

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037517

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.07

(21) Номер заявки
201891586

(22) Дата подачи заявки
2017.01.06

(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(54) АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/276,763

(32) 2016.01.08

(33) US

(43) 2018.12.28

(86) PCT/US2017/012457

(87) WO 2017/120422 2017.07.13

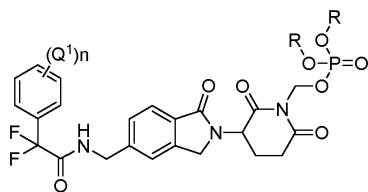
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(56) US-A1-20140328832
US-A1-20120252844
US-A1-20120122865
WO-A1-2016007848

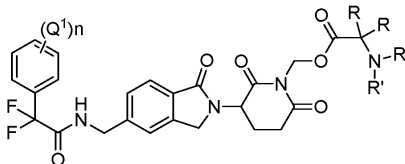
(72) Изобретатель:
Александр Мэттью Д., Корреа
Мэттью Д., Хансен Джошуа, Рахеджа
Радж Кумар, Сапиенза Джон (US)

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

(57) Предложены соединения формул А-III и В-III, фармацевтические композиции, содержащие соединения, и способы их применения.



A-III



B-III

037517 B1

037517

B1

1. Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/276763, поданной 8 января 2016 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

2. Область техники

Предлагаемое в данном описании представляет собой соединения формулы А-III или В-III или фармацевтически приемлемую соль для лечения, предупреждения и/или сдерживания развития лейкоза. Также предложенное представляет собой фармацевтические композиции, содержащие соединения и способы применения соединений и композиций. В некоторых вариантах осуществления способы охватывают лечение, предупреждение или сдерживание лейкоза, в том числе острый миелоидный лейкоз и острый миелоидный лейкоз, с применением предлагаемых в данном описании соединений.

3. Предпосылки создания изобретения

3.1. Патобиология рака и других болезней.

Злокачественное новообразование характеризуется в первую очередь увеличением числа патологических клеток, происходящих из соответствующей нормальной ткани, вторжением в прилежащие ткани этих патологических клеток или распространением по лимфатической или кровеносной системе злокачественных клеток в периферические лимфатические узлы и в отдаленные участки (метастазирование). Клинические данные и молекулярные биологические исследования указывают на то, что злокачественное новообразование представляет собой многостадийный процесс, который начинается с незначительных предопухолевых изменений, которые могут при определенных условиях прогрессировать в неоплазию. Неопластический очаг может развиваться клонально и развиваться с возрастающей способностью к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, когда неопластические клетки выходят из-под иммунного надзора хозяина. Roitt, I., Brostoff, J. and Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Существует огромное разнообразие видов злокачественных новообразований, которые подробно описаны в медицинской литературе. Примеры включают рак легких, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, молочной железы, головного мозга и кишечника. Заболеваемость раком продолжает усиливаться с увеличением возраста популяции, с развитием новых видов злокачественных новообразований и среди уязвимой группы населения (например, у людей, зараженных ВИЧ, или при чрезмерном воздействии солнечного света). Между тем, варианты лечения злокачественного новообразования ограничены. Например, в случае рака крови (например, множественной миеломы) доступно несколько вариантов лечения, особенно когда традиционная химиотерапия не дает результатов, а трансплантация костного мозга не является возможным вариантом. Поэтому существует огромная потребность в новых способах и композициях, которые могут применяться для лечения пациентов со злокачественным новообразованием.

Многие виды рака связаны с образованием новых кровеносных сосудов, процессом, известным как ангиогенез. Были выяснены некоторые из механизмов, связанных с ангиогенезом, вызванным опухолью. Самым прямым из этих механизмов является выделение опухолевыми клетками цитокинов с ангиогенными свойствами. Примеры этих цитокинов включают кислый и основной фибробластический фактор роста (a-, b-FGF), ангиогенин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и TNF α . В качестве альтернативы опухолевые клетки могут выделять ангиогенные пептиды посредством выработки протеаз и последующего разрушения внеклеточного матрикса, где хранятся некоторые цитокины (например, b-FGF). Ангиогенез также может быть индуцирован косвенным путем посредством рекрутирования воспалительных клеток (в частности, макрофагов) и их последующего высвобождения ангиогенных цитокинов (например, TNF α , b-FGF).

Множество других заболеваний и расстройств также связано с нежелательным ангиогенезом или характеризуется нежелательным ангиогенезом. Например, усиленный или нерегулируемый ангиогенез был вовлечен в ряд заболеваний и медицинских состояний, включая, но не ограничиваясь ими, окулярные неоваскулярные заболевания, хороидальные неоваскулярные заболевания, неоваскулярные заболевания сетчатки, рубеоз (неоваскуляризация угла), вирусные заболевания, генетические заболевания, воспалительные заболевания, аллергические заболевания и аутоиммунные заболевания. Примеры таких заболеваний и состояний, включают, но не ограничиваясь ими, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенности, отторжение трансплантата роговицы, неоваскулярную глаукому, ретролентальную фиброплазию, артрит и пролиферативную витреоретинопатию.

Соответственно, соединения, которые могут контролировать ангиогенез или ингибировать получение некоторых цитокинов, в том числе TNF α , могут быть полезны при лечении и предупреждении различных заболеваний и состояний.

3.2. Способы лечения рака.

Текущая терапия рака может включать хирургическую операцию, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для уничтожения неопластических клеток у пациента (см., например, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). В последнее время

терапия рака может также включать биологическую терапию или иммунотерапию. Все эти подходы создают значительные неудобства для пациента. Хирургическая операция, например, может быть противопоказана из-за здоровья пациента или может быть неприемлемой для пациента. Кроме того, хирургическая операция не может полностью удалить неопластическую ткань. Лучевая терапия эффективна только тогда, когда неопластическая ткань проявляет более высокую чувствительность к излучению, чем нормальная ткань. Лучевая терапия также часто вызывает серьезные побочные эффекты. Гормональная терапия редко предлагается в виде единственного средства. Хотя гормональная терапия может быть эффективной, она часто применяется для предупреждения или задержки повторения рака после того, как другие способы лечения удалили большинство раковых клеток. Биологические терапии и иммунотерапии ограничены по количеству и могут приводить к побочным эффектам, таким как сыпь или опухоль, гриппоподобным симптомам, таким как лихорадка, озноб и усталость, проблемам с пищеварительным трактом или аллергическим реакциям.

Что касается химиотерапии, существует множество химиотерапевтических средств, доступных для лечения рака. Большинство раковых химиотерапевтических средств действуют путем ингибирования синтеза ДНК, прямо или косвенно, путем ингибирования биосинтеза предшественников дезоксирибонуклеотидтрифосфата для предупреждения репликации ДНК и сопутствующего клеточного деления. Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Несмотря на наличие различных химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет много неудобств. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Почти все химиотерапевтические средства являются токсичными, а химиотерапия вызывает значительные и часто опасные побочные эффекты, в том числе сильную тошноту, подавление деятельности костного мозга и иммуносупрессию. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических средств многие опухолевые клетки являются резистентными или развивают резистентность к химиотерапевтическим средствам. Фактически, те клетки, которые являются резистентными к конкретным химиотерапевтическим средствам, применяемым в протоколе лечения, часто оказываются резистентными к другим лекарственным средствам, даже если эти средства действуют по иным механизмам по сравнению с препаратами, применяемыми при конкретном лечении. Это явление называют устойчивостью к плеiotропным лекарственным средствам или множественной лекарственной устойчивостью. Из-за резистентности к лекарственным средствам многие виды рака подтверждают или развивают невосприимчивость к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения.

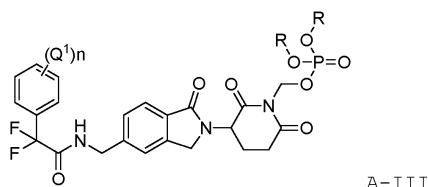
Другие заболевания или состояния, связанные с или характеризующиеся нежелательным ангиогенезом, также трудно поддаются лечению. Однако некоторые соединения, такие как протамин, гепан и стероиды, были предложены для применения при лечении некоторых конкретных заболеваний. Taylor et al., Nature, 297:307 (1982); Folkman et al., Science, 221:719 (1983) и патенты США № 5001116 и 4994443.

Тем не менее существует значительная потребность в безопасных и эффективных способах лечения, предупреждения и сдерживания рака и других заболеваний и состояний, в том числе при заболеваниях, которые не поддаются стандартным способам лечения, таким как хирургия, лучевая терапия, химиотерапия и гормональная терапия, избегая токсичности и/или побочных эффектов, связанных с традиционной терапией.

4. Краткое описание сущности изобретения

Предлагаемое в данном описании представляет собой соединения, фармацевтические композиции, содержащие соединения, и способы их применения при лечении лейкоза. В одном варианте осуществления соединения для применения в композициях и способах, предлагаемые в данном описании, представляют собой формулу А-III или фармацевтически приемлемую соль (соединение А) или формулу В-III или фармацевтически приемлемую соль (соединение В).

В конкретных вариантах осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой соединения формулы А-III



A-III

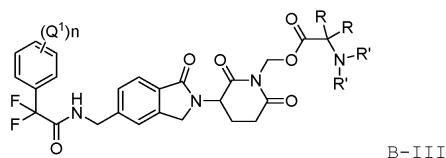
или фармацевтически приемлемую соль (соединение А),

где R представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

Q¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген;

n равен 0-3.

В других вариантах осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой соединения формулы В-III



или фармацевтически приемлемую соль (соединение В),

где R представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R' представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

Q¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген;

n равен 0-3.

В одном аспекте предлагаемое в данном описании представляет собой фармацевтические композиции, содержащие соединение А или соединение В, и способы их применения при лечении лейкоза.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в данном описании, представляет собой соединение формулы А-III. В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в данном описании, представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы А-III.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в данном описании, представляет собой соединение формулы В-III. В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в данном описании, представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы В-III.

Также предлагаемое представляет собой фармацевтические композиции, составленные для введения подходящим путем, содержащие терапевтически эффективное количество соединений, представленных в данном описании, и содержащие фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное средство.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют количество, эффективное для лечения лейкоза. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют количество, эффективное для профилактики лейкоза. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют количество, эффективное для облегчения лейкоза.

В конкретных вариантах осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой способы лечения, предупреждения или облегчения лейкоза или одного или нескольких симптомов или причин этого. В конкретных вариантах осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой способы лечения лейкоза или одного или нескольких симптомов или причин этого. В конкретных вариантах осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой способы предупреждения лейкоза или одного или нескольких симптомов или причин этого. В конкретных вариантах осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой способы облегчения лейкоза или одного или нескольких симптомов или причин этого. В конкретных вариантах осуществления предлагаемые в данном описании представляют собой способы лечения различных форм лейкозов, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления предлагаемые в данном описании представляют собой способы предупреждения различных форм лейкозов, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления предлагаемые в данном описании представляют собой способы сдерживания различных форм лейкозов, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз. Предлагаемые в данном описании способы включают лечение лейкозов, которые являются рецидивирующими, рефрактерными или резистентными. Предлагаемые в данном описании способы включают предупреждение лейкозов, которые являются рецидивирующими, рефрактерными или резистентными. Предлагаемые в данном описании способы включают сдерживание лейкозов, которые являются рецидивирующими, рефрактерными или резистентными. В одном варианте осуществления предлагаемые в данном описании способы включают способы лечения острого миелоидного лейкоза. В одном варианте осуществления предлагаемые в данном описании способы включают способы предупреждения острого миелоидного лейкоза. В одном варианте осуществления предлагаемые в данном описании способы включают способы сдерживания острого миелоидного лейкоза. В одном варианте реализации предлагаемые в данном описании соединения могут быть применены в способе лечения, предупреждения и/или облегчения любого из описанных в данном описании заболеваний.

При осуществлении способов эффективное количество соединений или композиций, содержащих терапевтически эффективные концентрации соединений, вводят индивидууму, проявляющему симптомы заболевания или расстройства, подлежащего лечению. Эти количества являются эффективными для облегчения или устранения одного или нескольких симптомов заболевания или расстройства.

Эти и другие аспекты предмета изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными при ссылке на следующее подробное описание.

5. Подробное описание сущности изобретения

Соединения, способы и композиции подробно описаны в следующих разделах.

5.1. Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации включены посредством ссылки в полном объеме. В случае наличия нескольких определений термина, упомянутого в данном документе, следует руководствоваться определением, представленным в данном разделе, если не указано иное.

"Алкил" относится к группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности, имеющей от одного до десяти, от одного до восьми, от одного до шести или от одного до четырех атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы с помощью одной связи, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил) и подобное.

"Алкилен" и "алкиленовая цепь" относятся к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей от одного до восьми атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и подобное. Алкиленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы посредством любых двух атомов углерода в пределах цепи.

"Алкенилен" или "алкениленовая цепь" относится к ненасыщенному двухвалентному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, имеющей от двух до восьми атомов углерода, где ненасыщенность присутствует только в виде двойных связей и где двойная связь может существовать между любыми двумя атомами углерода в цепи, например этенилен, проп-1-енилен, бут-2-енилен и подобное. Алкениленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы посредством любых двух атомов углерода в пределах цепи.

"Алкокси" относится к группе, имеющей формулу $-OR$, где R представляет собой алкил или галогеналкил. "Необязательно замещенный алкокси" относится к группе, имеющей формулу $-OR$, где R представляет собой необязательно замещенный алкил, как определено в данном описании.

"Амино" относится к радикалу, имеющему формулу $-NR'R''$, где R' и R'' независимо представляют собой водород, алкил или галогеналкил. "Необязательно замещенный амино" относится к радикалу, имеющему формулу $-NR'R''$, где один или оба из R' и R'' представляют собой необязательно замещенный алкил, как определено в данном описании.

