



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79293 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 215/22 (2007.01)

A61K 31/47

A61K 31/498

A61P 35/00

A61P 35/02 (2007.01)

A61P 43/00

C07D 215/227 (2007.01)

C07D 241/44 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ 4-(7-ГАЛО-2-ХІНО(КСА-)ЛІНІЛОКСИ)ФЕНОКСИПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПРОТИПУХ-
ЛИННІ ЗАСОБИ

1

2

(21) а200500921

(22) 03.07.2003

(24) 11.06.2007

(86) PCT/US2003/021062, 03.07.2003

(31) 60/393,858

(32) 03.07.2002

(33) US

(46) 11.06.2007, Бюл. № 8, 2007 р.

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

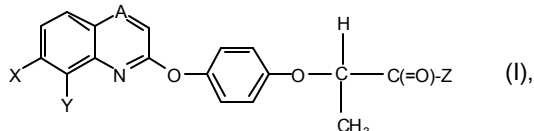
(73) ВЕЙНЕ СТЕЙТ ЮНІВЕРСИТІ, US

(56) CORBETT T.H. ET AL: "PRECLINICAL
ANTITUMOR EFFICACY OF ANALOGS OF XK469:
SODIUM-(2-[4-(7-CHLORO)-2-QUINOXALINYLOXY]
PHENOXY]PROPIONATE" INVESTIGATIONAL NEW
DRUGS, MARTINUS NIJHOFF PUBLISHERS,
BOSTON, US, vol. 16, no. 2, 1998, P. 129-139HAZELDINE S.T. ET AL.: "Design, Synthesis and
Biological Evaluation of Analogues of the Antitumor
Agent,2-{4-[(7-Chloro-2-
quinoxalinyloxy)phenoxy]propionic Acid (XK469)"
J.MED.CHEM., vol. 44, - 28 April 2001, P. 1758-1776

US, 6 197 728, B1, 2001

US, 4 629 493, A, 1986

(57) 1. Сполука формули (I):



де А являє собою СН або N;

Х являє собою F, Cl або Br;

Y являє собою водень, гідрокси або (C₁-
C₇)алкокси; іZ являє собою з'єднану через атом азоту α- або β-
амінокислоту, з'єднану через атом азоту α- або β-
аміносультфонову кислоту або гетероцикл, причо-му гетероцикл зчіплюється з вуглецевим атомом
карбонілу, до якого приєднується Z через атом
азоту моноциклічної, злитої біциклічної або
з'єднаної місточковим зв'язком біциклічної насиче-
ної або ненасиченої гетероциклічної кільцевої сис-
теми, що містить 5-12 кільцевих атомів, що може
додатково містити 1-4 гетероатоми, які вибрані із
групи, що включає непероксидний кисень, сірку
або азот, причому гетероциклічна система може
бути незаміщеною або заміщеною;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

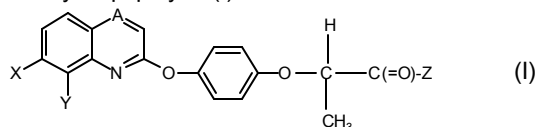
2. Сполука за п. 1, в якій Y являє собою H.

3. Сполука за п. 1, в якій Y являє собою -OH.

4. Сполука за п. 1, в якій Y являє собою -OMe.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій X являє
собою -Cl.6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій X являє
собою -Br.7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій Z являє
собою амінокислоту.8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій Z являє
собою -NH-(CH₂)₂-SO₃H.9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій Z являє
собою -NH-CH₂-CO₂H.10. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій Z являє
собою -NH-CH(CH₃)-CO₂H.11. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій Z являє
собою з'єднану з азотом піролідинову, піпериди-
нову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-
бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову груп.

12. Сполука формули (I):



де А являє собою СН;

Х являє собою F, Cl або Br;

(13) C2

(11) 79293

(19) UA

Y являє собою гідрокси або (C₁-C₇)алкокси; і Z являє собою -NR_aR_b;

де R_a і R_b незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканойл, арил, арил(C₁-C₇)алкіл, або де R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 12, в якій Y являє собою -ОН.

14. Сполука за п. 12, в якій Y являє собою -OMe.

15. Сполука за будь-яким з пп. 12-14, в якій X являє собою -Cl.

16. Сполука за будь-яким з пп. 12-14, в якій X являє собою -Br.

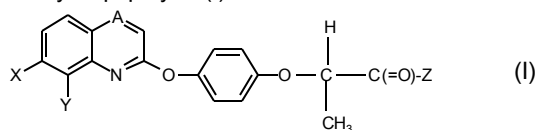
17. Сполука за будь-яким з пп. 12-16, в якій Z являє собою -NR_aR_b, де R_a та R_b кожен незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканойл, арил або арил(C₁-C₇)алкіл.

18. Сполука за будь-яким з пп. 12-16, в якій Z являє собою -NH₂.

19. Сполука за будь-яким з пп. 12-16, в якій Z являє собою -NHCH₃.

20. Сполука за будь-яким з пп. 12-16, в якій Z являє собою з'єднану з азотом 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу.

21. Сполука формули (I):



де A являє собою CH;

X являє собою F, Cl або Br;

Y являє собою водень, гідрокси або (C₁-C₇)алкокси; і Z являє собою -NR_aR_b;

R_a і R_b незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканойл, арил, арил(C₁-C₇)алкіл, або де R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука за п. 21, в якій R_a і R_b незалежно один від одного являють собою (C₁-C₇)алканойл, арил, арил(C₁-C₇)алкіл, або де R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу.

23. Сполука за п. 21 або 22, в якій Y являє собою H.

24. Сполука за п. 21 або 22, в якій Y являє собою -ОН.

25. Сполука за п. 21 або 22, в якій Y являє собою -OMe.

26. Сполука за будь-яким з пп. 21-25, в якій X являє собою -Cl.

27. Сполука за будь-яким з пп. 21-25, в якій X являє собою -Br.

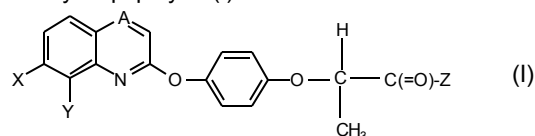
28. Сполука за будь-яким з пп. 21-27, в якій Z являє собою -NR_aR_b, де R_a та R_b кожен незалежно

один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканойл, арил або арил(C₁-C₇)алкіл.

29. Сполука за будь-яким з пп. 21-27, в якій Z являє собою з'єднану з азотом піролідинову, піперидинову чи морфолінову групу.

30. Сполука за будь-яким з пп. 21-27, в якій Z являє собою з'єднану з азотом 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу.

31. Сполука формули (I):



де

A являє собою N;

X являє собою F, Cl або Br;

Y являє собою гідрокси; і Z являє собою -NR_aR_b;

де R_a і R_b незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканойл, арил, арил(C₁-C₇)алкіл, або де R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Сполука за п. 30, в якій R_a і R_b незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканойл, арил, арил(C₁-C₇)алкіл або R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову групу.

33. Сполука за п. 31 або 32, в якій X являє собою -Cl.

34. Сполука за п. 31 або 32, в якій X являє собою -Br.

35. Сполука за будь-яким з пп. 31-34, в якій Z являє собою -NR_aR_b, де R_a та R_b кожен незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканойл, арил або арил(C₁-C₇)алкіл.

36. Сполука за будь-яким з пп. 31-34, в якій Z являє собою -NH₂.

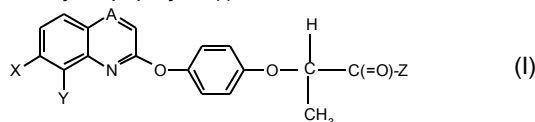
37. Сполука за будь-яким з пп. 31-34, в якій Z являє собою -NHCH₃.

38. Сполука за будь-яким з пп. 31-34, в якій Z являє собою -N(CH₃)₂.

39. Сполука за будь-яким з пп. 31-34, в якій Z являє собою з'єднану з азотом піролідинову, піперидинову чи морфолінову групу.

40. Сполука за будь-яким з пп. 31-34, в якій Z являє собою з'єднану з азотом 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу.

41. Сполука формули (I):



де A являє собою N;

X являє собою F, Cl або Br;

Y являє собою водень, гідрокси або (C₁-C₇)алкокси; і Z являє собою -NR_aR_b;

де R_a і R_b незалежно один від одного являють собою (C_1 - C_7)алканойл, арил, арил(C_1 - C_7)алкіл, або де R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

42. Сполука за п. 41, в якій Y являє собою H.

43. Сполука за п. 41, в якій Y являє собою -OH.

44. Сполука за п. 41, в якій Y являє собою -OMe.

45. Сполука за будь-яким з пп. 41-44, в якій X являє собою -Cl.

46. Сполука за будь-яким з пп. 41-44, в якій X являє собою -Br.

47. Сполука за будь-яким з пп. 41-46, в якій R_a і R_b незалежно один від одного являють собою (C_1 - C_7)алканойл, арил або арил(C_1 - C_7)алкіл.

48. Сполука за будь-яким з пп. 41-46, в якій R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу.

49. Сполуки

2-{4-((7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси}пропіонметиламід;

2-{4-((7-хлор-2-хінолініл)окси)фенокси}пропіондиметиламід;

(2-(4-(7-хлор-2-хіноксалініл)окси)фенокси)пропіоніламіно етансульфонова кислота;

(2-(4-(7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси)пропіоніламіно етансульфонова кислота;

{2-[4-(7-бром-хінолін-2-ілокси)фенокси]пропіоніламіно}оцтова кислота;

{2-[4-(7-хлор-хіноксалін-2-ілокси)фенокси]пропіоніламіно}оцтова кислота;

(R)(2-(4-(7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси)пропіоніламіно етансульфонова кислота;

(R){2-[4-(7-бромхінолін-2-ілокси)фенокси]пропіоніламіно}оцтова кислота або

(R){2-[4-(7-хлорхіноксалін-2-ілокси)фенокси]пропіоніламіно}оцтова кислота; або їх фармацевтично прийнятні солі.

50. Сполука за будь-яким з пп. 1-49, що являє собою (R)-енантіомер.

51. Сполука за будь-яким з пп. 1-49, що являє собою (S)-енантіомер.

52. Сполука за будь-яким з пп. 1-51, при цьому сполуку виділяють і очищають.

53. Сполука за п. 52, при цьому сполука являє собою тверду речовину.

54. Сполука за п. 52, при цьому сполука являє собою кристалічну тверду речовину.

55. Сполука за п. 1, в якій A являє собою CH.

56. Сполука за п. 7 або 11, в якій A являє собою N.

57. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-56 і фармацевтично прийнятний розчинник або носій.

58. Фармацевтична композиція за п. 57, виготовлена у вигляді одиничної лікарської форми.

59. Фармацевтична композиція за п. 58, при цьому одинична лікарська форма сформована для перорального застосування.

60. Фармацевтична композиція за п. 58, при цьому одинична лікарська форма сформована для застосування шляхом ін'єкцій.

61. Сполука за будь-яким з пп. 1-56 для використання в медичній терапії.

62. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-56 для виготовлення лікарського засобу для лікування раку у ссавців.

63. Терапевтичний спосіб лікування раку у ссавців, що включає введення ссавцю, який потребує такої терапії, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-56.

64. Терапевтичний спосіб лікування раку у ссавців, що включає введення ссавцю, який потребує такої терапії, ефективної кількості фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 57-60.

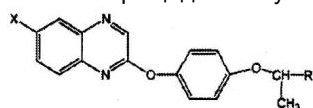
65. Терапевтичний спосіб лікування раку у ссавців, що включає спільне введення ссавцю, який потребує такої терапії, ефективної кількості суміші двох або більше сполук за будь-яким з пп. 1-56.

66. Терапевтичний спосіб лікування раку у ссавців, що включає спільне введення ссавцю, який потребує такої терапії, ефективної кількості суміші двох або більше фармацевтичних композицій за будь-яким з пп. 57-60.

Винахід, що описаний тут, було зроблено при частковій урядовій підтримці у виді гранта NCI-NIH №CA82341, який видано Національним інститутом ракових захворювань. Уряд Сполучених Штатів має певні права в даному винаході.

Дана заявка підтверджує пріоритет попередньої патентної заявки США №60/393,858, що зареєстрована 3.07.2002, і включена в дану заявку у вигляді посилання.

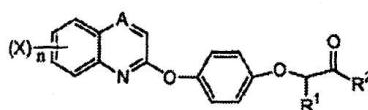
У патентах США №№5,364,831 і 6,197,728 описані гербіцидні сполуки формули:



де X являє собою атом галогену;

R включає -C(=O)R¹, де R¹ являє собою різні заміщені алкокси-радикали, -SR³-радикали і MNH⁴-радикали, при цьому R⁴ являє собою групи C₁₋₄-алкоксикарбонілакіл, гідроксиалкіл, феніл, C₁₋₄-алкоксиалкіл чи ді- C₁₋₄-алкіламіно.

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

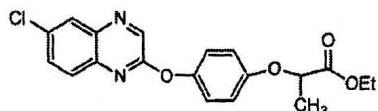


де

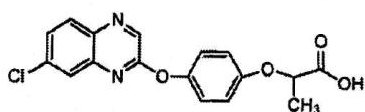
A являє собою CH або N;

Х являє собою галоген; n=0, 1 або 2;
 R¹ являє собою водень або нижчий алкіл; i
 R² являє собою -ОН, -О-алкіл, -ОМ (неорганічну або органічну сіль),
 -NR³R⁴, де R³ і R⁴, відповідно, являють собою водневий атом або нижчий алкіл.

Одна з цих сполук у даний час серійно випускається для боротьби з однорічними і багаторічними трав'янистими бур'янами широколистяних культур. Ця сполука має наступну формулу:

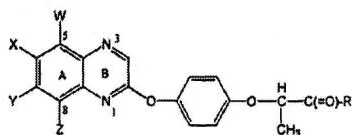


Corbett et. al, Investigational New Drugs, 16, 129-139 (1998), провели оцінку серії жіноксалинових сполук на активність проти твердих пухлин у мишей. Наступна сполука



(далі позначена ХК469) була описана як та, що має широкий спектр дії проти трансплантованих пухлин мишей. Ця сполука також була описана як та, що має відносно низьку ефективність і декілька небажаних побічних ефектів, у тому числі токсичність in vivo, що включає, наприклад, паралітичну непрохідність кишечника, ушкодження епітелію ШКТ (шлунково-кишкового тракту), мозкову токсичність, нервово-м'язову токсичність і втрату ваги.

Hazeldine et al, J. Med. Chem., 2001, 44, 1758-1776, описують протипухлинні сполуки формули:



де, наприклад,

W може являти собою Н або Cl;

X може являти собою Н, Cl, F або NO₂;

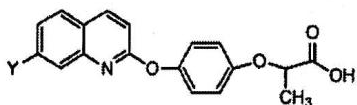
Y може являти собою Н, F, Cl, Br, I, метокси або N₃;

Z може являти собою Н, Cl або метокси; i

R може являти собою ОН, алкокси або NR'R'', де R' і R'' являють собою Н, метил, NH₂ або ОН, див. табл. 5 зазначеної публікації.

Hazeldine et al. [J. Med. Chem., 2002, 45, 3130] описують біоізостери і когенери протипухлинної сполуки (ХК469).

У попередній заявці, що знаходиться на одночасному розгляді, США, серійний №60/309,144, що зареєстрована 7.07.2001, у даний час заявка РСТ/US02/24442, за назвою "Протипухлинні засоби", описана сполука формули:



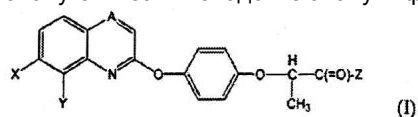
де

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

У даний час існує необхідність у нових проти-

пухлинних засобах.

