



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75691 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 215/18 (2006.01)

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

A61K 31/47

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ, ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ЯК ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИЙ СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ**

1

2

(21) 2004021374

(22) 31.07.2002

(24) 15.05.2006

(86) PCT/US02/24442, 31.07.2002

(31) 60/309,144

(32) 31.07.2001

(33) US

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

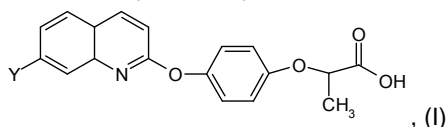
(72) Хорвітц Джером П., US, Хейзелдайн Стюарт Т., US, Корбетт Томас Х., US, Полін Ліза, US

(73) ВЕЙНЕ СТЕЙТ ЮНІВЕРСІТІ, US

(56) US 4629493 A, 16.12.1986

INVESTIGATIONAL NEW DRUGS, vol. 16, 1998, pp. 129-139

(57) 1. Сполука формули I



де Y являє собою F, Cl, Br, метил або метокси; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п.1, де Y являє собою F.

3. Сполука за п.1, де Y являє собою Cl.

4. Сполука за п.1, де Y являє собою Br.

5. Сполука за п.1, де Y являє собою -OMe.

6. Сполука за п.1, де Y являє собою метил.

7. Сполука за будь-яким з пп.1-6, в якій вуглець, що несе метильну групу, знаходиться в (R) - конфігурації.

8. Сполука за будь-яким з пп.1-6, в якій вуглець, що несе метильну групу, знаходиться в (S) - конфігурації.

9. Сполука за п.1, яка являє собою 2-[4-(7-хлорхінолін-2-ілокси)фенокси]пропіонову кислоту.

10. Сполука за п.1, яка являє собою (R) 2-[4-(7-хлорхінолін-2-ілокси)фенокси]пропіонову кислоту.

11. Композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп.1-10 у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

12. Сполука за будь-яким з пп.1-10 для використання в медикаментозному лікуванні.

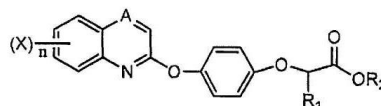
13. Використання сполуки за будь-яким з пп.1-10 для виробництва лікарського засобу для лікування раку у ссавця.

14. Терапевтичний спосіб лікування раку у ссавця, при якому вводять ссавцеві, що потребує такого лікування, ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-10.

Ця заявка виставлена з пріоритетом згідно ст.35 U.S.C 3119(e) за попередньою [заявкою США №60/309,144, зареєстрованою 31.07.2001].

Винахід, описаний тут, зроблений за часткової державної підтримки у вигляді субсидії NCI-NIH Grant Number CA82341, виданої National Cancer Institute (Національним інститутом онкології). Уряд Сполучених Штатів має у даному винаході певні права.

[У патенті США №4,629,493] описані гербіцидні сполуки наступної формули:

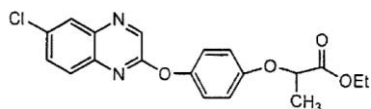


в якій А являє собою -CH- або -N-; Х являє собою галоген; n=0, 1 або 2; R<sup>1</sup> являє собою галоген або нижчу алکیلну групу; і R<sup>2</sup> являє собою -ОН, в числі інших значень. Одна з цих сполук на цей час серійно випускається для боротьби з однорічними і багаторічними трав'яними бур'янами в широколистих культурах. Ця сполука має наступну формулу:

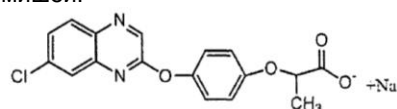
(13) C2

(11) 75691

(19) UA

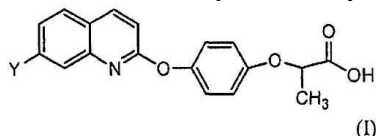


Corbett et. al., *Investigational New Drugs*. 16 129-139 (1998), оцінюють ряд хіноксалінових сполук на активність по відношенню до твердих пухлин у мишей. Повідомляється, що наведена нижче сполука (що має назву ХК469) має активність широкого спектра проти трансплантабельних пухлин мишей.



Повідомляється також, що ця сполука має відносно низьку ефективність і декілька небажаних побічних ефектів, включаючи токсичність *in vivo*, наприклад, паралітична непрохідність кишечника, епітеліальне пошкодження шлунково-кишкового тракту, кістковомозкова токсичність, нервово-м'язова токсичність і втрата ваги. На цей час існує необхідність у додаткових протипухлинних засобах.

Цей винахід стосується сполук, що є ефективними протипухлинними засобами. Відповідно до цього, винахід стосується сполуки формули I:



де Y являє собою F, Cl, Br, метил або метокси; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід також стосується терапевтичного способу інгібування росту пухлинних клітин у ссавців, який включає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за цим винаходом.

Винахід також стосується терапевтичного способу лікування раку у ссавців, який включає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за винаходом.

Винахід також стосується використання сполуки за винаходом у терапевтичних цілях.

Винахід також стосується використання сполуки за винаходом для виробництва лікарського засобу для лікування раку у ссавців.

На Фіг.1 показане розділення шляхом HPLC рацемічної сполуки 21b (Схема II) і R-енантіомера сполуки 21b з використанням Chirobiotic T250×4,6мм, 65% H<sub>2</sub>O, 35% CH<sub>3</sub>OH, 20мМ NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> при 1мл/хв., з виявленням при 250нм.

Докладний опис винаходу

Фахівцям у відповідній області техніки буде зрозуміло, що можуть існувати сполуки за винаходом, що мають хіральний центр, які можуть бути виділені в оптично активних і в рацемічних формах. Деякі сполуки можуть виявляти поліморфізм. Слід розуміти, що цей винахід включає всі рацемічні, оптично активні, поліморфні або стереоізомерні форми сполуки за винаходом або їх суміші, які мають корисні властивості, описані тут, при цьому в хімічній технології добре відомі способи отримання оптично активних форм (наприклад, шляхом виділення рацемічної форми перекристаліза-

ційними методиками, синтезом з оптично активних початкових матеріалів, хіральним синтезом або хроматографічним розділенням з використанням хіральної нерухомої фази) і способи визначення протипухлинної активності з використанням стандартних аналітичних методик, описаних тут, або з використанням інших подібних аналітичних методик, добре відомих у науці.

Специфічним значенням для Y є атом фтору.

Іншим специфічним значенням для Y є атом хлору.

Іншим специфічним значенням для Y є атом бром.

Іншим специфічним значенням для Y є група метокси (- OMe).

Специфічною групою сполук Формули I є сполука, в якій вуглець, що несе метильну групу, знаходиться в (S)-конфігурації.

Переважаючою групою сполук Формули I є сполука, в якій вуглець, що несе метильну групу, знаходиться в (R)-конфігурації.

Переважні сполуки за винаходом включають 2-[4-(7-хлорхінолін-2-ілокси)фенокси]пропіонову кислоту (сполука 21b); 2-[4-(7-бромхінолін-2-ілокси)фенокси]пропіонову кислоту (сполука 21c); 2-[4-(7-фторхінолін-2-ілокси)фенокси]пропіонову кислоту (сполука 21a) і їх фармацевтично прийнятні солі (наприклад, сполуки 22a, 22b і 22c) Більш переважно, сполуки за винаходом включають (R) 2-[4-(7-хлорхінолін-2-ілокси)фенокси]пропіонову кислоту (сполука 21b) або її фармацевтично прийнятну сіль (наприклад, сполука 22b) і (R) 2-[4-(7-бромхінолін-2-ілокси)фенокси]пропіонову кислоту (сполука 21c) або її фармацевтично прийнятну сіль (наприклад, сполука 22c).

У випадках, коли сполуки є досить основними або кислотними для утворення стабільних нетоксичних кислотних або основних солей, може бути доцільним застосування цих сполук у вигляді солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають солі з органічними кислотами, які надають фізіологічно прийнятний аніон, наприклад, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α-кетоглутарат і α-гліцерофосфат. Можуть бути також утворені корисні неорганічні солі, включаючи гідрохлорид, сульфат, нітрат, бікарбонат і карбонат.

Фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані з використанням стандартних процедур, добре відомих в хімічній технології, наприклад, шляхом реакції досить основної сполуки, такої як амін, з придатною кислотою, що надає фізіологічно прийнятний аніон. Також можуть використовуватися солі карбонових кислот з лужними металами (наприклад, солі натрію, калію або літію) або лужноземельними металами (наприклад, солі кальцію).

Сполуки формули I можуть входити до складу фармацевтичних композицій і вводитися ссавцеві-господарю, такому як людина, в різноманітних формах, адаптованих до вибраного способу застосування, тобто, перорального або парентерального, наприклад, внутрішньовенового, внутрішньом'язового, місцевого або підшкірного способу застосування.

Так, сполуки за винаходом можуть вводитися в організм, наприклад, перорально, в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм, таким як інертний розріджувач або харчовий носій, здатний до засвоєння організмом. Вони можуть бути включені в тверді або м'які желатинові капсули, можуть бути спресовані в таблетки або можуть прийматися пацієнтом безпосередньо з їжею. Для перорального терапевтичного застосування активна сполука може бути змішана з одним або більше наповнювачів і використовуватися у формі таблеток для ковтання, таблеток для розсмоктування, пілюль, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, вафель і т.д. Такі композиції і препарати повинні містити щонайменше 0,1% активної сполуки. Процентний склад композицій і препаратів, безумовно, може варіюватися і може складати від 2 до 60% ваг. одиничної лікарської форми. Кількість активної сполуки в таких терапевтично корисних композиціях забезпечує ефективний рівень дозування.