"Арил" относится к группе карбоциклической кольцевой системы, в том числе моноциклической, бициклической, трициклической, тетрациклической C_6 - C_{18} кольцевым системам, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Арил может быть полностью ароматическим, примерами чего являются фенил, нафтил, антраценил, аценафтилен, азуленил, флуоренил, инденил и пиренил. Арил может также содержать ароматическое кольцо в сочетании с неароматическим кольцом, примерами чего являются аценафен, инден и флуорен.

"Циклоалкил" относится к стабильной одновалентной моноциклической или бициклической углеводородной группе, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, имеющей от трех до десяти атомов углерода, который является насыщенным, например циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, декалинил, норборнан, норборнен, адамантил, бицикло[2.2.2]октан и подобное.

"Галоген, "галогено" или "галогенид" относятся к F, Cl, Br или I.

"Галогеналкил" относится к алкильной группе, в конкретном варианте осуществления к C_{1-6} алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода замещены галогеном. Подобные группы включают, но не ограничиваясь ими, хлорметил, трифторметил-1-хлор-2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2-фторпропил, 2-фторпропан-2-ил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1-дифторэтил, 1,3-дифтор-2-метилпропил, 2,2-дифторциклопропил, (трифторметил)циклопропил, 4,4-дифторциклогексил и 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил.

"Гетероцикл" или "гетероциклил" относится к стабильному 3-15-членному неароматическому кольцевому радикалу, который состоит из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В одном варианте осуществления радикал гетероциклической кольцевой системы может быть моноциклическим, бициклическим или трициклическим кольцом или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота или серы в радикале гетероциклической кольцевой системы могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован; и гетероциклильный радикал может быть частично или полностью насыщенным. Гетероциклическая кольцевая система может быть присоединена к основной структуре на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к созданию стабильного соединения. Приведенные в качестве примера гетероциклические радикалы включают морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пиранил, пирролидинил, оксетанил, азетидинил, хинуклидинил, октагидрохинолизинил, декагидрохинолизинил, азабицикло[3.2.1]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, изоиндолинил, индолинил и д.

"Гетероарил" относится к гетероциклильной группе, как определено выше, которая является ароматической.

тической. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваясь ими, моноциклическую, бициклическую и трициклическую группы и могут быть присоединены к основной структуре на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к созданию стабильного соединения. Примеры таких гетероарильных групп включают, но без ограничения, фуранил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, пиримидинил, пиридинил, пиридазинил, тиазолил, тиенил, бензимидазолил, имидазо[4,5-*b*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*b*]пиридазинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил и другие.

"IC₅₀" относится к количеству, концентрации или дозировке конкретного исследуемого соединения, которое достигает 50% ингибирования максимального ответа, такого как рост или пролиферация клеток, измеряемые посредством любого из *in vitro* или исследования на клетках, описанных в данном документе.

Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь ими, соли амина, такие как, но без ограничения, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, аммиак, диэтаноламин и другие гидроксиалкиламины, этилендиамин, *N*-метилглюкамин, прокаин, *N*-бензилфенетиламин, 1-пара-хлорбензил-2-пирролидин-1'-илметил бензимидазол, диэтиламин и другие алкиламины, пиперазин и трис-(гидроксиэтил)аминометан; соли щелочных металлов, такие как, но без ограничения, литий, калий и натрий; соли щелочноземельных металлов, такие как, но без ограничения, барий, кальций и магний; соли переходных металлов, такие как, но без ограничения, цинк; и другие соли металлов, такие как, но не ограничиваясь ими, гидрофосфат натрия и динатрийфосфат; и также включая, но без ограничения, соли минеральных кислот, такие как, но без ограничения, гидрохлориды и сульфаты; и соли органических кислот, такие как, но без ограничения, ацетаты, лактаты, малаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, бутираты, валериаты, фумараты и органические сульфонаты.

Если не указано иное, конкретно описанное в документе, понятно, что замещение может происходить на любом атоме алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной группы.

Если количество любого данного заместителя не указано (например, галогеналкил), может присутствовать один или несколько заместителей, например "галогеналкил" может включать один или несколько одинаковых или разных галогенов.

Когда описанные в данном документе группы, за исключением алкильной группы, считаются "замещенными", они могут быть замещены любым подходящим заместителем или заместителями. Иллюстративными примерами заместителей являются те соединения, которые приведены в данном описании и вариантах осуществления в качестве примера, а также галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; гидроксил; алкокси; алкоксиалкил; amino; алкиламино; карбокси; нитро; циано; тиол; тиоэфир; имин; имид; амидин; гуанидин; енамин; аминокарбонил; ациламин; фосфонат; фосфин; тиокарбонил; сульфинил; сульфон; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; карбамид; уретан; оксим; гидроксилламин; алкоксиламин; арилоксиламин, араноксиламин; *N*-оксид; гидразин; гидразид; гидразон; азид; изоцианат; изотиоцианат; цианат; тиоцианат; кислород (=O); B(OH)₂, O(алкил)аминокарбонил; циклоалкил, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил) или гетероциклическим, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, пирролидил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил); моноциклический или конденсированный или неконденсированный полициклический арил или гетероарил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиазолил, пиридинил, хинолинил, изохинолинил, акридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил) арилокси; аралкилокси; гетероциклилокси; и гетероциклилалкокси. Когда описанные в данном документе алкильные группы называют "замещенными", они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, такими как те, которые указаны в приведенных в данном описании примерах и вариантах осуществления, а также галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; гидроксил; алкокси; алкоксиалкил; amino; алкиламино; карбокси; нитро; циано; тиол; тиоэфир; имин; имид; амидин; гуанидин; енамин; аминокарбонил; ациламин; фосфонат; фосфин; тиокарбонил; сульфинил; сульфон; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; карбамид; уретан; оксим; гидроксилламин; алкоксиламин; арилоксиламин, араноксиламин; *N*-оксид; гидразин; гидразид; гидразон; азид; изоцианат; изотиоцианат; цианат; тиоцианат; B(OH)₂ или O(алкил)аминокарбонил.

Если специально не указано иное, когда соединение может принимать альтернативные таутомерные, региоизомерные и/или стереоизомерные формы, все альтернативные изомеры охватываются в пределах объема заявленного предмета изобретения. Например, где соединение описывается как имеющее одну из двух таутомерных форм, предполагается, что в данное описание будут включены оба таутомера.

Таким образом, соединения, предлагаемые в данном описании, могут быть энантиомерно чистыми или быть стереоизомерными или диастереомерными смесями.

Следует понимать, что соединения, предлагаемые в данном описании, могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь либо (*R*), либо (*S*) конфигурации, либо могут быть их смесью. Следует понимать, что хиральные центры соединений, предлагаемых в данном описании, могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, специалист в данной области поймет, что введение соединения в его (*R*) форме эквивалентно, в случае соединений, которые подвергаются эпимеризации *in*

vivo, введению соединения в его (S) форме.

Оптически активные (+) и (-), (R) и (S) или (D) и (L) изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с применением традиционных технологий, таких как хроматография в хиральной стационарной фазе.

В данном описании, если есть какое-либо несоответствие между химическим названием и химической структурой, структура имеет преимущественную силу.

Как применяют в данном описании и если не указано иное, термины "лечить", "лечат" и "лечение" относятся к облегчению или уменьшению тяжести симптома, связанного с заболеванием или состоянием, подлежащим лечению.

Термин "предупреждение" распространяется на уменьшение симптомов конкретного заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления пациенты с семейным анамнезом рака, в том числе солидных опухолей и гематологических опухолей, являются кандидатами для предупреждающих режимов. Как правило, термин "предупреждение" относится к введению препарата до появления симптомов, особенно пациентам с возможным появлением рака, в том числе солидных опухолей и гематологических опухолей.

Как применяют в данном документе и если не указано иное, термин "сдерживание" включает предупреждения рецидива конкретного заболевания или расстройства у пациента, который страдал от него, удлинняя время, когда пациент, который страдал от этого заболевания или расстройства, остается в состоянии ремиссии, уменьшая смертности пациентов и/или поддержания снижения тяжести или предотвращения симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое сдерживают.

Как применяют в данном документе, термин "субъект" представляет собой животное, обычно млекопитающее, в том числе человека, например больных людей.

Как применяют в данном документе, термин "опухоль", применяемый в данном документе, относится ко всем видам роста и пролиферации опухолевой клетки, будь то злокачественная или доброкачественная, и всем предраковым и раковым клеткам и тканям. "Неопластический", как применяют в данном документе, относится к любой форме дисрегулируемого или нерегулируемого роста клеток, независимо от злокачественности или доброкачественности, что приводит к аномальному росту ткани. Таким образом, "неопластические клетки" включают злокачественные и доброкачественные клетки, характеризующиеся разрегулируемым или нерегулируемым клеточным ростом.

Термин "лейкоз" относится к злокачественным новообразованиям кроветворных тканей. Лейкоз включает, без ограничений, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острый миелобластный лейкоз. Лейкоз может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к обычной терапии.

Как применяют в данном документе, "острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ)", также известный как "острый лимфобластный лейкоз", относится к злокачественному заболеванию, вызванному аномальным ростом и развитием ранних негранулированных лейкоцитов или лимфоцитов.

Как применяют в данном документе, "Т-клеточный лейкоз" относится к заболеванию, при котором некоторые клетки лимфоидной системы, называемые Т-лимфоцитами или Т-клетками, являются злокачественными. Т-клетки представляют собой белые кровяные клетки, которые обычно могут атаковать инфицированные вирусом клетки, инородные клетки и раковые клетки и продуцировать вещества, которые регулируют иммунный ответ.

Термин "рецидивирующий" относится к ситуации, когда пациенты, у которых была ремиссия лейкозов после терапии, имели возвращение лейкозных клеток в костный мозг и снижение нормальных клеток крови.

Термин "рефрактерный или резистентный" относится к тому обстоятельству, когда пациенты, даже после интенсивного лечения, имеют остаточные лейкозные клетки в своем костном мозге.

Как применяют в данном документе и если не указано иное, термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" соединения относятся к количеству, достаточному для обеспечения терапевтического эффекта при лечении, предупреждении и/или сдерживании заболевания, чтобы задержать или свести к минимуму один или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством, подлежащим лечению. Термин "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" может включать такое количество, которое улучшает общее терапевтическое лечение, снижает или исключает симптомы или причины заболевания или расстройства или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Термин "средство поддерживающей терапии" относится к любому веществу, которое лечит, предотвращает или сдерживает неблагоприятный эффект от лечения соединением формулы I.

Термин "биологическая терапия" относится к введению биологической терапии, такой как пуповинная кровь, стволовые клетки, факторы роста и подобное.

Термин "около", как применяют в данном документе, если не указано иное, относится к значению, которое не более чем на 10% выше или ниже значения, изменяемого термином. Например, термин "около 10 мг/м²" означает диапазон от 9 до 11 мг/м².

Как применяют в данном документе, общая выживаемость (ОВ) означает время от рандомизации в

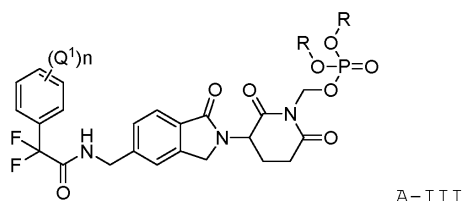
клиническом исследовании до смерти от любой причины. Как применяют в данном документе, выживаемость без прогрессирования заболевания (ВбПЗ) означает время от рандомизации в клиническом исследовании до прогрессирования или смерти. Как применяют в данном документе, бессобытийная выживаемость (БСВ) означает время от входа в исследование до любой неудачи лечения, в том числе прогрессирования заболевания, прекращения лечения по любой причине или смерти. Как применяют в данном документе, суммарная эффективность терапии (СЭТ) означает сумму процентов пациентов, которые достигают полной и частичной ответственности. Как применяют в данном документе, продолжительность ответа (ПО) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания.

Цитирование или определение какой-либо ссылки в этой документе не должны толковаться как признание того, что эта ссылка предшествует уровню техники настоящего изобретения.

Как применяют в данном документе, аббревиатуры любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, применяются в соответствии с их общепринятым применением, признанными сокращениями или IUPAC IUB Commission on Biochemical Nomenclature (смотри, Biochem. 1972, 11:942 944).

5.2. Соединения.

В одном варианте осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой соединения формулы A-III



или фармацевтически приемлемую соль,

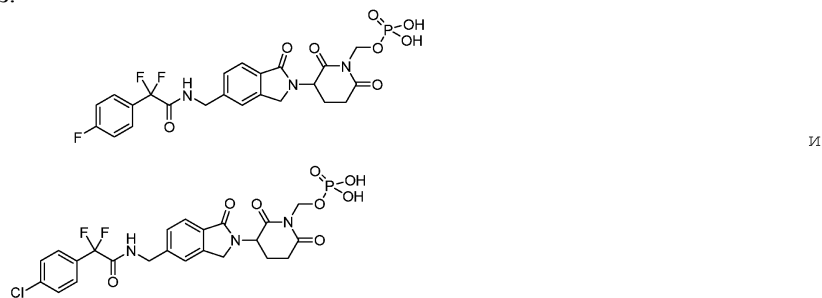
где R представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

Q¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген;

n равен 0-3.

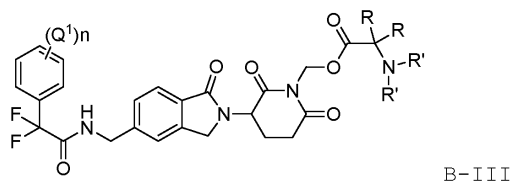
В другом варианте реализации предлагаемое в данном описании представляет собой соединения формулы A-III, где R представляет собой H и Q¹ представляет собой галоген. В одном варианте осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой соединения формулы A-III, где R представляет собой H и Q¹ представляет собой фтор или хлор.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в данном описании, выбрано из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в данном описании, представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы A-III. В некоторых подобных вариантах осуществления, соль представляет собой соль натрия, калия, магния или кальция.