Даний винахід стосується сполук, що є ефективними протипухлинними засобами. Відповідно, сполуками за винаходом є сполуки формули (I):



де

A являє собою CH або N;

X являє собою F, Cl або Br;

Y являє собою водень, гідрокси або (C₁-C₇)алкокси; i

Z являє собою амінокислоту або гетероцикл; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Деякі варіанти здійснення винаходу відносяться також до сполук за винаходом, що мають формулу (I), що зазначена вище:

де

A являє собою CH;

X являє собою F, Cl або Br;

Y являє собою гідрокси або (C₁-C₇)алкокси; i

Z являє собою -NR_aR_b;

де R_a і R_b незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканол, арил, арил(C₁-C₇)алкіл, або R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються також сполук за винаходом, що мають формулу (I), що зазначена вище:

де

A являє собою CH;

X являє собою F, Cl або Br;

Y являє собою водень, гідрокси, або (C₁-C₇)алкокси; i

Z являє собою -NR_aR_b;

де R_a і R_b незалежно один від одного являють собою (C₁-C₇)алканол, арил, арил(C₁-C₇)алкіл, або R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються також сполук за винаходом, що мають формулу (I), що зазначена вище:

де

A являє собою N;

X являє собою F, Cl або Br;

Y являє собою гідрокси; i

Z являє собою -NR_aR_b;

де R_a і R_b незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алканол, арил, арил(C₁-C₇)алкіл, або R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазепінову групу; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються також сполук за винаходом, що мають формулу (I), що зазначена вище:

де
А являє собою N;
Х являє собою F, Cl або Br;
У являє собою водень, гідрокси або (C₁-C₇)алкокси; і

З являє собою -NR_aR_b;

де R_a і R_b незалежно один від одного являють собою (C₁-C₇)алканол, арил, арил(C₁-C₇)алкіл, або R_a і R_b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинову, піперидинову, морфолінову, 1,3-бензодіазепінову, 1,4-бензодіазепінову або 1,5-бензодіазетнову групу;

або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Винахід також стосується терапевтичного способу інгібування росту пухлинних кліток у ссавців, який передбачає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за винаходом.

Винахід також стосується терапевтичного способу лікування рака у ссавців, який передбачає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за винаходом.

Винахід також стосується терапевтичного способу лікування рака у ссавців, який передбачає спільне введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості суміші двох чи більш сполук за винаходом, наприклад, попередника сполуки формули (I).

Винахід також стосується використання сполуки за винаходом в медичній терапії.

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

Автори виявили, що сполуки формули (I) за винаходом, а також продукти попередників сполук формули (I) за винаходом, що метаболізуються *in vivo*, застосовані окремо або в комбінації, можуть бути корисними в якості протипухлинних засобів і засобів для лікування раку.

Перелічені далі терміни, якщо не зазначено інше, означають наступне:

«Галоген» означає фтор, хлор, бром або йод.
«Алкіл», «алкокси» і т.п. означає нерозгалужені і розгалужені групи; але посилання на конкретний радикал, наприклад, "пропіл", означає тільки нерозгалужений радикал, а розгалужений ізомер, такий як "ізопропіл", буде згаданий окремо. Якщо алкіл може бути частково ненасиченим, цей алільний ланцюг може мати одну чи більш (наприклад, 1, 2, 3 або 4) подвійних або потрійних зв'язків у ланцюзі.

Термін "арил" означає фенільний радикал або орто-злитий біциклічний карбоциклічний радикал, що містить ~9-10 кільцевих атомів, у якому щонайменше одне кільце є ароматичним.

Термін "арилалкіл" або "арил(C₁-C₇)алкіл" відноситься до групи формули арил(C₁-C₇)алкіл-, де арил і (C₁-C₇)алкіл мають значення, що викладено вище.

Термін "амінокислота" означає залишки природних амінокислот (наприклад, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, і Val) у D- або L-формі, а також неприродних амінокислот (наприклад, таурину, фосфосерину, фосфотреоніну, фосфотирозину, гідроксипроліну, гама-карбоксиглутамату,

гіпурової кислоти, октагідроіндол-2-карбонової кислоти, статину, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти, пеніциламіну, орнітину, цитруліну, α-метил-аланіну, пара-бензоілфенілаланіну, фенілгліцину, пропарілгліцину, саркозину і терт-бутилгліцину). Цей термін також включає природні і неприродні амінокислоти, що містять звичайну амінозахисну групу (наприклад, ацетил або бензилоксикарбоніл), а також природні і неприродні амінокислоти, що захищені на карбокси-закінченнях (наприклад, такими групами, як (C₁-C₇)алкіл, феніл, бензиловий ефір або амід; або такими як α-метилбензиламід). Інші придатні аміно- і карбокси- захисні групи також відомі фахівцям [див., наприклад, T.W. Greene, Protecting Groups In Organic Synthesis; Wiley: New York, 1981, і посилання, що приведеш там]. Амінокислоти можуть бути з'єднані з іншою частиною сполуки формули (I) через карбокси-закінчення, аміно-закінчення або через будь-яке інше зручне місце приєднання, наприклад, через сірку цистеїну. Найбільш переважною амінокислотою є таурин (H₂N-(CH₂)₂-SO₃H) (або його солі), який приєднаний ковалентним зв'язком з боку його N-закінчення до карбонілу сполуки формули (I).

Термін "гетероцикл" означає Z-радикал, який приєднаний або зчеплений з вуглецевим атомом карбонілу через кільцевий азотний атом моноциклічної, злистої біциклічної або з'єднаної мостиковим зв'язком біциклічної насиченої або ненасиченої кільцевої системи, що містить п'ять або дванадцять кільцевих атомів, у тому числі вуглецевих і 1-4 гетероатомів, які незалежно один від одного обрані із групи, що включає перекисний кисень, сірку і, щонайменше, один N(X), де X відсутня або являє собою H, O, (C₁-C₄)алкіл, феніл або бензил. Переважні гетероцикли можуть бути, наприклад, піролідиною, піперидиновою, морфоліною, 1,3-бензодіазепіною, 1,4-бензодіазепіною або 1,5-бензодіазепіною групами.

"Виділена" сполука означає сполуку, яка виділена із середовища, у якому вона може бути присутня при нормальних умовах. Наприклад, сполука може бути виділена з навколишнього середовища з одержанням виділеної сполуки.

Вираз "частково ненасичений", наприклад, (C₁-C₇)алкіл, що може бути частково ненасиченим, означає, що зазначений замісник має одну або більш ненасичених зв'язків, наприклад, один або більш подвійних зв'язків, один або більш потрійних зв'язків, або обидва ці зв'язки.

"Очищена" сполука означає сполуку, яка у даній кількості речовини має концентрацію, щонайменше, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% і проміжні значення концентрацій. Наприклад, виділена сполука може мати концентрацію 51%, 52%, 53%, 54% і т.п. Переважно, сполука має концентрацію 90%-95% і проміжні значення. Більш переважно, сполука має концентрацію 95%-99% і проміжні значення. Ще більш переважно, сполука має концентрацію 99%-99,9% і проміжні значення. Найбільше переважно, сполука має концентрацію більш 99,9% даної кількості.

"Можливий" або "можливо" означає, що подія або стан, які описуються, не обов'язково повинні мати місце, і що опис містить випадки, коли подія

або стан мають місце, і випадки, коли вони не мають місце. Наприклад, "можливо заміщений" означає, що зазначений замісник може бути присутнім, а може не бути присутнім, і що опис містить випадки, коли зазначений замісник присутній, і випадки, коли зазначений замісник не присутній.

Вирази "включаючи", "наприклад", "такі як" і т.п. використовуються з ілюстративною метою і не обмежують область винаходу.

Іменники в однині в даній заявці варто розцінювати як "щонайменше один" або "один чи більш", у тому числі у формулі винаходу, якщо не зазначене інше.

Фахівцям буде зрозуміло, що сполуки за винаходом, які мають хіральний центр, можуть існувати в оптично активних і рацемічних формах і можуть бути виділені в цих формах. Деякі сполуки можуть виявляти поліморфізм. Варто розуміти, що даний винахід містить всі рацемічні, оптично активні, поліморфні або стереоізомерні форми, або їх суміші, сполук за винаходом, які мають корисні властивості, що описані тут, тому що в науці добре відомі способи одержання оптично активних форм (наприклад, шляхом виділення рацемічної форми різними способами перекристалізації, шляхом синтезу цільової сполуки з оптично активних вихідних матеріалів, шляхом хірального синтезу, або шляхом хроматографічного поділу з використанням хіральної нерухомої фази) і способи виявлення, наприклад, протипухлинної активності, гербіцидної активності або іншої терапевтичної активності з використанням стандартних тестів, що описані тут або з використанням інших подібних тестів, що добре відомі у науці.

Специфічні і переважні значення радикалів, замісників і діапазонів, що перелічені нижче, приведені лише для ілюстрації і не виключають інших зазначених значень або інших значень у межах зазначених діапазонів для радикалів і замісників. Сполуки за винаходом містять сполуки формули (I), що охоплюють будь-яку комбінацію значень, специфічні значення, більш специфічні значення і переважні значення, які описані тут.

Зокрема, (C₁-C₇)алкіл може являти собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, вторбутіл, пентил, 3-пентил, гексил або гептил; (C₁-C₇)алкокси може являти собою метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, буюкси, ізобуюкси, вторбуюкси, пентокси, 3-пентокси, гексилокси, 1-метилгексилокси або гептилокси; (C₁-C₇)алканол може являти собою ацетил, пропанол, бутанол, пентанол, 4-метилпентанол, гексанол або гептанол; арил може являти собою феніл, інденіл або нафтил.

Якщо (C₁-C₇)алкіл є ненасиченим або частково ненасиченим, він може, зокрема, являти собою вініл, аліл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1,3-бутадієніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 5-гексен-1-иніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл або 5-гексиніл.

Специфічним значенням для X є F, Cl або Br.

Іншим специфічним значенням для X є Cl.

Іншим специфічним значенням для X є Br.

Специфічним значенням для Y є водень, гідрокси або (C₁-C₇)алкокси.

Іншим специфічним значенням для Y є водень (-H).

Іншим специфічним значенням для Y є гідрокси (-OH).

Іншим специфічним значенням для Y є (C₁-C₇)алкокси.

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

Специфічним значенням для Z є -NR_aR_b.

Іншим специфічним значенням для Z є -NH₂.

Іншим специфічним значенням для Z є -NHCH₃.

Іншим специфічним значенням для Z є -N(CH₃)₂.

Іншим специфічним значенням для Z є піролідиновий радикал.

Іншим специфічним значенням для Z є піперидиновий радикал.

Іншим специфічним значенням для Z є морфоліновий радикал.

Іншим специфічним значенням для Z є 1,3-бензодіазепіновий радикал.

Іншим специфічним значенням для Z є 1,4-бензодіазепіновий радикал.

Іншим специфічним значенням для Z є 1,5-бензодіазепіновий радикал.

Іншим специфічним значенням для Z є амінокислота.

Іншим специфічним значенням для Z є альфа-амінокислота.

Іншим специфічним значенням для Z є амінокислота, що містить альфа-вуглецевий атом, що має неводневий замісник у (L)-конфігурації.

Іншим специфічним значенням для Z є амінокислота, що містить альфа-вуглецевий атом, що має неводневий замісник у (D)-конфігурації.

Іншим специфічним значенням для Z є -NH-(CH₂)₂-SO₃H.

Іншим специфічним значенням для Z є -NH-CH₂-CO₂H.

Іншим специфічним значенням для Z є -NH-CH(CH₃)-CO₂H.

Специфічна група сполук формули (I) містить сполуки, в яких вуглець, що несе металну групу, знаходиться в (D)-конфігурації.

Преважна група сполук формули (I) містить сполуки, в яких вуглець, що несе металну групу, знаходиться в (L)-конфігурації.

Преважні сполуки за винаходом містять, зокрема:

2-{4-((7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси}пропіонметиламід;

2-{4-((7-хлор-2-хінолініл)окси)фенокси}пропіонметиламід;

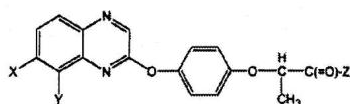
(2-(4-(7-хлор-2-хіноксалініл)окси)фенокси)пропіоніламіноетансульфонова кислота;

(2-(4-(7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси)пропіоніламіноетансульфонова кислота;

{2-(4-(7-бром-хінолін-2-

ілокси)фенокси}пропіоніламіно}оцтова кислота;
 {2-[4-(7-хлор-хіноксалін-2-
 ілокси)фенокси}пропіоніламіно}оцтова кислота;
 (R) (2-(4-(7-бром-2-
 хінолі-
 ніл)окси)фенокси)пропіоніламіноетансульфонова
 кислота;
 (R) {2-[4-(7-бром-хінолін-2-
 ілокси)фенокси]протоніламіно}оцтова кислота; і
 (R) {2-[4-(7-хлор-хіноксалін-2-
 ілокси)фенокси}пропіоніламіно}оцтова кислота;
 або їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважає сполуки за винаходом містять, наприклад, сполуки формули:

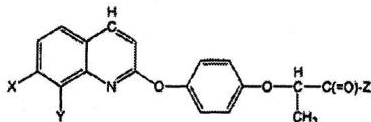


де

X являє собою Cl,

Y являє собою водень або (C₁-C₇)алкокси, а

Z являє собою -NR_aR_b або амінокислоту; і
 сполука за винаходом формули:



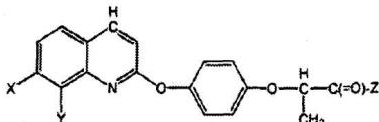
де

X являє собою Cl або Br,

Y являє собою водень (C₁-C₇)алкокси, а

Z являє собою -NR_aR_b або амінокислоту;
 або їх фармацевтично прийнятні солі.

Більш переважно, сполуки за винаходом містять сполуки формули:



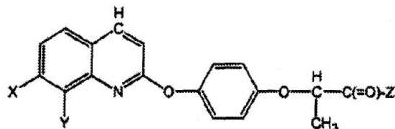
де

X являє собою Cl або Br,

Y являє собою водень або метокси, а

Z являє собою амінокислоту;
 або їх фармацевтично прийнятні солі.

Найбільш переважно, сполуки за винаходом містять сполуки формули:



де

X являє собою Cl або Br,

Y являє собою водень або метокси,

Z являє собою амінокислоту у вигляді відповідного (II)-енантіомеру (енантіомерів);
 або їх фармацевтично прийнятні солі.

Винахід також стосується терапевтичного способу лікування раку у ссавців, що передбачає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за винаходом, наприклад, сполуки формули (I), у якій Z являє собою таурин або гліцин. Інший спосіб лікування

за винаходом передбачає спільне введення різних сполук формули (I) за винаходом, наприклад, суміші двох чи більш сполук формули (I).

У випадках, коли сполуки є досить основними або кислотними для утворення стабільних нетоксичних солей з кислотами або основами, може бути доцільним введення сполуки у вигляді солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей містять солі, які отримані реакцією з органічними кислотами, що утворюють фізіологічно прийнятний аніон, наприклад, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тарtrat, сукцинат, бензоат, аскорбат, α-кетоглутарат і α-гліцерофосфат. Можуть бути також утворені прийнятні неорганічні солі, наприклад, гідрохлорид, сульфат, нітрат, бікарбонат і карбонат.

Фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані з використанням стандартних методик, які добре відомі у науці, наприклад, реакцією докислю основної сполуки, такої як амін, із придатною кислотою, що утворює фізіологічно прийнятний аніон. Можуть бути також отримані солі лужних металів (наприклад, натрію, калію чи літію) або лужноземельних металів (наприклад, кальцію) з карбоновими кислотами.

Сполуки формули (I) можуть застосовуватися в складі фармацевтичних композицій і вводитися ссавцю, такому як людина, у різних формах, адаптованих до обраного способу введення, тобто, пероральному чи парентеральному, зокрема, внутрішньовенному, внутрішньом'язовому, місцевому або підшкірному.

Таким чином, описані сполуки можуть вводитися системно, наприклад, перорально, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм, таким як інертний розчинник або засвоюваний харчовий носій. Вони можуть бути розміщені у тверді чи м'які желатинові капсули, можуть бути спресовані в таблетки або можуть вводитися безпосередньо з їжею, що приймається пацієнтом. Для перорального терапевтичного застосування активна сполука може бути змішана з одним або більш наповнювачем і використана у формі ковтальних таблеток, букальних таблеток, жувальних таблеток, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, пігулок і т.п. Такі композиції і препарати повинні містити, щонайменше, 0,1% активної сполуки. Процентний склад композицій і препаратів, безумовно, може варіюватися і переважно може складати від ~2 до ~60%ваг. даної одиничної лікарської форми. Кількість активної сполуки в таких терапевтично корисних композиціях повинна забезпечувати ефективний дозуючий рівень.

