1    |

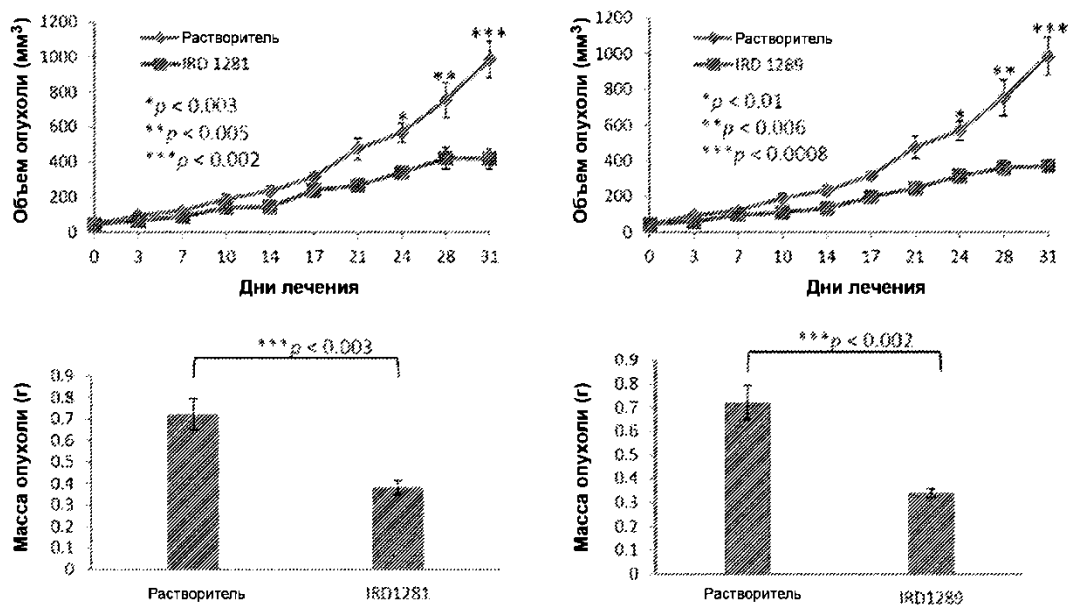
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Мыши NSG, самки  
 Группа растворителя: 10  
 Группа лечения: 10  
 Пероральное введение 25 мг/кг, 2 раза в сутки

Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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