



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95310 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ІНГІБІТОР СНК1 ТА ЦИКЛОДЕКСТРИН, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

1

(21) a200903745

(22) 02.10.2007

(24) 25.07.2011

(86) PCT/US2007/080150, 02.10.2007

(31) 60/853,056

(32) 20.10.2006

(33) US

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) КОЛВІН АНІТА Е., US, КОППЕНОЛ САНДІ, US,  
ВІЗДОМ УЕНДІ Е., US

(73) АЙКОС КОРПОРЕЙШЕН, US

(56) WO 2003/015828 A, 27.03.2003

WO 02/07772 A, 31.01.2002

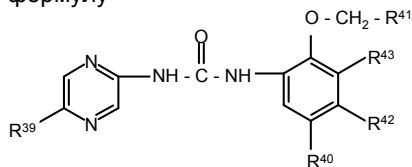
US 4 672 112 A, 09.06.1987

WO 2006/105262 A, 05.10.2006

LOFTSSON THORSTEINN ET AL:  
"CYCLODEXTRINS IN DRUG DELIVERY" EXPERT  
OPINION ON DRUG DELIVERY, ASHLEY  
PUBLICATIONS, vol. 2, no. 2, 1 March 2005 (2005-  
03-01), pages 335-351Rajeswari Challa ET AL.: "Cyclodextrins in Drug  
Delivery: An Updated Review", AAPS PharmSciTech.  
2005; 06(02): E329-E357

(57) 1. Композиція, яка включає:

(а) щонайменше одне двозаміщене похідне сечовини, здатне інгібувати Chk1, яке має структурну формулу

де R<sup>39</sup> - галоген, C<sub>1-3</sub>-алкіл, CN та CF<sub>3</sub>;R<sup>40</sup> - водень, C<sub>1-3</sub>-алкіл, CN, ОС<sub>1-3</sub>-алкіл, галоген або N(R<sup>45</sup>)<sub>2</sub>, де кожний R<sup>45</sup>, незалежно один від одного, є воднем або C<sub>1-3</sub>-алкілом;R<sup>41</sup> - 6- або 7-членна насичена гетероциклічна система, яка містить один N-R<sup>44</sup>вмісний цикл та другий будь-який з групи, яку складають N-R<sup>44</sup>вмісний цикл, кисневмісний цикл, або сірковмісний цикл, де кожний R<sup>44</sup>, незалежно один від одного, є воднем, C<sub>1-3</sub>-алкілом, CH<sub>2</sub>CN або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, та де R<sup>41</sup> є факультативно заміщений оксогрупою (=O);

2

R<sup>42</sup> - водень, C<sub>1-3</sub>-алкіл, ОС<sub>1-3</sub>-алкіл, SC<sub>1-3</sub>-алкіл, N(R<sup>45</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>45</sup>C(=O)C<sub>1-3</sub>-алкіл або 5- або 6-членна насичена гетероциклічна система, яка містить один N-R<sup>44</sup>, та факультативно система є заміщеною і має від одного до трьох замісників C<sub>1-3</sub>-алкіл; або R<sup>40</sup> та R<sup>42</sup> спільно з атомами вуглецю, до яких вони приєднуються, утворюють 5-7-членну насичену карбоциклічну систему;та R<sup>43</sup> - водень або галоген,за умови, що щонайменше один з R<sup>40</sup> та R<sup>42</sup> не є воднем, а тоді, коли R<sup>43</sup> є галогеном, R<sup>40</sup> або R<sup>42</sup> є воднем,

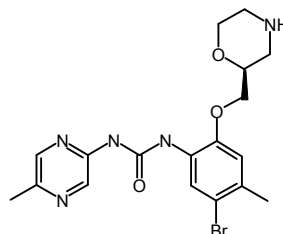
або його фармацевтично прийнятну сіль, проліки, гідрат або сольват, та

(b) щонайменше один циклодекстрин.

2. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що щонайменше один циклодекстрин включає сульфобутиловий простий ефір 1-β-циклодекстину, сульфобутиловий простий ефір 4-β-циклодекстину, сульфобутиловий простий ефір 7-β-циклодекстину, гідроксипропіловий простий ефір β-циклодекстину або їх суміш.