Таблетки, пастилки, пігулки, капсули і т.п. можуть також містити наступні компоненти: зв'язуючі речовини, такі як трагакантова камедь, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль желатин; наповнювачі, такі як дикальцій фосфат; розпушувачі, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альбінова кислота і т.п.; мастильні речовини, такі як стеарат магнію; і підслащувачі, такі як сахароза, фруктоза, лактоза або аспартам; або ароматизатори, такі як перцева м'ята, гаультерієва олія або вишневий ароматизатор. Якщо одинична лікарська форма являє собою капсулу, вона може містити, крім речовин, що перелічені вище, рідкий носій,

наприклад, рослинну олію або поліетиленгліколь. Можуть також бути присутніми різні інші речовини, наприклад, для покриття або іншої модифікації фізичної форми твердого лікарського препарату. Наприклад, таблетки, пігулки чи капсули можуть мати покриття з желатину, воску, шелаку чи цукру і т.п. Сироп або еліксир може містити активну сполуку, сахарозу або фруктозу в якості підслащувача, метил- і пропілпарабени як консерванти, барвник і ароматизатор, наприклад, вишневий або апельсиновий. Безумовно, будь-яка речовина, що використовується для виготовлення лікарської форми, повинна бути фармацевтично прийнятною і по суті нетоксичною у використаних кількостях. Крім того, активна сполука може бути введена до складу препаратів і пристроїв уповільненого вивільнення.

Активна сполука може також вводитися внутрішньовенно або інтраперитонеально шляхом вливання або ін'єкції. Розчини активної сполуки або її солей можуть бути виготовлені на воді, можливо, у суміші з нетоксичною поверхнево-активною речовиною. Можуть бути також виготовлені дисперсії в гліцерині, рідких поліетиленгліколях, триацетаті і їх сумішах, а також в оліях. У звичайних умовах збереження і використання ці препарати містять консервант, що запобігає росту мікроорганізмів.

Лікарські форми, що призначені для ін'єкцій або вливань, можуть містити стерильні водяні розчини чи дисперсії, або стерильні порошки, що мають активний інгредієнт, і які адаптовані для екстемпорального виготовлення стерильних розчинів чи дисперсій для ін'єкцій або вливань, можливо, інкапсульовані в ліпосомах. В усіх випадках кінцева лікарська форма повинна бути стерильною, текучою і стабільною в умовах виготовлення і збереження. Рідкий носій може являти собою розчинник або рідке дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, рідкі поліетиленгліколи і т.п.), рослинні олії, нетоксичні ефіри гліцерину і їх придатні суміші. Відповідна плинність може підтримуватися, наприклад, шляхом утворення ліпосом, шляхом підтримки необхідного розміру часток у випадку дисперсії або шляхом використання поверхнево-активних речовин. Запобігання впливу мікроорганізмів може здійснюватися за допомогою різних антибактеріальних і фунгіцидних засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тімеросалу і т.п. У багатьох випадках є переважним використання ізотонічних засобів, наприклад, цукрів, буферів або хлориду натрію. Пролонговане усмоктування ін'єкційних композицій може здійснюватися шляхом використання в цих композиціях засобів, що сповільнюють усмоктування, наприклад, моностеарата алюмінія і желатину.

Стерильні ін'єкційні розчини готують шляхом введення активної сполуки в необхідній кількості у відповідний розчинник, разом з різними іншими інгредієнтами, які зазначені вище, у міру необхідності, з наступною фільтраційною стерилізацією.

У випадку стерильних порошків для готування стерильних ін'єкційних розчинів, переважними способами готування є вакуумне сушіння і сублі-

моване сушіння, у результаті яких одержують порошок активного інгредієнта разом з додатковим бажаним інгредієнтом, який є присутнім в стерильно-фільтрованих розчинах, що описані вище.

У випадку місцевого застосування описані сполуки можуть наноситися в чистому вигляді, тобто, якщо вони являють собою рідини. Однак у цілому переважно нанесення їх на шкіру у виді композицій або складів, у комбінації з дерматологічно прийнятним носієм, що може бути твердим чи рідким.

Придатні тверді носії містять мілкодисперсні тверді речовини, такі як тальк, глину, мікрористалічну целюлозу, кремнезем, глинозем і т.п. Придатні рідкі носії містять воду, диметилсульфоксид (DMSO), спирти, гліколи або водоспиртові/водогліколеві суміші, у яких описані сполуки можуть бути розчинені або дисперговані в ефективних кількостях, можливо, за допомогою нетоксичних поверхнево-активних речовин. Допоміжні добавки, такі як ароматизатори і додаткові протимікробні засоби, можуть бути додані для оптимізації властивостей композиції для даного застосування. Отримані рідкі композиції можуть наноситися з поглинаючих прокладок, використовуватися для просочення бинтів і інших пов'язок або розпорошуватися на уражену область з використанням пульверизаторів або аерозольних розпилювачів.

Також у складі рідких носіїв можуть бути використані загусники, такі як синтетичні полімери, жирні кислоти, солі та ефіри жирних кислот, жирні спирти, модифіковані целюлози або модифіковані мінеральні речовини, для утворення паст, гелів, мазей, мил і т.п., що легко намазуються, для нанесення безпосередньо на шкіру пацієнта.

Приклади придатних дерматологічних композицій, що можуть бути використані для нанесення сполук формули (I) на шкіру, відомі у фармацевтиці; наприклад, дивись Jasquet 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].

Відповідні дози сполук формули (I) можуть бути визначені шляхом порівняння їх активності *in vitro* і *in vivo* у модельних тварин. Способи екстраполяції ефективних доз у мишей і інших тварин на людей відомі в науці; наприклад, див. патент США №4,938,949.

Кількість сполуки, її активної солі або її похідного, яка необхідна для використання у лікуванні, буде змінюватися не тільки в залежності від конкретної обраної солі, але і від способу застосування, природи захворювання, що підлягає лікуванню, а також віку і стану пацієнта, і, в остаточному підсумку, буде визначатися лікарем-куратором.

Сполуку краще застосовують у вигляді одиної лікарської форми; наприклад, що містить 5-1000мг/м², переважно 10-750мг/м², найбільше переважно, 50-500мг/м² активного інгредієнта на одиничну лікарську форму.

Обрана доза може бути представлена у вигляді однократної дози або у вигляді розділеної загальної дози, що повторюється через визначені інтервали часу, наприклад, два, три, чотири або більш субдоз на день. Сама субдоза може бути

також розділена, наприклад, на ряд окремих при-
йомів, які вільно розподілені у часі.

Сполуки за винаходом є діючими протипух-
линними засобами і мають високу ефективність
і/або знижену токсичність в порівнянні з ХК469.
Переважно, сполуки за винаходом більш ефектив-
ні і менш токсичні, чим ХК469 (R), і/або не попада-
ють у потенційне місце катаболічної стадії мета-
болізму, що характерно для ХК469, тобто, мають
метаболический профіль, який відмінний від ХК469.

Даний винахід відноситься до терапевтичних
способів лікування раку у ссавців, які передбача-
ють введення ссавцю, що страждає раком, ефек-
тивної кількості сполуки або композиції за винахо-
дом. Термін "ссавці" означає приматів, людей,
гризунів, собак, котят, велику рогату худобу,
овець, коней, свиней, кіз і т.д. Термін "рак" охоп-
лює будь-який тип злоякісних новоутворень, на-
приклад, рак товстої кишки, рак молочної залози,
меланому і лейкоз, і що в цілому відрізняється
небажаною проліферацією клітин, наприклад, не-
регульованим ростом, відсутністю диференціації,
локальною тканинною інвазією і метастазами.

Здатність сполуки за винаходом до лікування
раку може бути визначена з використанням аналі-
тичних методик, які добре відомі у науці. Напри-
клад, розробка програм лікування, оцінка токсич-
ності, аналіз даних, кількісна оцінка убивання
пухлинних клітин і біологічної значимості скринінгу
з використанням пухлин, що трансплантуються,
описані в літературі. Крім того, здатність сполуки
за винаходом до лікування раку може бути визна-
чена з використанням тестів, які описані нижче.

Для оцінки сполук за винаходом і відомих про-
типухлинних сполук використовували наступні
загальні методики:

У дослідженнях використовували аденокарци-
ному-03 проток підшлункової залози, аденокарци-
ному-16/С молочної залози, аденокарциному-
17/Adg молочної залози і людську меланому LOX.
Пухлини підтримували у вихідному штамі мишей
(C57B1/6 для пухлин підшлункової залози 03 і C₃H
для пухлин молочної залози). Мишей Balb/c SCID
(що дефіцитні на В- і Т-клітини) використовували
для підтримки пухлин і іспитів по хіміотерапії люд-
ської меланоми LOX. Пухлини трансплантували у
відповідний гібрид F₁ (B6D2F1=C57B1/6 самки
× DBA/2 самці) або у вихідний штам для хіміотера-
певтичних іспитів. Індивідуальні значення ваги тіла
мишей для кожного дослідження відрізнялися в межах
5г, а усі миші на початку лікування важили більш
17г. Миші одержували їжу і воду без обмежень.

Тварин групували, імплантували підшкірно 30-
60мг фрагментів пухлин за допомогою троакара 12
калібру в день 0, і знову групували шляхом неви-
борчого розподілу на різні групи лікування і конт-
рольні групи. На ранній стадії лікування хіміотера-
пію починали протягом 1-3 днів після імплантації
пухлини, коли кількість клітин була відносно мала

(10⁷-10⁸). Для дослідження більш пізніх стадій або
стадій прогресування пухлини давали вирости
протягом 5 або більш днів до початку лікування.
Пухлини вимірювали кронциркулем двічі в тиж-
день. Мишей умертвляли, коли вага пухлини дося-
гала 1500мг. Вагу пухлини оцінювали на основі
двох вимірів:

$$\text{Вага пухлини (у мг)} = (a \times b^2)/2,$$

де а і b являють собою довжину і ширину пух-
лини (мм), відповідно.

Кінцеві крапки для оцінки протипухлинної ак-
тивності стосовно твердих пухлин

а) Уповільнення росту пухлини (величина Т-С),
де Т - середній час (у днях), необхідне для досяг-
нення пухлинами в групі лікування попередньо
заданої величини (наприклад, 1000мг), а С - сере-
дній час (у днях), необхідне для досягнення пух-
линами в контрольній групі того ж розміру. Миші,
що вижили, зі зниклими пухлинами були виключені
з цих розрахунків (для випадків вилікування скла-
дена окрема таблиця). Ця величина являє собою
важливий критерій протипухлинної активності,
тому що вона дає можливість кількісної оцінки
убивання пухлинних клітин.

б) Розрахунок вбивання пухлинних клітин для
пухлин, що підшкірно (SC) зростають. Логарифм
убивання клітин розраховували по наступній фор-
мулі:

$$\log_{10} \text{ загального убивання клітин (у масі)} = (\text{ве-} \\ \text{личина Т-С у днях}) / (3,32) (T_d),$$

де Т-С - уповільнення росту пухлини, як опи-
сано вище, а T_d - час подвоєння обсягу пухлини (у
днях), що оцінено по оптимально підігнаній прямій
на логарифмічному графіку експонентного росту
пухлин у контрольній групі (у діапазоні від 100 до
800мг). Перевід величин Т-С у десятиковий логарифм
убивання клітин можливий завдяки тому, що
T_d пухлин, які відновили ріст після лікування (по-
значається R_x) наближається до значень T_d пух-
лин у необроблених контрольних мишей.

У деяких випадках, як для даних оцінки in vivo
за минулий період, так і для даних, які представ-
лені у даному винаході, важливе порівняння логарифмічних
величин убивання у дослідженнях, що
істотно відрізняються за методикою. З цією метою
була складена таблиця активності, яка приведена
нижче. Слід зазначити, що потрібен рейтинг акти-
вності в діапазоні від +++ до +++, для того щоб
викликати часткову регресію (PR) або повну ре-
гресію (CR) більшості трансплантованих твердих
пухлин мишей масою 100-300мг. Таким чином,
сплука з рейтингом активності + або ++ не може
розглядатися як активна за звичайними клінічними
критеріями. PR являє собою зниження маси пух-
лини менш чим на 50% від розміру до лікування.
CR являє собою зниження маси пухлини до вели-
чини менш ніж розмір, що пальпується, (тобто,
зниження до найменшої маси, що виявляється).

Переклад десяткового логарифму убивання клітин в оцінку активності

Протипухлинна активність	Тривалість Rx 5-20 днів, \log_{10} убивання (у масі)
Висока активність ++++	>2,8
+++	2,0-2,8
++	1,3-1,9
+	0,7-1,2
-	<0,7

Виміри в групах лікування та в контрольних групах проводили, коли розмір пухлин у контрольній групі досягав приблизно 700-1200мг (середнє значення в групі). Величина T/C в відсотках є показником протипухлинної ефективності: T/C=0% означає відсутність пухлинного росту. T/C=100% означає відсутність протипухлинної активності, тобто, оброблені і контрольні пухлини росли однаково. Величина T/C≤42% розглядається як істотна протипухлинна активність за критеріями Drag Evaluation Branch of the Division of Cancer Treatment (NCI) (підрозділ оцінки лікарських засобів відділу лікування рака Національного інституту ракових захворювань). Величина T/C <10% розглядається як дуже істотна протипухлинна активність, і цей рівень використовується NCI для підтвердження успішності клінічних іспитів у випадку відповідності вимогам токсичності, складу і деяким іншим вимогам (так звана активність рівня DN-2). Найнижче значення утрати ваги тіла (середнє або групове) більш 20% або рівень смертності від ліків більш 20% розглядається в більшості іспитів одиночних лікувальних курсів, як показник надмірно токсичної дози.

Виготовлення лікарських препаратів для ін'єкцій мишам

Сполуки у вигляді їх натрієвих солей готували в 1% розчині бікарбонату натрію, у воді або в буферизованому фосфатно-солевому розчині (PBS), з доведенням рН до 7,0-7,5 соляною кислотою, і вводили внутрішньо (IV) або перорально (PO), в об'ємі 0,2мл на ін'єкцію.

Амідна сполука - дані in-vivo тесту

Далі приведені характеристики для сполук, що отримані за винаходом (Таблиця А), у порівнянні з ХК469 (Таблиці 1-10).

Таблиця 1. Ці дані містять порівняння активності ХК469 і сполуки 14а стосовно аденокарциноми підшлункової залози 03 ранньої стадії у самців мишей BDF₁.

Клітка 5: сполуку 14а вводили IV при дозі 120мг/кг/ін'єкцію, 1 раз у день у дні 3-6, 9-11 і два рази у день у дні 7-8 до загальної дози 1320мг/кг. Утрата ваги склала -0,8г (-3,6%). Токсичність при цій дозі не була досягнута. Сполука 14а виявилася активною і забезпечила T/C=7,3% і логарифм убивання клітин 1,9 (рейтинг активності -Н-). Це була вища нетоксична доза (НТНД).

Клітка 6: Сполуку 14а вводили IV при дозі 60мг/кг/ін'єкцію, 1 раз у день у дні 3-6, 9-11 і два

рази в день у дні 7-8 до загальної дози 660мг/кг. Утрата ваги склала -0,4г (-1,8%), а смерть від ліків - 0/5. Ця доза показала мінімальну активність і забезпечила T/C=40% і логарифм убивання клітин 0,7 (рейтинг активності +).

Клітка 7: Сполуку 14а вводили IV при дозі 30мг/кг, 1 раз у день у дні 3-6, 9-11 і два рази в день у дні 7-8 до загальної дози 330мг/кг. Утрата ваги склала 0,4г (-1,8%), летальних результатів не було. Ця доза виявилася неактивною і показала T/C=74% і логарифм убивання клітин 0,3 (рейтинг активності негативний (-)).

Клітка 8: Сполуку ХК469 вводили IV при дозі 60мг/кг один раз у день у дні 3-5 до загальної дози 180мг/кг. Лікування припинили завчасно через поганий стан мишей і утрати ваги -3,6г (-15,5%), при нижчому значенні в день 8. Смертей від ліків не було, і миші відновили вагу на 13-й день. Відомо, що МТД (максимальна припустима доза) для ХК469 складає 450-480мг/кг IV. Проте, дана субоптимальна доза 180мг/кг була активною і забезпечила T/C=11% і логарифм убивання клітин 1,43 (рейтинг активності ++).

Таблиця 2. Ці дані містять порівняння активності ХК469 і сполуки 14b стосовно аденокарциноми проток підшлункової залози 03 ранньої стадії.

Сполуку 14b, моно-метиламід ХК469, оцінювали стосовно аденокарциноми проток підшлункової залози 03 ранньої стадії. Слід зазначити, що ця сполука була нерозчинною у воді, і тому її вводили перорально.

