



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108494** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 12233</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Люккінг Ульріх (DE),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>28.03.2011</b>		<b>Зімайстер Герхард (DE),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>12.05.2015</b>		<b>Венгнер Антьє Маргрет (DE)</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>10 2010 014 426.6</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>БАЙЄР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ,</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>01.04.2010</b>		Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany (DE)
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>DE</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.12.2012, Бюл.№ 23</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 2179991 A1, 28.04.2010 WO 2005/037800 A1, 28.04.2005
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>12.05.2015, Бюл.№ 9</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2011/054733, 28.03.2011</b>		

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ (RS)-S-ЦИКЛОПРОПІЛ-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-ГІДРОКСИ-1-МЕТИЛПРОПІЛ]ОКСИ}-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПІРИМІДИН-2-ІЛ]АМІНО}ФЕНІЛ)СУЛЬФОКСІМІДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується застосування (RS)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксміду для лікування пухлин.

UA 108494 C2



Представлений винахід стосується застосування нових загальних інгібіторів CDK для лікування пухлин.

Нові загальні інгібітори CDK вибирають з похідних сульфоксिमін-заміщених анілінопіримідинів.

Нові загальні інгібітори CDK та способи їх одержання описані в заявці РСТ РСТ/EP2009/007247, на розкриття винаходу якої посилаються в представленій заявці, та яка включена до даної заявки як посилання.

Циклін-залежні кінази (CDK) є родиною ферментів, що відіграють важливу роль в регулюванні клітинного циклу, та внаслідок цього вони є особливо цікавою мішенню для створення малих молекул інгібітору. Селективні інгібітори CDK можуть застосовуватися для лікування раку або інших розладів, що викликані порушенням проліферації клітин.

Піримідини та аналоги, описані як активні сполуки, наприклад, 2-анілінопіримідини, як фунгіциди (DE 4029650), або заміщені похідні піримідинів для лікування неврологічних або нейродегенеративних розладів (WO 99/19305). Надзвичайно різноманітні похідні піримідину, наприклад, 2-аміно-4-заміщені піримідини (WO 01/14375), пурины (WO 99/02162), 5-ціанопіримідини (WO 02/04429), анілінопіримідини (WO 00/12486) та 2-гідрокси-3-N, N-диметиламінопропоксипіримідини (WO 00/39101) описані як CDK інгібітори.

WO 02/096888 та WO 03/076437 зокрема розкривають похідні піримідину, що демонструють інгібіторну дію по відношенню до CDK.

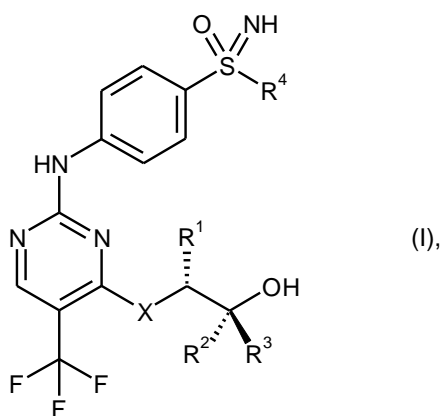
Сполуки, що містять фенілсульфонамідну групу, є відомими як інгібітори карбоангідраз людини (зокрема, карбоангідрази-2), та застосовуються як діуретики, серед іншого для лікування глаукоми. Атом азоту та атоми кисню сульфонамиду зв'язуються через водневі зв'язки з іоном цинку<sup>2+</sup> та амінокислотою Thr 199 в активному центрі карбоангідрази-2 та, таким чином, блокують її ферментну функцію (A. Casini, F. Abbate, A. Scozzafava, C.T. Supuran, Bioorganic. Med. Chem. Lett. 2003, 1, 2759). Клінічне застосування інгібіторів CDK, що містять фенілсульфонамідну групу, могло б бути обмеженим внаслідок можливого інгібування карбоангідраз та результуючого цілого спектру побічних ефектів.

Прикладами активних сульфоксиминових сполук є сульфонімідоїл-модифіковані триазоли, як фунгіциди (H. Kawanishi, H. Morimoto, T. Nakano, T. Watanabe, K. Oda, K. Tsujihara, Heterocycles 1998, 49, 181), або арилалкілсульфоксими́ни як гербіциди та пестициди (Shell International Research, Ger. P. 2 129 678).

WO 2005/037800 розкриває розімкнені похідні сульфоксिमін-заміщеного анілінопіримідину як інгібітори циклін-залежних кіназ. Наданими прикладами є структури, які, в 5-положенні піримідину заміщені або незаміщені галогеном, а саме бромом. Жодна з конкретних розкритих структур не мала 5-трифторметильного замісника.

Виходячи з попереднього рівня техніки, цілєю даного винаходу є сполук, які б не тільки сильно інгібувати CDK, але й також ефективно інгібувати ріст пухлини. Сильне інгібування CDK є необхідною, але недостатньою попередньою умовою для ефективного інгібування пухлини. Ефективне інгібування пухлини вимагає додаткових властивостей від структур, наприклад здатності проникати в клітину пухлини.

На даний момент знайдено, що сполуки загальної формули (I)



45

в якій

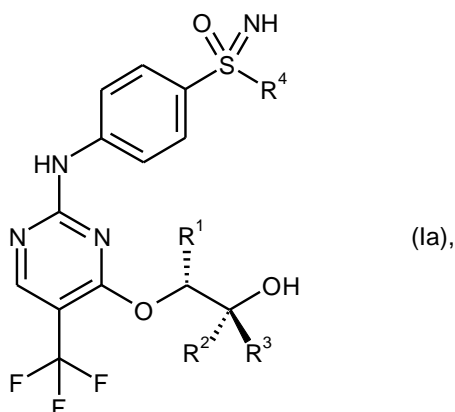
X є -O- або -NH-, та

R<sup>1</sup> є метильною, етильною, пропильною або ізопропильною групою, та

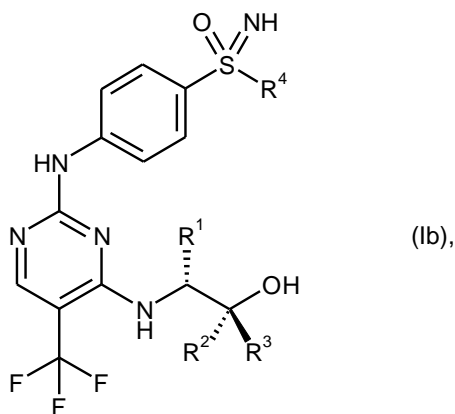
R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> незалежно один від одного є воднем, метильною або етильною групою, та

$R^4$  є  $C_1$ - $C_6$ -алкільною групою або  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкільним кільцем, або їх фізіологічно прийнятні солі, діастереомери та енантіомери, не тільки сильно інгібують CDK, але й також особливо ефективно інгібують ріст пухлини. Сполуки, в яких X представляє собою –O–, підсумовані формулою (Ia).

5



Сполуки, в яких X представляє собою –NH– підсумовані формулою (Ib).



10

Заявка ґрунтується на наступних визначеннях:

$C_1$ - $C_6$ -алкіл

15  $C_1$ - $C_6$ -алкільну групу визначають в кожному випадку як лінійний ланцюговий або розгалужений ланцюговий радикал, такий як, наприклад, метильний, етильний, пропільний, ізопропільний, бутильний, ізобутильний, втор-бутильний, трет-бутильний, пентильний, ізопентильний або гексильний радикал.

$C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл

20  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкільне кільце визначають як циклопропільне, циклобутильне, циклопентильне, циклогексильне або циклогептильне кільце.

В загальній формулі (I), X може представляти собою –O– або –NH–.

Переважно, X представляє собою –O–.

В загальній формулі (I),  $R^1$  може представляти собою метильну, етильну, пропільну або ізопропільну групу.

25 Переважно,  $R^1$  представляє собою метильну групу.

В загальній формулі (I),  $R^2$  та  $R^3$  незалежно один від одного можуть представляти собою водень, метильну або етильну групу.

Переважно,  $R^2$  та  $R^3$  незалежно один від одного є воднем або метильною групою.

30 Особливо переважно,  $R^2$  представляє собою метильну групу та  $R^3$  представляє собою водень або метильну групу.

В загальній формулі (I)  $R^4$  представляє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкільний радикал або  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкільне кільце.

Переважно,  $R^4$  представляє собою метильну або етильну групу або представляє собою циклопропільне кільце.

35 Переважною підгрупою сполук відповідно до загальної формули (I) є сполуки, в яких

X представляє собою –O– або –NH–, та

R<sup>1</sup> представляє собою метильну групу, та

R<sup>2</sup> представляє собою метильну групу, та

R<sup>3</sup> представляє собою водень або метильну групу, та

5 R<sup>4</sup> представляє собою метильну або етильну групу або представляє собою циклопропільне кільце,

та їх фізіологічно прийнятні солі, діастереомери та енантіомери.

Найбільша перевага надається застосуванню відповідно до винаходу наступних індивідуальних сполук та їх енантіомерів, діастереомерів та фізіологічно прийнятних солей:

- 10 - (RS)-S-циклопропіл-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл}окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)сульфоксиду,
- (RS)-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл}окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)-S-метилсульфоксиду,
- (RS)-S-(4-{{4-{{(R)-2-гідрокси-1,2-диметилпропіл}окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)-S-метилсульфоксиду,
- 15 - (RS)-S-циклопропіл-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)сульфоксиду,
- (RS)-S-циклопропіл-S-(4-{{4-{{(R)-2-гідрокси-1,2-диметилпропіл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)сульфоксиду,
- 20 - (RS)-S-етил-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)сульфоксиду,
- (RS)-S-етил-S-(4-{{4-{{(R)-2-гідрокси-1,2-диметилпропіл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)сульфоксиду,
- (RS)-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)-S-метилсульфоксиду,
- 25 - (RS)-S-(4-{{4-{{(1R)-2-гідрокси-1,2-диметилпропіл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)-S-метилсульфоксиду.

Представлений винахід також охоплює застосування фізіологічно прийнятних солей сполук.

30 Фізіологічно прийнятні солі сполук відповідно до винаходу включають кислотні адитивні солі мінеральних кислот, карбонових кислот та сульфонових кислот, наприклад солі хлористоводневої кислоти, бромисто-водневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, толуолсульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, нафталіндисульфонові кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, пропіонової кислоти, молочної кислоти, винної кислоти, яблучної кислоти, лимонної

35 кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти та бензойної кислоти.

Фізіологічно прийнятні солі сполук відповідно до винаходу також включають солі загальноприйнятних основ, таких як, у вигляді прикладу та переважно, солі лужних металів (наприклад, солі натрію та калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію та магнію) та солі амонію, одержані з аміаку або органічних амінів, що містять від 1 до 16 C атомів,

40 такі як, у вигляді прикладу та переважно, етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін та N-метилпіперидин.