В одном варианте осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой соединения формулы B-III



или фармацевтически приемлемую соль,

где R представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R' представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

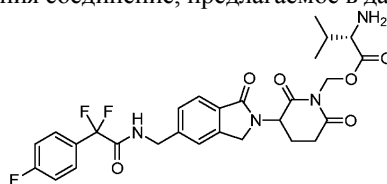
Q¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген;

n равен 0-3.

В другом варианте реализации предлагаемое в данном описании представляет собой соединения

формулы В-III, где один из R представляет собой H и другой представляет собой (C₁-C₆)алкил; R' представляет собой H и Q¹ представляет собой галоген. В одном варианте осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой соединения формулы В-III, где один из R представляет собой H и другой представляет собой (C₁-C₆)алкил; R' представляет собой H и Q¹ представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в данном описании, представляет собой:



В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в данном описании, представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы В-III. В некоторых подобных вариантах осуществления соль представляет собой соль соляной кислоты.

5.3. Способы лечения.

В одном варианте осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой способ лечения, предупреждения и сдерживания лейкоза, который включает введение пациенту соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании.

В одном варианте реализации предлагаемое в данном описании представляет собой способ лечения лейкоза, который включает введение пациенту соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании.

В одном варианте реализации предлагаемое в данном описании представляет собой способ предупреждения лейкоза, который включает введение пациенту соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании.

В другом варианте реализации предлагаемое в данном описании представляет собой способ сдерживания лейкоза, который включает введение пациенту соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании.

В данном документе предложены также способы лечения пациентов, ранее проходивших лечение рассматриваемого лейкоза, но не отвечающих на стандартные терапевтические средства, а также пациентов, ранее не подверженных лечению. Данное изобретение включает также способы лечения пациентов, независимо от возраста пациентов, хотя некоторые заболевания или расстройства более распространены в определенных возрастных группах.

В одном варианте осуществления способы, предлагаемые в данном документе, охватывают лечение, предупреждение или сдерживание различных типов лейкозов, например хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоцитарного лейкоза (ХМЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) путем введения терапевтически эффективного количества соединения А или соединения В, предлагаемых в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемые в данном документе способы охватывают лечение, предупреждение или сдерживание острого лейкоза у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, острый лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), что включает, но без ограничения, недифференцированную ОМЛ (M0), миелобластный лейкоз (M1), миелобластный лейкоз (M2), промиелоцитарный лейкоз (M3 или вариант M3 (M3V)), миеломоноцитарный лейкоз (M4 или вариант M4 с эозинофилией (M4E)), моноцитарный лейкоз (M5), эритролейкоз (M6) и мегакариобластный лейкоз (M7). В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой недифференцированную ОМЛ (M0). В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой миелобластный лейкоз (M1). В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой миелобластный лейкоз (M2). В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой промиелоцитарный лейкоз (M3 или вариант M3 (M3V)). В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой миеломоноцитарный лейкоз (M4 или вариант M4 с эозинофилией (M4E)). В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой моноцитарный лейкоз (M5). В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой эритролейкоз (M6). В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой мегакариобластный лейкоз (M7).

В конкретных вариантах осуществления способы лечения, предупреждения или сдерживания острого миелоидного лейкоза у субъекта включают этап введения субъекту количества соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, эффективного для лечения, предупреждения или сдерживания острого миелоидного лейкоза отдельно или в комбинации.

В одном варианте осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой способы лечения, предупреждения или сдерживания острого миелоидного лейкоза путем внутривенного введения соединения А или соединения В.

В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту соединения А

или соединения В, предлагаемых в данном описании, в комбинации со вторым активным средством в количествах, эффективных для лечения, предупреждения или сдерживания острого миелоидного лейкоза.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемые в данном документе способы охватывают лечение, предупреждение или сдерживание острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления острый лимфоцитарный лейкоз включает лейкоз, который возникает в бластных клетках костного мозга (В-клетках), тимусе (Т-клетках) и лимфатических узлах. Острый лимфоцитарный лейкоз может быть классифицирован в соответствии с Французско-американско-британской (ФАБ) схемой морфологической классификации как L1 - зрелые лимфобласты (Т клетки или предшественники В-клеток), L2 - незрелые и плеоморфные (различной формы) лимфобласты (Т-клетки или предшественники В-клеток) и L3 - лимфобласты (В-клетки; клетки Беркитта). В одном варианте осуществления острый лимфоцитарный лейкоз возникает в бластных клетках костного мозга (В-клетках). В одном варианте осуществления острый лимфоцитарный лейкоз возникает в тимусе (Т-клетках). В одном варианте осуществления острый лимфоцитарный лейкоз возникает в лимфатических узлах. В одном варианте осуществления острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой тип L1, характеризующейся зрелыми лимфобластами (Т-клетками или предшественниками В-клеток). В одном варианте осуществления острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой тип L2, характеризующейся незрелыми и плеоморфными (различной формы) лимфобластами (Т-клетками или предшественниками В-клеток). В одном варианте осуществления острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой тип L3, характеризующейся лимфобластами (В-клетками; клетками Беркитта). В конкретных вариантах осуществления, острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В одном варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой периферический Т-клеточный лейкоз. В другом варианте реализации Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лимфобластный лейкоз. В другом варианте реализации, Т-клеточный лейкоз представляет собой кожный Т-клеточный лейкоз. В другом варианте реализации, Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз взрослых. Таким образом, способы лечения, предупреждения или сдерживания острого лимфоцитарного лейкоза у субъекта включают этап введения субъекту количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, эффективного для лечения, предупреждения или сдерживания острого лимфоцитарного лейкоза отдельно или в комбинации со вторым активным средством. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в комбинации со вторым активным средством в количествах, эффективных для лечения, предупреждения или сдерживания острого лимфоцитарного лейкоза.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемые в данном документе способы охватывают лечение, предупреждение или сдерживание хронического миелоцитарного лейкоза (ХМЛ) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, эффективное для лечения, предупреждения или сдерживания хронического миелоцитарного лейкоза. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в комбинации со вторым активным средством в количествах, эффективных для лечения, предупреждения или сдерживания хронического миелоцитарного лейкоза.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемые в данном документе способы охватывают лечение, предупреждение или сдерживание хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, эффективное для лечения, предупреждения или сдерживания хронического лимфоцитарного лейкоза. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в комбинации со вторым активным средством в количествах, эффективных для лечения, предупреждения или сдерживания хронического лимфоцитарного лейкоза.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой соединение А и соединение В для применения в способе лечения, предупреждения и/или сдерживания любого из вышеупомянутых заболеваний или состояний.

В конкретных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, составляет от около 0,005 до около 1000 мг/день, от около 0,01 до около 500 мг/день, от около 0,01 до около 250 мг/день, от около 0,01 до около 100 мг/день, от около 0,1 до около 100 мг/день, от около 0,5 до около 100 мг/день, от около 1 до около 100 мг/день, от около 0,01 до около 50 мг/день, от около 0,1 до около 50 мг/день, от около 0,5 до около 50 мг/день, от около 1 до около 50 мг/день, от около 0,02 до около 25 мг/день, от около 0,05 до около 10 мг/день, от около 0,05 до около 5 мг/день, от около 0,1 до около 5 мг/день или от около 0,5 до около 5 мг/день.

В конкретных вариантах осуществления, терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,5, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 40, около 45, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90, около 100 или около 150 мг/день. В некоторых подобных вариан-

тах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 2, около 3, около 4, около 5, около 6 или около 7 мг/день.

В одном варианте осуществления рекомендуемый диапазон суточной дозы соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в случае условий, описанных в данном документе, лежат в пределах от около 0,05 до около 50 мг/день, предпочтительно в виде разовой дозы один раз в день или в разделенных дозах в течение дня. В некоторых вариантах осуществления, диапазоны дозировок составляют от около 1 до около 50 мг/день. В других вариантах осуществления диапазоны дозировок составляют от около 0,5 до около 5 мг/день. Конкретные дозы в день включают 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 мг/день.

В конкретном варианте осуществления рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 50 мг/день. В другом варианте реализации рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4 или 5 мг/день. Доза может быть увеличена до 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 и 50 мг/день. В конкретном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, могут быть введены в количестве около 25 мг/день пациентам с лейкозом, в том числе ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, могут быть введены в количестве около 10 мг/день пациентам с лейкозом, в том числе ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, могут быть введены в количестве около 5 мг/день пациентам с лейкозом, в том числе ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, могут быть введены в количестве около 4 мг/день пациентам с лейкозом, в том числе ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, могут быть введены в количестве около 3 мг/день пациентам с лейкозом, в том числе ОМЛ.

В конкретных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,001 до около 100 мг/кг/день, от около 0,01 до около 50 мг/кг/день, от около 0,01 до около 25 мг/кг/день, от около 0,01 до около 10 мг/кг/день, от около 0,01 до около 9 мг/кг/день, от около 0,01 до около 8 мг/кг/день, от около 0,01 до около 7 мг/кг/день, от около 0,01 до около 6 мг/кг/день, от около 0,01 до около 5 мг/кг/день, от около 0,01 до около 4 мг/кг/день, от около 0,01 до около 3 мг/кг/день, от около 0,01 до около 2 мг/кг/день, от около 0,01 до около 1 мг/кг/день или от около 0,01 до около 0,05 мг/кг/день.

Вводимая доза также может быть выражена в других единицах, отличных от мг/кг/день. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены в мг/м²/день. Специалист в данной области техники легко определит, как преобразовать дозы из мг/кг/день в мг/м²/день с учетом высоты или массы субъекта или их обоих (см. www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/день для человека массой 65 кг примерно равна 38 мг/м²/день.

В конкретных вариантах осуществления количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, вводят в достаточном количестве, чтобы обеспечить концентрацию соединения А или соединения В в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, от около 0,002 до около 200 мкМ, от около 0,005 до около 100 мкМ, от около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ.

В других вариантах осуществления количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, вводят в достаточном количестве, чтобы обеспечить концентрацию соединения А или соединения В в плазме в равновесном состоянии, в диапазоне от около 5 до около 100 нМ, от около 5 до около 50 нМ, от около 10 до около 100 нМ, от около 10 до около 50 нМ или от около 50 до около 100 нМ.

Как применяют в данном документе, термин "концентрация в плазме в равновесном состоянии" представляет собой концентрацию, достигаемую после периода введения соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании. Как только равновесное состояние достигнуто, на кривой зависимости концентрации соединения в плазме от времени наблюдаются небольшие пики и впадины.

В конкретных вариантах осуществления количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить максимальную концентрацию в плазме (пиковую концентрацию) соединения, в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, от около 0,002 до около 200 мкМ, от около 0,005 до около 100 мкМ, от около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ.

В конкретных вариантах осуществления количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить минимальную концентрацию в плазме (остаточную концентрацию) соединения, в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, от около 0,002 до около 200 мкМ, от около 0,005 до около 100 мкМ, от около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,01 до около 25 мкМ, от около 0,01 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ или от около 0,01 до около 20 мкМ.

В конкретных вариантах осуществления количество соединения А или соединения В, предлагаемых

в данном описании, вводят в количестве, достаточном, чтобы обеспечить площадь под фармакокинетической кривой (AUC) соединения, в диапазоне от около 100 до около 100000 нг·ч/мл, от около 1000 до около 50000 нг·ч/мл, от около 5000 до около 25000 нг·ч/мл или от около 5000 до около 10000 нг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, предложенных в данном документе, не проходил противораковую терапию до введения соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании. В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению одним из способов, предложенных в данном документе, проходил противораковую терапию до введения соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании. В некоторых вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению одним из способов, предложенных в данном документе, развилась лекарственная устойчивость к противораковой терапии.

Способы, предложенные в данном документе, включают лечение пациента, независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или расстройства более распространены в определенных возрастных группах.

В зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и от состояния субъекта, соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, можно вводить пероральным, парентеральным способом (например, внутримышечным, интраперитонеальным, внутривенным, CIV, интрацестеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с применением имплантата), посредством ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) способом введения. Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть составлены, отдельно или совместно, в подходящую единичную лекарственную форму с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и жидкими средами, подходящими для каждого способа введения.

В одном варианте осуществления соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят перорально.

В другом варианте реализации соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят парентерально. В конкретных вариантах осуществления водный раствор, содержащий соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят парентерально.

В еще одном варианте реализации соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят внутривенно. В конкретных вариантах осуществления водный раствор, содержащий соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят внутривенно.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, можно доставлять в виде разовой дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция, или пероральные таблетки, или пилюли; или в течение определенного времени, например, посредством непрерывной инфузии в течение определенного времени или в виде дробных болюсных доз в течение определенного времени. Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, при необходимости можно вводить несколько раз, например, до стабилизации или регрессии заболевания у пациента или до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности у пациента. Например, стабильное заболевание для солидных опухолей обычно означает, что перпендикулярный диаметр измеримых очагов не увеличился на 25% или более с момента последнего измерения. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute, 92(3): 205-216 (2000). Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, медицинский осмотр, визуализация опухоли, снимок которой получен с помощью рентгеновского излучения, КТ, ПЭТ или МРТ, а также с помощью других общепринятых способов оценки.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть введены один раз в день или поделены на несколько ежедневных доз, например, два раза в день, три раза в день и четыре раза в день. Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение нескольких дней или каждый день), периодическим, например в циклах (т.е. в том числе дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). Как применяют в данном документе, термин "ежедневно" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз или более одного раза в день, например, в течение определенного периода времени.

Термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят ежедневно в течение непрерывного периода, по меньшей мере, от 10 дней до 52 недель. Термин "периодический" или "периодически", как применяют в данном документе, означает прекращение и начало с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение в циклах (например, ежедневное введение в течение от двух до восьми последовательных недель, после чего период отдыха без введения в течение до одной недели) или введение через день.