Клітка 2: Контрольний досвід ХК469: ХК469 вводили IV один раз у день у дні 3-6, 10 до загальної дози 300мг/кг. Це викликало утрату ваги тіла - 15%; нижче значення - день 8, повне відновлення - день 12 (приблизно). Ця доза виявилася високоактивною (1/5 вилікувань, логарифм убивання серед тих, що не вилікувались, 3,3, рейтинг активності ++++).

Клітка 3: 14b вводили PO при разовій дозі 150мг/кг два рази в день на 3-й день. Дозу збільшили до 250мг/кг два рази в день у дні 4-7 до загальної дози 2300мг/кг. Це привело до утрати ваги -9%, нижче значення - день 8, повне відновлення на 10-й день. Ця доза виявилася помірно активною (T/C=39%, логарифм убивання 0,8, рейтинг активності +).

Клітки 4 і 5: Лікування припинили завчасно для економії сполуки.

Таблиця 3. Ці дані містять порівняння активності ХК469 і сполуки 14с стосовно аденокарциноми молочної залози (M17/Adr), що має мультилікарську стійкість.

Сполука 14с (диметиламідне похідне 8-метокси-ХК469) виявилася активною (Клітка 5).

Клітка 1 (контрольний дослід без лікування): Час до 1000мг=8,5 днів (Td 1,1 день). Ріст пухлини відповідав очікуваному.

Клітка 2 (негативний контрольний дослід): Адріаміцин вводили один раз у день IV дозою 7,5мг/кг/ін'єкцію в дні 1, 7 до загальної дози 15мг/кг. Відомо, що ця доза є максимальною припустимою. Сполука виявилася неактивною (T/C=90%).

Клітка 4: ХК469 вводили один раз у день IV дозою 56мг/кг/ін'єкцію в дні 1-5 і 10 до загальної дози 336мг/кг. Доза виявилася дуже активною:

T/C=9%, логарифм убивання 4,2, рейтинг активності ++++.

Клітка 5: Сполука 14з являє собою диметиламід карбонової кислоти сполуки 13а. Сполуку 14с вводили РО один раз у день 145мг/кг у дні 1-3 і 7-9 до загальної дози 870мг/кг. Токсичність не була досягнута. Ця доза виявилася активною (T/C=20%; логарифм убивання 1,5; рейтинг активності ++). Варто звернути увагу на даний план лікування. Якщо повинна була відбутися адаптація до препарату, то вона відбулася б саме при такій схемі лікування. Тоді можна було б очікувати істотного зниження протипухлинної активності (у порівнянні з 13а при короткій, високодозній схемі лікування). Крім того, можна було очікувати, що наступні, більш низькі дози будуть, по суті, неактивними при такій схемі. У дійсності, активність не знизилася, і наступні, більш низькі дози були усе ще активними. У короткому викладі, дозоінтенсивна схема (два рази в день, дні 1-3), 13а (внутрішньовенне введення) показала T/C=7% і логарифм убивання 1,5 при загальній дозі 162мг/кг (що в точності відповідає логарифму убивання для 14с при 870мг/кг РО).

Клітка 6: 14с вводили РО один раз у день 90мг/кг у дні 1-3 і 7-9 до загальної дози 540мг/кг. Ця доза виявилася активною: T/C=31%; логарифм убивання 1,4, рейтинг активності ++.

Клітка 7: 14с вводили РО один раз у день 55,8мг/кг у дні 1-3 і 7-9 до загальної дози 334,8мг/кг. Ця доза виявилася активною: T/C=31%; логарифм убивання 1,0, рейтинг активності +.

Клітка 8: 14с вводили РО один раз у день 34,6мг/кг у дні 1-3 і 145мг/кг у дні 7-9 до загальної дози 538,8мг/кг, що відповідає загальній дозі в Клітці 6. Ця доза виявилася помірно активною (логарифм убивання 0,9, рейтинг активності +). Якщо адаптації до препарату не було, то логарифм убивання повинен був бути таким же, як у Клітці 6. Активність була зниженою (у порівнянні з Кліткою 6), але той факт, що активність була присутня, очевидно, означає, що істотної адаптації не було.

Таблиця 4: Ці дані містять порівняння активності ХК469 і сполуки 14е (диметиламід 11b) стосовно аденокарциноми підшлункової залози (P03). Сполука 14е виявилася активною (Клітка 2) і справила поліпшення в порівнянні з ХК469 (Клітка 5). Потреба в більш високій дозі для сполуки 14е можна вважати недоліком у порівнянні із сполукою 11b (Клітка 14).

Даний дослід було заплановано для окремої оцінки сполук 11b, 14е і ХК469 (R-енантіомер).

Клітка 1 (контрольний дослід без лікування): Час до 1000мг=12,5 днів (Td 2,0 дні). Це була сублінія Рапс-03, яка швидко росла. Вона гірше піддається лікуванню, чим попередні лінії, які ростуть повільніше. Поводження і ріст відповідали очікуваним.

Клітка 2: Сполуку 14е вводили РО разовою дозою 120мг/кг два рази в день, у дні 3-9 до загальної дози 1680мг/кг. Очевидної токсичності не було, і миші набрали вагу. Ця доза (хоча і дуже велика) виявилася дуже активною (T/C=8,3%, логарифм убивання 2,5, рейтинг активності +++).

Клітка 3: Сполуку 14е вводили РО разовою дозою 60мг/кг два рази в день, у дні 3-9 до загальної

дози 840мг/кг. Ця доза виявилася майже настільки ж активною, як і наступна більш висока доза. Той факт, що наступна більш низька доза (Клітка 4) була майже неактивною, показує, що вища доза (Клітка 2) погано всмоктувалася з шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Це часто відбувається при дуже великих дозах сполук, які не розчиняються у воді. Однак, доза, що використована в Клітці 3, теж була дуже великою (загальна доза 840мг/кг). Хоча вона і показала певну активність (логарифм убивання 2,2), вона не перевершила сполуку 11b.

Клітка 4: Сполуку 14е вводили РО при разовій дозі 30мг/кг два рази в день, у дні 3-9 до загальної дози 420мг/кг. Ця доза виявилася мінімально активною по показнику T/C і неактивною по логарифму убивання.

Клітка 5: ХК469 (R) вводили IV один раз у день дозою 57мг/кг/ін'єкцію, у дні 3-9 до загальної дози 399мг/кг. Це встановлена адекватна доза при такій схемі. Вона показала втрату ваги -6,7%, при нижчому значенні на 8-й день, повне відновлення на 11-й день. Доза виявилася активною (T/C=4,1%, логарифм убивання 1,7, рейтинг активності ++).

Клітка 6: ХК469 (R) вводили IV один раз у день дозою 38мг/кг/ін'єкцію, у дні 3-9 до загальної дози 266мг/кг. Доза була активною (T/C=8,3%, логарифм убивання 1,4, рейтинг активності ++).

Клітка 14: Сполуку 11b (рацемічну) вводили IV один раз у день дозою 48мг/кг/ін'єкцію в дні 3-9 до загальної дози 336мг/кг. Це привело до втрати ваги -8,9% (нижче значення - день 11). На жаль, мишей не зважували в дні 12, 13, 14, 15, 16, а на 17-й день приріст ваги складав більш грама на мишу в порівнянні з вагою до лікування. Це можна розглядати як повне відновлення ваги приблизно на 15 день. Доза виявилася активною (T/C=0%, логарифм убивання 2,6, рейтинг активності +++). Це більш висока активність у порівнянні з ХК469 і декілька більш висока активність у порівнянні із сполукою 14е. Слід зазначити, що сполука 11b вимагає більш низької дози, чим ХК469.

Таблиця 5: Ці дані містять порівняння активності ХК469 (R) і рацемічної сполуки 14f стосовно аденокарциноми підшлункової залози (P03). Сполука 14f (Клітка 3) показала активність, подібну до активності ХК469 (R) (Клітка 2). Таким чином, сполука 14f виявилася такою, що краще переноситься при використованій дозі, і не призвела до втрати ваги або іншим негативним симптомам. Однак токсичність не була досягнута, і потреба в більш високій дозі показує, що рацемічна суміш, яку випробували в даному експерименті, володіє лише напівактивністю, у той час як S-форма виявилася неактивною (див. Таблицю 6 нижче).

Клітка 2: ХК469 (R) вводили IV один раз у день дозою 45мг/кг/ін'єкцію в дні 3-10 до загальної дози 360мг/кг. Утрата ваги склала 7%, нижче значення наступило на 11 день, а повне відновлення на 14 день. Ця доза виявилася активною і забезпечила T/C=21% і логарифм убивання клітин 1,84 (рейтинг активності ++).

Клітка 3: Сполуку 14f вводили IV у дні 3-8 при наступних дозах: 60мг/кг/ін'єкцію (один раз у день - дні 3-5, два рази в день - день 6), 80мг/кг (два рази в день - день 7, один раз у день - день 8). Потім

для деяких мишей спосіб введення змінили на SC (підшкірний) через ушкодження хвостової вени. Іншу частину лікування проводили за наступним способом: 80мг/кг/ін'єкцію (один раз у день SC - дні 9-11, при цьому 3 миші одержали IV ін'єкцію в день 11). Кінцева загальна доза складала 780мг/кг. Утрати ваги не було. Ця доза виявилася активною (T/C=10%, логарифм убивання клітин = 1,67, рейтинг активності ++).

Таблиця 6. Ці дані стосуються порівняння активності ХК469 (R) і кожного з R- і S-енантіомерів сполуки 14f стосовно людської меланоми (LOX) у мишей SCID.

S-енантіомер сполуки 14f виявився неактивним (Клітка 3) і не показав істотної токсичності, крім легкого короточасного порушення в останній день ін'єкцій. Сполука 14f (R) (Клітка 2) являє собою активну форму, і її активність порівняна з активністю ХК469 (R) (Клітка 4). R-форма показала деяку токсичність, ознаками якої були утрата ваги (-13,5%) і побіління лап (ознака лейкопенії), що пройшло протягом 4 днів після настання. Однак найбільше цікаво те, що обоє енантіомери 14f виявилися як ті, що краще переносяться, чим цього можна було очікувати. Показово також порівняння відповідних загальних доз ХК469 і сполуки 14f, яке приведено в Табл. 5 для цього експерименту. Слід зазначити, що миші SCID переносили більш високу дозу сполуки 14f у порівнянні з ХК469. Відомо, що миші SCID переносять близько 40-50% звичайної мишачої максимально припустимої дози (MTD) ХК469.

Клітка 2: Сполуку 14f (R) вводили IV, один раз у день у дні 1-6 і два рази в день у 7-й день до загальної дози 700мг/кг. Ця доза показала мінімальну протипухлинну активність (T/C=47%, логарифм убивання = 0,8). Утрата ваги складала -2,8г (-13,5%; нижче значення на 13-й день) і відсутність смертей від ліків. У день 14 було відзначено побіління лап у мишей (ознака лейкопенії). Ці симптоми пройшли на 18-й день.

Клітка 3: Сполуку 14f (S) вводили IV, один раз у день у дні 1-6, два рази в день на 7-й день до загальної дози 700мг/кг. Ця доза показала мінімальну протипухлинну активність (T/C=71%, логарифм убивання = 0,3). Симптоми, що є присутніми при використанні R-енантіомера (див. вище), не виявлялися при введенні S-форми препарату. Миші, що одержували S-енантіомер, набрали вагу в ході лікування (+2,0% на 8-й день) і показали помірне збудження / гіперактивну поведінку в останній день лікування.

ХК469 (R) вводили IV, один раз у день у дні 1-7 до загальної дози 175мг/кг. Ця доза показала протипухлинну активність (T/C=34%, логарифм убивання 0,8). Відомо, що миші SCID переносять приблизно 50% звичайної мишачої MTD (360мг/кг).

Таблиця 7. Ці дані містять порівняння активності рацемічної сполуки 14g, сполуки ХК469 (R) і 2-{4-((7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси} пропіонової кислоти сполуки 11z (R), стосовно аденокарциноми молочної залози 16/C ранньої стадії. Подовжений курс ін'єкцій (через день $\times 7$ ін'єкцій) міг би забезпечити краще порівняння за рахунок запобігання надлишкової утрати ваги. Цю оцінку повторювали на основі подовженого курсу ін'єкцій з ви-

користанням R-форми сполуки 14g для підтвердження її енантіомерної активності і порівнювали із сполукою 11z (R), див. Табл. 9 нижче. Проте, рацемічна сполука 14g виявилася активною і забезпечила одержання 1/5 (20%) тварин без пухлин (день 161). Потім тваринам знову імплантували Mam6/C/71. Пухлинні імплантати росли успішно, що показує відсутність участі імунологічних факторів у попередньому лікуванні. Слід зазначити, що рацемічна сполука 14g виявилася переносимою при подвоєній дозі (помірна утрата ваги -11%), що показує, що або R-, або S-енантіомер є інертним, як було у випадку 14f, тауринового похідного ХК469.

Рацемічна сполука 14g: сполуку вводили два рази в день дозою 60мг/кг IV, у дні 1-5, з 4-годинним інтервалом між ін'єкціями. Ін'єкції припинили через ушкодження хвостової вени. Утрата ваги складала 11% (нижче значення на 4-й день), з повним відновленням на 10-й день (час відновлення хазяїна 6 днів). Такий курс лікування виявився активним (T/C=14%, логарифм убивання клітин = 0,9, рейтинг активності +). У однієї миші зникла пухлина, і цей стан зберігся до 161-го дня. Тварині знову імплантували Mam16/C/71 для підтвердження того, що це було вилікування. Пухлинні імплантати росли успішно, що показує відсутність участі імунологічних факторів у попередньому вилікуванні.

Сполука ХК469 (R): сполуку вводили дозою 50мг/кг/ін'єкцію IV один раз у день у дні 1-5 до загальної дози 250мг/кг. Ін'єкції припинили через утрату ваги і поганий зовнішній вигляд тварин (утрата ваги -15,3% на 6-й день, кошлатий вигляд). У тварин почалася діарея (замічена на 7-й день), і вага продовжувала падати (нижче значення утрати ваги -21,2% на 7-й день). Відновлення ваги почалося на 8-й день, а значення, що відповідає вазі до початку ін'єкцій, було досягнуто на 12-й день. Хоча смертельних результатів не було, цю дозу можна вважати токсичною через надлишкову утрату ваги (>20%). Штам C₃H не є надзвичайно витривалим, і звичайна MTD складає 360-450мг/кг. Проте, сполука ХК469 була активною (T/C=4%, логарифм убивання клітин = 1,6, рейтинг активності ++).

Сполука 11c (R): цю сполуку вводили один раз у день дозою 48мг/кг/ін'єкцію IV у дні 1-5 до загальної дози 240мг/кг. Ін'єкції припинили через утрату ваги і поганий зовнішній вигляд тварин (утрата ваги -17,5% на 6-й день і кошлатий вигляд). Вага продовжувала падати, і у деяких тварин була відмічена діарея на 8-й і 9-й день. Одна тварина вмерла на 10-й день, і результат розтину підтвердив смерть від ліків (діарея в момент смерті, розм'якшення стінок ШКТ, зменшена печінка і селезінка). Дану дозу можна вважати токсичною через надлишкову утрату ваги (нижче значення -29,4% на 9-й день), хоча миші, що вижили, відновили вагу до значення, що відповідає вазі до початку ін'єкцій, на 13-й день. Сполука 11z виявилася активною при цій токсичній дозі (T/C 0%, логарифм убивання клітин = 1,8, рейтинг активності ++).

Інші сполуки оцінювали *in vivo*, як описано нижче і показано в Таблицях 8-10.

Таблиця 8. R-енантіомери сполуки 11c, сполу-

ки ХК469 і сполуки 14f оцінювали окремо, на основі подовженого курсу ін'єкцій, стосовно мишачої аденокарциноми молочної залози 16/С ранньої стадії. Цей дослід підтверджує активність R-компонента 14f. Слід зазначити, сходині риси активності 11с (R) (Клітка 2), ХК469 (R) (Клітка 3), і 14f (R) (Клітка 4), крім необхідності в більш високій дозі для 14f. R-енантіомери виявили по суті еквівалентну активність і забезпечили логарифм убивання клітин $>4,0$ (рейтинг активності +++) при подовженому курсі періодичних ін'єкцій. Усі три засоби добре переносилися, при цьому для ХК469 була відзначена помірна утрата ваги (-7,4%). 14f і 11с (R) показали меншу утрату ваги (-3,0% і -4,3%, відповідно). При всіх значеннях утрати ваги повне відновлення наступило протягом 2-4 днів з моменту нижчого значення, що означає швидке відновлення хазяїна.