Представлений винахід, крім того, передбачає лікарські засоби, що містять щонайменше одну сполуку відповідно до винаходу та щонайменше одну або більше додаткових активних сполук, а саме для лікування та/або профілактики пухлинних порушень.

Сполуки відповідно до винаходу можуть діяти системно та/або місцево. Для цього їх можна вводити прийнятним способом, таким як, наприклад, пероральним, парентеральним, легеневим, назальним, сублінгвальним, лінгвальним, буккальним, ректальним, дермальним,

50 трансдермальним, кон'юктивальним, у вухо, або як імплант, або як стент.

Для вказаних шляхів ведення, сполуки відповідно до винаходу можна вводити в прийнятних формах для введення.

Прийнятними для перорального введення є форми введення, що функціонують відповідно до відомого рівня техніки, які швидко вивільняють сполуки відповідно до винаходу, та/або в модифікованій формі, та містять сполуки відповідно до винаходу в кристалічній та/або аморфній, та/або розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (непокріті або покріті таблетки, наприклад, покріті кишково, повільно розчинними або нерозчинними покриттями, які контролюють вивільнення сполуки відповідно до винаходу), таблетки, які швидко розпадаються в ротовій порожнині або плівки/пастилки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді

желатинові капсули або м'які желатинові капсули), покриті цукром таблетки, гранули, пеллети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне введення можуть проводити в обхід стадії абсорбції (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньосерцеве, інтраспінальне або інтралюмбальне) або із залученням абсорбції (наприклад, внутрішньом'язове, підшкірне, внутрішньошкірне, черезшкірне або внутрішньобрюшинне). Для парентерального введення, прийнятними формами введення є, серед інших, ін'єкційні та інфузійні препарати в формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошків.

Іншими прийнятними шляхами введення є, наприклад, фармацевтичні форми для інгаляції (в числі інших, порошкові інгалятори, розпилювачі), назальні краплі, назальні розчини, назальні спреї; таблетки, плівки/пастилки або капсули, що застосовують лінгвально, сублінгвально або буккально, супозиторії, очні або вушні препарати, вагінальні капсули, водні суспензії (посьйони, примочки), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (такі як, наприклад, пластирі), молочко, пасти, піни, опудрюючі засоби, імпланти або стенти.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути перетворені в згадані форми для введення. Це може проводитись за відомим способом безпосередньо шляхом змішування з інертними нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. Дані допоміжні речовини включають, в числі інших, носії (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори та диспергуючі або зволожуючі агенти (наприклад, натрію додецилсульфат, поліоксисорбітану олеат), зв'язуючі речовини (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні та природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза) та речовини, що корегують смак та аромат.

Представлений винахід, крім того, передбачає лікарські засоби, що містять щонайменше одну сполуку відповідно до винаходу, зазвичай разом з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, та їх застосування з метою, згаданою вище.

Формуляцію сполуки відповідно до винаходу, з метою одержання фармацевтичних продуктів, проводять, за відомим способом, безпосередньо шляхом переведення активної(их) сполуки(сполук) зі звичайними у фармацевтичній технології наповнювачами в бажану форму введення.

Допоміжними речовинами, які можуть застосовувати в даному контексті, є, наприклад, речовини-носії, наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі речовини, гігроскопічні речовини, змашувальні речовини, абсорбенти та адсорбенти, розріджувачі, розчинники, співрозчинники, емульгатори, солюбілізатори, маскуючі запах речовини, барвники, консерванти, стабілізатори, зволожуючі агенти, солі для зміни осмотичного тиску або буфери.

В даному контексті посилання могло бути зроблене на Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Фармацевтичні препарати можуть бути:

в твердій формі, наприклад як таблетки, покриті таблетки, драже, супозиторії, капсули, трансдермальні системи або

в м'якій формі, наприклад як мазі, креми, гелі, супозиторії, емульсії або

в рідкій формі, наприклад як розчини, настойки, суспензії або емульсії.

Допоміжні речовини в контексті винаходу можуть бути, наприклад, солі, сахариди (моно-, ди-, три-, оліго- та/або полісахариди), протеїни, амінокислоти, пептиди, жири, воски, олії, вуглеводи та їх похідні, де допоміжні речовини можуть бути природного походження або можуть бути одержані шляхом синтезу або часткового синтезу.

Прийнятними для орального та перорального введення є, зокрема, таблетки, покриті таблетки, капсули, драже, порошки, гранули, пастилки, суспензії, емульсії або розчини.

Прийнятними для парентерального введення є, зокрема, суспензії, емульсії та особливо розчини.

Представлений винахід стосується застосування сполук формули (I) для профілактики та лікування пухлинних розладів.

Сполуки формули (I) можуть застосовувати, зокрема, для інгібування або зменшення клітинної проліферації та/або ділення клітин та/або для індукування апоптозу.

Сполуки відповідно до винаходу є прийнятними, зокрема, для лікування гіперпроліферативних розладів, таких як, наприклад,

- псоріаз,

- келоїди та інші шкірні гіперплазії,

- доброякісна гіперплазія простати (BPH),
- солідні (тверді) пухлини та
- гематологічні пухлини.

5 Солідні пухлини, які можуть лікуватися відповідно до винаходу, є, наприклад, пухлинами молочної залози, дихальних шляхів, мозку, репродуктивних органів, шлунково-кишкового тракту, сечостатевого тракту, ока, печінки, шкіри, голови та шиї, щитоподібної залози, парашитоподібної залози, кісток та сполучної тканини, та метастазами даних пухлин.

Гематологічні пухлини, які можуть лікуватися відповідно до винаходу, є, наприклад, множинними мієломами, лімфомами або лейкозіями.

10 Пухлини молочної залози, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- карциномами молочної залози з позитивним статусом гормональних рецепторів
- карциномами молочної залози з негативним статусом гормональних рецепторів
- Her-2 позитивними карциномами молочної залози

15 залози карциномами гормональних рецепторів та Her-2 негативними карциномами молочної

- BRCA-асоційованими карциномами молочної залози
- запальними карциномами молочної залози.

Пухлини дихальних шляхів, які можуть лікуватися, є, наприклад,

- 20
- недрібноклітинними карциномами бронхів та
  - дрібноклітинними карциномами бронхів.

Пухлини мозку, які можуть лікуватися, є, наприклад,

- 25
- гліомами,
  - гліобластомами,
  - астроцитомами,
  - менінгомами та
  - медуллобластомами.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- 30
- карциномами простати,
  - злоякісними тестикулярними пухлинами та
  - карциномами пенісу.

Пухлини жіночих репродуктивних органів, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- 35
- внутрішньоматочними карциномами карциноми
  - карциномами шийки матки
  - карциномами яєчника
  - вагінальними карциномами
  - карциномами зовнішніх статевих органів.

Пухлини шлунково-кишкового тракту, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- 40
- колоноректальними карциномами
  - анальними карциномами
  - карциномами шлунку
  - карциномами підшлункової залози
  - карциномами стравоходу
  - карциномами жовчного міхура
  - карциномами тонкої кишки

- 45
- карциномами слинних залоз
  - нейроендокринними пухлинами
  - шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

Пухлини сечостатевого тракту, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- 50
- карциномами сечового міхура
  - нирковоклітинними карциномами
  - карциномами ниркової миски та нижнього сечового тракту

Пухлини ока, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- 55
- ретинобластомами
  - внутрішньоочними меланомами.

Пухлини печінки, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- гепатоклітинними карциномами
- холангіоцелюлярними карциномами.

Пухлини шкіри, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- 60
- злоякісними меланомами
  - базаліомами

- спіналіомами
- саркомами Капоши
- карциномами клітин Меркеля

Пухлини голови та шиї, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- карциномами гортані
- карциномами гортані та ротової порожнини.

Саркоми, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- саркомами м'яких тканин
- остеосаркомами.

Лімфоми, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- неходжкінськими лімфомами
- Ходжкінськими лімфомами
- шкірними лімфомами
- лімфомами клітин тканини

Лімфомами центральної нервової системи

Лімфомами, пов'язаними зі СНІДом.

Лейкемії, які можуть лікуватися, є, наприклад:

- гострими мієлоїдними лейкеміями
- хронічними мієлоїдними лейкеміями
- гострими лімфатичними лейкеміями
- хронічними лімфатичними лейкеміями
- волосатоклітинними лейкозами.

Переважно, сполуки формули (I) можуть застосовувати для лікування карцином молочної залози, зокрема, карцином молочної залози з негативним статусом гормонального рецептору, з позитивним статусом гормонального рецептору або BRCA-асоційованих карцином молочної залози, та, крім того, карцином підшлункової залози, нирковоклітинних карцином, злоякісних меланом та інших пухлин шкіри, дрібноклітинних карцином бронхів, недрібноклітинних бронхіальних карцином, колоректальних карцином, карцином яєчника, карцином шийки матки, карцином простати, лейкемій або лімфом.

Особливо переважно, сполуки формули (I) можуть застосовувати для лікування карцином, зокрема естроген рецептор-негативних карцином молочної залози, карцином яєчника, включаючи, зокрема, цисплатин-резистентні карциноми яєчника, колоректальних карцином, дрібноклітинних карцином бронхів або карцином шийки матки, включаючи зокрема мультирезистентні карциноми шийки матки.

Дані розлади є добре охарактеризованими у людей, однак, крім того, існують в інших ссавців.

Винахід передбачає застосування сполук загальної формули (I) відповідно до винаходу, як лікарських засобів для лікування пухлин.

Крім того, винахід передбачає застосування сполук загальної формули (I) відповідно до винаходу для виготовлення лікарських засобів для лікування пухлин.

Крім того, винахід передбачає застосування сполук відповідно до винаходу для лікування розладів, пов'язаних з проліферативними процесами.

Сполуки відповідно до винаходу можна застосовувати самостійно або, якщо необхідно, в комбінації з одним або більше іншими фармацевтично активними речовинами, за умови, що дана комбінація не призводить до небажаних та неприйнятних побічних ефектів. Таким чином, представлений винахід, крім того, передбачає лікарські засоби, що містять, щонайменше одну зі сполук відповідно до винаходу та одну або більше додаткових активних сполук, зокрема для лікування та/або попередження вищезгаданих захворювань.

Наприклад, сполуки за представленим винаходом можуть бути комбінованими з відомими антигіперпроліферативними, цитостатичними або цитотоксичними речовинами для лікування ракових захворювань. Зокрема можна зазначити, комбінації сполук відповідно до винаходу з іншими речовинами традиційними для лікування раку або також з радіотерапією.