3. Композиція за п. 2, яка відрізняється тим, що щонайменше один циклодекстрин включає сульфобутиловий простий ефір 7-β-циклодекстину.

4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що щонайменше одне двозаміщене похідне сечовини включає сполуку, яка має структурну формулу



або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки, гідрат або сольват.

5. Композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що молярне співвідношення двозаміщеного похідного сечовини до циклодекстину лежить у межах від щонайменше приблизно 1:1 до

(13) C2

(11) 95310

(19) UA

щонайменше приблизно  $n:1$ , де  $n$  – загальна кількість центрів комплексоутворення у циклодекстрині.

6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що додатково включає регулятор pH.

7. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що у водному розчині має pH від приблизно 4 до приблизно 5.

8. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що композиція є практично безводною.

9. Композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що вода присутня в кількості менше від приблизно 5 % (мас).

10. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що композиція є ліофілізованою.

11. Застосування композиції за п. 4 для лікування розладу, який включає аберантну проліферацію клітин.

12. Застосування за п. 11, де розлад включає рак.

13. Застосування за п. 11, яке **відрізняється** тим, що рак вибраний з групи, до якої входять недрібноклітинний рак легенів, міксоїдні та круглоклітинні карциноми, локально розвинуті пухлини, метастатичний рак, саркома Юінга, метастази раку, лімфатичні метастази, плоскоклітинні карциноми, плоскоклітинні карциноми стравоходу, карциноми ротової порожнини, множинні мієломи, гострі лімфолейкози, гострі нелімфоцитарні лейкози, хронічні лімфолейкози, хронічні мієлолейкози, лейкози волосяних клітин, ефузійні лімфоми, тимусно-лімфомний рак легенів, дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, шкірна Т-клітинна лімфома, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лимфома, рак кори надниркових залоз, пухлини, які виділяють АКТГ, рак молочних залоз, протокові карциноми, рак шлунка, рак ободової кишки, рак ободової та прямої кишки, поліпи, пов'язані з неоплазмами ободової та прямої кишки, рак підшлункової залози, рак печінки, рак сечового міхура, первинна поверхнева пухлина сечового міхура, інвазивна перехідно-клітинна карцинома сечового міхура, м'язово-інвазивний рак сечового міхура, рак простати, карцинома яєчників, первинні очеревинні епітеліальні новоутворення, карцинома шийки матки, рак ендометрію матки, рак піхви, рак зовнішніх жіночих статевих органів, рак матки, рак яєчок, рак чоловічого статевого органа, гіпернефроїдний рак, внутрішня мозкова пухлина, нейробластоми, мозкові астроцити, гліоми, метастатичні інвазії пухлинних клітин у центральній нервовій системі, остеоми, остеосаркоми, злоякісні меланоми, пухлинний розвиток кератоцитів людської шкіри, плоскоклітинний рак, рак щитоподібної

залози, ретинобластоми, нейробластоми, очеревинні ефузії, злоякісні плевральні ефузії, мезотеліоми, пухлини Вільмса, рак жовчного міхура, трофобластичні новоутворення, гемангіоперицити та саркома Капоші.

14. Застосування за п. 11, яке **відрізняється** тим, що розладом є рак, вибраний з групи, до якої входять рак ободової та прямої кишки, рак голови та шиї, рак підшлункової залози, рак молочної залози, рак шлунка, рак сечового міхура, рак зовнішніх жіночих статевих органів, лейкоз, лімфома, меланома, гіпернефроїдний рак, рак яєчників, пухлина мозку, остеосаркома та недрібноклітинний рак легенів.

15. Застосування за будь-яким з пп. 12-14, де згадане лікування додатково включає введення протиракового засобу.

16. Застосування за п. 15, де протираковий засіб включає хіміотерапевтичний засіб, радіотерапевтичний засіб або засоби обох типів.

17. Застосування за п. 16, де хіміотерапевтичний засіб вибрано з групи, яка включає пеметрексел, гемцитабін, цисплатин, метотрексат, триметрексат та їх суміші.