11с (R): Тварини в Клітці 2 одержували ін'єкції 60мг/кг/ін'єкцію через день, починаючи в день 1, до загальної дози 480мг/кг. При цьому подовженому графіку сполука 11с (R) виявилася добре переносимою, і ніяких несприятливих ефектів відзначено не було. Утрата ваги була поміною -1,14г (-4,3%); нижче значення наступило на 14-й день, при повному відновленні на 17-й день. Ця доза виявилася високою активною (Т/С 0%, логарифм убивання клітин 4,8, рейтинг активності +++++), але вилікувань не було.

ХК469 (R): Тварини в Клітці 3 одержували ін'єкції 60мг/кг/ін'єкцію через день, усього 8 ін'єкцій, починаючи з 1-го дня, до загальної дози 480мг/кг. При цьому подовженому графіку сполука ХК469 (R) також була добре переносимою і призвела до утрати ваги -2,0г (7,4%); нижче значення наступило на 17-й день, при повному відновленні ваги на 20-й день. Сполука ХК469 (R) при такій схемі виявилася високою активною (Т/С=0%, логарифм убивання клітин = 5,4, рейтинг активності +++++). Вилікувань не було.

14f (R): Тварини в Клітці 4 одержували дози з таким збільшенням: 80мг/кг/ін'єкцію (1-й день), 100мг/кг (3-й день), 120мг/кг (4-й день), 160мг/кг (5-й день), 200мг/кг (дні 7, 9) і 250мг/кг (дні 11, 13, 15) до загальної дози 160мг/кг. Сполука 14f (R) виявилася добре переносимою при таких дозах і графіку введення і призвела до помірної утрати ваги -0,8г (-3,0%). Нижче значення утрати ваги наступило на 14-й день, при повному відновленні на 16-й день. R-енантіомер сполуки 14f виявився високою активним (Т/С=0%, логарифм убивання клітин = 4,2, рейтинг активності +++++). Ніяких негативних симптомів після ін'єкції сполуки 14f (R) відзначено не було і вилікувань також не було.

Тварини в Клітці 5 одержували дози з таким збільшенням: 50мг/кг/ін'єкцію (1-й день), 65мг/кг (3-й день), 75мг/кг (4-й день), 100мг/кг (5-й день) і 125мг/кг (дні 6, 7, 9) до загальної дози 665мг/кг. На цьому ін'єкції припинили для економії лікарського препарату. Ця, більш низька, доза 14f (R) також була активною (Т/С=14%, логарифм убивання клітин 1,8, рейтинг активності ++).

Таблиця 9. Дана оцінка підтвердила активність R-енантіомеру сполуки 14g. Оцінці 14g (R) перешкоджала нижня межа розчинності цієї сполуки при IV введенні, тому в даному випадку застосу-

вали IP (інтраперитонеальні) ін'єкції. За винятком необхідності в більш високій дозі для 14g (R), ця сполука показала ефективність (Клітка 3, рейтинг активності ++), яка еквівалентна ефективності вихідної сполуки (11с (R)) (Клітка 5, рейтинг активності ++), при такому способі введення і короткому інтенсивному графіку лікування.

R-енантіомери 14g і 11с вводили IP щодня проти аденокарциноми підшлункової залози 03 ранньої стадії. IP-введення використовували по двох причинах. По-перше, R-форма 14g має межу розчинності 25мг/кг (0,2мл/ін'єкцію). Це близько 40% дози, що вводиться IV для рацемічної суміші (60мг/кг, див. Табл. 7). Низька розчинність R-форми робить IV-ін'єкцію технічно неприйнятним способом введення через надмірну кількість ін'єкцій, що необхідні для доставки адекватної загальної дози. По-друге, хоча ця лікарська серія активна при пероральному введенні, РО-спосіб у даному експерименті не використовували через можливість розщеплення амідного зв'язку сильними шлунковими кислотами. По тій же причині 14g (R) готували без кислоти або основи, щоб мінімізувати можливість розщеплення з відновленням вихідної сполуки (11с (R)).

14g (R): Тваринам в Клітці 2 вводили цю сполуку IP дозою 75мг/кг/ін'єкцію два рази в день (2× день) у дні 3-5 до загальної дози 450мг/кг. Був відзначений збільшений об'єм сечовипускання і змарнілий вигляд тварин, що означає можливий діуретичний ефект препарату. Доза виявилася токсичною, при цьому відбулася одна смерть від ліків на 10-й день. Результати розтину показали нормальний розмір шлунка і рідке заповнення верхнього і нижнього відділів ШКТ (діарея). Середнє значення утрати ваги 23,4% було досягнуто на 9-й день, а інші тварини, що вижили, відновили вагу до вихідного доін'єкційного значення на 17-й день. Хоча ця доза виявилася токсичною, сполука 14g (R) була активною (Т/С=0%, логарифм убивання клітин = 1,52, рейтинг активності ++). Оглядаючись назад, тепер можна сказати, що подовжений графік ін'єкцій через день краще б переносився.

Тваринам в Клітці 3 вводили цю сполуку IP дозою 45мг/кг/ін'єкцію два рази в день у дні 3-7 до загальної дози 450мг/кг. Потім ін'єкції припинили, оскільки у цих тварин також виявилися ознаки діуретичного ефекту. Середнє значення утрати ваги 6,7% було досягнуто на 9-й день, а повне відновлення ваги на 12-й день. Ця доза виявилася активною при такому графіку введення і забезпечила Т/С=12,6%, логарифм убивання клітин = 1,72, рейтинг активності ++.

11с (R): Тваринам в Клітці 4 вводили цю сполуку IP при таких дозах: 50мг/кг/ін'єкцію в дні 3-5, 7 і 60мг/кг/ін'єкцію в день 6 до загальної дози 260мг/кг. Ін'єкції припинили через утрату ваги (нижче значення -16,7% при повному відновленні на 17-й день) і поганого зовнішнього вигляду тварин (кошлатий, зщупаний вигляд, великий обсяг сечовипускання). Одна смерть від ліків відбулася на 11-й день. Результати розтину показали нормальну селезінку, рідке заповнення верхнього і нижнього відділів ПІКТ і побіління лап. Оглядаючись назад, тепер можна сказати, що подовжений графік

ін'єкцій через день краще б переносився.

Тваринам в Клітці 5 вводили цю сполуку 30мг/кг/ін'єкцію (дні 3-5, 7) і 37,5мг/кг/ін'єкцію (день 6) до загальної дози 157,5мг/кг. При цій дозі не було втрати ваги або зовнішніх ознак виснаження. Доза виявилася активною (T/C=26%, логарифм убивання клітин = 1,58, рейтинг активності ++).

Таблиця 10. R-енантіомери 14h (R), 14i (R), 11z (R) і ХК469 (R) оцінювали на основі подовжених графіків ін'єкцій стосовно аденокарциноми підшлункової залози 03 ранньої стадії. Низька водорозчинність сполуки 14h (R) (даний експеримент) і випробуваної раніше сполуки 14g (R) (див. Табл. 9), не дає можливості IV-введення з технічних причин (занадто багато ін'єкцій). Пероральний (РО) спосіб введення, що є кращим альтернативним способом для цієї серії лікарських засобів, був визнаний за непридатний через можливе розщеплення амідних зв'язків 14h і 14i (R) у кислотному середовищі шлунка. Таким чином, у даному тесті всі сполуки спочатку вводили IP, з метою виявлення прийнятного альтернативного способу введення. Однак після першої IP ін'єкції сполуки 14i (R) була відзначена поява тривалих больових відчуттів. Оскільки дана сполука зберігає гарну водорозчинність, для наступних ін'єкцій спосіб введення змінили на IV (Клітка 4). При загальній дозі 455мг/кг, що вводиться відповідно до подовженого графіка, 14i (R) показала T/C=10%, логарифм убивання 1,6 (рейтинг активності ++), що підтверджує активність R-форми цієї сполуки. З огляду на помірну втрату ваги, можна припустити, що можуть бути введені і більш високі дози (очевидно, з більшою ефективністю).

Однак 14i (R) вимагає більш високої дози, чим вихідна сполука, ХК469 (R). Тваринам в Клітці 7 вводили ХК469 (R) до загальної дози 350мг/кг, шляхом IP ін'єкцій по тому ж графіку, і одержали 5% T/C, логарифм убивання 2,2, що відповідає рейтингу активності +++.

14h (R): Ін'єкції IP також викликали больові відчуття. На відміну від 14i (R), дана сполука має набагато більш низьку водорозчинність. Таким чином, для досягнення адекватної загальної дози, для наступних ін'єкцій спосіб введення був змінений на SC (підшкірний) (SC у задній частині шиї, пухлини були імплантовані SC із двох сторін, на боках миші, у середній частині між передніми і задніми лапами). При подовженому графіку ін'єкцій до загальної дози 615мг/кг сполука 14h (R) показала T/C=3%, логарифм убивання 1,9 (рейтинг активності ++), що підтверджує активність R-форми сполуки. Однак сполука 14h (R) виявилася менш активною і вимагала більшої загальної дози, чим вихідна сполука 11z (R) (загальна доза 400мг/кг), що вводиться IP по такому ж графіку тваринам в Клітці 11 (T/C=0%, логарифм убивання 3,3, 1/5 вилікування від пухлини на 148-й день). Цій тварині знову імплантували пухлину P03/142. Імплантати росли успішно, що показує відсутність участі імунологічних факторів у попереднім вилікуванні.

14i (R): Клітка 2: дозу 135мг/кг ввели IP тільки в день 3. Більше ін'єкцій не було через тривалу больову реакцію, що спричинена таким способом введення і дозою. Миші витягали задні кінцівки і

розпластувалися на період до 1 години після ін'єкції - класична больова реакція. Спостерігалася виражена втрата ваги -1,6г (-6,7%) у 7-й день (нижче значення) з повним відновленням на 9-й день. Незважаючи на низьку загальну дозу, що введена таким чином, сполука 14i (R) при IP-введенні виявилася активною і забезпечила T/C=10% і логарифм убивання клітин 1,1 (рейтинг активності +).

Клітка 3: дозу 80мг/кг вводили IP тільки в 3-й день. Як і для тварин у Клітці 2, після цього ін'єкції припинили через тривалу больову реакцію (протягом години). На 4-й день відбулася одна смерть від ін'єкції (запалення верхнього відділу ШКТ, що виявили при розтині). Незважаючи на низьку введenu дозу, 14i (R) у цій групі також виявилася активним, хоча і дуже помірковано (T/C=37%, логарифм убивання 0,7, рейтинг активності +).

Клітка 4: первісна доза 50мг/кг IP, що введена на 3-й день, не викликала ніяких негативних реакцій після ін'єкції. Спосіб введення змінили на IV через істотні больові відчуття, що були викликані більш високими дозами, і ін'єкції продовжували через день (загальною кількістю 7) до 15-го дня до загальної дози 455мг/кг. Помірна втрата ваги до нижчого значення -0,8г (-3,4%) відбулася на 7-й день, з повним відновленням на 11-й день (приріст ваги під час лікування). Ця доза виявилася помірно активною (T/C=8%, логарифм убивання 1,6, рейтинг активності ++). З огляду на помірну втрату ваги, можна припустити, що можуть бути введені істотно більш високі дози цієї речовини (очевидно, з більшою ефективністю).

ХК469 (R): Клітка 5: SC ін'єкції 80мг/кг/ін'єкцію вводили в дні 3-5 до загальної дози 240мг/кг. Ін'єкції припинили через істотну втрату ваги -16,7% (нижче значення наступило на 9-й день, повне відновлення на 14-й день). Одна смерть від ліків відбулася на 10-й день (розтин: діарея, рідке заповнення збудженого ШКТ, що показує епітеліальне ушкодження ШКТ). Цей спосіб і графік введення вибрали для визначення того, чи є сполука ХК469 (і дана серія) активною при SC-введенні. Оглядаючись назад, тепер можна сказати, що більш низька доза, що вводиться за графіком, краще б переносилася. Проте, сполука ХК469 (хоча і при дозі LD20 по цьому графіку) при SC-введенні виявилася активною і забезпечила T/C=9% і логарифм убивання 1,6, рейтинг активності ++.

Клітка 6: IP ін'єкції 80мг/кг/ін'єкцію вводили в дні 3 і 5. Були відзначені спорадичні витягування задніх кінцівок (минаючий біль), що продовжувались 1-2 хвилини після ін'єкції. У дні 7 і 9 миші не одержували ін'єкцій через поганий зовнішній вигляд і перенесену втрату ваги (-11,6%, нижче значення на 9-й день). Повне відновлення відбулося на 11-й день, і ін'єкції відновили в дні 11 і 13 до загальної дози 320мг/кг. Сполука ХК469 виявилася дуже активною при IP способі введення по цьому графіку (T/C=5%, логарифм убивання клітин 2,0, рейтинг активності +++).

Клітка 7: IP ін'єкції 50мг/кг/ін'єкцію вводили через день $\times 7$ ін'єкцій, починаючи з 3-го дня, до загальної дози 350мг/кг. Ця доза виявилася добре переносимою, без негативних симптомів після ін'єкції. Нижче значення втрати ваги -0,8г (-3,0%) наступило на 8-й день, а повне відновлення - на

11-й день (приріст ваги під час лікування). Сполука ХК469 виявилася дуже активною при ІР способі введення по цьому подовженому періодичному графіку і забезпечило $T/C=5\%$ і логарифм убивання 2,2 (рейтинг активності +++).

14h (R): Клітка 8: Первісну дозу 135мг/кг вводили ІР у 3-й день. Була відзначена минаюча набряклість і больова реакція після ін'єкції, тому наступні ін'єкції вводили SC. 14h (R) вводили SC у дні 5 і 7 (135мг/кг), при цьому ніяких реакцій після ін'єкції не було відзначено. На 9-й день зробили перерву в ін'єкціях через злепк кошлатий вигляд тварин і утрату ваги (нижче значення на 9-й день) - 2,8г (-11,6%). Хоча до 20-го дня миші не відновили цілком своєї початкової ваги, вони стабільно набирали вагу і їх зовнішній вигляд поліпшувався, починаючи з 11-го дня, тому лікування відновили з 11-го дня (50мг/кг) і продовжували в дні 13 і 15 (80мг/кг) до загальної дози 615мг/кг. Сполука 14h (R) при цій дозі виявилася активною і забезпечила $T/C=3\%$ і логарифм убивання клітин 1,9 (рейтинг активності ++).

Клітка 9: ІР ін'єкції при дозі 80мг/кг/ін'єкцію вводили в дні 3, 5 і 7. Були відзначені спорадичні витягування задніх кінцівок (минаючий біль), що продовжувався 1-2 хвилини після ін'єкції. На 9-й день зробили перерву в ін'єкціях через кошлатий вигляд мишей і утрату ваги (нижче значення - 13,3% на 10-й день). Хоча до 20-го дня миші не відновили цілком своєї початкової ваги, вони стабільно набирали вагу і їхній зовнішній вигляд поліпшувався, починаючи з 11-го дня, тому ін'єкції відновили в дні 11, 13 і 15 до загальної дози 480мг/кг. Сполука 14h (R) також виявилася дуже активною при цій дозі і забезпечила $T/C=6\%$ і логарифм убивання клітин 1,7 (рейтинг активності ++).

Клітка 10: ІР ін'єкції при дозі 50мг/кг/ін'єкцію вводили через день $\times 7$ ін'єкцій, починаючи з 3-го дня, до загальної дози 350мг/кг. Ця доза виявилася добре переносимою, без негативних симптомів після ін'єкції. Утрата ваги була помірною, нижче значення -1,6г (-6,6%) на 8-й день, повне відновлення на 15-й день (приріст ваги під час лікування). Сполука 14h (R) виявилася помірно активною при ІР введенні з використанням такого періодичного графіка, і забезпечила $T/C=16,5\%$ і логарифм убивання 1,0 (рейтинг активності +).

11з (R): Клітка 11: ІР ін'єкції при дозі 80мг/кг/ін'єкцію вводили в дні 3 і 5. Були відзначені спорадичні витягування задніх кінцівок (минаючий біль), що продовжувалось 1-2 хвилини після ін'єкції. У дні 7 і 9 зробили перерву в ін'єкціях через кошлатий вигляд мишей і вираженої утрати ваги - 18% (нижче значення на 9-й день). Хоча до 16-го дня миші не відновили цілком свою початкову вагу, вони стабільно набирали вагу і їх зовнішній вигляд поліпшувався, починаючи з 11-го дня, тому ін'єкції відновили в дні 11, 13 і 15 до загальної дози 400мг/кг. Хоча перенесена утрата ваги у мишей даної групи лікування означає майже LD10 дозу (при 20% утраті ваги тіла доза вважається надзвичайно токсичною по стандартах NCI), сполука 14e (R) виявилася високо активною при ІР введенні і забезпечила $T/C=0\%$ і логарифм убивання клітин 3,3 (рейтинг активності ++++). В однієї миші зникла

пухлина, і цей стан зберігся до 148-го дня, коли тварині знову імплантували P03/142. Пухлинні імплантати росли успішно, що показує відсутність участі імунологічних факторів у попереднім викуванні.