Таблетки, пілюлі, капсули і т.п. можуть також містити такі компоненти: зв'язуюче, таке як трагакантова камедь, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, такі як дикальцію фосфат; дезинтегратори, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота і т.п.; мастильні речовини, такі як стеарат магнію; і підсолоджувачі, такі як сахароза, фруктоза, лактоза або аспартам, або ароматизатори, така як перцева м'ята або вінтергринове масло, або може додаватися вишневий ароматизатор. Якщо одиничною лікарською формою є капсула, вона може містити, крім перелічених речовин, рідкий носій, такий як рослинне масло або поліетиленгліколь. Різні інші речовини можуть бути присутні у якості покриття або для іншої модифікації фізичної форми твердої одиничної лікарської форми. Наприклад, таблетки, пілюлі або капсули можуть мати покриття з желатину, воску, шелаку або цукру і т.п. Сироп або еліксир може містити активну сполуку, сахарозу або фруктозу в якості підсолоджувача, метил- і пропілпарабени у якості консервантів, барвник і ароматизатор, такий як вишневий або апельсиновий. Зрозуміло, будь-яка речовина, що використовується у виготовленні лікарської форми, має бути фармацевтично прийнятною і по суті нетоксичною в кількостях, що використовуються. Крім того, активна сполука може входити до складу препаратів і пристроїв уповільненої дії.

Активна сполука також може застосовуватися внутрішньовенно або інтраперитонеально шляхом вливання або ін'єкції. Розчини активної сполуки або її солей можуть бути приготовані у воді, можливо, в суміші з нетоксичною поверхнево-активною речовиною (ПАВ). Також можуть бути виготовлені дисперсії в гліцерині, рідких поліетиленгліколях, триацетині і сумішах цих речовин в маслах. У звичайних умовах зберігання і використання ці препарати містять консерванти, що запобігають росту мікроорганізмів.

Лікарські форми, придатні для ін'єкцій або вливань, можуть включати стерильні водні розчини або стерильні порошки, що включають активний інгредієнт, які адаптовані для швидкого приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій або вливань, можливо, інкапсульовані у

ліпосомах. У всіх випадках кінцева лікарська форма повинна бути стерильною, текучою і стабільною в умовах виробництва і зберігання. Рідким носієм може бути розчинник або рідке дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, рідкі поліетиленгліколи і т.п.), рослинні масла, нетоксичні гліцерінові ефіри і їх прийнятні суміші. Належна текучість може забезпечуватися, наприклад, шляхом утворення ліпосом, шляхом підтримання необхідного розміру часток у випадку дисперсій або шляхом використання поверхнево-активних речовин. Впливу мікроорганізмів можна запобігти за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тіомерсалу і т.п. У багатьох випадках бажане включення ізотонічних речовин, наприклад, цукрів, буферів або хлориду натрію. Подовжене поглинання композицій для ін'єкцій може забезпечуватися шляхом використання в цих композиціях речовин, що сповільнюють поглинання, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину.

Стерильні розчини для ін'єкцій виготовляють шляхом розчинення активного інгредієнта у необхідній кількості відповідного розчинника з різними іншими потрібними інгредієнтами, описаними вище, з подальшою стерилізацією. У випадку стерильних порошків для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій, переважні способи приготування включають вакуумну сушку і сублімаційну сушку, з отриманням порошку активного інгредієнта разом з будь-яким бажаним додатковим інгредієнтом, що присутній в описаних раніше стерильно-фільтрованих розчинах.

Для місцевого застосування сполуки за винаходом можуть використовуватися у чистому вигляді, тобто, якщо вони являють собою рідини. Однак загалом переважне нанесення їх на шкіру у вигляді композицій або складів, що включають дерматологічно прийнятний носій, який може бути твердим або рідким.

Придатні тверді носії включають тонко подрібнені тверді речовини, такі як тальк, глина, мікрористалічна целюлоза, кремнезем, глинозем і т.п. Придатні рідкі носії включають воду, диметилсульфоксид (DMSO), спирти або гліколи, або водоспиртові/глікольні суміші, в яких сполуки за винаходом можуть бути розчинені або дисперговані в ефективній кількості, можливо, за допомогою ПАВ. Для оптимізації властивостей у конкретних випадках використання можуть бути введені добавки, такі як ароматизатори і додаткові протимікробні засоби. Результуючі рідкі композиції можуть наноситися з абсорбуючих подушок, що використовуються для просочування бинтів та іншого перев'язочного матеріалу, або розпилюватися на уражену область з використанням розпилювачів насосного або аерозольного типу.

Загусники, такі як синтетичні полімери, солі і ефіри жирних кислот, жирні спирти, модифіковані целюлози або модифіковані мінеральні речовини також можуть бути використані з рідкими носіями для утворення паст, що розподіляються, гелів, мазей, мил і т.п., для нанесення безпосередньо на шкіру користувача.

Приклади корисних дерматологічних композицій, які можуть бути використані для доставки сполук формули I в шкіру, відомі в медицині; наприклад, див. Jacquet et al., [патент США №4,608,392], Geria [патент США №4,992,478], Smith et al. [патент США №4,559,157] і Wortzman [патент США №4,820,508].

Корисні дози сполук формули I можуть бути визначені шляхом порівняння їх активності *in vitro*, а також їх активності *in vivo* в тваринних моделях. Способи екстраполяції ефективних доз для мишей та інших тварин на людей відомі в медицині, [наприклад, див. патент США №4, 938,949].

Кількість сполуки, або її активної солі або похідного, необхідна для використання в лікуванні, буде змінюватися не тільки в залежності від конкретної вибраної солі, але й від способу застосування, природи захворювання, що підлягає лікуванню, і стану пацієнта, і у кожному випадку буде визначатися лікарем-куратором.

Сполуку зручно застосовувати у вигляді одиничної лікарської форми, наприклад, що містить 5-1000мг/м<sup>2</sup>, переважно 10-750мг/м<sup>2</sup>, найбільш переважно 50-500мг/м<sup>2</sup> активного інгредієнта на одну лікарську форму.

Бажана доза може бути представлена у вигляді однієї дози або розділена на декілька доз, що приймаються через певні проміжки часу, наприклад, дві, три, чотири або більше субдоз на день. Сама субдоза може бути також розділена, наприклад, на ряд окремих, вільно розподілених за часом прийомів.

Сполуки за винаходом є активними протипухлинними засобами і мають високу ефективність та/або знижену токсичність у порівнянні з ХК 469. Переважно, сполуки за винаходом більш ефективні і менш токсичні, ніж (R) ХК469, та/або уникають потенційної ділянки катаболічного метаболізму, з якою зустрічається ХК 469, тобто, мають метаболічний профіль, відмінний від ХК 469.

Даний винахід відноситься до терапевтичних способів лікування раку у ссавця, які включають введення ссавцеві, хворому на рак, ефективної кількості сполуки або композиції за винаходом. Ссавці включають приматів, людей, гризунів, собак, кішок, корів, овець, коней, свиней, кіз і т.д. Рак включає будь-які типи злоякісних новоутворень, наприклад, рак товстої кишки, рак молочної залози, меланому і лейкоз, і загалом відрізняється небажаною клітинною проліферацією, наприклад, нерегульованим ростом, відсутністю диференціації, інвазією в локальну тканину і метастазами.

Здатність сполуки за винаходом лікувати рак може бути визначена шляхом використання аналітичних методик, відомих в медицині. Наприклад, режими лікування, оцінка токсичності, аналіз даних, кількісна оцінка убивання пухлинних клітин і біологічне значення використання різних видів трансплантабельних пухлин описані в літературі. Крім того, здатність сполук лікувати рак може бути визначена з використанням Тестів, що описані нижче.

У Тестах А-Н використовувалися наступні загальні методики:

Підтримання пухлин і утримання тварин

У дослідженнях використовували дуктальну

аденокарциному-03 підшлункової залози, B16-меланому, аденокарциному- 16/C/Adr молочної залози, аденокарциному-17/Adr молочної залози, аденокарциному-26 товстої кишки і аденокарциному-16/C молочної залози.

Пухлини підтримували в початковому штамі мишей C57B1/6 (для пухлин підшлункової залози 03, B16), Balb/c (для пухлин товстої кишки 26) і C<sub>3</sub>H (для пухлин молочної залози). Пухлини трансплантували у відповідний гібрид F1 (BDF1= самці C57B1/6 і самці X DBA/2) або в початковий штам для хіміотерапевтичних досліджень. Індивідуальні значення ваги тіла мишей для кожного досліду відрізнялися в межах 5г, а всі миші на початку лікування важили більше 17г. Миші отримували їжу і воду без обмежень.

Хіміотерапія твердих пухлин

Тварин об'єднували, імплантували підшкірно 30-60мг фрагментів пухлин за допомогою троакара 12 калібру на день 0, і знов об'єднували перед невибірковим розподілом на різні групи лікування і контрольні групи. На ранній стадії лікування хіміотерапію починали у межах 1-3 днів після імплантації пухлини, коли кількість клітин була відносно мала (10<sup>7</sup>-10<sup>8</sup>). Для дослідження пізніх стадій або стадій прогресування пухлиною давали вирости протягом 5 або більше днів до початку лікування. Пухлини вимірювали калібром двічі на тиждень. Мишей вмертвляли, коли вага пухлини досягала 1500мг. Вагу пухлини оцінювали на основі двох вимірювань:

Вага пухлини (в мг) = (a×b<sup>2</sup>)/2, де a і b являють собою довжину і ширину пухлини (мм), відповідно.

Кінцеві точки для оцінки протипухлинної активності до твердих пухлин

а) Сповільнення росту пухлини (величина T-C), де T - середній час (в днях), необхідний для досягнення пухлинами в групі лікування заздалегідь заданої величини (наприклад, 1000мг), а C - середній час (в днях), необхідний для досягнення пухлинами в контрольній групі того ж розміру. Миші, що вижили із зникненням пухлин, були виключені з цих розрахунків (для випадків вилікування складена окрема таблиця). Ця величина являє собою важливий критерій протипухлинної активності, оскільки вона дає можливість кількісної оцінки вбивання пухлинних клітин.