Термин "циклически повторяющийся", как применяют в данном документе, означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха. В некоторых подобных вариантах осуществления

введение осуществляют один раз в день в течение от двух до шести дней с последующим периодом отдыха без введения в течение от пяти до семи дней.

В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в пределах от около дозы ежедневно до дозы ежемесячно. В конкретных вариантах осуществления введение осуществляют раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз в день, два раза в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в четыре недели. В одном варианте осуществления соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в день. В другом варианте реализации, соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, вводят два раза в день. В еще одном варианте реализации соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят три раза в день. В еще одном варианте реализации соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят четыре раза в день.

В конкретных вариантах осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в день от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В конкретных вариантах осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в день в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в течение 4 дней. В одном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в течение 5 дней. В одном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в течение 6 дней. В одном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в день в течение одной недели. В другом варианте реализации, соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в день в течение двух недель. В еще одном варианте реализации, соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в день в течение трех недель. В еще одном дополнительном варианте реализации, соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят один раз в день в течение четырех недель.

5.3.3. Циклически повторяющаяся терапия.

В конкретных вариантах осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят пациенту циклически. Циклически повторяющаяся терапия включает введение активного средства в течение некоторого периода времени с последующим периодом отдыха в течение некоторого времени и повторение указанного последовательного введения. Циклически повторяющаяся терапия может снижать развитие резистентности к одному или более терапевтическим средствам, исключать или уменьшать побочные эффекты одного или более терапевтических средств и/или улучшать эффективность лечения.

Следовательно, в конкретном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят ежедневно в однократной или разделенной дозах в течение цикла от четырех до шести недель с периодом отдыха около недели или двух недель. Циклически повторяющийся способ дополнительно позволяет увеличить частоту, число и длину циклов дозирования. Таким образом, охватываемое в данном документе в конкретном варианте реализации представляет собой введение соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в течение большего количества циклов, чем типично, когда он вводится отдельно. В конкретных вариантах осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят в течение большего количества циклов, которые обычно вызывают дозозависимую токсичность у пациента, которому не вводят второй активный ингредиент.

В одном варианте осуществления соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, вводят ежедневно и непрерывно в течение трех или четырех недель в дозе от около 0,1 до около 150 мг/д, за которым следует разрыв в одну или две недели.

В другом варианте реализации соединения А или соединения В и второй активный ингредиент вводят перорально с введением соединения за от 30 до 60 мин до второго активного ингредиента в течение цикла от четырех до шести недель. В конкретных вариантах осуществления комбинацию соединения А или соединения В и второго активного ингредиента вводят путем внутривенной инфузии за около 90 мин каждого цикла. В конкретных вариантах осуществления один цикл включает введение от около 0,1 до около 150 мг/день соединения А или соединения В и от около 50 до около 200 мг/м²/день второго активного ингредиента ежедневно в течение от трех до четырех недель с последующими одной или двумя неделями отдыха. В конкретных вариантах осуществления количество циклов, в течение которых комбинаторное лечение вводят пациенту, составляет в диапазоне от около 1 до около 24 циклов, от около 2 до около 16 циклов или от около 4 до около 3 циклов.

5.4. Популяция пациентов.

В конкретных вариантах осуществления способов, предлагаемых в данном описании, субъект является животным, предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно приматом, не являющимся человеком. В конкретных вариантах осуществления субъект является человеком. Субъект может быть субъектом мужского или женского пола.

Особенно применимыми субъектами в случае способов, предлагаемых в данном описании, являются-

ся люди, у которых был диагностирован лейкоз, в том числе острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления субъекту не был поставлен диагноз острый промиелоцитарный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет более высокую, чем обычно, популяцию бластов. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов между 10 и 15%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов по меньшей мере 15%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов между 15 и 20%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов около 10-15%, около 15-20% или около 20-25%. В других вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов менее 10%. В контексте способов, описанных в данном документе, применяемые субъекты, имеющие популяцию бластов менее 10%, являются теми субъектами, которые по любой причине в соответствии с суждением специалиста в данной области техники нуждаются в лечении соединением А или соединением В, предлагаемыми в данном описании, отдельно или в комбинации со вторым активным средством.

В некоторых вариантах осуществления субъект лечится на основании балла оценки функционального статуса субъекта с лейкозом от Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Оценка функционального статуса от ECOG можно оценивать по шкале от 0 до 5, при этом 0 означает отсутствие симптомов; 1 обозначает наличие симптомов при отсутствии необходимости постельного режима; 2 обозначает клинические проявления и <50% постельного режима в течение дня; 3 обозначает клинические проявления и >50% постельного режима в течение дня, но не лежащий пациент; 4 обозначает лежащего пациента; и 5 обозначают смерть. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку функционального статуса от ECOG 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку функционального статуса от ECOG 0. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку функционального статуса от ECOG 1. В других вариантах осуществления субъект имеет оценку функционального статуса от ECOG 2.

В конкретных вариантах осуществления способы, предлагаемые в данном описании, охватывают лечение субъектов, которые ранее не лечились от лейкоза. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался аллогенной трансплантации костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался трансплантации стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект не получал лечение гидроксимочевинной. В некоторых вариантах осуществления субъект не лечился никакими экспериментальными препаратами для лейкоза. В некоторых вариантах осуществления субъект не лечился системными глюкокортикоидами.

В других вариантах осуществления способы включают лечение пациентов, которые ранее лечились или в настоящее время лечатся от лейкоза. Например, субъект, возможно, ранее лечился или в настоящее время лечится стандартным режимом лечения лейкоза. Субъект, возможно, лечился любым стандартным режимом лечения лейкоза, известным специалисту в данной области. В конкретных вариантах осуществления субъект ранее лечился по меньшей мере одной индукционной/регенерационной или консолидационной схемой лечения ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергся аутологичной трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток в рамках режима консолидации. В некоторых вариантах осуществления трансплантация костного мозга или стволовых клеток происходила по меньшей мере за 3 месяца до лечения в соответствии со способами, предлагаемыми в данном описании. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался лечению гидроксимочевинной. В некоторых вариантах осуществления лечение гидроксимочевинной произошло не позднее 24 ч до лечения в соответствии со способами, предлагаемыми в данном описании. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался предшествующей индукционной или консолидационной терапии цитарабином (Ага-С). В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался лечению системными глюкокортикоидными. В некоторых вариантах осуществления лечение глюкокортикоидными происходило не позднее чем через 24 ч до лечения в соответствии со способами, предлагаемыми в данном описании. В других вариантах осуществления способы включают лечение пациентов, которые ранее лечились от рака, но не реагируют на стандартные способы лечения.

Также включены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от рака, но не реагируют на стандартные способы лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта был диагностирован рецидивирующий или рефрактерный подтип ОМЛ, как определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Рецидивированным или рефрактерным заболеванием может быть *de novo* ОМЛ или вторичная ОМЛ, например ОМЛ, связанная с терапией (t-ОМЛ).

В некоторых вариантах осуществления способы, предлагаемые в данном описании, применяют для лечения резистентных к лекарственным средствам лейкозов, таких как хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ). Таким образом, лечение соединением А или соединением В, предлагаемыми в настоящем описании, могло бы стать альтернативой для пациентов, которые не реагируют на другие способы лечения. В некоторых вариантах осуществления такие другие способы лечения включают лечение с помощью Gleevec® (иматиниб мезилат). В некоторых вариантах осуществления предлагаемое в данном описании

представляет собой способы лечения хронического гранулоцитарного лейкоза, положительного по отношению к хромосоме Philadelphia (Ph+ХМЛ). В некоторых вариантах осуществления предлагаемое в данном описании представляет собой способы лечения хронического гранулоцитарного лейкоза, положительного по отношению к хромосоме Philadelphia (Ph+ХМЛ), устойчивой к Gleevec® (иматиниб мезилат).

Также включенное представляет собой способы лечения субъекта независимо от возраста субъекта, хотя некоторые заболевания или расстройства чаще встречаются в определенных возрастных группах. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет по меньшей мере 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет не менее 65 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 18, 15, 12, 10, 9, 8 или 7 лет.

В некоторых вариантах осуществления способы могут найти применение у субъектов в возрасте не менее 50 лет, хотя более молодые субъекты могут воспользоваться этим способом. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65 и по меньшей мере 70 лет. В другом варианте реализации субъекты имеют неблагоприятные цитогенетические свойства. "Неблагоприятные цитогенетические свойства" определяются как любой недиплоидный кариотип или больше или равно 3 хромосомным аномалиям. В другом варианте реализации возраст субъекта составляет не менее 60 лет и субъекты имеют неблагоприятные цитогенетические свойства. В другом варианте реализации возраст субъекта составляет не менее 60-65 лет и субъекты имеют неблагоприятные цитогенетические свойства. В другом варианте реализации возраст субъекта составляет не менее 65-70 лет и субъекты имеют неблагоприятные цитогенетические свойства.

В конкретных вариантах осуществления, субъект не имеет истории инфаркта миокарда в течение трех месяцев после лечения в соответствии со способами, предлагаемыми в данном описании. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет истории инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение трех месяцев лечения в соответствии со способами, предлагаемыми в данном описании. В некоторых вариантах осуществления субъект не пострадал от тромбоэмболического события, в том числе тромбоза глубоких вен или легочного эмбола, в течение 28 дней лечения в соответствии со способами, предлагаемыми в данном описании. В других вариантах осуществления субъект не испытывал или не испытывает неконтролируемую диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию.

Поскольку субъекты с лейкозом имеют различные клинические проявления и различные клинические исходы, то лечение, обеспечиваемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Специалисты в данной области техники могут легко, без излишних экспериментов, определить конкретные вторичные средства, типы хирургических операций и типы немедикаментозной стандартной терапии, которые можно эффективно применять для лечения конкретного субъекта с лейкозом.

5.5. Состав фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном описании, содержат терапевтически эффективное количество соединений, предлагаемых в данном описании, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В одном из вариантов реализации фармацевтические композиции, предлагаемые в данном описании, включают соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть составлены в подходящие лекарственные формы, такие как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, препараты с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения, или в стерильных растворах или суспензиях для офтальмологического или парентерального введения, а также трансдермальный пластырь и ингаляторы в виде сухого порошка. Обычно соединение А и/или соединение В, описанные выше, составлены в фармацевтические композиции с применением способов и процедур, хорошо известных в данной области (см., например, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999).

В композициях эффективные концентрации одного или более соединений, предлагаемых в данном описании, смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или жидкой средой. В конкретных вариантах осуществления концентрации соединения А или соединения В, предлагаемых в данном документе, являются эффективными для доставки количества, при введении, которое лечит, предотвращает или облегчает один или несколько симптомов и/или прогрессирование лейкоза.

Как правило, композиции составлены для однократного введения дозы. Для составления композиции массовая доля соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, растворяются, суспендируются, диспергируются или иным образом смешиваются в выбранной жидкой среде с такой эффективной концентрацией, что патологическое состояние облегчается или улучшается.

Фармацевтические носители или жидкие среды, подходящие для введения соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, включают любые такие носители, известные специалистам в данной области техники, подходящие для конкретного способа введения.

Кроме того, соединение А и соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть составлены в виде единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть объединены с другими активными ингредиентами. Липосомальные суспензии, в том числе липосомы, нацеленные на ткани, такие как липосомы, нацеленные на опухоль, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, липосомные лекарственные формы могут быть получены, как известно в данной области техники. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина головного мозга (молярное соотношение 7:3) на внутренней стороне колбы. Добавляют раствор соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS), лишенном двухвалентных катионов, и колбу перемешивают до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем ресуспендируют в PBS.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, включены в фармацевтически приемлемый наполнитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта в отсутствие нежелательных побочных эффектов для пациента, которого лечили. Терапевтически эффективная концентрация может быть определена эмпирически путем исследования соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в *in vitro* и *in vivo* системах, описанных в данном документе, и затем экстраполирована на основании этого для дозировки для людей.

Концентрация соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в фармацевтической композиции будет зависеть от скоростей абсорбции, тканевого распределения, инактивации и экскреции соединения, физико-химических характеристик соединения, графика дозирования и количества вводимого вещества, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники. Например, количество, которое доставлено, является достаточным для улучшения одного или нескольких симптомов лейкоза.

В конкретных вариантах осуществления терапевтически эффективная дозировка должна давать концентрацию активного ингредиента в сыворотке от около 0,1 нг/мл до около 50-100 мкг/мл. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции обеспечивают дозировку от около 0,001 до около 2000 мг соединения на 1 кг массы тела в день. Фармацевтические лекарственные формы единичных доз готовят для получения от около 1 до около 1000 мг и в некоторых вариантах осуществления от около 10 до около 500 мг основного активного ингредиента или комбинации основных ингредиентов на единицу дозированной лекарственной формы.

Активный ингредиент может быть введен сразу или их можно разделить на несколько меньших доз, вводимых с интервалами времени. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения являются функцией заболевания, которое подвергается лечению, и могут быть определены эмпирически с применением известных протоколов испытаний или экстраполяцией из данных *in vivo* или *in vitro*. Дополнительно, следует отметить, что концентрация и значения дозы могут варьировать с тяжестью состояния, которое необходимо облегчить. Следует также понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться со временем в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентрации, указанные в данном документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных композиций.

Таким образом, эффективные концентрации или количества соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или жидкой средой для системного, местного или локального введения с образованием фармацевтических композиций. Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, включены в количество, эффективное для улучшения одного или нескольких симптомов, или для лечения, замедления прогрессирования или предотвращения. Концентрация соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в композиции будет зависеть от скоростей абсорбции, тканевого распределения, инактивации, скоростей экскреции соединения, расписания дозирования, количества вводимого препарата, конкретного состава, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники.