Прийнятними активними сполуками для комбінацій, які можуть бути зазначеними як приклад, є:

абраксан, афінитор, альдеслейкін, алендронна кислота, альфаферон, алітретіонін, алопуринол, алопрім, алоксі, альтретамін, аміноглутетимід, аміфостин, амрубіцин, амсакрін, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабін, триоксид миш'яку, аромазин, 5-азацитидин, азатіоприн, BCG або тайс-BCG, бестатін, бетаметазону ацетат, бетаметазону фосфат натрію, бексаротен, блеоміцину сульфат, броксурідин, бортезоміб, бусульфан, кальцитонін, кампат, капецитабін, карбоплатин, касодекс, цефекон, целмолейкін, церубідин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін,



клодренова кислоти, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактіноміцин, дауноксом, декадрон, декадрону фосфат, делестроген, денілейкін дифтитокс, депомедрол, деслорелін, дексразоксан, діетилстільбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксіфлуридин, доксорубіцин, дронабінол, DW-166HC, елігард, елітек, еленс, еіпеп, епірубіцин, епоетин-альфа, епоген, ептаплатин, ергамісол, естрас, естрадіол, естрамустину фосфат натрію, етинілестрадіол, етіол, етидренова кислота, етопозид, етопозид, фадрозол, фарстоун, філграстим, фінастерід, фліграстим, флюксурин, флуконазол, флударабін, 5-фтордеоксіурідину монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флуоксиместерон, флутамід, форместан, фостеабін, фотемустін, фулвестрант, гаммагарт, гемцитабін, гемтузумаб, глібек, гліадел, гозерелін, гранісетрону гідрохлорид, гістрелін, гікамтин, гідрокортон, еритро-гідроксиналоніадеїн, гідроксисечовина, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, інтерферон-альфа, інтерферон-альфа-2, інтерферон-альфа-2а, інтерферон-альфа-2β, інтерферон-альфа-п1, інтерферон-альфа-п3, інтерферон-бета, інтерферон-гамма-1α, інтерлейкін-2, інтрон, іресса, іринотекан, кітріл, лапатиніб, лентинану сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролід, лейпроліду ацетат, левамизол, кальцієва сіль лівофолієвої кислоти, лівотроїд, левоксил, ломустін, лонідамін, марінол, мехлоретамін, мекобаламін, медроксипрогестерону ацетат, мегестрол, мелфалан, менест, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, метвікс, мілтефозин, міноциклін, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, модренал, міоцет, недаплатин, неуласта, неумега, неупоген, нілутамід, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, октреотид, ондансетрону гідрохлорид, орапред, оксаліплатин, паклітаксел, педіапред, пегаспаргаз, пегасіс, пентостатин, пісібаніл, пілокарпіну гідрохлорид, пірарубіцин, плікаміцин, порфімер натрію, преднімустин, преднізолон, преднізон, премарин, прокарбазин, прокрит, ралтітрексед, RDEA119, ребіф, ренію-186 етідронат, ритуксимаб, роферон-А, ромуртид, салаген, сандостатин, сарграмостим, семустин, сізофіран, собузоксан, солу-медрол, стрептозоцин, стронцію-89 хлорид, синтроїд, тамоксифен, тамсулозин, тасонермін, тастолактон, таксотер, тецелейкін, темозоломід, теніпозид, тестостерону пропіонат, тестред, тіогуанін, тіотеп, тиреотропний гормон, тілудронова кислота, топотекан, тореміфен, тосітумомаб, тастузумаб, треосульфат, третиноїн, трексал, триметилмеламін, триметрексам, триптореліну ацетат триптореліну памоат, UFT, уридин, валрубіцин, веснаріон, вінбластин, вінкрістин, віндезин, вінорельбін, вірулізин, зінекард, зіностатин-стімаламер, зофран; ABI-007, аколбіфен, актимун, аффінітак, амінопретин, арзоксифен, асоприсніл, атаместан, атрасентан, BAY 43-9006 (сорафеніб), авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, кріснатол, ципротерону ацетат, децитабін, DN-101, доксорубіцин-MTC, dSLIM, дутастерид, едотекарин, ефлорнітином, ексатекан, фенретинід, гістаміну дигідрохлорид, гістрелін гідрогелевих імплантатів, голмію-166 DOTMP, ібандронова кислота, гамма-інтерферон, інтрон-ПЕГ, іксабепілон, гемоціанін лімфи равлика, L-651582, ланреотид, ласофоксифен, лібра, лонафарніб, міпрксифен, мінодронат, MS-209, ліпосомальний MTP-PE, MX-6, нафарелін, неморубіцин, неовастат, нолатрексед, облімерсен, онко-TCS, осідем, паклітакселу поліглутамат, памідронату динатрію, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпірнас, 13-цис-ретиноева кислота, сатраплатин, сеокальцитол, T-138 067, тарцева, таксопрексин, тимозин-альфа-1, тіазофуридин, тіпіфарніб, тірапазамін, ТЛК-286, тореміфен, трансMID-107R, валсподар, вапреотид, ваталаніб, вертепорфін, вінфлунін, Z-100, золедронова кислота та їх комбінації.

В переважному втіленні сполуки за представленим винаходом можна комбінувати з антигіперпроліферативними агентами, які можуть бути зазначені як приклад - без обмеження наведеним переліком:

абраксан, аміноглутетимід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин, блеоміцин, бусульфат, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпас, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактіноміцин, даунорубіцин, діетилстільбестрол, 2',2'-дифтордеоксицитидин, доцетаксел, доксорубіцин (адриаміцин), епірубіцин, епотілон та його похідні, еритро-гідроксиналоніадеїн, етинілестрадіол, етопозид, флударабіну фосфат, 5-фтордеоксіурідин, 5-фтордеоксіурідину монофосфат, 5-фторурацил, флуоксиместерон, флутамід, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, гідроксипрогестерону капроат, ідарубіцин, іфосфамід, інтерферон, іринотекан, лейковорин, ломустін, мехлоретамін, медроксипрогестерону ацетат, мегестролу ацетат, мелфалан, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, паклітаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил L-аспарат (PALA), плікаміцин, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, семустин, стрептозоцин, тамоксифен, теніпозид, тестостерону пропіонат, тіогуанін, тіотеп, триметилмеламін, уридин, вінбластин, вінкрістин, віндезин та вінорельбін.

Окрім того, сполуки відповідно до винаходу можуть бути дуже перспективно скомбіновані з біологічними терапевтичними засобами, такими як антитіла (наприклад, авастин, ритуксан, ербітукс, герцептин, цетуксимаб) та рекомбінантні протеїни.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, можуть досягати позитивних дій в комбінації з іншими терапіями, спрямованими проти ангіогенезу, такими як, наприклад, з авасином, акситинібом, регорафенібом, ресентином, сорафенібом або сунітинібом. Комбінації з інгібіторами протеасоми, та mTOR, та антигормонами, та стероїдними інгібіторами метаболічного ферменту є особливо прийнятними, через їх прийнятний профіль побічних ефектів.

Загалом, наступні цілі можуть бути здійснені шляхом комбінації сполук за представленим винаходом з іншими агентами, що мають цитостатичну або цитотоксичну дію:

- покращену активність в уповільненні росту пухлини, в зменшенні її розміру або навіть в її повному зникненні в порівнянні з лікуванням індивідуальною активною сполукою;
- можливість застосування хіміотерапевтичних засобів, які використовують в менших дозах, ніж при монотерапії;
- можливість більш прийнятної терапії з незначними побічними ефектами в порівнянні з індивідуальним введенням;
- можливість лікування більш широкого спектру пухлинних захворювань;
- досягнення більш високої швидкості відповіді на терапію;
- більш довгий час життя пацієнта в порівнянні з використанням сучасної стандартної терапії.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, можуть застосовувати в комбінації з радіотерапією та/або з хірургічним втручанням.

Одержання сполук відповідно до винаходу

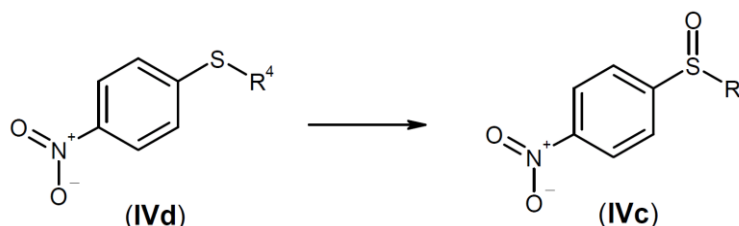
Одержання сполук відповідно до винаходу всебічно описані в РСТ/EP2009/007247, опис якого наводиться в представлений заявці та який є включеним в дану заявку як посилання.

Основні положення одержання:

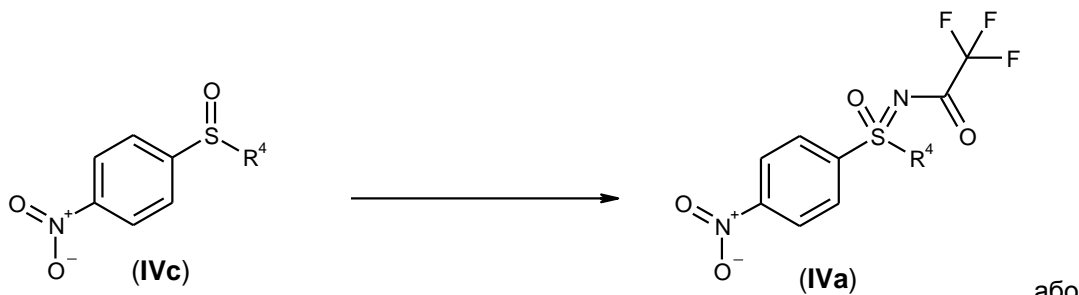
Одержання сполук формули (Ia) (4-O похідні)

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути одержані відповідно до способу, який характеризується наступними стадіями:

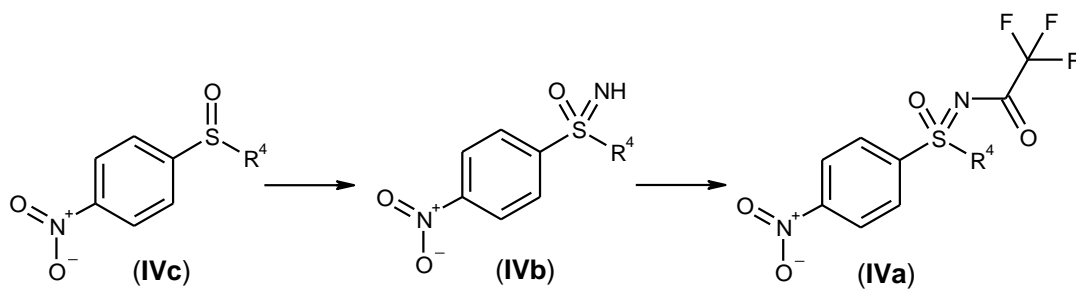
а) окиснення сполуки формули (IVd) з одержанням сульфоксиду формули (IVc)