б) Розрахунок убивання пухлинних клітин для підшкірно (SC) зростаючих пухлин проводили за такою формулою:

$$\log_{10} \text{ загального вбивання клітини (в масі)} = \frac{\text{величина T} - \text{C в днях}}{(3,32)(T_d)}$$

де T-C - сповільнення росту пухлини, як описано вище, а T<sub>d</sub> - час подвоєння об'єму пухлини (в днях), оцінений за оптимально підігнаною прямою на логарифмічному графіку експонентного росту пухлин в контрольній групі (в діапазоні від 100 до 800мг). Перетворення величин T-C на десятковий логарифм убивання клітин можливе завдяки тому, що T<sub>d</sub> пухлин, що поновили ріст після лікування (R<sub>x</sub>), наближається до значень T<sub>d</sub> пухлин у необроблених контрольних мишей.

Перетворення сповільнення пухлинного росту (величина T-C) в десятковий логарифм убивання клітин в цьому експерименті виправдане великою кількістю вилікувань, отриманих внаслідок викори-

стання 5 препаратів, що досліджувалися. Вилікування являють собою явний показник убивання пухлинних клітин (в більшій мірі, ніж стає реплікації пухлинних клітин).

У деяких випадках, як для даних оцінки *in vivo* за минулий період, так і для даних, які наведені тут, важливе порівняння логарифмічних величин убивання в дослідженнях, що істотно відрізняються за методикою. З цією метою була складена таблиця активності, яка наведена нижче. Слід зазначити, що знадобився рейтинг активності в діапазоні від +++ до ++++, для того щоб викликати часткову регресію (PR) або повну регресію (CR) 100-300-мг маси більшості трансплантованих твердих пухлин мишей. Таким чином, сполука з рейтингом активності + або ++ не може розглядатися як активна за звичайними клінічними критеріями. PR являє собою зниження маси пухлини менш ніж на 50% від розміру до лікування. CR являє собою зниження маси пухлини до величини менше розміру, що пальпується (тобто, зниження до нульової маси, що може бути виявлена).

Перетворення десятичного логарифма убивання клітин на рейтинг активності

Протипухлинна активність	Тривалість Rx 5-20 днів, logio убивання (в масі)
Висока активність ++++	>2,8
+++	2,0-2,8
++	1,3-1,9
+	0,7-1,2
	<0,7

Вимірювання в групах лікування і в контрольних групах проводили, коли розмір пухлин в контрольній групі досягав приблизно 700-1200мг (середнє значення в групі). Величина T/C в процентах є показником протипухлинної ефективності: T/C=0% означає відсутність пухлинного росту. T/C=100% означає відсутність протипухлинної активності, тобто, і контрольні пухлини, і ті, що лікувалися, росли однаково. Величина  $T/C \leq 42\%$  розглядається як істотна протипухлинна активність за критеріями Drug Evaluation Branch of the Division of Cancer Treatment (NCI) (підрозділ оцінки лікарських засобів відділу лікування раку Національного онкологічного інституту). Величина  $T/C < 10\%$  розглядається як вельми істотна протипухлинна активність, і цей рівень використовується NCI для підтвердження успішності клінічних випробувань у випадку відповідності вимогам токсичності, складу і деяким іншим вимогам (так звана активність рівня DN-2). Найнижче значення втрати ваги тіла (середнє в групі) більше 20% або рівень смертності від ліків більше 20% розглядається в більшості тестів одиночних лікувальних курсів, як показник надмірно токсичної дози.

Виготовлення лікарських препаратів для ін'єкцій мишам

Сполуку 22b (натрієва сіль) в Тестах А-Н готували в 1% розчині бікарбонату натрію, дистильованій воді або буферизованому фосфатом соляному розчині (PBS), з доведенням рН до 7,0-7,5 соляною кислотою, і вводили внутрішньовенно (в/в) або перорально (п/о), в об'ємі 0,2мл на ін'єкцію.

#### Тест А

Оцінка по відношенню до дуктальної аденокарциноми 03 підшлункової залози ранньої стадії

Дуктальна аденокарцинома 03 підшлункової залози високочутлива до таксолу (рейтинг активності ++++). Вона чутлива до адриаміцину (рейтинг активності +++), помірно чутлива до VP-16, цитоксану і CisDDPt (рейтинг активності ++), і слабо чутлива до 5-FU (рейтинг активності +). Самицям мишей BDF1 (отримані в NCI-Raleigh) (дата народження (тут далі Д.Н.) 27 березня 2000; дата отримання (тут далі Д.О.) 9 квітня 2000) імплантували (дата імплантації пухлини (тут далі Д.І.) 17 березня 2000) пухлину дуктальної аденокарциноми 03 підшлункової залози і розділили на групу лікування і контрольну групу. Групі лікування вводили сполуку 22b щодня у дні 3-9 (в/в). Результати Тесту А наведені в Таблиці 1.

#### Тест В

Оцінка по відношенню до меланому B16 ранньої стадії

Меланома B16 являє собою вельми нечутливу до лікарських засобів пухлину при підшкірній (SC) імплантації. Вона нечутлива до VP-16, вінбластину і Ara-C (негативний (-) рейтинг активності), мінімально чутлива до таксолу, адриаміцину і камптотецину (рейтинг активності + або +/-), слабо чутлива до 5-FU, цитоксану і CisDDPt (рейтинг активності ++). Високоактивними є лише BCNU та інші нітрозомочевини (рейтинг активності ++++).

Самицям мишей BDF1 (придбані в NCI-CRL-Ral) (Д.Н. 24 січня 2000, Д.О. 29 лютого 2000), середня вага 21,6г, імплантували клітини меланому B16, пасаж №138 (Д.І. 17 квітня 2000). Величина Td (час подвоєння об'єму пухлини) склала 1 день. Мишей розділили на контрольну групу і три експериментальні групи. Контрольна група (Клітка №1) не отримувала лікування.

У клітці №1 пухлина досягла 1000мг за 7 днів (1 день Td), і ріст пухлини відповідав очікуваному.

У клітці №2 сполуку 22b (рацемічну) вводили внутрішньовенно (в/в) при 40мг/кг/ін'єкцію, один раз на день, у дні 1-4. Усього ввели 320мг/кг. Ця доза була токсичною і привела до 1/5 смертей від ліків на 7-й день. Причиною смерті була кістково-мозкова токсичність, що показав маленький розмір селезінки. Шлунково-кишковий тракт при дослідженні виявився пустим, що означало відсутність споживання їжі перед смертю. Ця доза зумовила серйозну втрату ваги (-20,8%; найнижче значення наступило на 7-й день, з повним відновленням на 11-й день). Втрата ваги 20% є показником надмірної токсичності за стандартами N.C.I. У цьому випадку, введення сполуки 22b (рацемічної) було асоційоване з уповільненням нервової провідності у мишей. При дозах 50мг/кг токсичність була помірною, але тривала протягом 20 хвилин у 1-й день і 8 хвилин на 4-й день. При високих дозах, наприклад, 80мг/кг, лікарський засіб показував істотну пост-ін'єкційну нервово-м'язову токсичність, яка тривала більше 20 хвилин, але повністю минала протягом 2 годин. Її ознакою був явний параліч задніх кінцівок, що означає, що токсичність пов'язана з швидкістю провідності, оскільки, чим довше нерв, тим сильніше ураження функції. Як описано нижче, це сповільнення нервової провідності спо-

стерігається при використанні рацематів і S-енантіомерів сполук, що описуються. У всіх випадках використання R-енантіомерних форм цей ефект відсутній.

У клітці №3 сполуку 22b вводили в/в при 50мг/кг/ін'єкцію щодня, у дні 1-5. Всього ввели 250мг/кг. При цій дозі процент втрати ваги тіла склав 13% (найнижче значення наступило на 7-й день, повне відновлення на 11-й день, тобто, час відновлення господаря 4 дні). Ця доза була активною (T/C=0, логарифм убивання 2,6, рейтинг активності +++).

У клітці №4 сполуку 22b вводили в/в при 30мг/кг/ін'єкцію щодня, в дні 1-6. Всього ввели 180мг/кг. Ця доза привела до втрати ваги тіла 7,4% (найнижче значення наступило на 5-й день, повне відновлення на 9-й день). Ця доза була активною (T/C=15,6%, логарифм убивання 1,8, рейтинг активності ++).

Результати Тесту В представлені в Таблиці 2.

#### Тест С

Оцінка по відношенню до аденокарциноми молочної залози-16/C/Adr ранньої стадії

Аденокарцинома молочної залози-16/C/Adr ранньої стадії являє собою р-глікопротеїн-негативну пухлину мультирезистентну до лікарських препаратів. Самиць мишей СЗН отримували в NCI-Kingston-CRL (Д.Н. 3 квітня 2000; Д.О. 16 травня 2000). Середня вага мишей становила 26,3г. Мишам імплантували аденокарциному молочної залози-16/C/Adr ранньої стадії, пасаж №183, і розділили на контрольну групу (клітка №1) і дві експериментальні групи (клітка №2 і клітка №3) (Д.І. 22 червня 2000). Контрольні тварини (клітка №1) не отримували лікування. Рацемічну форму сполуки 22b (аналог, що містить хлор) вводили експериментальним групам таким чином:

Група	Режим обробки
Клітка №2	42мг/кг сполуки 22b; двічі на день у дні 1-3 і 11-13 з 4-часовими проміжками
Клітка №3	27мг/кг сполуки 22b; двічі на день у дні 1-3 і 11-13 з 4-часовими проміжками

У клітці №1 пухлина досягла 1000мг за 16 днів (1,2 днів Td), і ріст пухлини відповідав очікуваному.

У клітці №2 загальну дозу 504мг/кг сполуки 22b вводили в/в. Ця обробка викликала помірний нервово-м'язовий ефект у вигляді порушення ходи, що тривав біля 10 хвилин після ін'єкції. Токсичність була найбільш очевидна в перші два дні і стала менш очевидно при подальших ін'єкціях. Ця доза викликала втрату ваги тіла -15% (найнижче значення наступило на 7-й день, повне відновлення на 12-й день). Цікаво те, що в ході другого курсу обробки миші набрали вагу (дні 11-13). Лікарський засіб виявився активним при цій дозі (T/C=0%, логарифм убивання 2,0, рейтинг активності +++).