Композиции предназначены для введения подходящим путем, включая, но не ограничиваясь ими, перорально, парентерально, ректально, местно и локально. Для перорального введения могут быть приготовлены капсулы и таблетки. Композиции находятся в жидкой, полужидкой или твердой форме и составлены образом, который подходит для каждого способа введения.

Растворы или суспензии, применяемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучее масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробные средства, такие как бензиловый спирт и метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и средства для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия

или декстроза. Парентеральные препараты могут быть заключены в ампулы, шприцы-ручки, одноразовые шприцы или одноразовые или многоразовые флаконы из стекла, пластика или другого подходящего материала.

В случаях, когда соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, проявляют недостаточную растворимость, могут быть применены способы для солюбилизирующих соединений. Такие способы известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются лишь этими, применение сорастворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), с использованием поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворения в водном бикарбонате натрия.

При смешивании или добавлении соединения(й) полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или т.п. Лекарственная форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или наполнителе. Эффективная концентрация достаточна для уменьшения симптомов заболевания, нарушения или патологии и может быть определена эмпирически.

Фармацевтические композиции предназначены для введения людям и животным в виде лекарственных форм единичных доз, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии и растворы или суспензии для полости рта, а также эмульсии масло-вода, содержащих подходящие количества соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании. Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, составляют и вводят в виде единичных дозированных форм или нескольких лекарственных форм. Лекарственные формы единичной дозы, применяемые в данном документе, относятся к физически дискретным единицам, подходящим для людей и животных, и упаковываются индивидуально, как известно в данной области техники. Каждая единичная доза содержит predetermined количество соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем, наполнителем или разбавителем. Примеры лекарственных форм единичных доз включают ампулы и шприцы и индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Единичные лекарственные формы можно вводить в виде частей или их кратных величин. Лекарственная форма многократной дозы представляет собой множество идентичных лекарственных форм единичной дозы, упакованных в один контейнер, которые должны вводиться отдельными лекарственными формами единичной дозы. Примеры лекарственных форм с множеством доз включают флаконы, бутылки таблеток или капсул или бутылки пинт или галлонов. Следовательно, лекарственные формы многократной дозы кратны единичным дозам, которые не разделены в упаковке.

Могут также быть получены препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, где матрицы находятся в виде формованных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают ионофорезные пластыри, полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту. В то время как полимеры, такие как этиленвинилацетат и молочная кислота-гликолевая кислота, обеспечивают возможность высвобождения молекул дольше 100 суток, определенные гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени. Когда инкапсулированное соединение остается в организме в течение длительного времени, они могут денатурироваться или собираться в результате воздействия влаги при 37°C, что приводит к потере биологической активности и возможным изменениям их структуры. Могут быть разработаны рациональные стратегии для стабилизации в зависимости от механизма действия. Например, если обнаружено, что механизм агрегации вызывает образование межмолекулярной связи S-S посредством тиодисульфидного обмена, то стабилизация может достигаться модификацией сульфгидрильных остатков, лиофилизацией из кислотных растворов, регулированием содержания влаги, применением подходящих добавок и разработкой специальных композиций с полимерными матрицами.

Можно изготовить лекарственные формы или композиции, содержащие соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, в диапазоне от 0,005 до 100%, где остальную часть составляет нетоксичный носитель. Для перорального введения фармацевтически приемлемую нетоксичную композицию получают путем внесения любого из обычно применяемых наполнителей, таких как, например, фармацевтические классы маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, талька, производных целлюлозы, натрий-кроскармеллозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния или сахарин натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и лекарственные формы с замедленным высвобождением, такие как, но не ограничиваясь лишь этими, имплантаты и микрокапсулированные системы доставки, и биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэфир, полимолочная кислота и др. Способы

получения этих композиций известны специалистам в данной области техники. Рассматриваемые композиции могут содержать около 0,001-100% активного ингредиента, в некоторых вариантах осуществления около 0,1-85% или около 75-95%.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть получены с носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, такие как лекарственные формы для высвобождения со временем или препараты с покрытием.

Композиции могут содержать другие активные соединения для получения желаемых комбинаций свойств. Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, также могут быть преимущественно введены в терапевтических или профилактических целях вместе с другим фармакологическим средством, которое известно в общем уровне техники как полезное для лечения одного или более заболеваний или медицинских патологий, упомянутых выше, таких как болезни, связанные с окислительным стрессом. Следует понимать, что такая комбинированная терапия представляет собой дополнительный аспект композиций и способов лечения, представленных в данном документе.

Безлактозные композиции, предлагаемые в данном описании, могут содержать вспомогательные вещества, которые хорошо известны в данной области, и перечислены, например, в U.S. Pharmacopodia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). В общем, безлактозные композиции содержат активный ингредиент, связующее вещество/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. Приводимые в качестве примера безлактозные лекарственные формы содержат активный ингредиент, микрокристаллическую целлюлозу, пептизированный крахмал и стеарат магния.

Кроме того, включенное представляет собой безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании. Например, добавление воды (например, 5%) широко применяют в области фармацевтики в качестве имитации долговременного хранения для определения таких характеристик, как срок годности или стабильности лекарственных форм с течением времени. См., например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2nd Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, p. 379-80. В действительности, вода и нагревание ускоряют разложение некоторых соединений. Следовательно, влияние воды на лекарственную форму может иметь большое значение, поскольку влага и/или влажность повсеместно встречаются в процессе производства, обработки, упаковки, хранения, транспортировки и применения лекарственных форм.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, предложенные в данном документе, можно получать с применением безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги, в условиях с низким содержанием влаги или низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который содержит первичный или вторичный амин, являются безводными, если предполагается значительный контакт с влагой и/или влажностью в процессе производства, упаковки и/или хранения.

Безводную фармацевтическую композицию следует получать и хранить так, чтобы сохранять ее безводную природу. Соответственно, безводные композиции упаковывают с применением материалов, которые известны как препятствующие воздействию воды, таким образом, чтобы их можно было включить в соответствующие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются ими, герметизированную фольгу, пластики, порционные контейнеры (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные упаковки.

5.5.1. Пероральные лекарственные формы.

Пероральные фармацевтические лекарственные формы являются либо твердыми, либо гелевыми, либо жидкими. Твердые лекарственные формы представляют собой таблетки, капсулы, гранулы и не расфасованные порошки. Типы пероральных таблеток включают в себя спрессованные, жевательные леденцы и таблетки, которые могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой, покрыты сахаром или покрыты пленкой. Капсулы могут представлять собой твердые или мягкие желатиновые капсулы, в то время как гранулы и порошки могут поставляться в не шипучей или шипучей форме с комбинацией других ингредиентов, известных специалистам в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления препараты представляют собой твердые лекарственные формы, такие как капсулы или таблетки. Таблетки, пилулы, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичного характера: связующее вещество; разбавитель; разрыхлитель; смазывающее вещество; регулятор сыпучести; подсластитель и ароматизатор.

Примеры связующих веществ включают микрокристаллическую целлюлозу, трагакант камеди, раствор глюкозы, аравийскую камедь, раствор желатина, сахарозу и крахмальную пасту.

Смазывающие вещества включают тальк, крахмал, стеарат магния или кальция, ликоподий и стеариновую кислоту. Разбавители включают, например, лактозу, сахарозу, крахмал, каолин, соль, маннит и дикальция фосфат. Регуляторы сыпучести включают, но не ограничиваются лишь этими, коллоидный диоксид кремния. Разрыхлители включают в себя транскармеллозу натрия, натрийкрахмалгликолят, альгинатную кислоту, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, бентонит, метилцеллюлозу, агар и карбоксиметилцеллюлозу. Красители включают в себя, например, любой из одобренных сертифицированных водорастворимых пищевых красителей (FD) и С-красителей, их смеси и нерастворимые в воде FD и

С-красители, суспендированные на гидрате оксида алюминия. Подсластители включают в себя сахарозу, лактозу, маннит и искусственные подсластители, такие как сахарин, и любое количество ароматизаторов, полученных высушивающим распылением.

Ароматизирующие вещества включают в себя натуральные ароматизаторы, экстрагированные из растений, например из фруктов, и синтетические смеси соединений, которые дают приятное ощущение, например, но не ограничены этими, перечная мята и метилсалицилат. Смачивающие вещества включают в себя моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтилен-лауральный эфир. Вызывающие рвоту покрытия включают жирные кислоты, жиры, воски, шеллак, аммониевые шеллаки и ацетатфталаты целлюлозы. Пленочные покрытия включают в себя гидроксипропилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы.

Если желательно пероральное введение, соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть представлены в композиции, которая защищает ее от кислой среды желудка. Например, композиция может быть приготовлена в кишечнорастворимом покрытии, которое сохраняет свою целостность в желудке и высвобождает активное соединение в кишечнике. Композицию можно также приготовить в комбинации с антацидом или другим таким ингредиентом.

Когда лекарственная форма единичной дозы представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материала вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло. Кроме того, лекарственные формы единичной дозы могут содержать различные другие вещества, которые изменяют физическую форму единичной дозы, например сахарное покрытие и другие кишечнорастворимые средства. Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, также могут быть введены в виде компонента эликсира, суспензии, сиропа, таблетки, капсулы с покрытыми частицами, жевательной резинки или т.п. Сироп может содержать, помимо активных соединений, сахарозу в качестве подсластителя и некоторые консерванты, пигменты, красители и ароматизаторы.

Активные материалы также могут быть смешаны с другими активными веществами, которые не ухудшают желаемое действие, или с веществами, которые дополняют желаемое действие, такими как антациды, блокаторы H₂ и диуретики. Активный ингредиент представляет собой соединение А или соединение В, как описано в данном документе. Могут быть включены более высокие концентрации, до около 98% по массе активного ингредиента.

Фармацевтически приемлемые носители, включенные в таблетки, являются связующими веществами, смазывающими веществами, разбавителями, разрыхлителями, красителями, ароматизаторами и смазывающими средствами. Таблетки с кишечнорастворимым покрытием, из-за кишечнорастворимого покрытия, противостоят действию кислоты в желудке и растворяются или распадаются в нейтральной или щелочной среде кишечника. Таблетки, покрытые сахаром, представляют собой прессованные таблетки, к которым применяются различные слои фармацевтически приемлемых веществ. Таблетки с пленочным покрытием представляют собой прессованные таблетки, покрытые полимером или другим подходящим покрытием. Таблетки множественного прессования представляют собой прессованные таблетки, изготовленные более чем одним циклом сжатия, с применением ранее упомянутых фармацевтически приемлемых веществ. Красители могут также применяться в вышеуказанных лекарственных формах. Ароматизаторы и подсластители применяются в прессованных таблетках, покрытых сахаром, множественного прессования и жевательных таблетках. Ароматизаторы и подсластители особенно полезны при производстве жевательных таблеток и пастилок.

Жидкие пероральные лекарственные формы включают в себя водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из не шипучих гранул, и препараты, восстановленные из шипучих гранул. Водные растворы включают в себя, например, эликсиры и сиропы. Эмульсии представляют собой либо типа масло-в-воде, либо вода-в-масле.

Эликсиры - прозрачные, подслащенные, водно-спиртовые препараты. Фармацевтически приемлемые носители, применяемые в эликсирах, включают в себя растворители. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например сахарозы, и могут содержать консервант. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергируется в виде маленьких шариков в другой жидкости. Фармацевтически приемлемые носители, применяемые в эмульсиях, являются неводными жидкостями, эмульгирующими средствами и консервантами. Суспензии применяют фармацевтически приемлемые суспендирующие средства и консерванты. Фармацевтически приемлемые вещества, применяемые в не шипучих гранулах, подлежащих восстановлению в жидкую пероральную лекарственную форму, включают разбавители, подсластители и смазывающие средства. Фармацевтически приемлемые вещества, применяемые в шипучих гранулах, подлежащих восстановлению в жидкую пероральную лекарственную форму, включают органические кислоты и источник диоксида углерода. Окрашивающие вещества и ароматизаторы применяются во всех вышеуказанных лекарственных формах.

Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры консервантов включают глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную добавку, бензоат натрия и спирт. Примеры неводных жидкостей, применяемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Примеры эмульгирующих средств включают желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Суспендирующие средства включают

натрий карбоксиметилцеллюлозу, пектин, трагакант, Veegum и аравийскую камедь. Разбавители включают лактозу и сахарозу. Подсластители включают сахарозу, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин.

Смачивающие средства включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтилен-лауриловый эфир. Органические добавки включают лимонную и винную кислоту. Источниками углекислого газа являются бикарбонат натрия и карбонат натрия. Красители включают в себя любые одобренные сертифицированные водорастворимые FD- и C-красители и их смеси. Ароматизирующие вещества включают в себя натуральные ароматизаторы, экстрагированные из растений, например из фруктов, и синтетические смеси соединений, которые дают приятное ощущение.

Для получения твердой лекарственной формы раствор или суспензию, например пропиленкарбонат, растительные масла или триглицериды, инкапсулируют в желатиновую капсулу. Такие растворы и их получение и их инкапсуляция описаны в патентах США № 4328245; 4409239 и 4410545. Для жидкой лекарственной формы раствор, например в полиэтиленгликоле, может быть разбавлен достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например воды, для легкого измерения для введения.

В альтернативном варианте жидкие или полутвердые пероральные лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения или его соли в растительных маслах, гликолях, триглицеридах, сложных эфирах пропиленгликоля (например, пропиленкарбоната) и других таких носителях и инкапсулирования этих растворов или суспензий в твердые или мягкие оболочки желатиновых капсул. Другие полезные составы включают, но не ограничиваются лишь этими, те, которые содержат предложенные в данном документе соединения А или соединения В диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая, но не ограничиваясь этим, 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетрагликоль, диметиловый эфир полиэтиленгликоль-350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-750, причем 350, 550 и 750 относятся к примерной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля, и один или более антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (БНТ), бутилированный гидроксианизол (БНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота, и ее сложные эфиры и дитиокарбаматы.