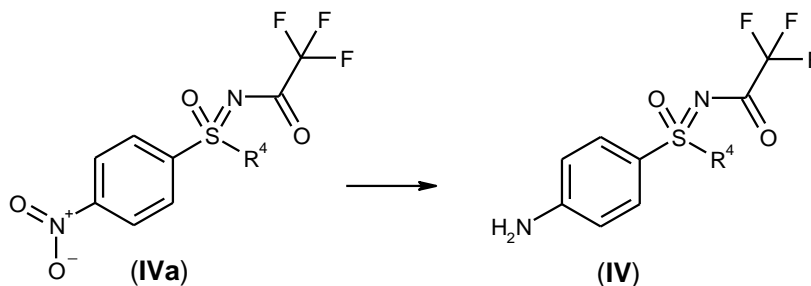
b<sub>1</sub>) пряме імінування сульфоксиду формули (IVc) з одержанням захищеного сульфоксміну формули (IVa)



b<sub>2</sub>) імінування сульфоксиду формули (IVc) з одержанням незахищеного сульфоксміну формули (IVb), та наступне введення захисної групи з одержанням сполуки формули (IVa)



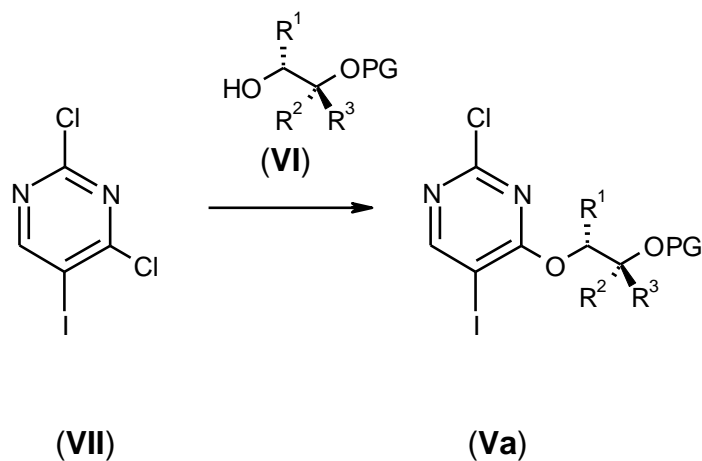
с) відновлення сполуки формули (IVa), з одержанням сполуки формули (IV)



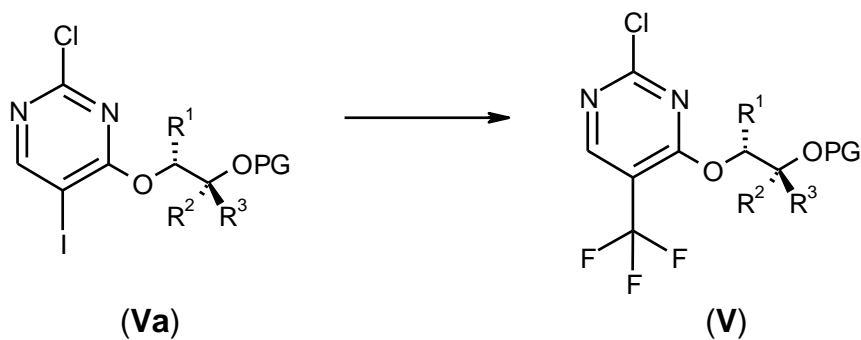
5

d) функціоналізація 4-положення 2,4-дихлор-5-йодпіримідину (VII) за реакцією з монозахисним (PG = захисна група) діолом формули (VI) з утворенням проміжної сполуки формули (Va)

10

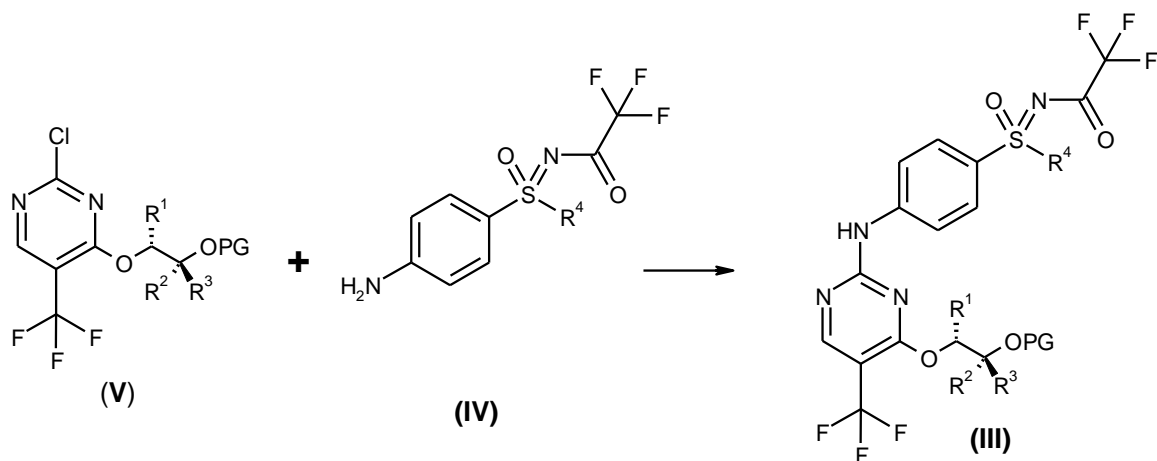


е) одержання 5-CF<sub>3</sub> проміжної сполуки (V)

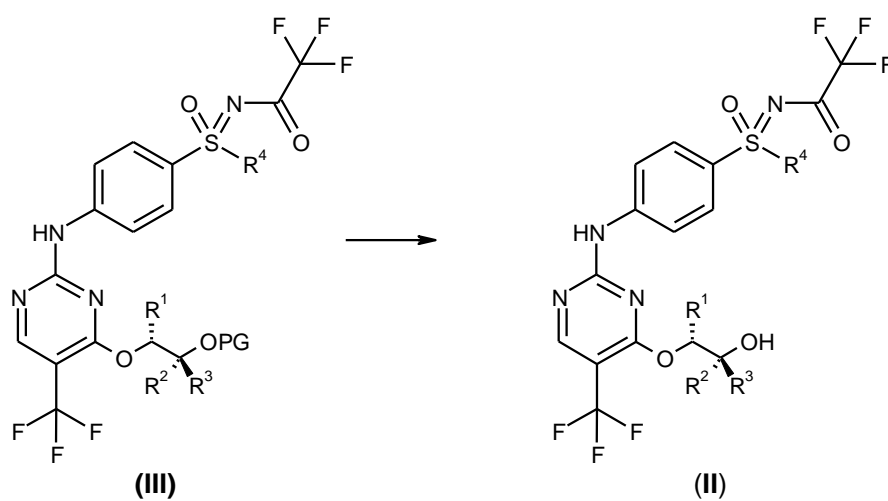


15

f) сполучення сполук формули (IV) та (V) з одержанням проміжної сполуки формули (III)

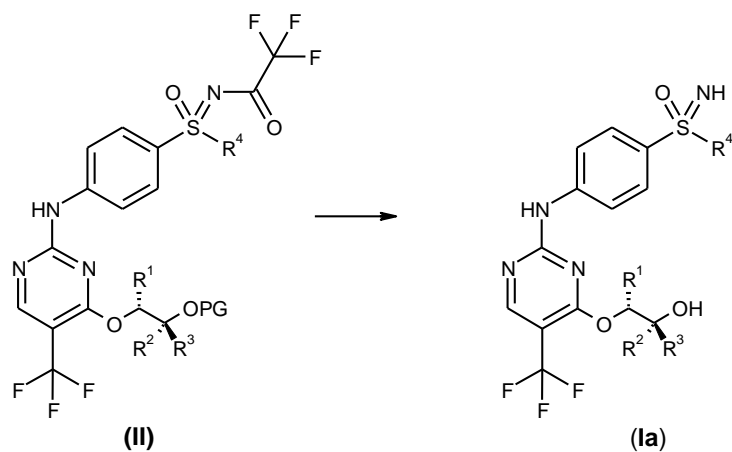


г) видалення захисної групи (PG) з утворенням (II)



5

h) видалення захисної групи на сульфоксидіні з утворенням (Ia)



10

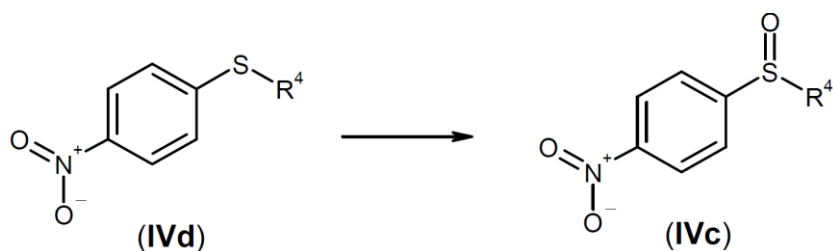
де замісники  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  мають значення такі ж, як наведено в загальній формулі (I).

Одержання сполук загальної формули (Ib) (4-N похідні)

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути одержані відповідно до способу, який характеризується наступними стадіями:

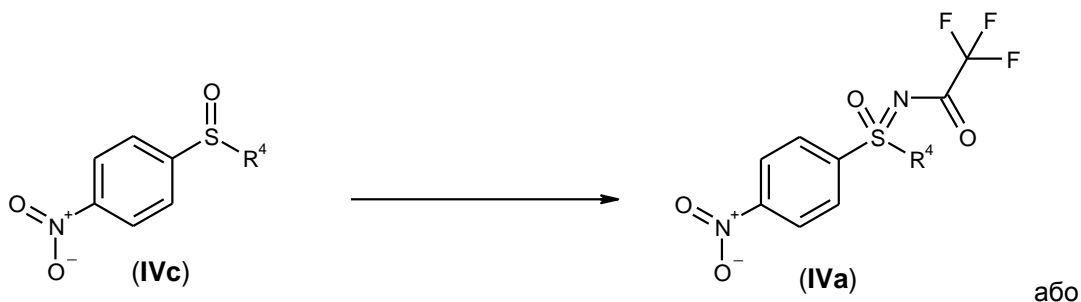
15

а) окиснення сполуки формули (IVd) з одержанням сульфоксиду формули (IVc)



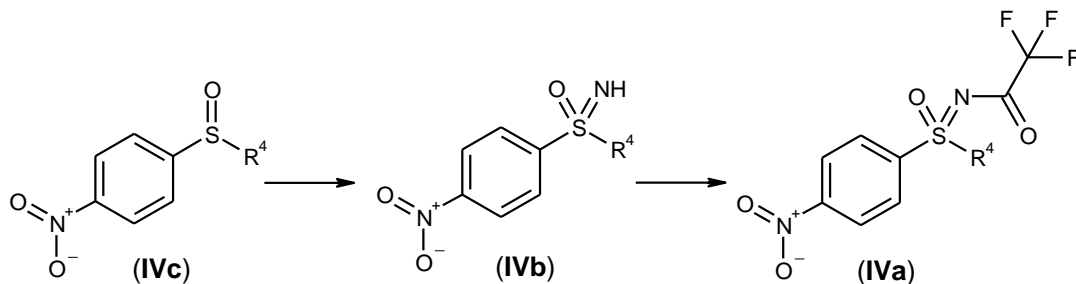
b<sub>1</sub>) пряме імінування сульфоксиду формули (IVc) з одержанням захищеного сульфоксміну формули (IVa)