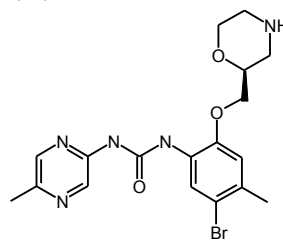
18. Застосування за будь-яким з пп. 15-17, де згадане лікування передбачає введення протиракового агента перед введенням згаданої композиції.

19. Комплект, який включає:

a) перший контейнер, який містить композицію за п. 1;

b) вказівки з введення згаданої композиції та протиракового засобу в організм пацієнта, який потребує такого введення.

20. Комплект за п. 19, де композиція включає щонайменше одне двозаміщене похідне сечовини, здатне інгібувати Chk1, яке має структурну формулу



або його фармацевтично прийнятну сіль, проліки, гідрат або сольват та сульфобутиловий простий ефір 7- $\beta$ -циклодекстрину.

21. Комплект за п. 19 або п. 20, який додатково включає другий контейнер, який містить протираковий засіб.

Цей винахід стосується композицій, які включають інгібітори chk1. Більш конкретно, цей винахід стосується композицій, які включають (a) інгібітор chk1 та (b) циклодекстрин; способів лікування раку та/або підвищення ефективності лікування раку з застосуванням цих композицій; та способів лікування неракових розладів, які включають ано-

мальну проліферацію клітин, з застосуванням цих композицій.

Біохімічні, фізіологічні та клінічні впливи інгібіторів chk1 вказують на їхню корисність для лікування різноманітних хворобливих станів, при яких бажаним є модулювання chk1 та регулювання клітинного циклу. Дивись Санчес та ін. (Sanchez et

al., Science, 277:1497 (1997)); Чен та ін. (Chen et al., Oncogene, 18:249 (1999)); Луї та ін. (Lui et al., Genes Dev., 14:1448 (2000)); Тензер та ін. (Tenzer et al., Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents, 3:35 (2003)); та Мак та ін. (Mack et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 51(4):337 (2003)). До таких хворобливих станів належать рак та захворювання, які включають неракові порушення проліферації клітин, наприклад, псоріаз, ниркові захворювання та системний червоний вовчак.

Описані різноманітні інгібітори Chk1, в тому числі арил- та гетероарилзаміщені похідні сечовини, метилксантини та аналогічні сполуки; уреїдотіофени; N-піролопиридинілкарбоксаміди; олігонуклеотиди - десенсибілізатори Chk1; антагоністи рецепторів Chk1; похідні гетероароматичних карбоксамідів; амініотіофени; (індазолі)бензимидазоли; бензимидазолхінолінони; гетероциклігдроксімінофлуорени; похідні сцитонеману, наприклад, сцитонемін; гетероарилбензаміди; індазоли; індолкарбазоли; похідні хроману; пауллони; інденопіразоли; флаволи; пептидні похідні пептидного циклу серинтреонінкінази; оксіндоли; діазепіноіндолони; піримідини; похідні сечовини; піролокарбазоли; бензофуорізінодоли; та азациклопентафлуорени.

Терапевтичного ефекту інгібіторів Chk1 можна досягти шляхом їх введення в організм хворого, який потребує такого впливу, але шляхи введення та відповідні застосовувані носії досліджені недостатньо. Низька розчинність багатьох інгібіторів Chk1 заважала розвитку фармацевтично прийнятних засобів введення цих сполук. Крім того, на тваринних моделях було показано, що деякі інгібітори Chk1 викликають побічні явища, наприклад, гемоліз. Далі, деякі інгібітори Chk1 є нестійкими у певних лікарських формах і перед введенням або під час введення можуть розкладатися з утворенням неактивних або навіть токсичних похідних; тим самим цільова ефективність інгібіторів Chk1 знижується.

Таким чином, існує постійна потреба в композиціях, які містять інгібітори Chk1, котрі забезпечують їх достатню розчинність та стабільність при одночасному зведенні до мінімуму небажаних побічних ефектів. Цей винахід спрямований на досягнення цих цілей.

Цей винахід пропонує композиції, які включають (а) щонайменше один інгібітор Chk1 та (б) щонайменше один циклодекстрин; способи лікування раку та/або підвищення ефективності лікування раку з застосуванням цих композицій; та способи лікування неракових розладів, які включають аномальну проліферацію клітин, з застосуванням цих композицій.