Другие составы включают, но не ограничиваются лишь этими, водные спиртовые растворы, включающие фармацевтически приемлемый ацеталь. Спирты, применяемые в этих составах, представляют собой любые фармацевтически приемлемые смешивающиеся с водой растворители, имеющие одну или несколько гидроксильных групп, включая, но не ограничиваясь лишь этими, пропиленгликоль и этанол. Ацетали включают, но не ограничиваются лишь этими, ди(нижний алкил)ацетали нижних алкилальдегидов, такие как диэтилацеталь ацетальдегида.

Во всех вариантах осуществления таблетки и капсулы препаратов могут быть покрыты так, как известно специалистам в данной области техники, для модификации или поддержания растворения активного ингредиента. Так, например, они могут быть покрыты обычным кишечнорастворимым покрытием, таким как фенилсалицилат, воски и ацетатфталат целлюлозы.

5.5.2. Инъекционные препараты, растворы и эмульсии.

Также в данном документе рассматривается парентеральное введение, в целом, как правило, характеризующееся инъекцией, либо подкожной, внутримышечной, либо внутривенной. Инъекционные препараты могут быть приготовлены как обычные лекарственные формы, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий, в виде твердых форм, пригодных для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией, или в виде эмульсий. Подходящими наполнителями являются, например, вода, физиологический раствор, декстроза, глицерин или этанол. Кроме того, если желательно, фармацевтические композиции, которые должны вводиться, могут также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, буферные средства pH, стабилизаторы, усилители растворимости и другие такие средства, такие как, например, натрий ацетат, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина и циклодекстрины. Также предусматривается внедрение системы медленного высвобождения или пролонгированного высвобождения, так что поддерживается постоянный уровень дозирования. Вкратце, соединения А или соединения В, предлагаемые в данном описании, диспергируются в твердой внутренней матрице, например полиметилметакрилате, полибутилметакрилате, пластифицированном или непластифицированном поливинилхлориде, пластифицированном нейлоне, пластифицированном полиэтилентерефталате, натуральном каучуке, полиизопрене, полиизобутилене, полибутadiене, полиэтилене, этиленвинилацетатных сополимерах, силиконовых каучуках, полидиметилсилоксанах, силиконовых карбонатных сополимерах, гидрофильных полимерах, таких как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллагене, перекрестно сшитом поливинилом спирте, и перекрестно сшитом частично гидролизованном поливинилацетате, которая окружена внешней полимерной мембраной, например полиэтиленом, полипропиленом, сополимерами этилен/пропилен, сополимерами этилен/этил акрилат, сополимерами этилен/винилацетат, силиконовыми каучуками, полидиметилсилоксанами, неопреновым каучуком, хлорированным полиэтиленом, поливи-

нилхлоридом, винилхлоридными сополимерами с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономером полиэтилентерефталата, бутилкаучуком, эпихлоргидриновыми каучуками, сополимером этилен/винилового спирта, тройным сополимером этилен/винилацетат/виниловый спирт и сополимером этилен/винилоксиэтанол, который нерастворим в биологических жидкостях. Соединение диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на стадии регулирования скорости высвобождения. Процентное содержание активного соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, сильно зависит от его специфической природы, а также от активности соединения и потребностей субъекта. Парентеральное введение композиций включает внутривенное, подкожное и внутримышечное введения. Препараты для парентерального введения включают стерильные растворы, готовые для инъекций, стерильные сухие растворимые продукты, такие как лиофилизированные порошки, готовые к смешиванию с растворителем непосредственно перед использованием, включая подкожные таблетки, стерильные суспензии, готовые для инъекций, стерильные сухие нерастворимые продукты, готовые к применению в сочетании с наполнителем непосредственно перед использованием, и стерильные эмульсии. Растворы могут быть либо водными, либо неводными.

При внутривенном введении подходящие носители включают физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS) и растворы, содержащие загустители и солюбилизующие средства, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, а также их смеси.

Фармацевтически приемлемые носители, применяемые в парентеральных препаратах, включают в себя водные носители, неводные носители, противомикробные средства, изотонические средства, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, эмульгаторы, секвестрирующие или хелатирующие средства и другие фармацевтически приемлемые вещества.

Примеры водных носителей включают инъекционный раствор хлорида натрия, инъекционный раствор Рингера, инъекционный изотонический раствор декстрозы, инъекционную стерильную воду, инъекционный раствор декстрозы и инъекционный раствор Рингера с лактатом. Неводные парентеральные носители включают в себя нелетучие масла растительного происхождения, хлопковое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и арахисовое масло. Антимикробные средства в бактериостатических или фунгистатических концентрациях должны быть добавлены к парентеральным препаратам, упакованным в контейнеры с множеством доз, которые включают фенолы или крезосы, ртутные вещества, бензиловый спирт, хлорбутанол, сложные эфиры метил и пропил-п-гидроксibenзойной кислоты, тимеросал, хлорид бензалкония и хлорид бензетония. Изотонические средства включают хлорид натрия и декстрозу. Буферы включают фосфат и цитрат. Антиоксиданты включают бисульфат натрия. Местные анестетики включают прокаин гидрохлорид. Суспендирующие и диспергирующие средства включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Эмульгирующие средства включают Polysorbate 80 (TWEEN® 80). Секвестрирующее или хелатирующее средство ионов металлов включает ЭДТА. Фармацевтические носители также включают этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль для смешиваемых с водой носителей и гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту или молочную кислоту для регулирования pH.

Концентрацию фармацевтически активного соединения регулируют так, чтобы инъекция обеспечивала эффективное количество для получения желаемого фармакологического эффекта. Точная доза зависит от возраста, веса и состояния пациента или животного, как известно в данной области техники.

Парентеральные препараты с единичной дозой упаковываются в ампулу, флакон или шприц с иглой. Все препараты для парентерального введения должны быть стерильными, как известно и практикуется в данной области техники.

Для иллюстрации, внутривенная или внутриартериальная инфузия стерильного водного раствора, содержащего соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, является эффективным способом введения. Другим вариантом осуществления является стерильный водный или масляный раствор или суспензия, содержащая активное вещество, вводимое при необходимости для получения желаемого фармакологического эффекта.

Инъекции предназначены для местного и системного введения. Как правило, терапевтически эффективная доза приготовлена так, чтобы она содержала концентрацию по меньшей мере от около 0,1 до около 90% мас./мас. или больше, такую как более чем 1% мас./мас. соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в обработанной ткани(ях). Активные ингредиенты могут быть введены сразу или их можно разделить на несколько меньших доз, вводимых с интервалами времени. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения являются функцией ткани, которая подвергается лечению, и могут быть определены эмпирически с применением известных протоколов испытаний или экстраполяцией из данных *in vivo* или *in vitro*. Следует отметить, что концентрации и дозы могут также варьировать в зависимости от возраста человека, которого лечили. Следует также понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться со временем в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение лекарственных препаратов, и что диапазоны концентрации, указанные в данном документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных препаратов.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть суспендированы в тонкоизмельченной или другой подходящей форме или могут быть дериватизированы для получения более растворимого активного продукта или для получения пролекарства. Лекарственная форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или наполнителе. Эффективная концентрация достаточна для улучшения симптомов патологии и может быть определена эмпирически.

5.5.3. Лиофилизированные порошки.

В данном случае представляют интерес также лиофилизированные порошки, которые могут быть восстановлены для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Они также могут быть восстановлены и составлены в виде твердых веществ или гелей.

Стерильный, лиофилизированный порошок получают путем растворения соединения А и соединения В, предлагаемых в настоящем описании, в подходящем растворителе. Растворитель может содержать вспомогательное вещество, которое улучшает стабильность или другой фармакологический компонент порошка или восстановленного раствора, полученного из порошка. Вспомогательные вещества, которые могут быть применены, включая, но не ограничиваясь ими, декстрозу, сорбитол, фруктозу, кукурузный сироп, ксилит, глицерин, глюкозу, сахарозу или другое подходящее средство. Растворитель может также содержать буфер, такой как цитрат, фосфат натрия или калия, или другой такой буфер, известный специалистам в данной области, который в одном варианте осуществления имеет нейтральный pH. Последующая стерильная фильтрация раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, обеспечивает желаемый состав. Как правило, полученный раствор будет распределен во флаконы для лиофилизации. Каждый флакон будет содержать одну дозу (включая, но не ограничиваясь ими, 10-1000 мг или 100-500 мг) или несколько доз соединения. Лиофилизированный порошок можно хранить в соответствующих условиях, например при от около 4°C до комнатной температуры.

Восстановление этого лиофилизированного порошка водой для инъекций обеспечивает препарат для применения в парентеральном введении. Для восстановления около 1-50 мг, около 5-35 мг или около 9-30 мг лиофилизированного порошка добавляют на 1 мл стерильной воды или другого подходящего носителя. Точное количество зависит от выбранного соединения, предлагаемого в данном описании. Такое количество может быть определено эмпирически.

5.5.4. Мазевые основы.

Местные смеси для местного и системного введения получают таким образом, как описано. Получаемая смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или т.п. и составляется в виде кремов, гелей, мазей, эмульсий, растворов, эликсиров, лосьонов, суспензий, настоек, паст, пенопластов, аэрозолей, орошений, спреев, суппозиторий, дермальных пластырей или любых других препаратов, подходящих для местного применения.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть составлены в виде аэрозолей для местного применения, например путем ингаляции (см., например, патенты США № 4044126, 4414209 и 4364923, которые описывают аэрозоли для доставки стероида, пригодного для лечения воспалительных заболеваний, особенно при астме). Эти составы для введения в дыхательные пути могут быть в форме аэрозоля или раствора для распылителя или в виде микродисперсного порошка для инсуффляции, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза. В этом случае частицы композиции будут иметь диаметры менее 50 мкм или менее 10 мкм.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть составлены для местного или наружного применения, например для наружного нанесения на кожу и слизистые оболочки, например в глаз, в виде гелей, кремов и лосьонов, а также для нанесения на глаз или для интраокулярного или интраспинального применения. Местное введение предназначено для трансдермальной доставки, а также для введения в глаза или слизистую оболочку или для ингаляционной терапии. Также могут быть введены назальные растворы соединения отдельно или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Эти растворы, особенно те, которые предназначены для офтальмологического применения, могут быть составлены в виде 0,01-10% изотонических растворов с pH около 5-7 с соответствующими солями.

5.5.5. Композиции для других путей введения.

Другие пути введения, такие как местное применение, трансдермальные пластыри и ректальное введение, также рассматриваются в данном документе.

Например, фармацевтические лекарственные формы для ректального введения представляют собой ректальные суппозитории, капсулы и таблетки для системного эффекта. Ректальные суппозитории, применяемые в данном документе, представляют собой твердые тела для введения в прямую кишку, которые плавятся или размягчаются при температуре тела, высвобождая один или несколько фармакологически или терапевтически активных ингредиентов. Фармацевтически приемлемые вещества, применяемые в ректальных суппозиториях, представляют собой основания или жидкие среды и средства для повышения температуры плавления. Примеры оснований включают масло какао (масло теобромы), глицериновый желатин, карбакс (полиоксизетиленгликоль) и соответствующие смеси моно-, ди- и триглицеридов жир-

ных кислот. Могут быть применены комбинации различных оснований. Средства для повышения температуры плавления суппозиторий включают спермацет и воск. Ректальные суппозитории могут быть получены либо способом сжатия, либо формования. Приводимая в качестве примера масса ректального суппозитория составляет около от 2 до 3 г.

Таблетки и капсулы для ректального введения получают с применением того же фармацевтически приемлемого вещества и теми же способами, что и в случае составов для перорального введения.

5.5.6. Композиции с длительным высвобождением.

Активные ингредиенты, представленные в данном документе, могут вводиться с помощью средств с контролируемым высвобождением или устройствами доставки, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, описанные в патентах США № 3845770, 3916899, 3536809, 3598123, 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, 5639480, 5733566, 5739108, 5891,474, 5,922356, 5972891, 5980945, 5993855, 6045830, 6087,324, 6113943, 6197350, 6248363, 6264970, 6267981, 6376461, 6419961, 6589548, 6613358, 6699500 и 6740634, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки. Такие лекарственные формы могут быть применены для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или более активных ингредиентов с применением, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации для обеспечения требуемого профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие лекарственные формы с контролируемым высвобождением, известные специалистам в данной области техники, в том числе описанные в данном документе, могут быть легко выбраны для применения с активными ингредиентами, представленными в данном документе.

Все фармацевтические препараты с контролируемым высвобождением имеют общую цель - улучшить медикаментозную терапию по сравнению с результатами, достигнутыми их неконтролируемыми аналогами. В одном варианте осуществления применение оптимально разработанного препарата с контролируемым высвобождением при медицинском лечении характеризуется минимумом лекарственного средства, применяемого для лечения или контроля патологии в течение минимального промежутка времени. В конкретных вариантах осуществления преимущества лекарственных форм с контролируемым высвобождением включают расширенную активность лекарственного средства, уменьшенную частоту дозировки и повышенное соблюдение пациентом. Кроме того, лекарственные формы с контролируемым высвобождением можно применять для воздействия на время начала действия или другие характеристики, такие как количество лекарственного средства в крови, и, таким образом, они могут влиять на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

Большинство лекарственных форм с контролируемым высвобождением предназначены для первоначального высвобождения количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое быстро дает желаемый терапевтический эффект и постепенно и непрерывно высвобождает другие количества лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. Чтобы поддерживать этот постоянный уровень лекарственного средства в организме, препарат должен быть высвобожден из лекарственной формы со скоростью, которая заменит количество лекарственного средства, которое метаболизируется и выводится из организма. Контролируемое высвобождение активного ингредиента может стимулироваться различными состояниями, включая, но не ограничиваясь ими, pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия.