У клітці №3 вводили загальну дозу 324мг/кг сполуки 22b. Ця доза спричинила незначне порушення ходи і втрату ваги тіла -1,1% у тварин в клітці №3 (найнижче значення наступило на 7-й день, повне відновлення на 8-й день). Лікарський засіб виявився неактивним при такій схемі дозування (T/C=53%, логарифм убивання 0,6). Результати Тесту С наведені в Таблиці 3.

#### Тест D

Оцінка рацемічної сполуки 22с по відношенню до аденокарциноми молочної залози-17/Adr ранньої стадії

Рацемічну суміш сполуки 22с (аналог, що містить бром) оцінювали по відношенню до пухлини молочної залози, що є мультирезистентною до лікарських препаратів (Mat-17/Adr).

Самиць мишей СЗН/HeN (MTV-отр.) отримали в N.C.L Frederick (Д.Н. 9 жовтня 2000; Д.О. 14 листопада 2000). Середня вага мишей становила 29,3г. Мишам імплантували Mat-17/Adr/пасаж 220 (р-глікопротеїн-позитивна пухлина мультирезистентна до лікарських препаратів) (Д.І. 2 січня 2001; Td=1,0 день). Сполуку 22с (рацемічну) приготували для введення шляхом суспендування у 5% етанолі, 1% РОЕ-80 і 1% бікарбонаті натрію з отриманням розчину. Потім додали Р.В.С. і довели рН до 7 соляною кислотою. 0,2мл на ін'єкцію вводили в/в.

Тварини в клітці №1 не отримували лікування. Ріст пухлини відповідав очікуваному і досяг 1000мг на 7-й день (в діапазоні 7-9) (Td=1,0 день).

Тваринам в клітці №3 вводили рацемічний препарат сполуки 22с внутрішньовенно при 50мг/кг/ін'єкцію в 1-й день; 62,5мг/кг у 2-й день; і 60мг/кг/ін'єкцію в дні 3, 6, 7, 8 для отримання загальної дози 352,5мг/кг. Ця доза викликала помірну втрату ваги тіла -5,5% і помірне сповільнення нервової провідності, що тривало біля 10 хвилин при дозі 60-62,5мг/кг. Симптоми склалися у слабому порушенні ходи. Ця доза показала вражаючу протипухлинну активність (T/C=0, логарифм убивання 4,2, рейтинг активності ++++). Пухлини досягли 1000 мг на 21-й день (в діапазоні 19-42). Жоден протипухлинний засіб, стандартний або експериментальний, не перевищував такої міри активності по відношенню до цієї пухлини.

У клітці №4 тварини отримували рацемічний препарат сполуки 22с шляхом в/в ін'єкції при 30мг/кг в 1-й день; 37,5мг/кг у 2-й день; і 36мг/кг/ін'єкцію в дні 3, 6, 7, 8 до отримання загальної дози 211,5мг/кг. При цій дозі порушення ходи не було. Ця доза також була високоактивною (логарифм убивання 3,0). Пухлини досягли 1000мг на 17-й день (в діапазоні 14-21).

Як виявилось, рацемічний препарат сполуки 22с має нервово-м'язову токсичність того ж типу, що й при випробуванні рацемічного препарату сполуки 22b, але менш важку (див. Тест В). Результати представлені в Таблиці 4.

#### Тест Е

Оцінка R-енантіомера сполуки 22b і сполуки 22a по відношенню до аденокарциноми молочної залози-17/Adr ранньої стадії

Активність R-енантіомера сполуки 22b і сполуки 22a (аналог, що містить фтор) оцінювали по відношенню до пухлини молочної залози Mat-17/Adr, яка являє собою р-глікопротеїн-позитивну пухлину мультирезистентну до лікарських препаратів. Самиць мишей СЗН/HeN (MTV-нег.) отримували у N.C.L-Frederick (Д.Н. 20 листопада 2000; Д.О. 2 січня 2001). Середня вага мишей становила 25,9г. Мишам імплантували Mat-7/Aor/пасаж-223 (Д.І. 12 лютого 2001; Td=1,2 дні) і розділили на контрольну групу і групу лікування.

Рацемічний препарат сполуки 22a суспендували у 3% етанолі, 1% РОЕ-80 і 0,25% бікарбонаті натрію з отриманням розчину. Потім додали Р.В.С. і довели рН до 7 соляною кислотою. Об'єм 0,2мл на ін'єкцію вводили тваринам внутрішньовенно. R-енантіомер сполуки 22b суспендували в 3% етанолі, 1% РОЕ-80 і 0,5% бікарбонаті натрію з отриманням розчину. Потім додали Р.В.С. і довели рН до 7 соляною кислотою. Об'єм 0,2мл на ін'єкцію вводили тваринам внутрішньовенно.

У клітці №1 контрольна група не отримувала лікування, і пухлини досягли 1000мг за 9,0 днів (8,5-10), Td=1,2 дні. Ріст пухлини відповідав очікуваному.

У клітці №3 тваринам вводили 36мг/кг рацемічної сполуки 22a внутрішньовенно (в/в) у 1-й день і 48мг/кг/ін'єкцію в дні 2-7 до загальної дози 324мг/кг. Збільшення індивідуальних доз виявилось неможливим через важку нервово-м'язову токсичність (сповільнення нервової провідності, що приводить до дисфункції руху кінцівок, як передніх, так і задніх). Дисфункція тривала 15 хвилин для передніх кінцівок і довше для задніх. Ця доза була активною (T/C=14%, логарифм убивання 1,5, рейтинг активності ++). Однак покращення порівняно зі сполукою 22b або сполукою 22c явно не спостерігалось.

Тварини у клітках №4 і №5 отримували нижчі дози препарату рацемічної сполуки 22a, ніж у клітці №3. Ці дози були неактивні.

Тваринам у клітці №6 вводили R-енантіомер сполуки 22b, і нервово-м'язова токсичність не спостерігалася. У Тесті В рацемічна форма сполуки 22b спричиняла сповільнення нервової провідності. Цей результат показує, що за нервово-м'язову токсичність сполуки 22b відповідальний S-енантіомер. S-енантіомерну форму спеціально синтезували пізніше і вводили, при 80мг/кг/ін'єкцію і при 50мг/кг/ін'єкцію, в/в; обидві дози показали виражену нервово-м'язову токсичність. У клітці №6 R-енантіомер сполуки 22b вводили в/в при 83мг/кг/ін'єкцію, в дні 1-4, до загальної дози 332мг/кг. Ця доза була токсичною і вбила всіх п'ятьох мишей (в дні 7, 7, 8, 9, 10). Причиною смерті було пошкодження епітелію шлунково-кишкового тракту, що спричинило відторгання епітелію шлунково-кишкового тракту і в результаті діарею. Троє з мишей мали дещо збільшені, заповнені їжею шлунки, що є показником гастропарезу або паралітичної непрохідності кишечника. Розміри селезінок всіх мишей були близько до норми, тобто, сполука не виявила істотної токсичності у мишей.

У клітці №7 тваринам вводили R-енантіомер сполуки 22b внутрішньовенно (в/в) при 55мг/кг/ін'єкцію, у дні 1-4 до загальної дози 220мг/кг. Ця доза була досить токсичною, викликала 1/5 смертей від ліків і велику втрату ваги тіла (-23,4%, найнижче значення на 9-й день і повне відновлення на 14-й день). Одна смерть була викликана пошкодженням епітелію шлунково-кишкового тракту (діарея), ускладненим кістково-мозковою токсичністю (маленька селезінка). Однак ця доза була високоактивною (T/C=0, логарифм убивання 3,3, рейтинг активності ++++). Пухлини досягли 1000мг на 22 день (18-23).

У клітці №8 утримували лише одну мишу, яку

використовували для контролю початкової токсичності з метою оцінки нервово-м'язової токсичності. Їй ввели ін'єкцію однієї дози препарату R-енантіомера сполуки 22b у кількості 124,5мг/кг тільки у 1-й день. Нервово-м'язова токсичність не була виявлена. Доза була помірно активною і нетоксичною (T/C=35%, логарифм убивання 0,8, рейтинг активності +).

Таким чином, ці дані показують, що сполука 22a була активною (клітка №2). R-енантіомер сполуки 22b не має нервово-м'язової токсичності, що спостерігається для рацемічної форми цього лікарського засобу. Був отриманий і перевірений S-енантіомер, який виявився відповідальним за нервово-м'язову токсичність.

Результати представлені у Таблиці 5.

Тест F

Оцінка R-енантіомера сполуки 22b і R-енантіомера сполуки 22c по відношенню до аденокарциноми молочної залози-16/C ранньої стадії

У цьому випробуванні порівнювали R-енантіомери сполуки 22c і сполуки 22b. Обидві ці сполуки абсолютно не показали нервово-м'язової токсичності. Летальні дозообмежуючі токсичності цих сполук подібні (пошкодження епітелію шлунково-кишкового тракту).

Самиць мишей С3Н отримали в N.C.I. (Д.Н. 22 січня 2001; Д.О. 27 січня 2001). Середня вага мишей становила 19,2г. Мишам імплантували SC аденокарциному молочної залози-16/C пасаж-170, яка являє собою швидкозростаючу, високоінвазивну, високометастатичну пухлину (Д.І. 8 березня 2001; величина Td становила 1,2 дні).

Кожний з R-енантіомерів, сполуки 22c і сполуки 22b, суспендували у 3% етанолі, 1% РОЕ-80, 0,5% бікарбонаті натрію (об'єми.) з отриманням розчину, потім додали Р.В.С. і довели рН до 7 соляною кислотою. Адріаміцин (ADRIA; партія №20338c) суспендували у дистильованій воді з отриманням розчину і довели рН до 6,0. Мишам вводили 0,2мл на в/в-ін'єкцію.

У клітці №1 тварини не отримували лікування, і ріст пухлини відповідав очікуваному. Пухлини досягли 1000 мг на 9,5-й день (в діапазоні 7-12) (Td=1,0 день).