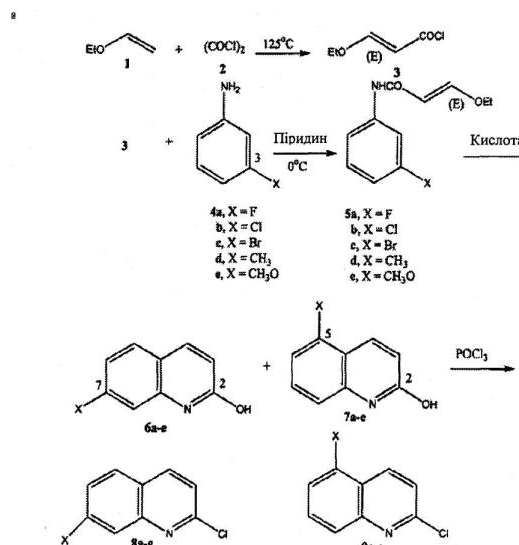
Клітка 12: ІР ін'єкції при дозі 50мг/кг/ін'єкцію вводили через день $\times 7$ ін'єкцій, починаючи з 3-го дня, до загальної дози 350мг/кг. Ця доза виявилася добре переносимою, без негативних симптомів після ін'єкції. Утрата ваги була помірною, нижче значення -0,8г (-3,2%) наступило на 8-й день, повне відновлення на 11-й день (приріст ваги під час лікування). Сполука 11с (R) виявилася активною при ІР способі введення з використанням такого подовженого періодичного графіка, і забезпечила $T/C=3\%$ і логарифм убивання 1,4 (рейтинг активності ++).

Загальні методики виготовлення

Виготовлення {4-((7-Заміщених-2-хінолініл)окси)фенокси}сполук пропіонової кислоти (Схеми I-II)

Як показано на Схемі I, одноетапне виготовлення транс-3-етоксиакрилоїлхлориду (3) шляхом реакції етилвінілового ефіра (1) і оксалілхлориду (2), з наступним декарбоксілюванням, що описано в Tietze et al., Synthesis, 1079-1080 (1993).

Схема I



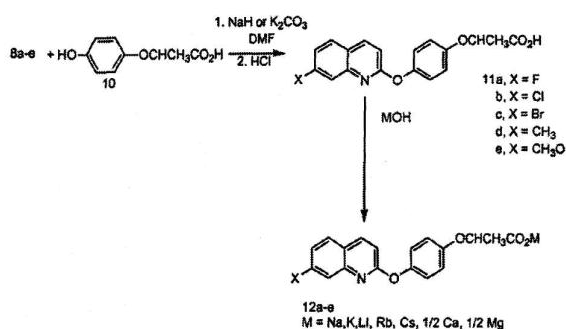
Амідування метазаміщених анілінів (4a-e) сполукою 3, тобто, перетворення в 5a-i, було моделюване на основі методики, що описана Campbell і Roberts (патент США №4,710,507), для виготовлення

транс-N(4-бром-3-метилфеніл)-3-етоксипропенаміду. Циклізацію останнього в суміш 5- (7a-e) і 7-заміщених хінолін-2-олів (6a-e) проводили в концентрованій сірчаній або в соляній кислотах [Campbell і Roberts]. Цю суміш, у свою чергу, перетворювали у відповідні похідні 2-хлорхіноліну (8a-e) і (9a-e), шляхом нагрівання зі зворотним холодильником із хлороксидом фосфору [Campbell і Roberts]. Більшість 7-заміщених похідних (8a-e) відокремлювали від регіоізомеру (9a-e) фракціонуванням кристалізацією. В залишку додатково отримували сполуку 8a-c колоночною хроматографією на силікагелі. Як показано на Схемі II, 2-хлорхіноліни 8a-e з'єднували з 2-(4-

гідроксифенокси)пропіоною кислотою (20) з використанням NaH або K₂CO₃ у DMF (N,N-диметилформамід) зі зворотним холодильником з наступним підкисленням для отримання кислот (21a-e) з використанням наступної методики. До розчину 7-заміщеного-2-хлорхіноліну і 2-(4-гідроксифенокси)пропіонової кислоти (1 экв.), які розчинені у DMF (5мл/ммоль), додали порціями 60% Na (3 экв.) і суміш обережно нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження суміш концентрували з одержанням твердої речовини, до якої додали воду, і розчин профільтрували через целіт, потім промили водою. Фільтрат екстрагували ефіром, водяний шар підкисляли 1M HCl до pH 3-4.

2-(4-гідроксифенокси)пропіонову кислоту (1 экв.), яка розчинена в DMF (5мл/ммоль), додали порціями 60% Na (3 экв.), і суміш обережно нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження її концентрували з отриманням твердої речовини, до якої додали воду і розчин профільтрували через целіт, а потім промили водою. Фільтрат екстрагували ефіром, водяний шар підкисляли 1M HCl до pH 3-4. Після охолодження тверду речовину зібрали, висушили, розчинили в AcOEt і профільтрували через силікагель. Фільтрат концентрували до зменшення об'єму, тверду речовину зібрали і перекристалізували із AcOEt-гептану з отриманням сполук пропіонової кислоти (11a-i). В альтернативі, реакція може бути проведена з використанням K₂CO₃ (2,5 экв.) замість NaH, але час реакції при цьому звичайно збільшується, наприклад, до ~12 годин. Ці кислоти можуть бути також перетворені в їх солі з металами (12a-e) шляхом реакцій з гідроксидами металів.

Схема II



Сполука ХК469, що має один стереогенний центр у положенні С-2 пропіонової кислоти, звичайно одержують у формі рацемічної суміші. R-(+)-форми 11b і 11c одержували шляхом етерифікації R-(+)-2-(4-гідроксифенокси)пропіонової кислоти, яка серійно випускається, з 8b і 8с. Хіральна HPLC (високоєфективна рідинна хроматографія) R-форми 11b і 11c показала, що ці сполуки були отримані з чистотою >99% ee (енантіомерний надлишок). HPLC-поділ рацемічних сполук 11b і 11c проводили з використанням колонки ASTEC Chirobiotic T250×4,6мм, 65% H₂O, 35% CH₃OH, 20mM NH₄NO₃ при 1мл/хв., виявлення при 250nm. Ту саму колонку, систему розчинників і спектральні параметри використовували для визначення енанті-

омерної чистоти (R-)-11b і (R-)-11с.

Далі винахід буде описано за допомогою наступних не обмежувачих прикладів:

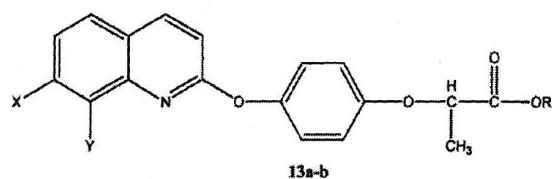
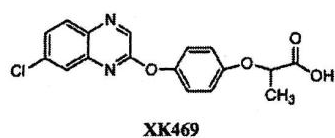
Виготовлення {4-((7-заміщених-2-хінолініл)окси)фенокси} пропіонамідних сполук (A=H) і {4-((7-заміщених-2-хіноксалініл)окси)фенокси} пропіонамідних сполук (A=N) (Схема III)

Далі іде опис перетворення однієї з 2-{4-((7-бром і 7-хлор-2-хінолініл)окси)фенокси} сполук пропіонової кислоти у відповідні моно- і дізаміщені пропіонамідні похідні. Сполуку формули 14 отримували з відповідних сполук формули 13a-d з використанням реакційних умов, як описано нижче. Позначення конкретних замісників X, Y, A, Z, Ra і Rb у кінцевих сполук формули 14a-i представлені в табл. A.

У результаті реакції 2-{4-((7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси} пропіонової кислоти 11с (A=CH) (Схема II) з тіонілхлоридом отримали проміжні хлорангідриди, що після обробки метиламіном у THF (тетрагідрофурані) перетворилися в монометиламід 14d (Табл. A) з гарним виходом. Подібним чином, у результаті реакції хлорангідриду сполуки 11b (X=Cl, Y=H, A=CH) у THF (тетрагідрофурані) з диметиламіном отримали N,N'-диметиламід 14e (Табл. A).

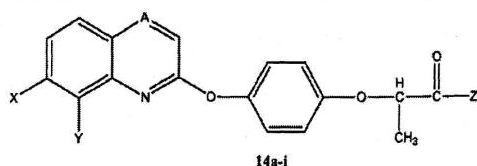
Обробкою хлорангідридів (RS)-, (R+)- або (S-)-сполук ХК469 (A=N) і сполук 11с (A=CH), відповідно, амінокислотою таурином (NH₂CH₂CH₂SO₃H) у THF і в присутності 1M NaOH отримали відповідні {(RS)-, (R+)- або (S-)-}тауринові сполуки с гарним виходом у формі натрієвої солі (14f і 14g) з гарним виходом. Ті ж реакції з амінокислотою гліцином (NH₂CH₂CO₂H) дозволяють отримати N-амінокислотні похідні (14h і 14i, Табл. A).

Схема III



Сполука	X	Y	R
11b	Cl	H	H
11c	Br	H	H
13a	Cl	OCH ₃	H
13b	Cl	H	CH ₃

Вихідна сполука	Умови реакції	Кінцева сполука
13b	MeOH/NH ₃	14a
XK469	SOCl ₂ , NH ₂ CH ₃ / THF	14b
13b	SOCl ₂ , NH(CH ₃) ₂ / THF	14c
11з	SOCl ₂ , NH ₂ CH ₃ / THF	14d
11b	SOCl ₂ , NH(CH ₃) ₂ / THF	14e
XK469	SOCl ₂ , NaOH / THF, NH ₂ (CH ₂) ₂ SO ₃ H, H ⁺	14f
13a	SOCl ₂ , NaOH / THF, NH ₂ (CH ₂) ₂ SO ₃ H, H ⁺	14g
13a	SOCl ₂ , NaOH / THF, NHCH ₂ C(=O)OM, H ⁺	14h
XK469	SOCl ₂ , NaOH / THF, NHCH ₂ C(=O)OM, H ⁺	14i



Таблиця А. Сполуки, що отримані за Схемою III.

Сполуки	X	Y	A	Z
14a	Cl	H	N	NH ₂
14b	Cl	H	N	NHCH ₃
14c	Cl	OCH ₃	N	N(CH ₃) ₂
14d	Br	H	CH	NHCH ₃
14e	Cl	H	CH	N(CH ₃) ₂
14f	Cl	H	N	NH(CH ₂) ₂ SO ₃ M сіль таурину
14g	Br	H	CH	NH(CH ₂) ₂ SO ₃ M сіль таурину
14h	Br	H	CH	NHCH ₂ CO ₂ M сіль гліцину
14i	Cl	H	N	NHCH ₂ CO ₂ M сіль гліцину

Приклад 1

2-{4-((7-Бром-2-хінолініл)окси)фенокси}пропіонметиламід (14d)

Суміш 2-{4-[(7-бром-2-хінолініл)окси]фенокси}пропіонової кислоти 11с (0,20г, 0,52ммоль) і SOCl₂ (0,40мл, 0,66г, 5,4ммоль) нагрівали протягом 1 години, потім шляхом випарювання отримали жовтувату тверду речовину. Цю речовину розчинили в THF (10мл); додали метиламін (2М у THF), поки суміш не стала основною, і шляхом випарювання отримали жовтувату тверду речовину. Додали воду (10мл) і насичений NaHCO₃ до рН8 і екстрагували суміш AcOEt (2×25мл). Об'єднані екстракти промили насиченим NaCl (10мл) і після сушіння (MgSO₄) профільтрували через силікагель і шляхом випарювання отримали брудно-білу тверду речовину. Цю речовину перекристалізували з EtOH-гептаном з отриманням зазначеної сполуки

14d (0,20г, 95%) у вигляді білих кристалів; т. пл. 150-151°C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.56 (bs, 1H), 4.68 (q, J=6.4 Hz, 1H), 2.87 (d, J=5.2 Hz, 3H), 1.60 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 173.0, 162.6, 154.2, 148.0, 147.3, 139.8, 130.4, 128.8, 128.4, 124.4, 124.2, 123.1, 116.5, 113.3, 75.9, 26.2, 19.1. MS (EI) m/z (%) 400 (M⁺, 33), 342 (40), 328 (6), 316 (22), 298 (7), 206 (17), 189 (5), 149 (6), 137 (18), 127 (17), 121 (10), 109 (9), 95 (16), 86 (20), 81 (51), 69 (100), 57 (19), 55 (21), 45 (7). HRMS (мас-спектроскопія високої здатності розділення) (EI) (електронна іонізація) m/z 400.0426 (розрахунок для C₁₉H₁₇N₂Br₃ 400.0423).

Приклад 2

2-{4-((7-Хлор-2-хінолініл)окси)фенокси}пропіондиметиламід (14e)

Суміш 2-{4-[(7-хлор-2-хінолініл)окси]фенокси}пропіонової кислоти 13с (0,45г, 1,3ммоль) і SOCl₂ (0,48мл, 0,78г, 6,6ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження розчин випарили при зниженому тиску з отриманням жовтої рідини, яку розчинили в THF (15мл). Додали диметиламін (2М у THF), поки суміш не стала основною, і шляхом випарювання отримали світло-коричневу тверду речовину. Додали воду (15мл) і насичений NaHCO₃ до рН 8, суміш екстрагували AcOEt (2×25мл). Об'єднані екстракти промили насиченим NaCl (2×10мл) і після сушіння (MgSO₄) шляхом випарювання отримали жовту рідину. Цю рідину очистили колоночною флеш-хроматографією (1:4 гексани:AcOEt) (Rf=0,44 (1:4 гексани: AcOEt)) з отриманням білої твердої речовини, що кристалізували з EtOH-гептаном з отриманням зазначеної сполуки 14e (0,42г, 87%) у вигляді брудно-білої твердої речовини, т.пл. 148-150°C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 4.96 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.62 (d, J=7.2 Hz, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 171.3, 162.8, 154.6, 147.6, 147.2, 139.6, 135.9, 128.7, 127.2, 125.8, 124.1, 122.9, 115.9, 113.0, 74.5, 36.8, 36.6, 17.9. IR (інфрачервона спектроскопія) (KBr) 1650, 1605, 1590, 1570, 1485, 1435, 1420, 1410, 1395, 1370, 1365, 1340, 1295, 1280, 1250, 1225, 1190, 1160, 1140, 1115, 1100, 1080, 1065, 1030, 1005, 990, 960, 940, 875, 850, 825, 805, 790, 770, 730, 625, 605, 505, 480, 450, 360см⁻¹. MS (EI) m/z (%) 370 (M⁺, 30), 298 (48), 270 (21), 254 (15), 236 (3), 220 (3), 191 (8), 135 (3), 127 (11), 105 (3), 100 (100), 91 (4), 72 (47), 69 (6), 57 (6), 55 (8), 44 (6), 28 (15). Аналогічний розрахунок для C₂₀H₁₉N₂Cl₃: C, 64.78; H, 5.16; N, 7.55. Виявлено: C, 64.55; H, 5.15; N, 7.47.

Приклад 3

Натрію 2-(4-(7-хлор-2-хіноксалініл)окси)фенокси}пропіоніламіно-етансульфонат (14f)

Суміш (XK469) (0,49г, 1,4ммоль) і SOCl₂ (0,52мл, 0,85г, 7,1ммоль) нагрівали протягом 1 години, а потім шляхом випарювання отримали жовту рідину, яку розчинили в THF (1,5мл). Отри-

маний розчин і 1М NaOH (1,6мл, 1,6ммоль) додали по краплях з рівномірною швидкістю до розчину натрію β-аміноетилсульфонату (таурину) (0,17г, 1,3ммоль) у 1М NaOH (1,4мл, 1,4ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 0,5 години при кімнатній температурі суміш розбавили водою (10мл) і додали 1М H₂SO₄ до pH3. Суміш промили ефіром (2×25мл) і у водяний шар додали 1М NaOH до pH 7, а потім випарили і висушили з отриманням жовтуватої твердої речовини. Цю речовину розтерли з гарячим CH₃OH, нерозчинний матеріал відфільтрували, фільтрат випарили і перекристалізували з CH₃OH-EtOH з отриманням зазначеної сполуки 14f; (0,47г, 74%) у вигляді білих кристалів, т. пл. 250-252°C; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.72 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 3H). IR (KBr) 3260, 1650, 1565, 1550, 1500, 1485, 1440, 1395, 1370, 1330, 1290, 1260, 1230, 1195, 1140, 1105, 1090, 1055, 1000, 915, 835, 820, 805, 770, 695, 665, 635, 610, 530, 500, 430 cm⁻¹; MS (EI, негативний іон) m/z (%) 450 (M^{-Na}, 100), 343 (3).