5

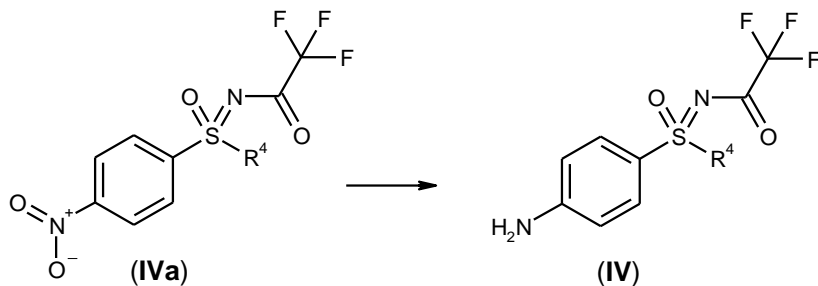


b<sub>2</sub>) імінування сульфоксиду формули (IVc) з одержанням незахищеного сульфоксміну формули (IVb), та наступне введення захисної групи з одержанням сполуки формули (IVa)

10

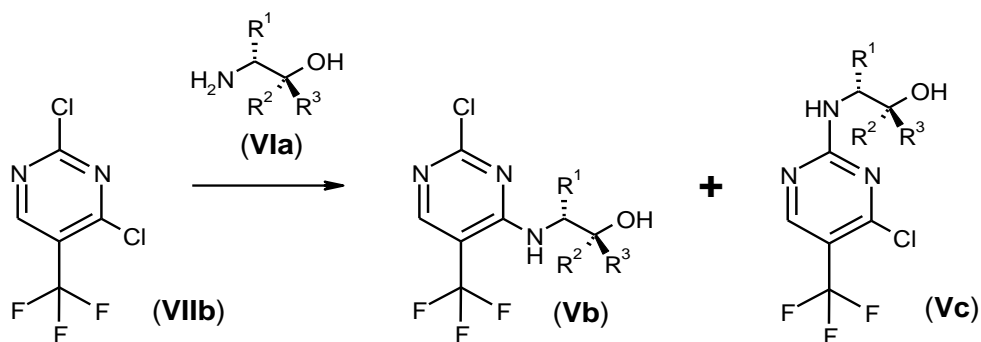


с) відновлення сполуки формули (IVa) з одержанням сполуки формули (IV)

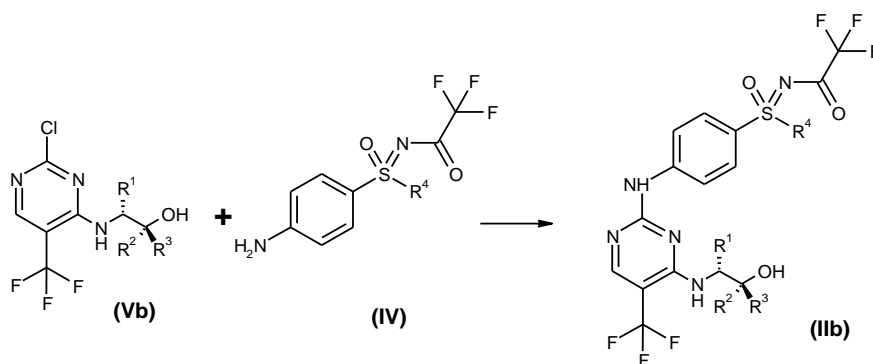


15

d) функціоналізація 4-положення 2,4-дихлор-5-трифторметилпіримідину (VIIb) за реакцією аміну формули (VIa) з утворенням проміжної сполуки формули (Vb)

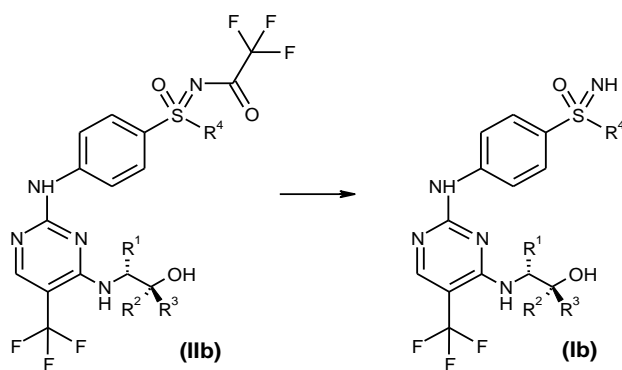


е) сполучення сполук формули (Vb) та (IV) з одержанням проміжної сполуки формули (IIb)



5

ф) видалення захисної групи на сульфоксиді з утворенням (Ib)



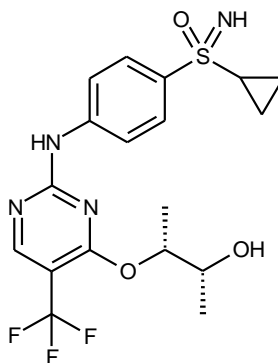
10

де замісники  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  мають значення такі ж, як наведено в загальній формулі (I).

Приклад 1

(RS)-S-Циклопропіл-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл}окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)сульфоксид

15



Одержання сполуки за прикладом 1 виконують відповідно до прикладу 1 PCT/EP2009/007247.

Суміш діастереомерів розділяють шляхом препаративної ВЕРХ до чистих стереоізомерів:

колонка: Chiralpak IA 5μ 250 × 30 мм

рухомі фази: гексан/етанол 8:2

швидкість потоку: 40,0 мл/хв

детектор: УФ 254 нм

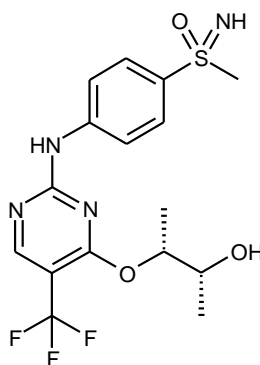
температура: кімнатна температура

час утримання: 10,8-13,4 хв; стереоізомер 1 (= приклад 1-SI-1)

13,6-18,5 хв; стереоізомер 2 (= приклад 1-SI-2)

Приклад 2

(RS)-S-(4-{{4-{{[(1R, 2R)-2-Гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл}-S-метилсульфоксид



Одержання сполуки за прикладом 2 виконують відповідно до прикладу 2 PCT/EP2009/007247.

Суміш діастереомерів розділяють шляхом препаративної ВЕРХ до чистих стереоізомерів:

колонка: Chiralpak IC 5μ 250 × 20 мм

рухомі фази: гексан/етанол 8:2

буфер: гексан/0,1 % ДЕА

швидкість потоку: 25,0 мл/хв

детектор: УФ 280 нм

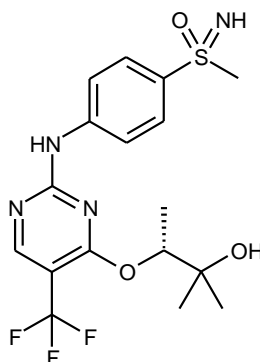
температура: кімнатна температура

час утримання: 9,5-12,1 хв; стереоізомер 1 (= приклад 2-SI-1)

13,1-16,0 хв; стереоізомер 2 (= приклад 2-SI-2)

Приклад 3

(RS)-S-(4-{{4-{{[(R)-2-Гідрокси-1,2-диметилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл}-S-метилсульфоксид



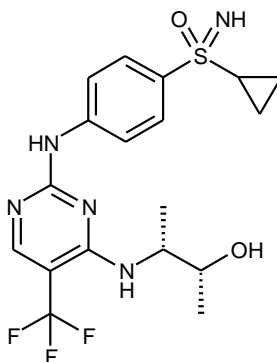
Одержання сполуки за прикладом 3 виконують відповідно до прикладу 3 PCT/EP2009/007247.

Залишок очищували шляхом ВЕРХ. Одержали 31 мг (0,07 ммоль; вихід: 14 %) продукту.

Приклад 4

(RS)-S-Циклопропіл-S-(4-{{4-{{[(1R, 2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]аміно}-5-

(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксид



5 Одержання сполуки за прикладом 4 виконують відповідно до прикладу 4 РСТ/ЕР2009/007247.

Суміш діастереомерів розділяють шляхом препаративної ВЕРХ до чистих стереоізомерів:

колонка: Chiralpak IA 5μ 250 × 20 мм

рухомі фази: гексан/2-пропанол 50:50

10 буфер: гексан/0,1 % ДЕА

швидкість потоку: 15,0 мл/хв

детектор: УФ 254 нм

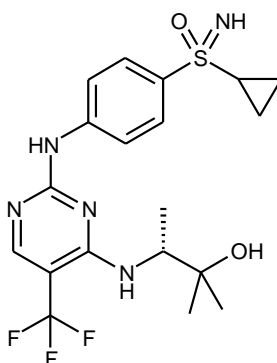
температура: кімнатна температура

час утримання: 5,9-6,6 хв; стереоізомер 1 (= приклад 4-SI-1)

15 7,1-8,8 хв; стереоізомер 2 (= приклад 4-SI-2)

Приклад 5

(RS)-S-Циклопропіл-S-(4-{[4-((R)-2-гідрокси-1,2-диметилпропіл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксид



20

Одержання сполуки за прикладом 5 виконують відповідно до прикладу 5 РСТ/ЕР2009/007247.

Суміш діастереомерів розділяють шляхом препаративної ВЕРХ до чистих стереоізомерів:

25 колонка: Chiralpak AD-H 5μ 250 × 20 мм

рухомі фази: гексан/2-пропанол 60:40

буфер: гексан/0,1 % ДЕА

швидкість потоку: 20,0 мл/хв

детектор: УФ 280 нм

30 температура: кімнатна температура

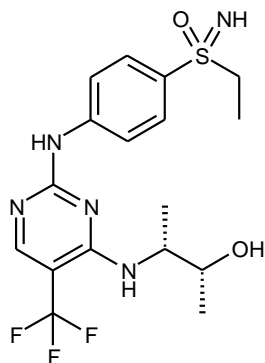
час утримання: 5,1-6,3 хв; стереоізомер 1 (= приклад 5-SI-1)

8,0-10,8 хв; стереоізомер 2 (= приклад 5-SI-2)

Приклад 6

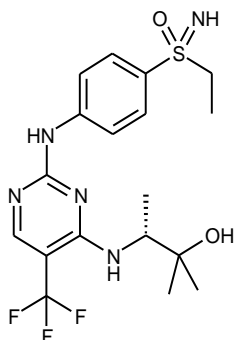
35 (RS)-S-Етил-S-(4-{[4-((1R, 2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксид





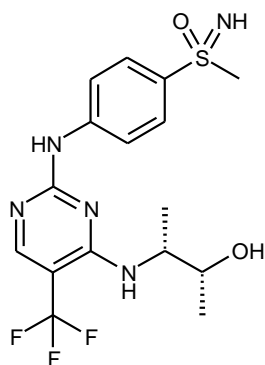
Одержання сполуки за прикладом 6 виконують відповідно до прикладу 6 PCT/EP2009/007247.