У клітці №2 мишам вводили R-енантіомер сполуки 22c внутрішньовенно при 65мг/кг/ін'єкцію у дні 1-4 до загальної дози 260мг/кг. Після ін'єкцій нервово-м'язова токсичність не спостерігалася. Всі миші загинули через 2-3 дні після останньої обробки від пошкодження епітелію шлунково-кишкового тракту.

У клітці №3 мишам вводили R-енантіомер сполуки 22c внутрішньовенно при 65мг/кг/ін'єкцію через день (в дні 1,3,5,7) до загальної дози 260мг/кг. Для цієї серії аналогів спостерігалось дуже швидке відновлення господарів і відсутність смертей. Миші показали втрату ваги тіла 8,3% (найнижче значення на 9-й день і повне відновлення на 12-й), що означає, що загальна доза при такому переривистому графіку лікування була адекватною і не надмірною. При такому графіку нервово-м'язова токсичність також не спостерігалася. Ця доза була активною (T/C=4%; логарифм убивання 1,7; рейтинг активності ++).

У клітці №4 мишам вводили R-енантіомер

сполуки 22с внутрішньовенно при 40мг/кг/ін'єкцію за тим самим графіком, що й у клітці №3 (тобто, в дні 1, 3, 5, 7) до загальної дози 160мг/кг. Токсичність не спостерігалася, і миші під час лікування набрали вагу (+6,4% приросту у вазі). Ця доза також була активною (Т/С=9%; логарифм убивання 1,4; 1/5 вилікування; рейтинг активності ++, якщо не враховувати вилікування). Мишам, у яких зникли пухлини, знов імплантували пухлину Мам16/С на 155-й день. Імплантат успішно виріс, що показує, що імунотенні чинники не приймали участі у попередньому лікуванні.

У клітці №5 мишам вводили R-енантіомер сполуки 22b внутрішньовенно при 50мг/кг/ін. у дні 1-5 до загальної дози 250мг/кг. Нервово-м'язова токсичність після ін'єкцій не спостерігалася. Ця доза викликала надмірну втрату ваги, але без смертей. Миші знов набрали всю втрачену вагу протягом 5 днів (- 22,9% втрати ваги тіла на 8-й день, повне відновлення на 13-й день, що показує, що втрата ваги частково була зумовлена обезводненням). Ця доза була високоактивною (Т/С=0%; логарифм убивання 2,1; рейтинг активності +++).

У клітці №6 мишам вводили R-енантіомер сполуки 22b внутрішньовенно при 50мг/кг/ін'єкцію в дні 1, 3, 5, 7 до загальної дози 200мг/кг. Ця доза виявилася такою, що добре переноситься, і не викликала втрати ваги. Вона була активною (Т/С=5%; логарифм убивання 1,7; рейтинг активності ++). Можливо, при такому графіку могла бути введена більш висока доза, враховуючи відсутність втрати ваги.

У клітці №7 мишам вводили R-енантіомер сполуки 22b внутрішньовенно при 30мг/кг/ін'єкцію за тим самим графіком, що й у клітці №6, до загальної дози 120мг/кг. Миші набрали вагу. Ця доза була помірно активною (Т/С=32%; логарифм убивання 0,8; рейтинг активності +).

У клітці №11 мишам вводили адриаміцин у якості позитивного контрольного дослідження. За даними минулого періоду, адриаміцин являє собою один з найбільш активних засобів проти таких пухлин. 7,5мг/кг/ін'єкцію вводили внутрішньовенно у дні 1 і 5, до загальної дози 15мг/кг. Хоч втрати ваги не спостерігалася, миші не починали набирати вагу до 11-го дня, а потім почали набирати лише помірно. У цій групі була одна уповільнена смерть, зумовлена ліками. Як і очікувалося, цей засіб виявився високоактивним (Т/С=0%; логарифм убивання 3,6; рейтинг активності +++++, хоча при токсичній дозі).

При дозах, які викликали менше 10% втрати ваги тіла, R-енантіомер сполуки 22b і R-енантіомер сполуки 22с були однаково активними, з логарифмом убивання 1,7 для кожного (див. клітки 3 і 6). При однаковій активності доз R-енантіомер сполуки 22b виявив потребу в дещо нижчій дозі (200мг/кг, див. клітку 6), ніж R-енантіомер сполуки 22с (260мг/кг, див. клітку 4).

Результати представлені в Таблиці 6.

Тест G

Оцінка R-енантіомерів сполук 22с і 22b по відношенню до дуктальної аденокарциноми 03 підшлункової залози пізньої стадії

У цьому випробуванні порівнювали R-енантіомери сполуки 22с і сполуки 22b.

Самиць мишей BDF1 отримували у N.C.L, CRL-Ral (Д.Н. 26 лютого 2001; Д.О. 10 березня 2001). Миші мали середню вагу 22,5г. Мишам імплантували SC дуктальну аденокарциному-03 підшлункової залози, пасаж 143. (Д.І. 29 травня 2001; Td=2,3 дні).

R-енантіомер сполуки 22с суспендували в 3% етанолі, 1% POE-80, 0,25% бікарбонаті натрію (об'єми.) з отриманням розчину. Потім додали дистильовану воду і довели рН до 7 соляною кислотою. Мишам вводили 0,2мл на в/в-ін'єкцію. R-енантіомер сполуки 22b суспендували в 3% етанолі, 1% POE-80, 0,5% бікарбонаті натрію (об'єми.) з отриманням розчину. Потім додали дистильовану воду і довели рН до 7,5 соляною кислотою. Мишам вводили 0,2мл на в/в-ін'єкцію або перорально (п/о). Адриаміцин (виробництво ADRIA; партія 2033BC) суспендували в дистильованій воді з отриманням розчину, при рН 6,0. Мишам вводили 0,2мл на внутрішньовенну ін'єкцію.

Лікування почали через 6 днів після імплантації, в цей час пухлини мали розмір, що пальпується (в середньому 126мг). Лікування було тривалим (18 днів), для того щоб виявити чіткі відмінності в ефективності сполук.

У клітці №1 тварини не отримували лікування, і ріст пухлини відповідав очікуваному. Пухлини досягли 1000мг на 16,5 день (в діапазоні 15-21; Td=2,3 днів).

У клітці №2 мишам вводили сполуку 22b (R-енантіомер) внутрішньовенно при 80мг/кг/ін'єкцію за переривистим графіком (1 раз на день, у дні 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) до загальної дози 560мг/кг. Цей курс виявився таким, що добре переноситься, і не викликав ні втрати ваги, ні смертей. Миші були збуджені після в/в-ін'єкції, але цей стан тривав лише декілька хвилин. Нервово-м'язова токсичність при застосуванні R-енантіомера не спостерігалася. Ця доза була активною (логарифм убивання 2,3, PR 2/7, рейтинг активності +++). Ця схема дозування явно виявилася гіршою для сполуки 22с (R-енантіомер).

У клітці №3 мишам вводили сполуку 22b (R-енантіомер) внутрішньовенно при 50мг/кг/ін. за переривистим графіком (1 раз на день, у дні 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) до загальної дози 350мг/кг. Такий курс виявився таким, що добре переноситься, і не викликав ні втрати ваги, ні смертей. Ця доза була активною (логарифм убивання 1,5, CR 1/6, рейтинг активності ++).

У клітці №4 мишам вводили сполуку 22b (R-енантіомер) внутрішньовенно при 31мг/кг/ін. за переривистим графіком (1 раз на день, у дні 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) до загальної дози 217мг/кг. Цей режим виявився таким, що добре переноситься, з істотною прибавкою у вазі. Ця доза була неактивною (логарифм убивання 0,5, рейтинг активності -).

У клітці №5 мишам вводили сполуку 22b (R-енантіомер) SC при 31,2мг/кг/ін. за щоденним графіком (у дні 6-24) до загальної дози 592,8мг/кг. Режим виявився таким, що добре переноситься, лише з невеликою втратою ваги і без смертей. Миші не показували збудження після SC ін'єкцій. Ця доза була лише помірно активною (логарифм убивання 0,9, CR 1/5, рейтинг активності +). Одні



миші, в якій зникла пухлина, повторно імплантували 30мг фрагментів пухлини РОЗ на 157-й день. Імплантат виріс, що показує, що імунотенні чинники не приймали участі у попередньому лікуванні. Такий щоденний графік SC ін'єкцій явно виявився гіршим за переривистий графік в/в ін'єкцій (порівняйте з кліткою №2).

У клітці №6 мишам вводили сполуку 22b (R-енантіомер) SC при 19,5мг/кг/ін. за щоденним графіком (у дні 6-24) до загальної дози 370,5мг/кг. Режим виявився таким, що добре переноситься, без втрати ваги і без смертей. Миші не показували збудження після SC ін'єкцій. Ця доза була неактивною (логарифм убивання 0,4, рейтинг активності -). Такий щоденний графік SC-ін'єкцій явно виявився гіршим за переривистий графік в/в-ін'єкцій (порівняйте з кліткою №3).

У клітці №12 мишам вводили сполуку 22с (R-енантіомер). У наявності була лише обмежена кількість лікарського засобу, тому випробовували лише один рівень внутрішньовенного дозування, і можна було використати тільки чотирьох мишей на групу. Сполуку 22с вводили в/в при 80мг/кг/ін. за переривистим графіком (1 раз на день, у дні 6, 9, 12, 15, 18, 21) до загальної дози 480мг/кг. Ін'єкцію на 24-й день відмінили, оскільки запас ліків був вичерпаний. Режим виявився таким, що добре переноситься, без втрати ваги і без смертей. Миші були збуджені після в/в ін'єкції, але цей стан тривав лише декілька хвилин. Для цього аналога сполуки спостерігалось дещо більше збудження, ніж для сполуки 22b. Нервово-м'язова токсичність при застосуванні R-енантіомера не була виявлена. Ця доза була високоактивною (логарифм убивання 3,1, 3/4 повних регресій, рейтинг активності ++++). Цей графік дозування для сполуки 22с був помітно кращим, ніж для сполуки 22b, по відношенню до цієї дукатальної аденокарциноми підшлункової залози.