Розподіл хіральною HPLC (S-енантіомер 19,6 хвилин, R-енантіомер 23,2 хвилини) з використанням колонки Regis (R,R)-Whelk-O1 250×4,6мм, 75% гексани, 25% 2-PrOH, 15мМ AcONH₄ при 1,5мл/хв, виявлення при 245нм.

Ту ж серію реакцій проводили зі сполукою ХК469 (R+) або (S-) для отримання відповідного енантіомера сполуки 14f; (R+) т. пл. 250-252°C, [α]_D²⁰=+20.2° (с=0.50, H₂O); або (S-) 251-253°C, [α]_D²⁰=-20.0° (с=0.50, H₂O).

Приклад 4

А. Рацемічна. Натрію (2-(4-(7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси)пропіоніламіно-етансульфонат (14g)

Суміш сполуки 11с (X=7-Br; A=CH) (яку отримали відповідно до J. Med Chem. 2002, 45, 3130, 3135, див. сполуку 11d) (0,23г, 0,59ммоль) і SOCl₂ (0,45мл, 0,73г, 6,2ммоль) нагрівали протягом 1 години, а потім шляхом випарювання отримали жовту тверду речовину, яку розчинили в THF (2,0мл). Цей розчин і 1М NaOH (0,7мл, 0,7ммоль) додали по краплях до розчину таурину (0,07г, 0,55ммоль) у 1М NaOH (0,6мл, 0,6ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 0,5 години при кімнатній температурі суміш розбавили водою (5мл) і додали 1М H₂SO₄ до pH3. Суміш промили ефіром (2×10мл), у водяний шар додали 1М NaOH до pH7, потім випарили і висушили з отриманням зазначеної сполуки 14g у вигляді брудно-білої твердої речовини. Цю речовину змішали з гарячим CH₃OH, нерозчинний матеріал відфільтрували, а фільтрат випарили і перекристалізували з CH₃OH з отриманням зазначеної сполуки (0,21г, 75%) у вигляді брудно-білих кристалів. Т.пл. 231-233°C; ¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.72 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 1.57 (d, J=7.6 Hz, 3H).

В. (R)-енантіомер. Натрію (2-(4-(7-бром-2-хінолініл)окси)фенокси)пропіоніламіно-етансульфонат {14g (R)}

Виготовили за методикою, яка описана вище (А. Рацемічна), з тим виключенням, що сполуку 11с отримали шляхом етерифікації 8с і 11-(+)-2-(4-гідроксифенокси)пропіонової кислоти 10, що випускається серійно.

(R)-енантіомер: т.пл.251-253°C, [α]_D²⁰=+20.0° (с=0.25, CH₃OH). Розподіл хіральною HPLC (S-енантіомер 21,8 хвилин, R-енантіомер 25,7 хвилин) з використанням колонки Regis (R,R)-Whelk-O1 250×4,6мм, 75% гексани, 25% 2-PrOH, 15мМ AcONH₄ при 1,5мл/хв, виявлення при 230нм.

Приклад 5

А. Рацемічна. {2-[4-(7-бром-хінолін-2-ілокси)-фенокси]-пропіоніламіно}оцтова кислота (14h)

Виготовили за методикою Приклада 4 з тим виключенням, що розчин гліцину замінили розчином таурину для отримання сполуки формули, що відповідає 14h, де R=H, тобто, Z=-NHCH₂CO₂H, т.пл.157-159°C або її солей.

В. (R)-енантіомер. {2-[4-(7-бром-хінолін-2-ілокси)-фенокси]-пропіоніл-аміно}оцтова кислота (14h (R)).

Виготовили за методикою, яка описана вище (А. Рацемічна), з тим виключенням, що сполуку 11с отримали шляхом етерифікації 8с і R-(+)-2-(4-гідроксифенокси)пропіонової кислоти 10, що випускається серійно.

(R)-енантіомер: т.пл.172-174°C, [α]_D²⁰=+8.6° (с=0.50, CH₃OH). Розподіл хіральною HPLC (S-енантіомер 24,0 хвилин, R-енантіомер 29,0 хвилин) з використанням колонки Regis (R,R)-Whelk-O1 250×4,6мм, 65% гексани, 35% 2-PrOH, 15мМ AcONH₄ при 1мл/хв., виявлення при 220нм.

Приклад 6

А. Рацемічна. {2-[4-(7-Хлор-хіноксалін-2-ілокси)-фенокси]пропіоніламіно}оцтова кислота (14i).

Виготовили за методикою Приклада 3 з тим виключенням, що розчин гліцину замінили розчином таурину для одержання сполуки формули, що відповідає 14i, де R=H, тобто, Z=-NHCH₂CO₂H, т.пл.188-190°C або її солей.

В. (R)-енантіомер. {2-[4-(7-хлор-хіноксалін-2-ілокси)-фенокси]пропіоніламіно}оцтова кислота (14i (R)).

Виготовили за методикою, що описана вище (А. Рацемічна), з тим виключенням, що ХК469 отримали шляхом етерифікації R-(+)-2-(4-гідроксифенокси)пропіонової кислоти 10, що випускається серійно.

(R)-енантіомер: т.пл.190-192°C, [α]_D²⁰=+19.0° (с=0.50, 0,1М NaOH). Розподіл хіральною HPLC (S-енантіомер 21,7 хвилин, R-енантіомер 26,7 хвилин) з використанням колонки Regis (R,R)-Whelk-O1 250×4,6мм, 65% гексани, 35% 2-PrOH, 15мМ AcONH₄ при 1мл/хв., виявлення при 240нм.

Приклад 7

Далі представлені зразки фармацевтичних лікарських форм, що містять сполуку формули I ("Сполука X") для терапевтичного або профілактичного використання у людей.

37	
(i) Таблетка 1	мг/таблетку
“Сполука Х”	100,0
Лактоза	77,5
Повідон	15,0
Натрію кроскармелоза	12,0
Мікрокристалічна целюлоза	92,5
Стеарат магнію	<u>3,0</u>
	300,0
(ii) Таблетка 2	мг/таблетку
“Сполука Х”	20,0
Мікрокристалічна целюлоза	410,0
Крохмаль	50,0
Натрію крохмалю гліколят	15,0
Стеарат магнію	<u>5,0</u>
	500,0
(iii) Капсула	мг/капсулу
“Сполука Х”	10,0
Колоїдний діоксид кремнію	1,5
Лактоза	465,5
Пептизований крохмаль	120,0
Стеарат магнію	<u>3,0</u>
	600,0

79293	38
(iv) Розчин для ін'єкцій 1	мг/мл
“Сполука Х” (у формі вільної кислоти)	1,0
Двохосновний фосфат натрію	12,0
Одноосновний фосфат натрію	0,7
Хлорид натрію	4,5
скільки потрібно для доведення рН до 7,0-7,5	
Вода для ін'єкцій	скільки потрібно до 1 мл
(v) Розчин для ін'єкцій 2 (10 мг/мл)	мг/мл
“Сполука Х” (у формі вільної кислоти)	10,0
Одноосновний фосфат натрію	0,3
Двохосновний фосфат натрію	1,1
скільки потрібно для доведення рН до 7,0-7,5	
Вода для ін'єкцій	скільки потрібно до 1 мл
(vi) Аерозоль	мг/флакон
“Сполука Х”	20,0
Олеїнова кислота	10,0
Трихлормонофторметан	5000,0
Дихлордифторметан	10000,0
Дихлортетрафторетан	5000,0

Склади, що приведені вище можуть бути отримані звичайними способами, які відомі у фармацевтичній технології.

Усі публікації, патенти і патентні документи включені в дану заявку у вигляді посилання, так якби кожний з них був включений у дану заявку у вигляді посилання. Винахід описаний на прикладах різних специфічних і кращих варіантів здійснення і методик. Однак варто розуміти, що в межах області винаходу може бути зроблено безліч змін і модифікацій.

Таблиця 1. Оцінка сполуки 14a і ХК469 стосовно аденокарциноми підшлункової залози 03 ранньої стадії в самців мишей BDF₁

Клітка	Лікування / спосіб введення	Графік	Загальна доза, мг/кг	Середня утрата ваги тіла, г/миша	% утрати ваги тіла	День нижчого значення утрати ваги	Кількість смертей від ліків (дні смерті)	Середнє пухлинне навантаження в мг на 14-й день (діапазон)	Т/С, %	Висвітність пухлин на 21-й день	Час до 1000 мг у днів (діапазон)	Т-С (у днях)	Логарифм убивання кількості	Коментарі
1	Немає Rx	-	-	-0,4	-1,8	5	0/5	1724 (580-2932)	-	0/5	11 (11-16)	-	-	-
5	14a (PO)	QD3-6,9-11 BID 7-8	1,32	-0,8	-3,6	8	0/5	126 (63-385)	7,3	0/5	23 (21-35)	12	1,9	Активна (++)
6	14a (PO)	QD3-6,9-11 BID 7-8	660	-0,4	-1,8	5	0/5	695 (342-1389)	40	0/5	15,5 (13-18,5)	4,5	0,7	Активна (+)
7	14a (PO)	QD3-6,9-11 BID 7-8	330	-0,4	-1,8	6	0/5	1273 (343-1975)	74	0/5	13 (11,5-22)	2	0,3	Неактивна (-)
8	ХК469 (IV)	QD3-5	180	-3,6	-15,5	8	0/5	189 (126-297)	11	0/5	20 (18,5-23)	9	1,4	Активна (++)

QD – один раз у день, BID – 2 рази в день

Миші: самці BDF₁, DOB (дата народження): 6/14/99; DOA (дата придбання): 7/27/99; Джерело: NIH: CRL-Raleigh; порівн. вага. = 22,8г

Пухлина: Аденокарцинома підшлункової залози P03/215; DOT (дата трансплантації): 8/2/99; час до 1000мг = 11днів; Td = 1,9 днів

Препарат: сполука 14a: ясно-жовтий порошок + 3% EtOH + 1% Tween-80 + дист. H₂O → суспензія; pH 5,5; 0,2 мл/миша/ін'єкцію;
сполука ХК469:(NIH:D697887, серія KS18-140-1): 90мг/кг рідкого вихідного розчину розбавляли до 60мг/кг дист. H₂O → розчин; pH 8,0→6,5 за допомогою 1,0N HCl; 0,2мл/миша/ін'єкцію.

Таблиця 2. Оцінка сполуки 14b стосовно аденокарциноми протока підшлункової залози 03 ранньої стадії

Клітка	Рс/спосіб введення	Графік	Загальна доза, мг/кг	Середня утрата ваги тіла, г/миша	% утрати ваги тіла	День нижчого значення утрати ваги	В смертей від ліків	Середнє пухлинне навантаження в мг на 18-й день (діапазон)	Т/С, %	Висвітність пухлин на 15-й день	Час до 1000мг у днів (діапазон)	Уповільнення росту (у днях)	Логарифм убивання кількості	Рейтинг активності
1	Немає Rx	-	-	0	0	5	-	1713(1295-2486)	-	0/5	13(11-14)	-	-	
2	ХК469 (IV)	QD3-6, 10	300	-3,2	15	8	0/5	64(32-126)	4	1/5	41,1(36,6-44,3)	28,1	3,3	Високо активна (++++)
3	14b (PO)	BID 3-7	2300	-2,0	9	8	0/5	671(203-748)	39	0/5	21(19,5-38)	7,0	0,8	Помірно активна (+)
4	14b (PO)	BID 3,4	480	-0,8	4	5	0/5	1266(895-1600)	74	0/5	15(14,5-15)	2,0	0,2	Неактивна (-)
5	14b (PO)	BID 3	108	+0,4	0	5	0/5	1312(756-1387)	77	0/5	15,7(13,8-19,8)	2,7	0,3	Неактивна (-)

QD – один раз у день, BID – 2 рази в день

Миші: самки BDF₁; джерело: CRL-Raleigh; DOB: 1/24/00; DOA: 2/29/00; Порівн. вага = 21,6 г/миша;

Пухлина: P03/229; DOT: 4.14.00; Td = 2,6 днів

Препарат: сполука ХК469 (рацемічна, серія KS 18-140-1, NCI): білий порошок + 1% NaHCO₃ + розчин PBS(полібутиадієн стерин); pH доведений до 7,0 за допомогою HCl; 0,2мл/миша/ін'єкцію; сполука 14b: білий порошок + 5% EtOH, 3% суспензія РОЕ (поліоксидетилен) + PBS; pH 7; 0,2мл/миша/ін'єкцію.

Таблиця 3. Оцінка сполуки 14с стосовно аденокарциноми молочної залози 17/ADR ранньої стадії

Кіттка	Сполука для Rx (спосіб введення)	Кількість ін'єкцій	Загальна доза, мг/кг	% утрати ваги тіла при нижньому значенні	День нижнього значення	Кількість смертей від ліків	Середня маса пухлини на 9-й день (діапазон)	% T/C	Уповільнення росту (у днях)	Логарифм убивання	Відсутність пухлини на 21-й день	Рейтинг активності
1	Немає Rx	0	0	+1,4%	7	-	1201 (1044-2220)	-	-	-	0/5	-
2	Адрияміцин	2	15	-1,4%	7	0/5	1086 (863-1506)	90%	0	немає	0/5	-
4	ХК469 (IV)	6	336	-7,1%	8	0/5	108 (63-270)	9%	15,5	4,2	0/5	++++
5	14з (PO)	6	870	-5,8%	9	0/5	243 (126-385)	20%	5,5	1,5	0/5	++
6	14з (PO)	6	540	+1,4%	9	0/5	369 (234-466)	31%	5,0	1,4	0/5	++
7	14з (PO)	6	334,8	+0,0%	9	0/5	368 (239-878)	31%	3,5	1,0	0/5	+
8	14з (PO)	6	538,8	-1,4%	11	0/5	660 (271-835)	55%	3,3	0,9	0/5	+

Миші: самки C3H/He, джерело NCI CRL-Kingston, DOB = 12/13/99, DOA = 1/25/00, порівн. вага = 27,6г

Пухлина - аденокарцинома молочної залози 17/Adr, р-глікопротеїн-позитивна пухлина з мультиліковою стійкістю/пасаж-194, DOT = 3/20/2000, Td 1,1 днів, файл = 2586

Таблиця 4. Оцінка сполук 11b, 14e і ХК469 стосовно аденокарциноми проток підшлункової залози 03 ранньої стадії в самок мишей BDF1

Кіттка	Rx (спосіб введення)	Кількість ін'єкцій	Загальна доза, мг/кг	% утрати ваги тіла при нижньому значенні	День нижнього значення	В смертей від ліків (день смерті)	Середня маса пухлини на 14-й день (діапазон)	% T/C	Уповільнення росту (у днях)	Логарифм убивання	Відсутність пухлини на 37-й день	Рейтинг активності
1	Немає Rx	0	0	+12%	10	-	1513 (681-2149)	-	-	-	0/5	-
2	14e (PO)	14	1680	+4,3%	9	0/5	126 (63-264)	8,3%	16,5	2,5	0/5	+++
3	14e (PO)	14	840	+3,3%	10	0/5	234 (75-333)	15%	14,5	2,2	0/5	+++
4	14e (PO)	14	420	0	9	0/5	567 (446-1200)	37%	3,5	0,5	0/5	±
5	ХК469 (IV)	7	399	-6,7%	8	0/5	63 (0-214)	4,1%	11,5	1,7	0/5	++
6	ХК469 (IV)	7	266	-6,7%	5	0/5	126 (0-234)	8,3%	9,5	1,4	0/5	++
14	11b (IV)	7	336	-8,9%	11	0/5	0 (0-126)	0%	17,5	2,6	0/5	+++

Миші: самки BDF1, джерело CRL-Raleigh, DOB = 3/27/00, DOA = 5/9/00, порівн. вага = 18,2г

Пухлина - аденокарцинома проток підшлункової залози 03/ пасаж-231, DOT = 5/19/00 Td = 2,0дні

Файл = 2606. Ця пухлина високочутлива до таксолу (рейтинг активності ++++). Вона також цілком чутлива до адрияміцину (активність +++). Досить чутлива до VP-16, цитоксану, CisDDPt (рейтинг активності ++). Помірно чутлива до 5-FU (активність +). Не чутлива до вінбластину.