- 5 Суміш діастереомерів розділяють шляхом препаративної ВЕРХ до чистих стереоізомерів:  
 колонка: Chiralpak AD-H 5μ 250 × 20 мм  
 рухомі фази: гексан/2-пропанол 60:40  
 буфер: гексан/0,1 % ДЕА  
 швидкість потоку: 20,0 мл/хв  
 10 детектор: УФ 280 нм  
 температура: кімнатна температура  
 час утримання: 6,2-6,8 хв; стереоізомер 1 (= приклад 6-SI-1)  
 7,2-8,9 хв; стереоізомер 2 (= приклад 6-SI-2)  
 Приклад 7  
 15 (RS)-S-Етил-S-(4-{{4-{{(R)-2-гідрокси-1,2-диметилпропіл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)сульфоксид



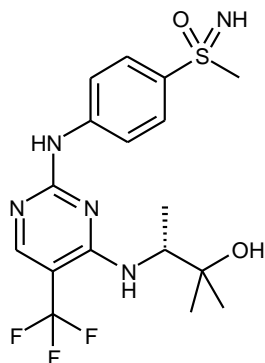
Одержання сполуки за прикладом 7 виконують відповідно до прикладу 7 PCT/EP2009/007247.

- Суміш діастереомерів розділяють шляхом препаративної ВЕРХ до чистих стереоізомерів:  
 колонка: Chiralpak AD-H 5μ 250 × 20 мм  
 рухомі фази: А:гексан В:2-пропанол  
 25 буфер: гексан/0,1 % ДЕА  
 градієнт: 20→40 %В(20')+40 %В(5')  
 швидкість потоку: 10,0 мл/хв  
 детектор: УФ 280 нм  
 температура: кімнатна температура  
 30 час утримання: 17,5-19,8 хв; стереоізомер 1 (= приклад 7-SI-1)  
 20,1-22,0 хв; стереоізомер 2 (= приклад 7-SI-2)  
 Приклад 8  
 (RS)-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-Гідрокси-1-метилпропіл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}феніл)-S-метилсульфоксид



Одержання сполуки за прикладом 8 виконують відповідно до прикладу 8 PCT/EP2009/007247.

- 5 Суміш діастереомерів розділяють шляхом препаративної ВЕРХ до чистих стереоізомерів:  
 колонка: Chiralpak IC 5μ 250 × 20 мм  
 рухомі фази: гексан/етанол 50:50  
 буфер: гексан/0,1 % ДЕА  
 швидкість потоку: 20,0 мл/хв  
 10 детектор: УФ 254 нм  
 температура: кімнатна температура  
 час утримання: 5,1-5,8 хв; стереоізомер 1 (= приклад 8-SI-1)  
 6,1-6,7 хв; стереоізомер 2 (= приклад 8-SI-2)  
 Приклад 9  
 15 (RS)-S-(4-{{4-[[{(1R)-2-Гідрокси-1,2-диметилпропіл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)-S-метилсульфоксид



Одержання сполуки за прикладом 9 виконують відповідно до прикладу 9 PCT/EP2009/007247.

- Суміш діастереомерів розділяють шляхом препаративної ВЕРХ до чистих стереоізомерів:  
 колонка: Chiralpak IC 5μ 250 × 20 мм  
 рухомі фази: гексан/етанол 80:20  
 25 швидкість потоку: 30,0 мл/хв  
 детектор: УФ 254 нм  
 температура: кімнатна температура  
 час утримання: 6,0-6,7 хв; стереоізомер 1 (= приклад 9-SI-1)  
 7,1-8,9 хв; стереоізомер 2 (= приклад 9-SI-2)  
 Приклад 10

#### 10.1 Випробовування 1: Аналіз CDK1/СусВ кінази

Рекомбінантні CDK1 та СусВ-GST злиті протеїни, очищені від клітин комах, інфікованих бакуловірусом (Sf9), були придбані у компанії ProQinase GmbH, Freiburg, Germany. Гістон IIIS, який використовували як субстрат кінази, є комерційно доступним від Sigma.

35 CDK1/СусВ (200 нг/контрольна точка) інкубували протягом 10 хвилин при 22 °C в присутності речовин, що досліджуються, в різних концентраціях (0 мкМ, та в діапазоні 0,01 – 100 мкМ) в буфері випробування [50 mM тріс/НCl pH 8,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM Na орто-ванадату, 1,0 mM дитіотреїтолу, 0,5 мкМ аденозину трифосфату (АТФ), 10 мкг/ контрольна точка гістону IIIS,

0,2 мкКі/контрольна точка  $^{33}\text{P}$ -гама АТФ, 0,05 % NP40, 1,25 % диметилсульфоксиду]. Реакцію зупиняли додаванням розчину ЕДТО (250 мМ, рН 8,0, 15 мкл/контрольна точка).

З кожної реакційної суміші 15 мкл наносили на Р30 фільтруючі смужки (від Wallace), та незв'язані  $^{33}\text{P}$ -АТФ видаляли шляхом три разового промивання фільтруючих смужок, протягом 10 хвилин кожен раз, в 0,5 % фосфорній кислоті. Після висушування фільтруючих смужок протягом 1 години при 70 °С, фільтруючі смужки покривали сцинтиляційними смужками (MeltiLex™ А, від Wallace) та сушили в камері протягом 1 години при 90 °С. Кількість незв'язаних  $^{33}\text{P}$  (фосфорилування субстрату) визначали шляхом сцинтиляційного вимірювання у вимірювальному приладі з гамма-випромінюванням (Wallace). Виміряні дані були стандартизовані до 0 % інгібування (ферментативна реакція без інгібітору) та 100 % інгібування (всі компоненти випробування, за винятком ферменту). Значення  $\text{IC}_{50}$  визначали за допомогою 4-х параметрів відповідності, використовуючи власне програмне забезпечення компанії.

#### 10.2 Випробування 2: Аналіз CDK2/СусЕ кінази

Рекомбінантні CDK2 та СусЕ-GST злиті протеїни, очищені від клітин комах, інфікованих бакуловірусом (Sf9), були придбані у компанії ProQinase GmbH, Freiburg, Germany. Гістон IIIS, який використовували як субстрат кінази, є комерційно доступним від Sigma.

CDK2/СусЕ (50 нг/контрольна точка) інкубували протягом 10 хвилин при 22 °С в присутності речовин, що досліджуються, в різних концентраціях (0 мкМ, та в діапазоні 0,01 – 100 мкМ) в буфері випробування [50 мМ тріс/НСІ рН 8,0, 10 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,1 мМ Na орто-ванадату, 1,0 мМ дитіотреїтолу, 0,5 мкМ аденозину трифосфату (АТФ), 10 мкг/ контрольна точка гістону IIIS, 0,2 мкКі/контрольна точка  $^{33}\text{P}$ -гама АТФ, 0,05 % NP40, 1,25 % диметилсульфоксиду]. Реакцію зупиняли додаванням розчину ЕДТО (250 мМ, рН 8,0, 15 мкл/контрольна точка).

З кожної реакційної суміші 15 мкл наносили на Р30 фільтруючі смужки (від Wallace), та незв'язані  $^{33}\text{P}$ -АТФ видаляли шляхом три разового промивання фільтруючих смужок, протягом 10 хвилин кожен раз, в 0,5 % фосфорній кислоті. Після висушування фільтруючих смужок протягом 1 години при 70 °С, фільтруючі смужки покривали сцинтиляційними смужками (MeltiLex™ А, від Wallace) та сушили в камері протягом 1 години при 90 °С. Кількість незв'язаних  $^{33}\text{P}$  (фосфорилування субстрату) визначали шляхом сцинтиляційного вимірювання у вимірювальному приладі з гамма-випромінюванням (Wallace). Виміряні дані були стандартизовані до 0 % інгібування (ферментативна реакція без інгібітору) та 100 % інгібування (всі компоненти випробування, за винятком ферменту). Значення  $\text{IC}_{50}$  визначали за допомогою 4-х параметрів відповідності, використовуючи власне програмне забезпечення компанії.

#### 10.3 Випробування 3: Аналіз кінази VEGF рецептору-2

Рекомбінантну тирозинкіназу VEGF рецептору-2 очищували, як GST злитий протеїн, від клітин комах, інфікованих бакуловірусом (Sf9). Полі-(Glu4Tyr), який використовували як субстрат кінази, є комерційно доступним від Sigma.

Тирозинкіназу VEGF рецептору (90 нг/контрольна точка) інкубували протягом 10 хвилин при 22 °С в присутності речовин, що досліджуються, в різних концентраціях (0 мкМ, та в діапазоні 0,001 – 30 мкМ) в 30 мкл буферу випробування [40 мМ тріс/НСІ рН 5,5, 10 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1 мМ  $\text{MnCl}_2$ , 3 мМ Na орто-ванадату, 1,0 мМ дитіотреїтолу, 8 мкМ аденозину трифосфату (АТФ), 0,96 мкг/контрольна точка полі-(Glu4Tyr), 0,2 мкКі/контрольна точка  $^{33}\text{P}$ -гама АТФ, 1,4 % диметилсульфоксиду]. Реакцію зупиняли додаванням розчину ЕДТО (250 мМ, рН 8,0, 15 мкл/контрольна точка).

З кожної реакційної суміші 15 мкл наносили на Р30 фільтруючі смужки (від Wallace), та незв'язані  $^{33}\text{P}$ -АТФ видаляли шляхом три разового промивання фільтруючих смужок, протягом 10 хвилин кожен раз, в 0,5 % фосфорній кислоті. Після висушування фільтруючих смужок протягом 1 години при 70 °С, фільтруючі смужки покривали сцинтиляційними смужками (MeltiLex™ А, від Wallace) та сушили в камері протягом 1 години при 90 °С. Кількість незв'язаних  $^{33}\text{P}$  (фосфорилування субстрату) визначали шляхом сцинтиляційного вимірювання у вимірювальному приладі з гамма-випромінюванням (Wallace). Виміряні дані були стандартизовані до 0 % інгібування (ферментативна реакція без інгібітору) та 100 % інгібування (всі компоненти випробування, за винятком ферменту). Значення  $\text{IC}_{50}$  визначали за допомогою 4-х параметрів відповідності, використовуючи власне програмне забезпечення компанії.