В некоторых вариантах осуществления средство можно вводить с применением внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В одном варианте осуществления может быть применен насос (см., Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery, 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В другом варианте реализации могут быть применены полимерные материалы. В еще одном варианте реализации система контролируемого высвобождения может быть размещена вблизи терапевтической мишени, т.е., таким образом, требуя лишь доли системной дозы (см., например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, p. 115-138 (1984)).

В некоторых вариантах осуществления устройство с контролируемым высвобождением вводится субъекту в непосредственной близости от места неуместной иммунной активации или опухоли. Другие системы с контролируемым высвобождением описаны в обзоре Langer (Science, 249:1527-1533 (1990)). Активный ингредиент может быть диспергирован в твердой внутренней матрице, например полиметилметакрилате, полибутилметакрилате, пластифицированном или непластифицированном поливинилхлориде, пластифицированном нейлоне, пластифицированном полиэтилентерефталате, натуральном каучуке, полиизопрене, полиизобутилене, полибутadiене, полиэтилене, этиленвинилацетатных сополимерах, силиконовых каучуках, полидиметилсилоксанах, силиконовых карбонатных сополимерах, гидрофильных полимерах, таких как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллагене, перекрестно сшитом поливинилом спирте и перекрестно сшитом частично гидролизованном поливинилацетате, которая окружена внешней полимерной мембраной, например полиэтиленом, полипропиленом, сополимерами этилен/пропилен, сополимерами этилен/этил акрилат, сополимерами эти-

лен/винилацетат, силиконовыми каучуками, полидиметилсилоксанами, неопреновым каучуком, хлорированным полиэтиленом, поливинилхлоридом, винилхлоридными сополимерами с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономером полиэтилентерефталата, бутилкаучуком, эпихлоргидриновыми каучуками, сополимером этилен/винилового спирта, тройным сополимером этилен/винилацетат/виниловый спирт и сополимером этилен/винилоксиэтанол, который нерастворим в биологических жидкостях. Затем активный ингредиент диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на стадии контроля скорости высвобождения. Процентное содержание активного ингредиента, содержащегося в таких парентеральных композициях, сильно зависит от его специфической природы, а также от потребностей субъекта.

5.5.7. Направленные на цели препараты.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, также могут быть составлены таким образом, чтобы быть нацеленными на конкретную ткань, рецептор или другую область тела пациента, подлежащего лечению. Многие такие методы нацеливания хорошо известны специалистам в данной области техники. Все такие методы нацеливания рассматриваются в данном документе для применения в композициях мгновенного высвобождения. Для неограничивающих примеров способов направления на цели см., например, патенты США № 6316652, 6274552, 6271359, 6253872, 6139865, 6131570, 6120751, 6071495, 6060082, 6048736, 6039975, 6004534, 5985307, 5972366, 5900252, 5840674, 5759542 и 5709874.

В одном варианте осуществления липосомные суспензии, включая липосомы, нацеленные на ткани, такие как нацеленные на опухоль липосомы, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, липосомные препараты могут быть получены таким образом, как описано в патенте США № 4522811. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина головного мозга (молярное соотношение 7:3) на внутренней стороне колбы. Добавляют раствор соединения А или соединения В, предлагаемых в данном описании, в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS), лишенном двухвалентных катионов, и колбу перемешивают до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем ресуспендируют в PBS.

5.5.8. Промышленные изделия.

Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, применяют для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов или прогрессирования лейкоза, и метка указывает, что соединение применяют для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких симптомов или прогрессирования лейкоза.

В изделиях, предлагаемых в данном описании, содержатся упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических продуктов хорошо известны специалистам в данной области. См., например, патенты США № 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваясь ими, блистерные упаковки, бутылки, трубки, ингаляторы, насосы, мешки, флаконы, контейнеры, шприцы, ручки, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного препарата и предполагаемого способа введения и лечения. Рассматривается широкий спектр составов соединений и композиций, предлагаемых в данном описании.

5.6. Оценка активности.

Стандартные физиологические, фармакологические и биохимические процедуры доступны для исследования соединений для идентификации тех, которые обладают желаемой антипролиферативной активностью.

Такие анализы включают, например, биохимические анализы, такие как анализы связывания, анализы радиоактивных включений, а также различные анализы на основе клеток, в том числе анализ пролиферации клеток KG-1, описанный в разделе "Примеры".

5.7. Получение соединений.

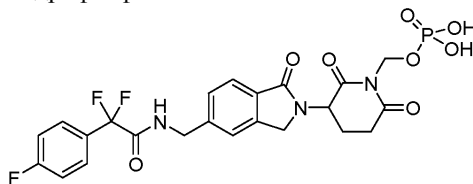
Соединение А или соединение В, предлагаемые в данном описании, могут быть получены способами, известными специалисту в данной области, и следующими процедурами, аналогичными процедурам, описанным в разделе "Примеры" в данном документе, и их обычными модификациями.

6. Примеры.

Следующие примеры представлены в целях иллюстрации, а не ограничения. В описаниях и примерах применяют следующие сокращения.

Пример 1.

Получение (3-(5-((2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетиламино)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил дигидрофосфата



А. Метил-4-бром-2-метилбензоат.

4-Бром-2-метилбензойную кислоту (100 г, 465,02 ммоль), концентрированную серную кислоту (52 мл) в метаноле (1 л) объединяли и нагревали до 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл), водой (200 мл) и раствором соли (250 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали в высоком вакууме, получая метил-4-бром-2-метилбензоат (102 г, 445,27 ммоль, выход 95%) в виде красной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d_1) δ 7,78 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,57 (с, 3H).

В. Метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат.

Метил-4-бром-2-метилбензоат (102 г, 445,27 ммоль), NBS (79,2 г, 445,27 ммоль), азобутиронитрил (2,58 г, 16 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) объединяли и кипятили с обратным холодильником 85°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и к остатку добавляли дихлорметан (150 мл). Получаемое твердое вещество удаляли с помощью фильтрования. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-4% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали под высоким вакуумом, получая метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (100 г, 324,70 ммоль, выход 72,9%) в виде белесоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 7,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

С. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

Метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (100 г, 324,70 ммоль), 3-аминопиперидин-2,6-дион-гидрохлорид (53,2 г, 324,70 ммоль), триэтиламин (113,29 мл, 811,75 ммоль) и сухой диметилформамид (400 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и разбавляли водой (400 мл), уксусной кислотой (115 мл), диэтиловым эфиром (300 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали эфиром (100 мл) и далее высушивали в высоком вакууме для получения 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (46 г, 142,35 ммоль, выход 43,8%) в виде светло-голубого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 325,0 $[M+1]^+$.

D. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил.

3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (46 г, 142,35 ммоль), 1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен (788 мг, 1,423 ммоль), цианид цинка (25 г, 213,52 ммоль), ацетат цинка (7,83 г, 42,7 ммоль) и сухой диметилформамид (360 мл) объединяли и дегазировали перед добавлением трис-(дибензильдиенацетон)дипалладия(0) (0,364 г, 0,398 ммоль). Смесь эвакуировали и заменяли аргоном 3 раза, затем перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (0-5% метанола в дихлорметане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении, а затем дополнительно высушивали в высоком вакууме, получая 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила (22 г, 81,78 ммоль, выход 57,2%) в виде коричневого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 268, 0 $[M-H]^+$.

E. 3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил (10 г, 37,13 ммоль), метансульфоновую кислоту (2,6 мл, 40,85 ммоль), 10%-ный сухой палладий на углеороде (4 г) и диметилацетамид (320 мл) объединяли и встряхивали в сосуде для высушивания и выдерживали при 50 фунтов/кв. дюйм при 40°C в течение 20 ч. Атмосферу водорода эвакуировали и фильтровали смесь через слой целита, промывали водой (100 мл) и концентрировали. К полученному остатку добавляли 1% метанол-дихлорметан, что после фильтрации и сушки в высоком вакууме давало 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5,6 г, 15,17 ммоль, выход 40%) в виде белесоватого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 272,0 [M-1].

F. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)-ацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (200 г, 0,541 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (0,226 г, 0,596 ммоль), 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)-уксусную кислоту (0,103 г, 0,541 ммоль), после чего N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали полученную смесь. Фильтрат промывали EtOAc, высушивали под вакуумом, чтобы получить N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамид (0,100 г, 0,225 ммоль, выход 41,5%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн. 10,98 (уш.с, 1H), 9,66 (т, $J=5,99$ Гц, 1H), 7,58-7,73 (м, 3H), 7,29-7,47 (м, 4H), 5,11 (дд, $J=13,40, 5,20$ Гц, 1H), 4,38-4,53 (м, 3H), 4,24-4,36 (м, 1H), 2,81-3,00 (м, 1H), 2,56-2,67 (м, 1H), 2,40 (кд, $J=13,19, 4,57$ Гц, 1H), 1,91-2,07 (м, 1H).

G. Ди-трет-бутил((3-(5-((2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)фосфат.

Смесь N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамида (1,0 г, 2,245 ммоль), карбоната цезия (2,195 г, 6,74 ммоль) и йодида калия (0,745 г, 4,49 ммоль) в NMP (4 мл) перемешивали при комнатной температуре и добавляли ди-трет-бутил(хлорметил)фосфат (4,65 г, 17,96 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч, после чего исходный материал практически не обнаруживался с помощью ЖХМС. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Спустя 14 ч реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO и очищали с помощью подготовительной ВЭЖХ (колонка Gemini-NX C18, 40-85% ацетонитрила в 10 mM карбоната аммония в воде), получая 1,12 г белого твердого вещества, имеющего чистый продукт на 86% (64,4% выход) по ЖХМС. Этот материал применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн. 9,55-9,79 (м, 1H), 7,60-7,77 (м, 3H), 7,32-7,50 (м, 4H), 5,35-5,48 (м, 2H), 5,24-5,32 (м, 1H), 5,10-5,21 (м, 2H), 4,41-4,52 (м, 3H), 4,23-4,33 (м, 1H), 3,07-3,15 (м, 1H), 2,81-2,89 (м, 1H), 2,35-2,43 (м, 1H), 2,04-2,10 (м, 1H), 1,43-1,45 (м, 4H), 1,42 (с, 12H), 1,40 (с, 2H), 1,37-1,39 (м, 1H), 1,34 (с, 6H), 1,34 (с, 3H).

H. (3-(5-((2,2-Дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил дигидрофосфат.

К перемешиваемому раствору ди-трет-бутил((3-(5-((2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамидо) метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)фосфата (1,12 г, 1,648 ммоль) в ДХМ (20 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл, 260 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды. Спустя 15 мин ЖХМС показала полное преобразование в желаемый продукт. Реакционную смесь концентрировали путем роторного испарения и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Polar Luna, 5-65% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой). Фракцию, содержащую продукт, замораживали и лиофилизировали, получая пушистый белый порошок (410 мг, 0,738 ммоль, выход 44,8%), который был определен как желаемый продукт с чистотой 99,9% по ЖХМС и ^1H ЯМР.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,67 (т, $J=5,99$ Гц, 1H), 7,53-7,80 (м, 3H), 7,24-7,50 (м, 4H), 5,42 (д, $J=7,25$ Гц, 2H), 5,24 (дд, $J=5,04, 13,24$ Гц, 1H), 4,38-4,53 (м, 3H), 4,27-4,34 (м, 1H), 4,00-4,13 (м, 2H), 3,00-3,12 (м, 1H), 2,78-2,87 (м, 1H), 2,33-2,44 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H).

В качестве альтернативы (3-(5-((2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил дигидрофосфат может быть получен в соответствии со следующими этапами.

Этапы A-F такие же, как и в вышеуказанном способе, а этап G и этап H являются следующими.

G. Ди-трет-бутил((3-(5-((2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)фосфат.

Суспензию N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамида (2,0 г, 4,49 ммоль) в DMA (45 мл) нагревали при 40°C до получения прозрачного раствора (~30 с). Добавляли твердый йодид калия (1,491 г, 8,98 ммоль) и ди-трет-бутил(хлорметил)фосфат (9,29 г, 35,9 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 5 мин до того, как в одну порцию добавляли гидрид натрия (0,198 г, 4,94 ммоль). Через 45 мин анализ ЖХМС показал чистую реакцию с оставшимся исходным материалом ~ 7%. Через 2 часа реакционную смесь разбавляли 300 мл EtOAc и промывали водой (2×300 мл). Органический слой разбавляли гексанами (100 мл) и промывали раствором соли (2×300 мл), высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали с получением 11,3 г желтого масла, которое по-прежнему содержало 6% исходного материала по ЖХМС. ЯМР H и ЯМР F-спектры этого материала согласуются с желаемым продуктом вместе с крошечной частью исходного материала, большим количеством фосфатного реагента и некоторым количеством EtOAc. Неочищенный продукт переносили как есть в следующую реакцию.

Н. (3-(5-((2,2-Дифтор-2-(4-фторфенил)ацетидамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил дигидрофосфат.

К перемешиваемому раствору неочищенного ди-трет-бутил((3-(5-((2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетидамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)фосфата (3,00 г, 4,49 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл, 260 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 мин при 0°C и в течение 90 мин при температуре окружающей среды. Анализ ЖХМС показал 82% желаемого продукта и 6,7% N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетида (исходный материал из предыдущей реакции) вместе с некоторыми незначительными примесями. Реакционную смесь концентрировали путем роторного испарения и помещали под высоким вакуумом на 1 ч. Полученное густое оранжевое масло (8,48 г) растворяли в EtOAc (200 мл) с помощью ультразвука и оставляли стоять при температуре окружающей среды. Через 90 мин выпадало большое количество белого твердого вещества. Твердое вещество собирали с помощью фильтрования под вакуумом и промывали Et₂O с получением 1,738 г (выход 67,8% за 2 этапа) мелкодисперсного белого порошка. Анализ ЖХМС показал чистоту 97,3%. Спектры ЯМР Н были чистыми и соответствовали желаемому продукту, а ЯМР F не обнаруживал TFA.