У клітці №13 мишам вводили адриаміцин у якості позитивного контрольного дослід. За даними минулого періоду, адриаміцин є високоактивним засобом проти такої пухлини. 7,5мг/кг/ін'єкцію вводили внутрішньовенно у дні 6 і 14 до загальної дози 15мг/кг (близько до максимальної переносимої дози). Ця доза в даному випробуванні виявилася такою, що добре переноситься, без втрати ваги і без смертей. Як і очікувалось, цей засіб виявився високоактивним (логарифм убивання 2,3; CR 1/5, рейтинг активності +++).

R-енантіомер сполуки 22с помітно перевершував сполуку 22b при переривистому графіку в/в ін'єкцій. Переривистий графік в/в ін'єкцій явно виявився кращим за графік щоденного перорального введення.

Результати представлені в Таблиці 7.

Тест Н

Оцінка R-енантіомерів ХК-469. сполуки 22b і сполуки 22с по відношенню до прогресуючої карциноми товстої кишки 26 у самиць мишей Balb/c

У цьому випробуванні порівнювали активність R-енантіомерів ХК-469, сполуки 22с і сполуки 22b по відношенню до прогресуючої карциноми товстої кишки 26 у самиць мишей Balb/c. Сполука 22с було помітно більш активною, ніж сполука 22b або сполука ХК469 по відношенню до цієї карциноми.

У клітці №2 застосовували 22b при 400мг/кг, а в клітці №4 застосовували 22с при 400мг/кг. Обидві дози виявилися токсичними і виключені з цієї Таблиці.

\*Зірочка означає, що пухлина була високометастатичною і токсичною і викликала істотну втрату ваги тіла. У групах лікування втрату ваги визначали до того, як пухлина спричиняла істотний вплив.

Дози сполук ХК469-R, 22b і 22с готували однаково, з використанням 3% етанолу, 1% РОЕ-80 і 0,5% бікарбонату натрію. Об'єм ін'єкцій складав 0,2мл/мишу в/в. Цитоксан готували в дистильованій воді і вводили в/в в об'ємі 0,2мл/мишу. Миші являли собою самиць Balb/c: Д.Н. 2/12/01; Д.О. 3/27/01; Д.І. 8/8/01, із середньою вагою тіла 24,7г на початку застосування Rx. Пухлина являла собою карциному товстої кишки-26, пасаж 141; дата імплантації 8/8/01, двостороння SC-імплантація 30-60-мг фрагментів. Всі пухлини мали розмір від 63 до 171мм на 6-й день, день першого лікування Rx.

У клітці №1: контрольна група; ріст відповідав очікуваному, Td=1,7 днів.

У клітці №3: 22b: 50мг/кг/ін'єкцію вводили в/в у дні 6, 8, 10, 13 і 15 до загальної дози 250мг/кг. Це забезпечило 1/6 повних регресій і логарифм убивання 1,4 (рейтинг активності ++).

У клітці №5: 22с: 50мг/кг/ін'єкцію вводили в/в у дні 6, 8, 10, 13 і 15 до загальної дози 250мг/кг. Це забезпечило 3/6 повних регресій і 3/6 мишей, що вижили, із зникненням пухлини на 55-й день. Ці миші залишилися у відмінному стані, збільшили вагу і розмір скелета. Їм імплантували 30-мг фрагменти карциноми товстої кишки 26 на 156-й день. Імплантати успішно вирости, що показує, що імунотенні чинники не приймали участі у попередньому лікуванні (рейтинг активності ++++).

У клітці №6: ХК469-R: 80мг/кг/ін'єкцію вводили в/в у дні 6, 8, 10, 14 і 16 до загальної дози 400мг/кг (за даними минулого періоду, МТД (максимальна переносима доза) знаходиться в діапазоні 400-450мг/кг). Регресій не було. Ця доза зумовила логарифм убивання 0,9 (рейтинг активності +).

У клітці №7: ХК469-R: 50мг/кг/ін'єкцію вводили в/в у дні 6, 8, 10, 13 і 15 до загальної дози 250мг/кг. Ця доза була неактивною.

У клітці №8: Вводили в/в цитоксан при 110мг/кг на ін'єкцію у дні 6 і 10 до загальної дози 220мг/кг. Істотної активності не було виявлено. За даними минулого періоду, цитоксан активний по відношенню до цієї пухлини, якщо почати лікування у перший день (на наступний день після імплантації).

Результати представлені в Таблиці 8.

Далі винахід проілюстрований за допомогою 20 прикладів що не є обмежувальними.

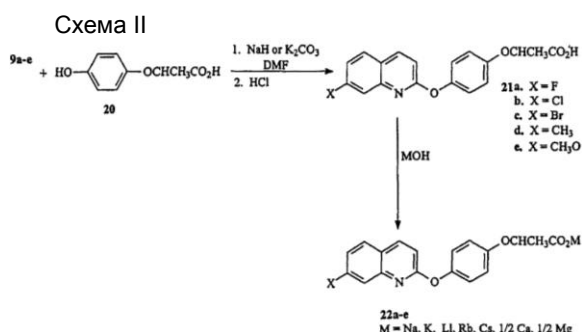
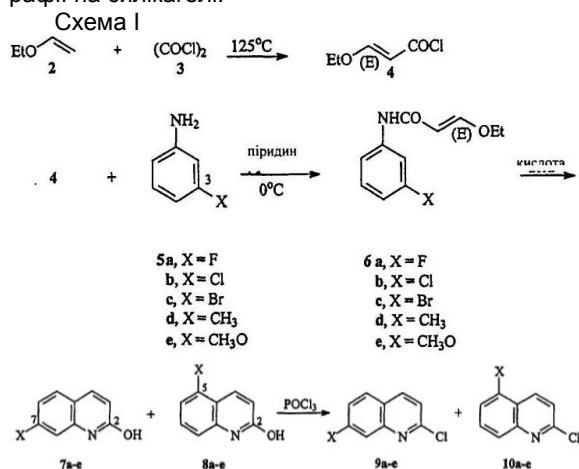
Приклад 1

Синтез

[4-[(7-замішених-2-хінолініл)окси]фенокси]-пропіонових кислот (Схеми I-III)

На Схемі I показане отримання в одному реакторі транс-3-етоксиакрилоїлхлориду (4) шляхом реакції етилвінілового ефіру (2) і оксалілхлориду (3), з подальшим декарбоксилюванням, [як описано у Tietze et al., Synthesis. 1079-1080 (1993)]. Амідую-

вання мета-заміщених анілінів (5а-е) сполуками 4, тобто, перетворення на ба-е, моделювали відповідно до процедури, описаної у Campbell and Roberts [патент США №4,710,507] для отримання транс-N-(4-бром-3-метилфеніл)-3-етоксипропенаміду. Циклізацію останнього з отриманням суміші 5-(8а-3) і 7-заміщених хінолін-2-олів (7а-е) здійснювали у концентрований сірчаній або соляній кислоті (Campbell and Roberts). Цю суміш, в свою чергу, перетворювали на відповідні похідні 2-хлорхіноліну (9а-е) і (10а-е), шляхом зрошування з оксихлоридом фосфору (Campbell and Roberts). Більшу частину 7-заміщених похідних (9а-е) відокремлювали від регіоізомерів (10а-е) фракційною кристалізацією. З залишку отримували додаткову кількість 9а-с за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі.



Як показано на Схемі II, 2-хлорхіноліни 9а-е сполучали з 2-(4-гідроксифеноксипропіоновою кислотою (20) з використанням NaH або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при зрошуванні у DMF з подальшим підкисленням для отримання кислот (21а-е). Ці кислоти можуть бути також перетворені на їх солі з металами (22а-е) реакцією з гідроксидами металів. Сполуку XK469, яка має стереогенний центр у положенні С-2 групи пропіонової кислоти, звичайно отримують у формі рацемічної суміші. R-(+)-форми сполук 21b і 21c отримували етерифікацією R-(+)-2-(4-гідроксифеноксипропіонової кислоти, що серійно випускається, з 9b та с. Хіральна HPLC R-форм сполук 21b та с показує, що обидві вони були отримані з >99% чистоти (див. Фіг.2).

HPLC-розділення рацемічної і R-форми 21b проводили з використанням ASTEC Chirobiotic T 250×4,6мм, 65% H<sub>2</sub>O, 35% CH<sub>3</sub>OH, 20мМ NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, при 1мл/хв, з виявленням при 250нм.

#### Загальні експериментальні процедури

До розчину 7-заміщеного-2-хлорхіноліну і 2-(4-гідроксифеноксипропіонової кислоти (1екв.) в DMF (5мл/ммоль) додали порціями 60% NaH (Зекв.) і нагрівали суміш при м'якому зрошуванні протягом 2 годин. Після охолодження її концентрували з отриманням твердої речовини, до якої додали воду і профільтрували розчин через целіт, а потім промили водою. Фільтрат екстрагували ефіром і водний шар підкислили 1М HCl до pH3-4. Після охолодження тверду речовину зібрали, висушили, розчинили в AcOEt і профільтрували через силікагель. Фільтрат концентрували до малого об'єму, тверду речовину зібрали і перекристалізували з AcOEt-гептану.

Реакція може бути також проведена з використанням K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5екв.) замість NaH, але час реакції в цьому випадку повинен бути збільшений до ~12 годин.

2-[4-[(7-Фтор-2-хінолініл)окси]феноксипропіонова кислота 21a (0,14г, 43% з використанням NaH) у вигляді світло-жовтих кристалів, т. пл. 135-137°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (bs, 1H), 8,38 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=8,8, 6,4 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 4,82 (q, J=6,8 Hz, 1H), 1,51 (d, J=6,4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173,9, 163,6 (d, J=245,5 Hz), 163,2, 155,2, 147,6 (d, J=12,7 Hz), 147,3, 141,0, 130,8 (d, J=10,4 Hz), 123,4, 123,2, 116,1, 115,1, (d, J=24,5 Hz), 112,71, 111,7 (d, J=20,8 Hz), 72,5, 19,0. <sup>19</sup>F ЯМР (376МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 76,33 (m). MS (EI) m/z (%) 327 (M<sup>+</sup>, 59), 282 (15), 268 (15), 254 (67), 238 (8), 226 (4), 209 (4), 198 (3), 151 (5), 146 (100), 126 (12), 119 (7), 91 (7). HRMS (EI) m/z 327,0910 (M<sup>+</sup>, розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NFO<sub>4</sub> 327,0907).