#### 10.4 Випробування 4: Проліферативний аналіз

##### Приклад 1: Проліферативний аналіз

Культивовані клітини пухлини людини (первісно отримані з ATCC, HeLa-MaTu та HeLa-MaTu-ADR, первісно отримані від Epi GmbH, Berlin, Germany) висівали з густиною від 1000 до 5000 клітин/контрольна точка, в залежності від швидкості росту клітинної лінії, в 96-лунковий мультититрувальний планшет в 200 мкл середовища росту (DMEM/HAMS F12, 2 мМ L-глутаміну, 10 % ембріональна теляча сироватка). Через 24 години клітини одного планшету

- (планшет нульової точки) фарбували кристалічним фіолетовим (дивись нижче), в той час як середовище інших планшетів замінювали на свіже культуральне середовище (200 мкл), до яких додавали речовини, що досліджували, в різних концентраціях (0 мкМ, та в діапазоні 0,01 – 30 мкМ; кінцева концентрація розчинника диметилсульфоксиду становила 0,5 %). Клітини інкубували протягом 4 днів в присутності речовин, що досліджували. Клітинну проліферацію визначали за допомогою фарбування клітин кристалічним фіолетовим: клітини фіксували шляхом додавання 20 мкл/контрольна точка 11 % розчину глутарового альдегіду протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Після триразового промивання фіксованих клітин водою планшети сушили при кімнатній температурі. Клітини фарбували шляхом додавання 100 мкл/контрольна точка 0,1 % розчину кристалічного фіолетового (рН регулювали до рН 3 шляхом додавання оцтової кислоти). Після триразового промивання фарбованих клітин водою планшети сушили при кімнатній температурі. Барвник розчиняли, додаючи 100 мкл/контрольна точка 10 % розчину оцтової кислоти. Екстинцію визначали фотометрично на довжині хвилі 595 нм. Зміну в рості клітин у відсотках розраховували шляхом стандартизації значень, що вимірювали, до значень екстинції планшету нульової точки (=0 %) та екстинції необроблених (0 мкМ) клітин (=100 %). Дані, що вимірювали, стандартизували до 0 % інгібування (клітинна проліферація без інгібітору) та 100 % інгібування (планшет нульової точки). Значення IC<sub>50</sub> визначали за допомогою 4-х параметрів відповідності, використовуючи власне програмне забезпечення компанії.
- Речовини перевіряли на наступних клітинних лініях, які, у вигляді прикладу, представляють зазначені показники:

Таблиця 1

Ознака пухлини	Клітинна лінія
карцинома молочної залози з естроген-негативними рецепторами	SK-BR-3 MDA-MB 231 MDA-MB 453
карцинома молочної залози з естроген-позитивними рецепторами	MCF7
карцинома яєчників	OVCAR-8 NCI-ADR-Res A2780 A2780-Cis
карцинома товстої кишки/прямої кишки	HT29 Caco-2 SW480 HCT116
Карцинома простати	DU145 PC3
недрібноклітинна карцинома бронхів	NCI-H460 A549 H1975
дрібноклітинна карцинома бронхів	NCI-H69
карцинома нирок	Caki2 786-O
карцинома підшлункової залози	MIA PaCa-2
карцинома шийки матки	HeLa HeLa-MaTu HeLa-MaTu-ADR
шкіри: епідермісу шкіри: меланома	A431 A375
лейкемія	MOLM-13

## 10.5 Моделі in-vivo

- Клітини пухлини, вирощені в клітинному середовищі, були імплантовані підшкірно в бік самка або самця "голих" мишей лінії NMR1. Лікування розпочинали як тільки пухлини виростала до розміру приблизно 20 мм<sup>2</sup>. Дослідження припиняли як тільки в одній з груп пухлини досягали розміру приблизно 150 мм<sup>2</sup>.

Використовували наступні групи для дослідження:

Контрольна група, що одержувала носій: лікували солюбілізатором (40 % ПЕГ400/60 % води)

Терапевтичні групи: зазначені в 10.8.

- 5 Дослідження були розроблені для визначення початкової відповіді моделі пухлини людини до лікування ілюстративною сполукою 2-SI-2. Інгібування росту пухлини у відсотках (TGI) розраховували або наприкінці дослідження виходячи з ваги пухлини ( $TGI_{TW}$ ), використовуючи формулу  $100 \times [1 - (\text{вага пухлини в терапевтичній групі} / \text{вагу пухлини в контрольній групі, що одержувала носій})]$ , або в день, коли контрольну групу, що одержувала носій, повинні були умертвити, виходячи з площі пухлини ( $TGI_{TA}$ ), використовуючи формулу  $100 \times [1 - (\text{площа пухлини в терапевтичній групі на день вимірювання} - \text{площа пухлини в терапевтичній групі до лікування}) / (\text{площа пухлини в контрольній групі, що одержувала носій, на день вимірювання} - \text{площа пухлини в контрольній групі, що одержувала носій, до лікування})]$ . Вважається, що лікування є ефективним, у випадку інгібування росту пухлини більш ніж на 50 %.

- 10 Сполука 2-SI-2, як приклад, перевіряли in vivo в наступних моделях пухлин, які, у вигляді прикладу, представляють зазначені показники:

Таблиця 2

Ознака пухлини	Модель пухлини in vivo
карцинома молочної залози з естроген-негативними рецепторами	MDA-MB 231
карцинома яєчників	A2780Cis
карцинома товстої кишки/прямої кишки	HCT116
дрібноклітинна карцинома бронхів	NCI-H69
	NCI-H146
	NCI-H526
	NCI-H82
карцинома шийки матки	HeLa-MaTu
	HeLa-MaTu-ADR

#### 10.6 Результати ферментних аналізів

Таблиця 3

Фермент	CDK1/СусВ (аналіз 1)	CDK2/СусЕ (аналіз 2)	VEGF-R2 (аналіз 3)
Приклад	Концентрація напівмаксимального інгібування активності ферменту або клітинної проліферації, $IC_{50}$ [нМ]		
1-SI-1	9	7	114
1-SI-2	7	9	163
2-SI-1	5	6	84
2-SI-2	4	5	281
3	13	10	
4-SI-1	6	6	46
4-SI-2			
5-SI-1	25	8	70
5-SI-2	9	8	82
6-SI-1	10	5	73
6-SI-2	5	5	71
7-SI-1	24	4	143
7-SI-2	7	5	136
8-SI-1	11	6	116
8-SI-2	3	4	81
9-SI-1	4	5	158
9-SI-2	17	3	154

20

#### 10.7 Результати проліферативного аналізу

Таблиця 4

	IC <sub>50</sub> [nM]															
Приклади	1		2		3	4	5		6		7		8		9	
Лінії клітин	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2		SI-1	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2
SK-BR-3		13		21		33										
MDA-MB 231		18		16												
MDA-MB 453		15		16		11										
MCF7	48	15	39	11	70	34	33	34	59	26	106	39	44	23	89	271
OVCAR-8		12		14												
NCI-ADR-Res		33		29		37										
A2780				3												
A2780-Cis				10												
HT29		29		28		12										
Caco-2	80	16	80	24	98	35	112	42	120	26	196	67	32	41	61	200
SW480		15		19		22						45		31		
HCT116		18		16		20		28		24		17		17		
DU145	45	8	28	9	76	31	107	26	100	197	152	42	64	30	34	185
PC3		25		27		<10										
NCI-H460	48	12	68	16	113	16	70	33	50	24	119	51	30	28	34	112
A549		20		23		<10										
H1975		11		14		16										
NCI-H69		37		37												
Caki2		26		24		<10										
786-O		20		22		30										
MIA PaCa-2		21		19		14										
HeLa		12		13		33		50		32		33		25		
HeLa-MaTu	13	11	12	8	70	10	22	10	16	10	27	10	14	10	20	21
HeLa-MaTu-ADR	35	8	32	7	63	16	63	24	35	18	112	36	30	24	19	114
A431		14		17		20										
A375		14		15												
MOLM-13		14		9												

Результати проліферативних аналізів демонструють ефективність сполук, наведених як приклади, для великого числа клітин різних пухлин людини, з визначеним однорідним профілем. Такі дані виявляють широкі можливості застосування сполук, наведених як приклади, для лікування солідних, а також гематологічних пухлинних розладів різних гістологічних типів.

#### 10.8 Результати щодо моделей пухлин in vivo

##### 10.8.1 Модель карциноми шийки матки

Дослідження:

Ефективність в ксенотрансплантантній моделі HeLa-MaTu карциноми шийки матки людини

Система випробовування:

HeLa-MaTu клітини карциноми шийки матки людини, імплантовані самкам "голих" мишей лінії NMRI

Форма введення:

пероральна (шлунковий зонд)

Склад

а) 0,05 мг/мл, 0,10 мг/мл, 0,15 мг/мл, 0,2 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді

б) 0,15 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,25 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.

Дозування та протокол лікування:

а) від 0,5 до 2,0 мг/кг (від 1,5 до 6,0 мг/м<sup>2</sup>) 1 х на день

б) від 1,5 до 2,5 мг/кг (від 4,5 до 7,5 мг/м<sup>2</sup>) 2 х на день протягом 2 наступних днів, після чого 5 днів без лікування.

Значні результати

а) TGI<sub>TW</sub>: 97 % для дози 2,0 мг/кг

б) TGI<sub>TW</sub>: 98 % для дози 2,5 мг/кг, ознаки регресії пухлини.

##### 10.8.2 Модель резистентної до багатьох лікарських засобів карциноми шийки матки

Дослідження:

Ефективність в ксенотрансплантантній резистентній моделі HeLa-MaTu-ADR

Система випробовування:

HeLa-MaTu-ADR резистентні до багатьох лікарських засобів клітини карциноми шийки матки людини, імплантовані самкам "голих" мишей лінії NMRI

Форма введення:

пероральна (шлунковий зонд)

Склад

а) 0,15 мг/мл, 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді

б) 0,20 мг/мл, 0,25 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.

5 Дозування та протокол лікування:

а) 1,5 та 2,0 мг/кг (4,5 та 6,0 мг/м<sup>2</sup>), 1 х на день

б) 2,0 та 2,5 мг/кг (6,0 та 7,5 мг/м<sup>2</sup>), 2 х на день протягом 2 наступних днів, після чого 5 днів без лікування.

Значні результати

10 а) TGI<sub>TW</sub>: 97 % для дози 2,0 мг/кг

б) TGI<sub>TW</sub>: 90 % для дози 2,5 мг/кг, ознаки регресії пухлини.

10.8.3 Модель карциноми товстої кишки

Дослідження:

Ефективність в колоректальній ксенотрансплантантній моделі HCT116 людини.

15 Система випробовування:

HCT116 клітини колоректальної пухлини людини, імплантовані самкам "голих" мишей лінії NMRI.

Форма введення:

пероральна (шлунковий зонд).

20 Склад

а) 0,15 мг/мл, 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді

б) 0,20 мг/мл, 0,25 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді

с) 0,40 мг/мл, 0,50 мг/мл, 0,60 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.