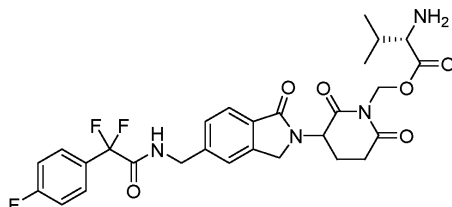
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,67 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,63-7,73 (м, 3H), 7,34-7,46 (м, 4H), 5,44 (д, J=7,25 Гц, 2H), 5,25 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,42-4,49 (м, 3H), 4,28-4,34 (м, 1H), 3,58-3,89 (м, 2H), 3,08 (дд, J=5,36, 13,48, 17,73 Гц, 1H), 2,80-2,87 (м, J=2,21, 4,10 Гц, 1H), 2,35 (уш. с, 1H), 2,03-2,10 (м, 1H);

¹⁹F ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -100,62 (с, 2F), -109,54 (с, 1F);

МС (ИЭР) m/z 458,2 (100%) [M-PO₄H₂]⁺, 556,1 (90%) [M+1]⁺, 578,1 (15%) [M+Na]⁺.

Пример 2.

Получение (3-(5-((2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетидамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил L-валината



А. Метил-4-бром-2-метилбензоат.

4-Бром-2-метилбензойную кислоту (100 г, 465,02 ммоль), концентрированную серную кислоту (52 мл) в метаноле (1 л) объединяли и нагревали до 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл), водой (200 мл), раствором соли (250 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали в высоком вакууме, получая метил-4-бром-2-метилбензоат (102 г, 445,27 ммоль, выход 95%) в виде красной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d₁) δ 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,57 (с, 3H).

В. Метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат.

Метил-4-бром-2-метилбензоат (102 г, 445,27 ммоль), NBS (79,2 г, 445,27 ммоль), азобутиронитрил (2,58 г, 16 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) объединяли и кипятили с обратным холодильником 85°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и к остатку добавляли дихлорметан (150 мл). Получаемое твердое вещество удаляли с помощью фильтрования. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-4% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали под высоким вакуумом, получая метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (100 г, 324,70 ммоль, выход 72,9%) в виде белесоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,88 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

С. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

Метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (100 г, 324,70 ммоль), 3-аминопиперидин-2,6-дион-гидрохлорид (53,2 г, 324,70 ммоль), триэтиламин (113,29 мл, 811,75 ммоль) и сухой диметилформамид (400 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и разбавляли водой (400 мл), уксусной кислотой (115 мл), диэтиловым эфиром (300 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали эфиром (100 мл) и далее высушивали в высоком вакууме для получения 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (46 г, 142,35 ммоль, выход 43,8%) в виде светло-голубого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 325,0 [M+1]⁺.

D. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил.

3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (46 г, 142,35 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (788 мг, 1,423 ммоль), цианид цинка (25 г, 213,52 ммоль), ацетат цинка (7,83 г, 42,7 ммоль) и сухой диметилформамид (360 мл) объединяли и дегазировали перед добавлением трис-(дибензилдиенацетон)дипалладия(0) (0,364 г, 0,398 ммоль). Смеси откачивали и заменяли аргоном 3 раза, затем перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (0-5% метанола в дихлорметане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении, а затем дополнительно высушивали в высоком вакууме, получая 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила (22 г, 81,78 ммоль, выход 57,2%) в виде коричневого твердого вещества. МС

(ИЭР) m/z 268,0 $[M-H]^+$.

E. 3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил (10 г, 37,13 ммоль), метансульфоновую кислоту (2,6 мл, 40,85 ммоль), 10%-ный сухой палладий на углеводе (4 г) и диметилацетамид (320 мл) объединяли и встряхивали в сосуде для высушивания и выдерживали при 50 фунтов/кв. дюйм при 40°C в течение 20 ч. Атмосферу водорода эвакуировали и фильтровали смесь через слой целита, промывали водой (100 мл) и концентрировали. К полученному остатку добавляли 1% метанол-дихлорметан, что после фильтрации и сушки в высоком вакууме давало 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5,6 г, 15,17 ммоль, выход 40%) в виде белесоватого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 272,0 $[M-1]$.

F. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)-ацетамид.

K 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (200 г, 0,541 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (0,226 г, 0,596 ммоль), 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)-уксусную кислоту (0,103 г, 0,541 ммоль), после чего N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли воду (30 мл), а получаемую смесь отфильтровывали. Фильтрат промывали EtOAc, высушивали под вакуумом, чтобы получить N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамид (0,100 г, 0,225 ммоль, выход 41,5%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч./млн 10,98 (уш.с, 1H), 9,66 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,58-7,73 (м, 3H), 7,29-7,47 (м, 4H), 5,11 (дд, J=13,40, 5,20 Гц, 1H), 4,38-4,53 (м, 3H), 4,24-4,36 (м, 1H), 2,81-3,00 (м, 1H), 2,56-2,67 (м, 1H), 2,40 (кд, J=13,19, 4,57 Гц, 1H), 1,91-2,07 (м, 1H).

G. Хлорметил(трет-бутоксикарбонил)-L-валинат.

(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановую кислоту (20 г, 92 ммоль), бикарбонат натрия (30,9 г, 368 ммоль) и гидросульфат тетрабутиламмония (3,13 г, 9,21 ммоль) объединяли в дихлорметане (150 мл) и воде (150 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Смесь охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли хлорметил сульфохлоридат (11,17 мл, 110 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды. Через 2 ч раствор добавляли в делительную воронку и водный раствор разделяли с дихлорметаном (3×150 мл). Органические фазы объединяли и промывали дополнительно водой (2×150 мл), а органические вещества высушивали над сульфатом магния, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением бесцветного масла (28,0 г). Масло очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (5% этилацетата в гексанах) с получением бесцветного масла в качестве указанного в названии соединения (24,3 г, 91 ммоль, выход 99%).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 6,94-7,44 (м, 1H), 5,79-6,02 (м, 2H), 3,72-3,98 (м, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,40 (с, 9H), 0,91 (дд, J=2,36, 6,78 Гц, 6H).

H. (3-(5-((2,2-Дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил(трет-бутоксикарбонил)-L-валинат.

N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)-ацетамид (20 г, 44,9 ммоль: Разделенный на двадцать 1 граммовых партий) растворяли в горячем N,N-диметилформамиде (90 мл). К однородному раствору комнатной температуры добавляли по каплям (S)-хлорметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат (13,13 г, 49,4 ммоль), а затем карбонат цезия (16,09 г, 49,4 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды. Через 2 ч все реакционные пробирки объединяли и распределяли между 10% метанолом в дихлорметане (1 л) и водой (750 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Органические вещества высушивали над сульфатом магния, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением вязкой желтой жидкости. Вязкую жидкость разбавляли 75% этилацетатом в гексанах (1 л) и промывали водой (2×500 мл) для удаления диметилформамида. Органические вещества высушивали над сульфатом магния, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получе-

нием желтой пены (25,05 г). Желтую пену очищали с применением хроматографии Biotage ((колонка 340 г (100 мл/мин), 0-70% этилацетата в гексанах (1,3 л), затем 70% этилацетата в гексанах (3,0 л)). Соответствующие фракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белой пены (6,34 г, 9,40 ммоль, выход 21%).

МС(ИЭР) m/z 575 [M-Boc]⁺.

I. (3-(5-((2,2-Дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил L-валинат.

(2S)-(3-(5-((2,2-Дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамидо)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат (6,34 г, 9,40 ммоль) растворяли в 4,0 М соляной кислоты (117 мл, 468 ммоль) в диоксанах при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C (до гомогенности). Через 45 мин при 0°C смесь фильтровали через бумажный фильтр и дополнительно промывали диоксанами. Раствор конденсировали при пониженном давлении при температуре воды 38°C, чтобы получить белое твердое вещество. Твердое вещество растирали с безводным этилацетатом (200 мл). Затем раствор конденсировали при пониженном давлении с получением стекловидного твердого вещества (5,40 г, 8,84 ммоль, выход 94%). Твердое вещество растворяли в воде с pH 3 (100 мл), а затем конденсировали при пониженном давлении. Твердое вещество снова подвергали воздействию воды с pH 3 (100 мл) и конденсировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения (4,95 г, 8,10 ммоль, выход 86%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 9,70 (т, J=5,83 Гц, 1H), 8,43 (уш. с, 2H), 7,57-7,77 (м, 3H), 7,30-7,51 (м, 4H), 5,83 (дд, J=9,62, 5,52 Гц, 1H), 5,70-5,78 (м, 1H), 5,24-5,33 (м, 1H), 4,42-4,53 (м, 3H), 4,28 (т, J=17,50 Гц, 1H), 3,94 (уш. с, 1H), 3,64-3,76 (м, 1H), 3,49 (дд, J=15,13, 4,73 Гц, 1H), 3,05-3,19 (м, 1H), 2,82-2,93 (м, 1H), 2,34-2,48 (м, 2H), 2,03-2,22 (м, 2H), 0,89-1,01 (м, 6H);

МС (ИЭР) m/z 575 [M]⁺.

Пример 3 Анализ пролиферации клеток KG-1.

Ниже приведен пример анализа, который может быть применен для определения антипролиферативной активности соединения А и соединения В в клеточной линии KG-1 (Американская коллекция типовых культур [ATCC]: номер в каталоге ATCC® CCL-246™) через 72 ч после лечения. Плотность посева для KG-1 может быть оптимизирована для обеспечения линейности анализа в 384-луночных планшетах.

Увеличение концентрации исследуемых соединений (от 0,5 нМ до 10 мкМ) обнаруживали в 10-точечном серийном разведении (3-кратное разведение) в двух экземплярах через акустический диспенсер (EDC ATS-100) в пустой 384-луночный планшет. Концентрацию диметилсульфоксида (ДМСО) поддерживали постоянной для конечной концентрации анализа 0,1% ДМСО. Перед исследованием клетки KG-1 выращивали в RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute - 1640) с 10% FBS (фетальная бычья сыворотка: HyClone) и разводили в культуральные колбы для обеспечения достаточного количества исходного материала. Клетки затем разбавляли до 5000 клеток/лунку в объеме 50 мкл и добавляли непосредственно к планшетам с 384 лунками. Клетки культивировали в течение 72 ч в 5% CO₂ при 37°C. В то время, когда началось воздействие клеток на соединение (t₀), начальное число жизнеспособных клеток оценивали с помощью теста Cell Titer-Glo® Luminescent Cell Viability Assurance при соотношении 1:2 об./об. в соответствии с инструкциями производителя (Promega Corporation, Мэдисон, Висконсин) путем количественного определения уровня люминесценции, создаваемой аденозин-5'-трифосфатом (АТФ), присутствующим в жизнеспособных клетках. Через 72 ч жизнеспособность обработанных клеток оценивали с помощью Cell Titer-Glo® и считывали люминесценцию. Значения IC₅₀ для приводимых в качестве примера соединений приведены в таблице.

Активность представленных соединений показана в таблице с величинами IC₅₀, как указано ниже:

А: от 0,01 до 0,1 мкМ и В: от >0,1 до 0,7 мкМ.

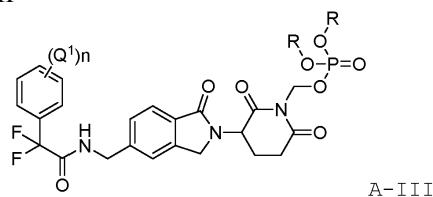
Соединение	KG-1 72 ч. FCA Prolif Cell TiterGlo (IC ₅₀)
	В
	А
	В

Хотя раскрытие описано в отношении конкретных вариантов реализации, специалистам в данной области техники будет очевидно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема раскрытия, как определено в формуле изобретения. Такие модификации также должны попадать в объем прилагаемой формулы изобретения.

Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в данном документе, включены в данный документ во всей их полноте. Цитирование или идентификация какой-либо ссылки в этом документе не являются признанием того, что такая ссылка доступна в качестве предшествующего уровня техники для этого раскрытия. Полный объем раскрытия информации лучше понимается со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения.

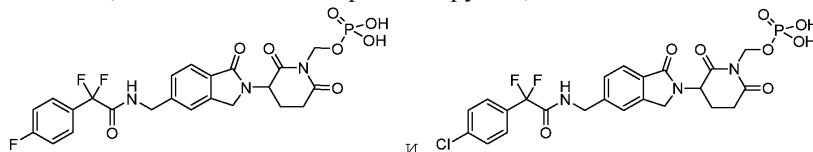
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы А-III

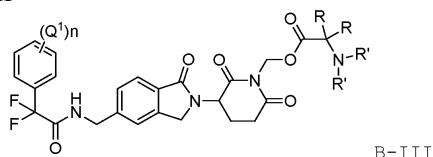


или его фармацевтически приемлемая соль,
где R представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
Q¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген;
n равен 0-3.

2. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

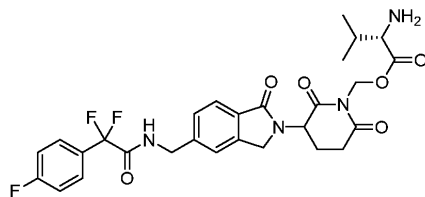


3. Соединение формулы В-III



или его фармацевтически приемлемая соль,
где R представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
R' представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
Q¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген;
n равен 0-3.

4. Соединение по п.3, где соединение представляет собой:



5. Фармацевтическая композиция, обладающая антипролиферативной активностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное средство.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что композицию составляют для парентерального или внутривенного введения.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что композиция составлена как единичная дозированная форма.

8. Способ лечения лейкоза, включающий введение млекопитающему, имеющему лейкоз, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по любому из пп.5-7.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз или острый миелоидный лейкоз.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что лейкоз является рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к обычной терапии.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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