2-[4-[(7-Хлор-2-хінолініл)окси]феноксипропіонова кислота 21b (84% з використанням K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) у вигляді білих кристалів, т. пл. 149-150°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (bs, 1H), 8,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 4,82 (q, J=6,4 Hz, 1H), 1,51 (d, J=7,2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173,6, 162,8, 155,0, 147,1, 146,6, 140,6, 135,0, 129,9, 126,1, 125,6, 124,3, 123,0, 116,0, 113,5, 72,4, 18,7. MS (EI) m/z (%) 343 (M<sup>+</sup>, 46), 298 (15), 284 (16), 270 (71), 254 (8), 236 (6), 167 (19), 162 (100), 155 (8), 127 (22), 114 (10), 97 (11), 91 (24), 83 (16), 81 (12), 73 (19), 71 (14), 69 (23), 67 (12), 63 (12), 60 (17), 57 (27), 55 (35), 45 (18). HRMS (EI) m/z 343,0609 (M<sup>+</sup>, розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NCIO<sub>4</sub> 343,0611). Аналогічно розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NCIO<sub>4</sub>: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,08. Практично отримано: C, 63,00; H, 4,18; N, 4,12.

R-(+)-2-[4-[(7-хлор-2-хінолініл)окси]феноксипропіонову кислоту отримували з R-(+)-2-(4-гідроксифеноксипропіонової кислоти, що серійно випускається. Продукт був ідентичний у всіх відношеннях рацемічному продукту і показував обернення площини поляризації світла [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+19° С 0,5, 0,1 N NaOH).

2-[4-[(7-бром-2-хінолініл)окси]феноксипропіонова кислота 21c

(0,69г, 70% з використанням NaH) у вигляді білих кристалів, т. пл. 160-161°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,09 (bs, 1H), 8,39 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 4,82 (q, J=6,8 Hz, 1H), 1,51 (d, J=7,2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173,9, 163,0, 155,3, 147,2, 147,1, 141,0, 130,3, 129,6, 128,5, 124,9, 124,0, 123,3, 116,1, 114,0, 72,5, 19,1. MS (EI) m/z (%) 387 ( $M^+$ , 42), 342 (10), 328 (10), 314 (31), 300 (6), 285 (7), 256 (22), 236 (13), 206 (53), 199 (18), 185 (10), 171 (8), 157 (8), 127 (44), 115 (15), 111 (13), 97 (27), 91 (28), 83 (33), 73 (57), 69 (45), 60 (58), 57 (56), 55 (69), 43 (100), 41 (66). HRMS (EI) m/z 387,0107 ( $M^+$ , розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NBrO}_4$  387,0106). Аналогічно розраховується для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NBrO}_4$ : C, 55,69; H, 3,63; N, 3,61. Практично отримано: C, 55,52; H, 3,89; N, 3,56.

R-(+)-2-[4-[(7-Бром-2-хінолініл)окси]фенокси]пропіонову кислоту отримували з R-(+)-2-(4-гідроксифенокси)пропіонової кислоти, що серійно випускається. Продукт був ідентичний у всіх відношеннях рацемічному продукту і показував обернення площини поляризації світла  $[\alpha]^{25} +22,0^\circ$  C 0,5, 0,1 N NaOH).

2-[4-[(7-Метил-2-хінолініл)окси]фенокси]пропіонова кислота 21d (вихід 32% з використанням NaH) у вигляді світло-жовтих кристалів, т. пл. 183-185 °C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,03 (bs, 1H), 8,29 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 3H), 6,93-6,89 (m, 2H), 4,82 (q, J=6,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,51 (d, J=6,4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173,9, 162,4, 155,1, 147,6, 146,6, 140,6 (2C), 128,0, 127,4, 127,0, 124,0, 123,4, 116,1, 112,3, 72,5, 21,9, 19,1. MS (EI) m/z (%) 323 ( $M^+$ , 57), 305 (6), 278 (9), 276 (7), 264 (13), 250 (60), 236 (10), 234 (6), 222 (5), 142 (100), 115 (17), 105 (6), 77 (6). HRMS (EI) m/z 323,1164 ( $M^+$ , розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  323,1158).

2-[4-[(7-Метокси-2-хінолініл)окси]фенокси]пропіонова кислота 21e (вихід 66% з використанням  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) у вигляді світло-жовтих кристалів, т. пл. 164-166 °C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,06 (bs, 1H), 8,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,06 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 4,82 (q, J=6,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,51 (d, J=7,2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174,0, 162,9, 161,5, 155,1, 148,3, 147,7, 140,5, 129,5, 123,4, 120,9, 117,5, 116,1, 110,5, 107,0, 72,5, 56,1, 19,1. MS (EI) m/z (%) 339 ( $M^+$ , 62), 323 (10), 294 (8), 280 (13), 266 (35), 250 (13), 175 (7), 158 (100), 142 (18), 115 (10), 77 (6). HRMS (EI) m/z 339,1105 ( $M^+$ , розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  339,1107).

#### Приклад 2

Нижче наведені приклади лікарських форм, що містять сполуку формули I ('Сполука X'), для

терапевтичного або профілактичного використання для людей.

(i) Таблетка 1	мг/таблетку
'Сполука X'	100,0
Лактоза	77,5
Повідон	15,0
Натрію кроскармелоза	12,0
Мікрокристалічна целюлоза	92,5
Стеарат магнію	10
	300,0

(ii) Таблетка 2	мг/таблетку
'Сполука X'	20,0
Мікрокристалічна целюлоза	410,0
Крохмаль	50,0
Крохмаль-гліколят натрію	15,0
Стеарат магнію	10.
	500,0

(iii) Капсула	мг/капсулу
'Сполука X'	10,0
Колоїдний діоксид кремнію	1,5
Лактоза	465,5
Пептизований крохмаль	120,0
Стеарат магнію	іа
	600,0

(iv) Розчин для ін'єкцій 1(1мг/мл)	мг/мл
'Сполука X' (у формі вільної кислоти)	1,0
Двоосновний фосфат натрію	12,0
Одноосновний фосфат натрію	0,7
Хлорид натрію	4,5
1,0 N розчин гідроксиду натрію (для доведення рН до 7,0-7,5)	скільки необхідно
	скільки необхідно до
Вода для ін'єкцій	1мл

(v) Розчин для ін'єкцій 2 (10мг/мл)	мг/мл
'Сполука X' (у формі вільної кислоти)	10,0
Одноосновний фосфат натрію	0,3
Двоосновний фосфат натрію	1,1
Поліетиленгліколь 400	200,0
01 N розчин гідроксиду натрію(для доведення рН до 7,0-7,5)	скільки необхідно
	скільки необхідно
Вода для ін'єкцій	до 1мл

(vi) Аерозоль	мг/упаковку
'Сполука X'	20,0
Олеїнова кислота	10,0
Трихлормонофторметан	5000,0
Дихлордифторметан	10000,0
Дихлортетрафторетан	5000,0
Наведені вище композиції можуть бути отримані за допомогою звичайних процедур, добре відомих у фармацевтиці.	

Таблиця 1

Оцінка по відношенню до дуктальної аденокарциноми 03 підшлункової залози ранньої стадії

Клітка №	Лік. засіб, в/в	Кількість ін'єкцій	Загальна доза мг/кг	% втрати ваги тіла, найнижче значення	День настання найнижчого знач.	Кількість смертей від ліків	Середня маса пухлини на 14-й день (Діапазон)	% маси Т/С	Сповільнення росту в днях	Логарифм убивання	К-ть зникнень пухлин, день 37	Рейтинг активності
1		0	0	+12%	10		1513(681-2149)				0/5	
7	22b	7	336	8,9%	11	0/5	0(0-126)	0%	17,5	2,6	0/5	+++

Таблиця 2

Оцінка по відношенню до меланоми В16 ранньої стадії

Клітка №	Лік. засіб, в/в	Кількість ін'єкцій	Загальна доза мг/кг	% втрати ваги тіла, найнижче значення	День настання найнижчого знач.	Кількість смертей від ліків	Середня маса пухлини на 9-й день (Діапазон)	% маси Т/С	Сповільнення росту в днях	Логарифм убивання	К-ть зникнень пухлин, день 24	Рейтинг активності
1	-	0	0	+7,4%	8	-	1415 (648-2224)	-	-	-	0/5	-
2	22b	8	320	-20,8%	7	1/5	0 (всі нулі)	0%	12,5	3,8	0,5	++++ токсичне
3	22b	5	250	-13,2%	8	0/5	0 (всі нулі)	0%	8,5	2,6	0/5	+++
4	22b	6	180	-7,4%	5	0/5	221 (63-334)	15,6%	6,0	1,8	0/5	++

Таблиця 3

Оцінка по відношенню до аденокарциноми молочної залози-16/C/Adr ранньої стадії

Клітка №	Лік. засіб, в/в	Кількість ін'єкцій	Загальна доза мг/кг	% втрати ваги тіла, найнижче значення	День настання найнижчого знач.	Кількість смертей від ліків	Середня маса пухлини на 11-й день (Діапазон)	% маси Т/С	Сповільнення росту в днях	Логарифм убивання	К-ть зникнень пухлин, день 18	Рейтинг активності
1	-	0	0	-2,7%	7	-	1410(447-3052)	-	-	-	0/6	-
2	22b	12	504	-15,0%	7	0/6	0 (0-308)	0%	8,0	2,0	0/6	+++
3	22b	12	324	-1,1%	7	0/6	741(516-1199)	53%	2,25	0,6	0/6	-