Препарат: сполука ХК469 (R): біла тверда речовина: 1% бікарб. + PBS з одержанням розчину, pH 7,5; 0,2мл/ін'єкцію IV, один раз у день у дні 3-9; сполука 14e: біла тверда речовина + 6% етанол + 3% РОЕ 80 + дист. Н₂О с одержанням суспензії, pH 4,5; 0,2мл/ін'єкцію РО два рази в день у дні 3-9; і сполука 11b: біла тверда речовина + 1% бікарб. + PBS з одержанням розчину, pH = 7,5; 0,2мл/ін'єкцію IV, один раз у день у дні 3-9.

Таблиця 5. Оцінка сполуки 14f стосовно аденокарциноми проток підшлункової залози 03 ранньої стадії

Кітка	Сполука для лікування (спосіб введення)	Графік	Загальна доза, мг/кг	Середня утрата ваги тіла, г/миша	% утрати ваги тіла при нижньому значенні	День нижнього значення утрати ваги	Кількість смертей від ліків (день смерті)	Середнє пухлинне навантаження в мг на 17-й день (діапазон)	% T/C	Відсутність пухлини на 35-й день	Час до 1000мг у днях (діапазон)	T-C (у днях)	Логарифм убивання	Коментарі
1	Немає Rx	-	-	+0,8	+3,5	11	-	1202 (235-1666)	-	0/5	16 (14-22)	-	-	-
2	ХК469 (IV)	QD 3-10	360	-1,6	-1,6	11	0/5	256 (216-554)	21	0/5	27 (20-30)	11,0	1,84	Активна (++)
3	14f (IV-SC)	QD 3-5, 8-11, BID 6, 7	780	+0,0	+0,0	11	0/5	126 (63-322)	10	0/5	26 (24-31)	10,0	1,67	Активна (++)
4	14f (IV-SC)	↓	390	+0,8	+3,5	11	0/5	600 (108-726)	50	0/5	19,5 (18-26)	3,5	0,58	Неактивна (-)
5	14f (IV)	QD 3, 4	30	+1,6	+7,1	11	0/5	1420 (446-1574)	>100	0/5	16 (14-23)	0,0	0,0	Неактивна (-)

QD – один раз у день, BID – 2 рази в день

Миші: самки C₅₇, джерело: NCI Frederick, DOB: 10/22/01, DOA: 12/4/01 порівн. вага = 22г/миша

Пухлина: Рапс 03/124, DOT: 2/1/02 Td = 1,8 дня

Препарат: сполука ХК469 (R): концентрована 99,4% розчин (R) + 0,5% NaHCO₃ + PBS → розчин (pH 7,5); 0,2мл/миша/ін'єкцію; сполука 14f: брудно-біла тверда речовина + дист. H₂O → розчин (pH 5,5), 0,2мл/миша/ін'єкцію.

Таблиця 6. Оцінка сполуки 14f (R) і 14f (S) стосовно людської меланоми LOX ранньої стадії в самок мишей Balb/c

Кітка	Сполука (конфігурація) (спосіб введення)	Графік	Загальна доза, мг/кг	Середня утрата ваги тіла, г/миша	% утрати ваги тіла при нижньому значенні	День нижнього значення утрати ваги	Кількість смертей від ліків (день смерті)	Середнє пухлинне навантаження в мг на 9-й день (діапазон)	% T/C	Відсутність пухлини на 18-й день	Час до 1000мг у днях (діапазон)	T-C (у днях)	Логарифм убивання	Коментарі
1	Немає Rx	-	-	+1,2	+5,9	7	-	1394 (1057-1674)	-	0/5	8,0 (8,0-9,0)	-	-	Неактивна (-)
2	14f (R) (IV)	QD 1-6, BID 7	700	-2,8	13,5	13	0/5	651 (63-1114)	47	0/5	11,0 (8,5-23,5)	3,0	0,8	Активна (+)
3	14f (S) (IV)	QD 1-6, BID 7	700	+0,4	2,0	8	0/5	994 (734-1200)	71	0/5	9,0 (8,0-10,0)	1,0	0,3	Неактивна (-)
4	ХК469 (R) (IV)	QD 1-7	175	-1,6	8,0	7	0/5	467 (234-1067)	34	0/5	11,3 (9,0-13,0)	3,3	0,8	Активна (+)

QD – один раз у день, BID – 2 рази в день

Миші: Balb/c SCID, джерело: NCI Frederick, DOB: 11/26/01 - 12/3/01, DOA: 1/8/02 порівн. вага: 20,3 г/миша

Пухлина: людська меланома LOX/39S, DOT: 4/8/02 Td: 1,2 дні

Препарат: сполука ХК469 (R): (98,4 енанти. надлишок); 0,5% NaHCO₃ + PBS → розчин (pH 9 + 1N HCl → pH 7); 0,2мл/миша/ін'єкцію; сполука 14f (R): біла тверда речовина + дист. H₂O → розчин (pH 5,5); 0,2мл/миша/ін'єкцію; і сполука 14f (S): біла тверда речовина + дист. H₂O → розчин (pH 5,5); 0,2мл/миша/ін'єкцію.

Таблиця 7. Оцінка сполуки 14g рацемічна, ХК469 (R) і 11c (R) стосовно аденокарциноми молочної залози 16/с ранньої стадії

Клітка	Лікування	Спосіб введення	Графік	Загальна доза, мг/кг	Середня утрата ваги тіла, г/миша	% утрата ваги тіла	День нижчого значення утрата ваги	Кількість смертей від ліків (день смерті)	Середнє пухлинне навантаження в мг на 9-й день (діапазон)	% T/C	Відсутність пухлин на 161-й день	Час до 1000мг у днів (діапазон)	T-C (у днях)	Логарифм убивання	Коментарі
1	Немає Rx	-	-	-	+0,8	0,0	4	-	1656 (1418-2526)	-	0/5	8 (7-8)	-	-	-
2	14g рацеміч.	IV	BID 1-5	600	-2,3	-11,0	4	0/6	230 (0-728)	14	1/6	11,5 (9,5-13)	3,5	0,9	Активна (+)
3	ХК469 (R)	IV	QD 1-5	250	-4,4	-21,2	7	0/5	63 (0-365)	4	0/5	14,5 (12,5-19)	6,5	1,6	Токсична
4	11c (R)	IV	QD 1-5	240	-6,0	-29,4	9	1/5 (10)	0 (усі нулі)	0	0/5	15,2 (13-17)	7,2	1,8	Токсична

QD – один раз у день, BID – 2 рази в день

Миші: Самки C₃H; джерело: CRL - Kingston; DOB: 3-18-02; DOA: 4-22-02; порівн. вага = 20,6 г/миша

Пухлина: молочної залози 16/3/204; DOT: 5-6-02; Td = 1,2 дні

Препарат: сполука 14g рацемічна: біла тверда речовина + дист. H₂O + нагрів → розчин (pH 7); 0,2мл/миша/ін'єкцію; сполука ХК469 (R): біла тверда речовина + 0,5%(об'ємн.) NaHCO₃ + дист. H₂O → розчин (pH 10→7 за допомогою 1N HCl); 0,2мл/миша/ін'єкцію; сполука 11c (R): біла тверда речовина + 0,5%(об'ємн.) NaHCO₃ + дист. H₂O → розчин; (pH 10→7 за допомогою 1N HCl); 0,2мл/миша/ін'єкцію.

Таблиця 8. Оцінка сполук 14f (R), 11c (R) і ХК469 (R) стосовно аденокарциноми молочної залози 16/с ранньої стадії

Клітка	Лікування	Спосіб введення	Графік	Загальна доза, мг/кг	Середня утрата ваги тіла, г/миша	% утрата ваги тіла	День нижчого значення утрата ваги	Кількість смертей від ліків (день смерті)	Середнє пухлинне навантаження в мг на 7-й день (діапазон)	% T/C	Відсутність пухлин на 28-й день	Час до 1000мг у днів (діапазон)	T-C (у днях)	Логарифм убивання	Коментарі
1	Немає Rx	-	-	-	+1,6	+5,8	7	-	1820 (1286-2736)	0	0/5	6 (усі на 6-й день)	-	-	-
2	11c (R)	IV	Q2D×8	480	-1,2	-4,3	14	0/5	0 (усі нулі)	0	0/5	22 (20-24)	16	4,8	Активна (++++)
3	ХК469 (R)	IV	Q2D×8	480	-2,0	-7,4	18	0/5	0 (усі нулі)	0	0/5	24 (19-26)	18	5,4	Активна (++++)
4	14f (R)	IV	Дні 1, 3-5, 7, 9, 11, 13, 15	1610	-0,8	-3,0	14	0/5	0 (0-151)	0	0/5	20 (16,5-22)	14	4,2	Активна (++++)
5	14f (R)	IV	Дні 1, 3-7, 9	665	-0,8	-2,9	5	0/5	260 (0-523)	14	0/5	12 (10-16,5)	6	1,8	Активна (++)

Q2D – через день

Миші: самки C₃H/He MTV(-); джерело: NCI-Frederick; DOB: 8-19-02; DOA: 10-1-02; порівн. вага = 27,6г/миша

Пухлина: Мат 16/С73; DOT: 11-04-02; Td = 1,0 день

Препарат: сполука 11c (R): біла тверда речовина + 3% EtOH + 1% POE + 0,25% (об'ємн.) NaHCO₃ + дист. H₂O → розчин (pH 9 → 7 за допомогою 1N HCl); 0,2мл/миша/ін'єкцію IV; сполука ХК469 (R): біла тверда речовина + 3% EtOH + 1% POE + 0,25% (об'ємн.) NaHCO₃ + дист. H₂O → розчин (pH 7,5); 0,2мл/миша/ін'єкцію IV; сполука 14f (R): біла тверда речовина + дист. H₂O → розчин (pH 5); 0,2мл/миша/ін'єкцію IV

Таблиця 9. Оцінка сполук 14g (R) і 11c (R) стосовно аденокарциноми проток підшлункової залози 03 ранньої стадії

Клітка	Лікування	Спосіб введення	Графік	Загальна доза, мг/кг	Середня утрата ваги тіла, г/миша	% утрата ваги тіла	День нижчого значення утрати ваги	Кількість смертей від ліків (день смерті)	Середнє пухлинне навантаження в мг на 14-й день (діапазон)	% T/C	Відсутність пухлин на 31-й день	Час до 1000мг у днів (діапазон)	T-C (у днях)	Логарифм убивання	Коментарі
1	Немає Rx	-	-	-	+2,0	+10,0	9	-	1004 (550-1093)	-	0/5	14 (13-18)	-	-	-
2	14g (R)	IP	BID3-5	450	-4,4	-23,4	9	1/5 (10)	0 (0-63)	0	0/5	24,75 (23-27)	10,75	1,52	LD20
3	14g (R)	IP	BID3-7	450	-1,2	-6,7	9	0/5	126 (100-252)	12,6	0/5	26 (20-27)	12	1,72	Активна (++)
4	11c (R)	IP	QD3-7	260	-3,2	-16,7	10	1/5 (14)	126 (0-298)	12,6	0/5	24,5 (19-26)	10,5	1,5	LD20
5	11c (R)	IP	QD3-7	157,5	-0,0	-0,0	9	0/5	260 (75-351)	26	0/5	25 (22,5-26)	11	1,58	Активна (++)

QD – один раз у день, BID – 2 рази в день

Миші: самки C₅₇; джерело: NCI-Frederick; DOB: 7-29-02; DOA: 9-17-02; порівн. вага = 18,5г/миша

Пухлина; Ранд 03/135; DOT: 9-27-02; Td = 2,1 днів

Препарат: сполука 14g (R): біла тверда речовина + 3% EtOH + 1% POE + дист. H₂O → розчин (рН 7); 0,5мл/миша/ін'єкцію IP;
 сполука 11c (R): біла тверда речовина + 3% EtOH + 1% POE + 0,25%(об'ємн.) NaHCO₃ + дист. H₂O → розчин (рН 9,5 → 7 за допомогою 1N HCl); 0,5мл/миша/ін'єкцію IP

Таблиця 10. Оцінка сполук 14h (R), 14i (R), 11c (R) і XK469 (R) стосовно аденокарциноми проток підшлункової залози 03 ранньої стадії

Клітка	Лікування	Спосіб введення	Графік	Загальна доза, мг/кг	Середня утрата ваги тіла, г/миша	% утрата ваги тіла	День нижчого значення утрати ваги	Кількість смертей від ліків (день смерті)	Середнє пухлинне навантаження в мг на 17-й день (діапазон)	% T/C	Відсутність пухлин на 148-й день	Час до 1000мг у днів (діапазон)	T-C (у днях)	Логарифм убивання	Коментарі
1	Немає Rx	-	-	-	+2,4	+10,0	10	-	1838 (691-2457)	-	0/5	15 (12-19)	-	-	-
2	14i (R)	IP	день 3	135	-1,6	-6,7	7	0/5	189 (0-615)	10	0/5	22,5 (19-26)	7,5	1,1	Активна (+)
3	↓	↓	↓	80	-0,5	-2,0	4	1/5 (день 4)	675 (108-1302)	37	0/5	20 (16-29,5)	5	0,7	Активна (+)
4	↓	IP IV	день 3 Q2D:5-15	455	-0,8	-3,4	7	0/5	151 (126-196)	8	0/5	26 (23-30)	11	1,6	Активна (++)
5	XK469 (R)	SC	QD3-5	240	-4,0	-16,7	9	¼ (день 10)	171 (63-529)	9	0/5	26 (19-29,5)	11	1,6	Активна (+)
6	↓	IP	дні 3, 5, 11, 13	320	-2,8	-11,6	8	0/5	88 (0-352)	5	0/5	29 (25-29)	14	2,0	Активна (+++)
7	↓	↓	Q2D:3-15	350	-0,8	-3,0	8	0/5	235 (0-428)	13	0/5	30 (26-31)	15	2,2	Активна (+++)
8	14h (R)	IP SC	день 3 дні 5, 7, 11, 13, 15	615	-2,8	-11,6	9	0/5	63 (0-171)	3	0/5	28 (28-40)	13	1,9	Неактивна (++)

9	↓	IP	дні 3, 5, 11, 13, 15	480	-3,2	-13,3	10	0/5	108 (0-171)	6	0/5	27 (26-44)	12	1,7	Активна (++)
10	↓	↓	Q2D:3-15	350	-1,6	-6,6	8	0/5	304 (63-427)	16,5	0/5	22 (21,5-28)	7	1,0	Активна (+)
11	11 ⁺ (R)	IP	дні 3, 5, 11, 13, 15	400	-4,4	-18,0	9	0/5	0 (0-108)	0	1/5	38 (36-50)	23	3,3	Активна (++++)
12	↓	↓	Q2D:3-15	350	-0,8	-3,2	8	0/5	63 (0-309)	3	0/5	25 (22,5-30)	10	1,4	Активна (++)

QD – один раз у день, Q2D – через день

Миші: самці BDF1; джерело: CRL-Raleigh; DOB:8/26/02; DOA: 10/8/02; порівн. вага = 23,5г/миша

Пухлина: P03/135; DOT: 10/18/02; Td = 2,1 днів

Препарат:

сполука **14h (R)**: біла тверда речовина + 3% EtOH + 1% POE + 0,25% NaHCO₃ + сольовий розчин → суспензія (pH 8,0); 0,5мл/миша/ін'єкцію, IP; 0,2мл/миша/ін'єкцію, SC;

сполука **14i (R)**: біла тверда речовина + 3% EtOH + 1% POE + 0,25% NaHCO₃ + сольовий розчин → розчин (pH 8,0); 0,5мл/миша/ін'єкцію, IP; 0,2мл/миша/ін'єкцію, IV;

сполука **XK469 (R)**: біла тверда речовина + 3% EtOH + 1% POE + 0,5% NaHCO₃ + сольовий розчин → розчин (pH 9 → 7 за допомогою 1N HCl); 0,2мл/миша/ін'єкцію, SC; 0,5мл/миша/ін'єкцію, IP;

сполука **11c (R)**: біла тверда речовина + 3% EtOH + 1% POE + 0,25% NaHCO₃ + сольовий розчин → розчин (pH 9 → 7 за допомогою 1N HCl); 0,5мл/миша/ін'єкцію, IP.