Таким чином, за одним аспектом цього винаходу, пропонуються композиції, які включають (а) щонайменше один інгібітор Chk1 та (б) щонайменше один циклодекстрин. Відповідно до різних варіантів здійснення винаходу, інгібіторами Chk1 можуть бути двозаміщені похідні сечовини, де кожний атом азоту (N та N') фрагменту сечовини є монозаміщеним, і кожний замісник факультативно заміщеним та вибраним з групи, до якої входять арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл та

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, заміщений гетероарилом або арилом. До конкретних двозаміщених похідних сечовини належать сполуки, описані в патенті США № 7,067,506; заявках WO 06/012308; WO 06/014359; WO 06/021002; міжнародній патентній заявці PCT/US06/11584; попередній заявці № 60/818,008 на патент США, поданий 30 червня 2006 р.; патентній публікації США № 2004/0014765; заявці WO 03/101444; патенті США № 7,056,925; заявках WO 04/014876; WO 06/072589; WO 05/215556; публікації Фен та ін. (Fan et al., Cancer Res. 55:1649 (1995)); заявках WO 03/029241; WO 03/028731; WO 03/028724; WO 01/57206; патенті США № 6,211,164; заявках WO 04/004785; WO 00/16781; WO 03/037886; WO 03/029242; WO 03/004488; патентній публікації США № 2004/0092535; заявках WO 04/018419; WO 02/16326; патенті США № 6,495,586; заявках WO 01/53274; WO 01/53268; публікації Тензер та ін. (Tenzer et al., Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents, 3:35 (2003)); патенті WO 02/070515; публікації Шульц та ін. (Schultz, et al., J. Med. Chem., 42:2909 (1999)); заявці WO 99/17769; публікації Седлачек та ін. (Sedlacek et al., Int. J. Oncol. 9:1143 (1996)); заявках WO 98/53050; WO 03/051838; WO 04/063198; WO 04/048343; WO 03/091255; WO 06/074281; WO 02/100356; WO 04/002481; WO 03/093297; WO 05/103036; WO 05/16909; WO 04/97426; WO 04/87707; WO 05/9435; WO 06/74281 та WO 06/74207; кожний з яких включено до цього опису шляхом посилання.

Відповідно до різних варіантів здійснення цього винаходу, циклодекстринами є  $\alpha$ -циклодекстрини,  $\beta$ -циклодекстрини,  $\gamma$ -циклодекстрини та/або д-циклодекстрини. У деяких варіантах циклодекстринами є модифіковані циклодекстрини. До конкретних модифікацій належать (але ними не обмежуються) прості гідроксіалкілові ефіри та прості сульфоалкілові ефіри. У деяких варіантах модифікованими циклодекстринами є сульфобутиловий простий ефір 1- $\beta$ -циклодекстрину, сульфобутиловий простий ефір 4- $\beta$ -циклодекстрину, сульфобутиловий простий ефір 7- $\beta$ -циклодекстрину та/або гідроксипропіловий простий ефір  $\beta$ -циклодекстрину. Відповідно до одного варіанта, модифікований циклодекстрин включає сульфобутиловий простий ефір 7- $\beta$ -циклодекстрину.

Відповідно до деяких варіантів здійснення винаходу композиції, описані в цьому документі, можуть мати молярне співвідношення інгібітора Chk1 до циклодекстрину, яке досягає загальної кількості місць комплексоутворення, наявних у циклодекстрині. За іншими варіантами композиції, описані в цьому документі, можуть мати молярне співвідношення інгібітора Chk1 до циклодекстрину, яке перевищує загальну кількість місць комплексоутворення, наявних у циклодекстрині. Максимальна кількість місць комплексоутворення залежить від структури циклодекстрину. Відповідно до різних варіантів здійснення винаходу, молярне відношення кількостей інгібітора Chk1 та циклодекстрину досягає приблизно 9:1. За іншими варіантами, молярне відношення кількостей інгібітора Chk1 та циклодекстрину досягає приблизно 5:1. За ще іншими варіантами, молярне відношення кількостей

інгібітора Chk1 та циклодекстрину становить щонайменше приблизно 1:2.