Таблиця 4

Оцінка рацемічної сполуки 22с по відношенню до аденокарциноми молочної залози-17/Adr ранньої стадії у самиць мишей СЗН

Клітка №	Лік. засіб, в/в	Кількість ін'єкцій	Загальна доза мг/кг	% втрати ваги тіла, найнижче значення	День настання найнижчого знач.	Кількість смертей від ліків	Середня маса пухлини на 10-й день (Діапазон)	% маси Т/С	Сповільнення росту в днях	Логарифм убивання	К-ть зникнень пухлин, день 42	Рейтинг активності
1	Немає Rx	0	0	+1,4%	9	-	3044(2385-3402)	-	-	-	0/5	-
3	Рацеміч. 22с	6	352,5	-5,5%	11	0/5	0(0-63)	0%	14	4,2	0/5	++++
4	Рацеміч. 22с	6	211,5	-4,1%	13	0/5	172(0-344)	5,6%	10	3,0	0/5	++++

Таблиця 5

Оцінка R-енантіомера сполуки 22b і сполуки 22a по відношенню до аденокарциноми молочної залози-17/Adr ранньої стадії у самиць мишей СЗН

Клітка №	Лік. засіб, в/в	Кількість ін'єкцій	Загальна доза мг/кг	% втрати ваги тіла, найнижче значення	День настання найнижчого знач.	Кількість смертей від ліків	Середня маса пухлини на 9-й день (Діапазон)	% маси Т/С	Сповільнення росту в днях	Логарифм убивання	К-ть зникнень пухлин, день 23	Рейтинг активності
1	Немає Rx	0	0	-2,3%	6	-	960(828-1357)	-	-	-	0/5	-
3	22a	7	324	-1,6%	5	0/5	138(63-207)	14%	5	1,5	0/5	++
4	22a	7	162	-1,5%	5	0/5	975(252-1836)	>100%	1	0,3	0/5	-
5	22a	7	81	-3,0%	5	0/5	743(725-1413)	77%	1	0,3	0/5	-
6	R22b	4	332	-17,5%	6	5/5	токсичне	токсичне	-	-	0/5	токсичне
7	R22b	4	220	-23,4%	9	1/5	0 (всі нулі)	0%	13	3,3	0/5	++++
8	R22b	1	124,5	0	9	0/1	340 (одна миша)	35%	3	0,8	0/1	+

Таблиця 6

Оцінка R-енантіомера сполуки 22b і R-енантіомера  
сполуки 22c по відношенню до аденокарциноми-16/С молочної залози ранньої стадії

Клітка №	Лік. засіб	Графік днів ін'єкцій	Загальна доза мг/кг	% втрати ваги тіла, найнижче значення	День настання найнижчого знач.	Кількість смертей від ліків (дні)	Середня маса пухлини на 10-й день (Діапазон)	% маси Т/С	Середній час досягнення пухлинами 1000мг (Діапазон)	Сповільнення росту в днях	Логарифм убивання	К-ть зникнення пухлин, день 155	Рейтинг активності
1	Немає Rx	-	0	+10,4%	8	-	1533 (334-3043)	-	9,5 (7-12)	-	-	0/5	-
2	R22c	1-4	260	-22,9%	6	5/5 (6,6,7,7,7)	токсичне	токсичне	токсичне	токсичне	токсичне	0/5	токсичне
3	R22c	1,3,5,7	260	-8,3%	9	0/5	63 (0-75)	4%	15,3 (14-21,5)	5,8	1,7	0/5	++
4	R22c	1,3,5,7	160	+6,4%	8	0/5	138 (0-396)	9%	14,2 (12,5-16,7)	4,7	1,4	1/5	++
5	R22b	1-5	250	-22,9%	8	0/5	0 (0-138)	0%	16,5 (13,5-18)	7,0	2,1	0/5	+++
6	R22b	1,3,5,7	200	0%	8	0/5	75 (0-171)	5%	15,3 (14-17)	5,8	1,7	0/5	++
7	R22b	1,3,5,7	120	+6,1%	8	0/5	486 (63-509)	32%	12 (11,5-14)	2,5	0,8	0/5	+
11	Адрия-мидин	1,5	15	0%	8	1/5 (60)	0 (всі нулі)	0%	21,5 (17-27,5)	12,0	3,6	0/5	++++ токсичне

Таблиця 7

Оцінка R-енантіомерів сполук 22c і 22b по відношенню до  
прогресуючої дуктальної аденокарциноми-03 підшлункової залози у самиць мишей BDF1

Клітка №	Лік. засіб	Графік днів ін'єкцій (спосіб введення)	Загальна доза мг/кг	% втрати ваги тіла між 6 і 24 днем	Смертей від ліків (дні)	Середня маса пухлин на 24 день (Діапазон)	% маси Т/С	Середній час досягнення пухлинами 1000мг (Діапазон)	Сповільнення росту в днях	Логарифм убивання	К-ть PR	К-ть CR	К-ть зникнення пухлин, день 157	Рейтинг активності
1	Немає Rx	-	0	+14,1%	-	2259 (1500-3919)	-	16,5 (15-21)	-	-	0/6	0/6	0/6	-
2	R22b	6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 (в/в)	560	+3,7%	0/7	320 (183-523)	14,1%	34 (26-36)	17,5	2,3	2/7	0/7	0/7	+++
3	R22b	6,9,12, 15, 18, 21, 24 (в/в)	350	+8,8%	0/6	658 (235-867)	29,1%	28 (23-34)	11,5	1,5	1/6	1/6	0/6	++
4	R22b	6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 (в/в)	217	+10,4%	0/6	1722 (905-2355)	76,2%	20 (16-24,5)	3,5	0,5	0/6	0/6	0/6	-
5	R22b	6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 (в/в)	592,8	+3,5%	0/5	1105 (0-1323)	48,9%	23 (23->43)	6,5	0,9	1/5	1/5	1/5	+
12	R22b	6,9,12, 15, 18, 21, 24 (в/в)	370,5	+10,3%	0/5	1868 (0-2148)	82,7%	19,5 (17,5->43)	3,0	0,4	0/5	0/5	0/5	-
13	R22c	6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 (в/в)	480	+5,9%	0/4	63 (0-196)	2,8%	40 (35,5->43)	23,5	3,1	3/4	3/4	0/4	++++
8	Адрия-мидин	6, 14	15	+5,4%	0/5	383 (189-400)	17,0%	34 (28-35)	17,5	2,3	1/5	1/5	0/5	+++

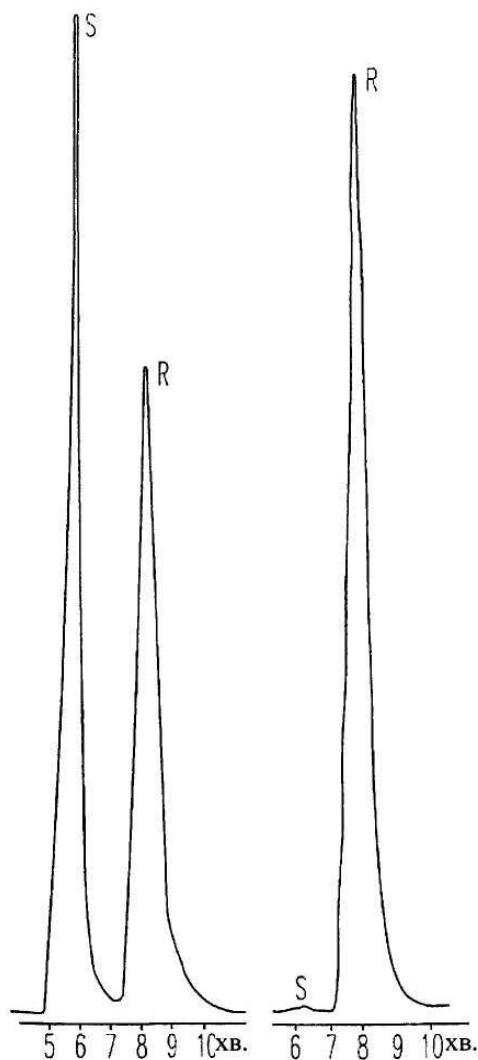
Таблиця 8

Порівняння R-енантіомера ХК-469 з R-енантіомерами сполуки 22c і  
сполуки 22b по відношенню до прогресуючої карциноми товстої кишки 26 у самиць мишей Balb/c

Клітка №	Rx	Графік днів ін'єкцій (спосіб введення, усі в/в)	Загальна доза мг/кг	% втрати ваги тіла в день найнижчого значення втрати ваги	Смертей від ліків	Середній час до маси пухлин 700мг (Діапазон)	Сповільнення росту в днях	Логарифм убивання	К-ть PR	К-ть CR	К-ть зникнення пухлин, день 156	Рейтинг активності
1	Немає Rx	-	0	-9,0% (11)*	-	13 (11,5-16,5)	-	-	0/6	0/6	0/6	-
3	22b(R)	6,8,10,13,15	250	-6,2% (16)	0/6	21 (15,5-48)	8	1,4	1/6	1/6	0/6	++
5	22c(R)	6,8,10,13,15	250	-8,1% (17)	0/6	3/6 пухлини зникли	3/6 пухлини зникли	>3,5	3/6	3/6	3/6	++++
6	ХК469 R	6,8,10,14,16	400	-8,1% (13)	0/6	18 (15-20)	5	0,9	0/6	0/6	0/6	+
7	ХК469 R	6,8,10,13,15	250	-4,0% (13)	0/6	13 (11,5-20)	немає	немає	0/6	0/6	0/6	-
8	Цитоксан	6,10	220	-9,4% (12)	0/5	14 (12-15)	1	0,2	0/5	0/5	0/5	-

Всі публікації, патенти і патентні документи включені в дану заявку у вигляді посилання, так, як вони були б включені кожний окремо. Винахід був описаний вище на основі різних специфічних і

переважних варіантів здійснення і методик. Однак слід розуміти, що в ньому можуть бути зроблені різні варіації і модифікації, які не виходять за рамки області винаходу.



ФІГ. 1