Дозування та протокол лікування:

25 а) 1,5 та 2,0 мг/кг (4,5 та 6,0 мг/м<sup>2</sup>), 1 х на день.

б) 2,0 та 2,5 мг/кг (6,0 та 7,5 мг/м<sup>2</sup>), 2 х на день протягом 2 наступних днів, після чого 5 днів без лікування.

с) від 4,0 до 6,0 мг/кг (від 12 до 18 мг/м<sup>2</sup>), 1 х на день протягом 2 наступних днів, після чого 5 днів без лікування.

30 Значні результати

а) TGI<sub>TW</sub>: 67 % для дози 2,0 мг/кг.

б) TGI<sub>TW</sub>: 57 % для дози 2,5 мг/кг, ознаки регресії пухлини.

с) TGI<sub>TW</sub>: 83 % для дози 5,0 мг/кг.

10.8.4 Модель дрібноклітинної карциноми легень

35 Дослідження:

Ефективність в моделі дрібноклітинної пухлини легень NCI-H69 людини.

Система випробовування:

NCI-H69 клітини дрібноклітинної пухлини легень людини, імплантовані самкам "голих" мишей лінії NMRI.

40 Форма введення:

пероральна (шлунковий зонд).

Склад

а) 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді

б) 0,25 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.

45 Дозування та протокол лікування:

а) 2,0 мг/кг (6,0 мг/м<sup>2</sup>), 1 х на день.

б) 2,5 мг/кг (7,5 мг/м<sup>2</sup>), 2 х на день протягом 2 наступних днів, після чого 5 днів без лікування.

Значні результати

50 а) TGI<sub>TA</sub> (що вимірювали в день, коли контрольну групу, яка одержувала носій, умертвили): 99 % для дози 2,0 мг/кг.

б) TGI<sub>TA</sub>: 110 % для дози 2,5 мг/кг.

10.8.5 Модель дрібноклітинної карциноми легень

Дослідження:

Ефективність в моделі дрібноклітинної пухлини легень NCI-H146 людини.

55 Система випробовування:

NCI-H146 клітини дрібноклітинної пухлини легень людини, імплантовані самкам "голих" мишей лінії NMRI.

Форма введення:

пероральна (шлунковий зонд).

60 Склад

- а) 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді  
 б) 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.  
 Дозування та протокол лікування:  
 а) 2,0 мг/кг ( $6,0 \text{ мг/м}^2$ ), 1 х на день.  
 5 б) 2,0 мг/кг ( $6,0 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 2 наступних днів, після чого 5 днів без лікування.  
 Значні результати  
 а)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 95 % для дози 2,0 мг/кг.  
 б)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 82 % для дози 2,0 мг/кг.  
 10.8.6 Модель дрібноклітинної карциноми легень  
 10 Дослідження:  
 Ефективність в моделі дрібноклітинної пухлини легень NCI-H82 людини.  
 Система випробовування:  
 NCI-H82 клітини дрібноклітинної пухлини легень людини, імплантовані самкам "голих"  
 мишей лінії NMRI.  
 15 Форма введення:  
 пероральна (шлунковий зонд).  
 Склад  
 а) 0,17 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.  
 Дозування та протокол лікування:  
 20 а) 1,7 мг/кг ( $5,1 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 3 наступних днів, після чого 4 дні без лікування.  
 Значні результати  
 а)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 86 % для дози 1,7 мг/кг.  
 10.8.7 Модель дрібноклітинної карциноми легень  
 Дослідження:  
 25 Ефективність в моделі дрібноклітинної пухлини легень NCI-H526 людини.  
 Система випробовування:  
 NCI-H526 клітини дрібноклітинної пухлини легень людини, імплантовані самкам "голих"  
 мишей лінії NMRI.  
 Форма введення:  
 30 пероральна (шлунковий зонд).  
 Склад  
 а) 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді  
 б) 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді  
 35 в) 0,15 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді  
 д) 0,17 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.  
 Дозування та протокол лікування:  
 а) 2,0 мг/кг ( $6,0 \text{ мг/м}^2$ ), 1 х на день.  
 б) 2,0 мг/кг ( $6,0 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 2 наступних днів, після чого 5 днів без лікування.  
 40 в) 1,5 мг/кг ( $4,5 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 3 наступних днів, після чого 4 дні без лікування.  
 д) 1,7 мг/кг ( $5,1 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 3 наступних днів, після чого 4 дні без лікування.  
 Значні результати  
 а)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 98 % для дози 2,0 мг/кг.  
 б)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 72 % для дози 2,0 мг/кг.  
 45 в)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 79 % для дози 1,5 мг/кг.  
 д)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 88 % для дози 1,7 мг/кг.  
 10.8.8 Модель карциноми молочної залози  
 Дослідження:  
 Ефективність в моделі MDA-MB231 пухлини молочної залози людини лінії MDA-MB231.  
 Система випробовування:  
 50 MDA-MB231 клітини пухлини молочної залози людини, імплантовані самкам "голих" мишей  
 лінії NMRI.  
 Форма введення:  
 пероральна (шлунковий зонд).  
 Склад  
 55 а) 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді  
 б) 0,25 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді  
 в) 0,15 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді  
 д) 0,17 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.  
 Дозування та протокол лікування:  
 60 а) 2,0 мг/кг ( $6,0 \text{ мг/м}^2$ ), 1 х на день.



- b) 2,5 мг/кг ( $7,5 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 2 наступних днів, після чого 5 днів без лікування.  
 c) 1,5 мг/кг ( $4,5 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 3 наступних днів, після чого 4 дні без лікування.  
 d) 1,7 мг/кг ( $5,1 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 3 наступних днів, після чого 4 дні без лікування.

Значні результати

- 5 a)  $\text{TGI}_{\text{TA}}$  (що вимірювали в день, коли контрольну групу, яка одержувала носій, умертвили):  
 92 % для дози 2,0 мг/кг.

b)  $\text{TGI}_{\text{TA}}$ : 76 % для дози 2,5 мг/кг.

c)  $\text{TGI}_{\text{TA}}$ : 70 % для дози 1,5 мг/кг.

d)  $\text{TGI}_{\text{TA}}$ : 70 % для дози 1,7 мг/кг.

- 10 10.8.9 Модель карциноми яєчника

Дослідження:

Ефективність в моделі пухлини яєчника A2780-Cis людини.

Система випробовування:

- 15 Ефективність в A2780-Cis моделі пухлини яєчника людини, клітини лінії A2780-Cis  
 цисплатин-резистентної пухлини яєчника людини, імплантовані самкам "голих" мишей лінії  
 NMRI.

Форма введення:

пероральна (шлунковий зонд).

Склад

- 20 a) 0,20 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді

b) 0,15 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді

c) 0,17 мг/мл сполуки прикладу 2-SI-2 в 40 % (об./об.) ПЕГ 400 у воді.

Дозування та протокол лікування:

- 25 a) 2,0 мг/кг ( $6,0 \text{ мг/м}^2$ ), 1 х на день.

b) 1,5 мг/кг ( $4,5 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 3 наступних днів, після чого 4 дні без лікування.

c) 1,7 мг/кг ( $5,1 \text{ мг/м}^2$ ), 2 х на день протягом 3 наступних днів, після чого 4 дні без лікування.

Значні результати

a)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 85 % для дози 2,0 мг/кг.

b)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 88 % для дози 1,5 мг/кг.

- 30 c)  $\text{TGI}_{\text{TW}}$ : 92 % для дози 1,7 мг/кг.

Результати дослідження лікування типовою сполукою 2-CI-2 в монотерапії, підтверджують активність інгібування зростання пухлини типовою сполукою на моделях тварин з пухлиною шийки матки, дрібноклітинною пухлиною бронхів, колоректальною пухлиною, пухлиною молочної залози та пухлиною яєчників. Сполука прикладу показує свою ефективність в різних протоколах введення, включаючи введення один раз на день та кілька разів на день, та включає проміжки часу без лікування або регулювання без проміжків часу без лікування. Неочікуваним було те, що сполука є ефективною навіть на моделях пухлин, які слабо реагують, якщо взагалі реагують, на лікування цитостатичними лікарськими засобами, схваленими для клінічного застосування.

40

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Застосування (RS)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксиду для лікування карцином молочної залози, карцином підшлункової залози, карцином нирки, злоякісних меланом та інших пухлин шкіри, дрібноклітинних карцином бронхів, недрібноклітинних карцином бронхів, колоректальних карцином, карцином яєчника, карцином шийки матки з множинною лікарською стійкістю, карцином простати, лейкої або лімфом.

2. Застосування за пунктом 1, причому застосовують (R)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксид.

3. Застосування за пунктом 1, причому застосовують (S)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксид.

4. Застосування (RS)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксиду для приготування лікарського засобу для лікування карцином молочної залози, карцином підшлункової залози, карцином нирки, злоякісних меланом та інших пухлин шкіри, дрібноклітинних карцином бронхів, недрібноклітинних карцином бронхів, колоректальних карцином, карцином яєчника, карцином шийки матки з множинною лікарською стійкістю, карцином простати, лейкої або лімфом.

5. Застосування за пунктом 4, причому застосовують (R)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксид.

60

6. Застосування за пунктом 4, причому застосовують (S)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксिमід.

7. Спосіб лікування карцином молочної залози, карцином підшлункової залози, карцином нирки, злоякісних меланом та інших пухлин шкіри, дрібноклітинних карцином бронхів, недрібноклітинних карцином бронхів, колоректальних карцином, карцином яєчника, карцином шийки матки з множинною лікарською стійкістю, карцином простати, лейкоїмії або лімфом, який включає введення ефективної кількості (RS)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксиміду та його фізіологічно прийнятних солей, діастереомерів та енантіомерів.

8. Спосіб за пунктом 7 лікування карцином молочної залози, карцином підшлункової залози, карцином нирки, злоякісних меланом та інших пухлин шкіри, дрібноклітинних карцином бронхів, недрібноклітинних карцином бронхів, колоректальних карцином, карцином яєчника, карцином шийки матки з множинною лікарською стійкістю, карцином простати, лейкоїмії або лімфом, який включає введення ефективної кількості (R)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-трифторметил]піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксиміду та його фізіологічно прийнятних солей, діастереомерів та енантіомерів.

9. Спосіб за пунктом 7 лікування карцином молочної залози, карцином підшлункової залози, карцином нирки, злоякісних меланом та інших пухлин шкіри, дрібноклітинних карцином бронхів, недрібноклітинних карцином бронхів, колоректальних карцином, карцином яєчника, карцином шийки матки з множинною лікарською стійкістю, карцином простати, лейкоїмії або лімфом, який включає введення ефективної кількості (S)-S-циклопропіл-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}-5-(трифторметил)-піримідин-2-іл]аміно}феніл)сульфоксиміду та його фізіологічно прийнятних солей, діастереомерів та енантіомерів.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601