Композиції за цим винаходом можна вводити в організм пацієнта, який потребує такого введення, різноманітними шляхами. Відповідно до конкретних варіантів, введення можна здійснювати дермальним, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньосуглобовим, легеневим, букальним, під'язичним, назальним, інгаляційним, черезшкірним, вагінальним, пероральним, парентеральним, ректальним, внутрішньовенним, місцевим, внутрішньошкірним, очним та/або внутрішньочеревинним шляхом.

Композиції за цим винаходом можуть додатково включати регулятор pH та/або фармацевтично прийнятний наповнювач. До конкретних регуляторів pH належать (але ними не обмежуються) буфери, кислоти та основи. Відповідно до деяких варіантів, pH композицій у водному розчині становить від приблизно 2 до приблизно 8. Відповідно до різних варіантів, pH композицій у водному розчині становить від приблизно 3 до приблизно 5. Відповідно до деяких варіантів, pH розчину становить від приблизно 4 до приблизно 4,7.

В різних варіантах здійснення винаходу композиції за цим винаходом є практично безводними. За деякими варіантами вміст води у композиції є нижчим від приблизно 5% загальної маси композиції. Відповідно до різних варіантів вміст води є нижчим від приблизно 2%. За ще іншими варіантами вміст води є нижчим від приблизно 1%. За деякими варіантами композиції є ліофілізованими та/або висушеними розпилювальним способом.

В інших варіантах здійснення винаходу композиції за цим винаходом можуть мати форму рідини, наприклад, розчину у воді та/або спирті або іншому органічному розчиннику. Незалежно від форми композиції для введення шляхами, які вимагають рідкої лікарської форми, тверді форми композицій перед введенням в організм пацієнта, як правило, піддають повторному суспендуванню, розчиненню або розведенню у відповідному рідкому носії.

Композиції за цим винаходом можуть включати також один або кілька додаткових активних інгредієнтів, як може визначити, наприклад, фахівець-медик. Необмежувальними прикладами додаткових активних інгредієнтів, що мають на увазі, є протиплієвальні засоби, цитопротекторні засоби, антинекротичні засоби, візуалізаційні засоби, протиракові засоби та засоби, придатні для лікування неракових патологій, в тому числі абераційної проліферації клітин. Відповідно до деяких варіантів, протираковим засобом є активатор Chk1.

Інший аспект цього винаходу пропонує спосіб підвищення ефективності лікування раку або лікування раку шляхом введення в організм пацієнта, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості протиракового засобу та терапевтично ефективної кількості композиції, описаної в цьому документі. Відповідно до деяких варіантів протираковий засіб та описана в цьому документі композиція вводяться послідовно, тоді як за іншими варіантами протираковий засіб та згадана ком-

позиція вводяться одночасно. За конкретними варіантами протираковий засіб вводиться перед описаною в цьому документі композицією.

Відповідно до деяких варіантів, коли протираковий засіб та інгібітор Chk1 вводяться в організм пацієнта у складі однієї лікарської форми або послідовно чи одночасно у вигляді різних лікарських форм, кількість протиракового засобу, що вводиться, можна зменшити у порівнянні з кількістю того самого протиракового засобу, яка була б потрібна для досягнення порівнянного терапевтичного ефекту у відсутності інгібітора Chk1. Тому за деякими варіантами терапевтично ефективна кількість протиракового засобу в разі одночасного або послідовного застосування в комбінації з інгібітором Chk1 є меншою від терапевтично ефективної кількості того самого протиракового засобу у відсутності введення інгібітора Chk1.

В деяких варіантах протираковим засобом є активатор Chk1. В різних варіантах протираковим засобом є хіміотерапевтичний засіб, радіотерапевтичний засіб або обидва згадані засоби. За конкретними варіантами, хіміотерапевтичним засобом може бути алкілувальний засіб, антиметаболіт, гормон або його антагоніст, антитіло або суміші таких засобів. Хіміотерапевтичним засобом може бути, наприклад, пеметрексед, гемцитабін, цисплатин, метотрексат, триметрексед або їх суміші. Прикладами алкілувальних засобів є сполуки групи трихлортриетиламіну, наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан або хлорамбуцил. До інших прикладів хіміотерапевтичних засобів належать нітрозосечовини, наприклад, кармустин, ломустин або семустин; етиленіміни та/або метилметилмеламіни, наприклад, триетиленмеламін, триетилентіофосфорамід або гексаметилмеламін; алкілсульфонати, наприклад, бусульфан; та триазини, наприклад, дакарбазин. До інших протиракових засобів належать антиметаболіти, наприклад, аналоги фолієвої кислоти (наприклад, метотрексат, триметрексед або пеметрексед); аналоги піримідину (наприклад, 5-фторурацил, фтордеоксиридин, гемцитабін, цитозин-арабінозид, 5-азацитидин або 2,2'-дифтордеоксицитидин); аналоги пурину (наприклад, 6-меркаптопурин, 6-тіогuanін, азатіоприн, 2'-деоксикоформіцин, еритрогідроксидионоліденін, сіль флударабіну або 2-хлордеоксиденозин); та/або інгібітори топоізомерази типу I (наприклад, камптотецин, топотекан або іринотекан). За деякими варіантами, протираковий засіб може походити від природних продуктів, наприклад, епіподофілотоксинів (наприклад, етопозид або теніпозид); та/або алкалоїдів барвінку (наприклад, вінбластин, вінкрисдин або вінорелбін). За деякими варіантами, протираковим засобом може бути антибіотик, наприклад, актиноміцин D, доксорубіцин або блеоміцин. За деякими варіантами, протираковим засобом може бути радіосенсибілізатор, наприклад, 5-бромдеоксиридин, 5-йоддеоксиридин або бромдеоксицитидин. За деякими варіантами, протираковим засобом може бути координаційна сполука платини, наприклад, цисплатин, карбоплатин або оксалиплатин. Протираковим засобом може бути похідне гідроксисечо-

вини та/або метилгідазину, наприклад, N-метилгідазин або прокарбазин. За деякими варіантами, радіотерапевтичним засобом може бути гамма-проміння, рентгенівське проміння, ультрафіолетове проміння, видиме проміння, інфрачервоне проміння та мікрохвильове проміння.

Композиції та способи, описані в цьому документі, є корисними при лікуванні та/або полегшенні хворобливих станів, які включають аномальну проліферацію клітин, в тому числі раку. Відповідно до конкретних варіантів композиції та способи, описані в цьому документі, є корисними для лікування ракових захворювань, наприклад, недрібноклітинного раку легенів, міксоїдних та круглоклітинних карцином, локально-розвинутих пухлин, метастатичного раку, саркоми Юінга, метастазів раку, лімфатичних метастазів, плоскоклітинних карцином, плоскоклітинних карцином стравоходу, карцином ротової порожнини, множинних мієлом, гострих лімфолейкозів, гострих нелімфоцитарних лейкозів, хронічних лімфолейкозів, хронічних мієлолейкозів, лейкозів волосяних клітин, ефузійних лімфом (лімфом у порожнинах організму), тимусно-лімфомних ракових пухлин легенів, дрібноклітинних карцином легенів, шкірних Т-клітинних лімфом, лімфом Ходжкіна, неходжкінських лімфом, раку кори надниркових залоз, пухлин, які виділяють АКТГ (адренокортикотропний гормон), недрібноклітинного раку легенів, раку молочних залоз, дрібноклітинних карцином, протокових карцином, раку шлунку, раку ободової кишки, раку ободової та прямої кишки, поліпів, пов'язаних з неоплазмами ободової та прямої кишки, раку підшлункової залози, раку печінки, раку сечового міхура, первинних поверхневих пухлин сечового міхура, інвазивних перехідно-клітинних карцином сечового міхура, м'язово-інвазивного перехідно-клітинного раку сечового міхура, раку простати, раку яєчників, первинних очеревинних епітеліальних новоутворень, карцином шийки матки, раку ендометрію матки, раку піхви, раку зовнішніх жіночих статевих органів, раку матки та твердих пухлин у фолікулах яєчників, раку яєчок, раку чоловічого статевого органа, гіпернефроїдний рак, внутрішніх мозкових пухлин, нейробластом, мозкових астроцитом, гліом, метастатичних інвазій пухлинних клітин у центральній нервовій системі, остеом та остеосарком, злоякісних меланом, пухлинного розвитку кератоцитів людської шкіри, плоскоклітинного раку, раку щитоподібної залози, ретинобластом, нейробластом, пухлин Вільмса, раку жовчного міхура, трофобластичних новоутворень, гемангіоперицитом, саркоми Капоші або інших ракових захворювань, які піддаються лікуванню з застосуванням хіміотерапевтичних засобів або інгібіторів протеїнів контрольних точок клітинного циклу. Відповідно до різних варіантів здійснення винаходу, раковим захворюванням є рак ободової та прямої кишки, рак голови та шиї, рак підшлункової залози, рак молочної залози, рак шлунка, рак сечового міхура, рак зовнішніх жіночих статевих органів, лейкоз, лімфома, меланома, карцинома ниркових клітин, рак яєчників, пухлина мозку, остеосаркома або карцинома легенів.

Ще один аспект цього винаходу пропонує способи лікування неракових розладів, які включають аберантну проліферацію клітин, шляхом введення в організм пацієнта композицій, описаних у цьому документі. До неракових розладів належать (але ними не обмежуються) атеросклероз, рестеноз, васкуліт, нефрит, ретинопатія, ниркові захворювання, проліферативні дерматологічні розлади, псоріаз, келоїдні рубці, актинічний кератоз, синдром Стівенса-Джонсона, ревматоїдний артрит, ювенільний хронічний артрит системного походження, остеопороз, системний червоний вовчак, гіперпроліферативні очні захворювання, в тому числі зменшення епітелію, проліферативна вітреоретинопатія (PVR), гемангіопроліферативні захворювання, іхтіоз та папіломи.

Ще один аспект цього винаходу пропонує застосування композиції, яка включає щонайменше одне двозаміщене похідне сечовини та щонайменше один циклодекстрин, для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування розладу, який включає аберантну проліферацію клітин. Відповідно до деяких варіантів здійснення винаходу, згаданий розлад включає рак. Відповідно до інших варіантів, згаданий розлад включає аберантну проліферацію клітин неракового типу.

Ще один аспект цього винаходу пропонує комплект, який включає перший контейнер, який містить описану в цьому документі композицію та вказівки стосовно введення цієї композиції в організм пацієнта, який потребує такого введення. Відповідно до деяких варіантів комплект додатково включає протираковий засіб. Відповідно до деяких конкретних варіантів протираковий засіб знаходиться у першому контейнері, а за іншими варіантами протираковий засіб знаходиться у другому контейнері.

В цьому документі описано композиції, які включають (a) інгібітори Chk1 та (b) циклодекстрини. Більш конкретно, в цьому документі описано композиції, які включають щонайменше один інгібітор Chk1 та щонайменше один циклодекстрин, та способи лікування раку або підвищення ефективності лікування раку шляхом введення згаданих композицій в організм пацієнта, який потребує такого введення. Крім того, в цьому документі описано способи лікування захворювань, які включають аберантну проліферацію неракових клітин, шляхом введення згаданих композицій в організм пацієнта, який потребує такого введення.

З'ясовано, що інгібітори Chk1 виявилися ефективними при застосуванні в методиках лікування раку при випробуваннях на тваринах, але викликають небажані побічні ефекти та/або мають низьку розчинність.

Виявлено, що у різних варіантах композицій, які включають щонайменше один інгібітор Chk1 та щонайменше один циклодекстрин, досягається підвищення розчинності інгібітора Chk1 у воді та/або зниження токсичності інгібітора Chk1 для нецільових клітин (наприклад, для клітин ендотелію), та/або підвищення стабільності інгібітора Chk1 до введення та/або при введенні в організм пацієнта, який потребує такого введення.

Інгібітори Chk1

Термін „інгібітор Chk1” означає будь-який засіб, який є відомим на цей час або буде відкритий у майбутньому, який зустрічається у природі, виділений з природних джерел або виготовлений штучно, який здатен щонайменше частково пригнічувати дію Chk1 як засобу встановлення контрольної точки клітинного циклу. Такі засоби можуть альтернативно позначатися як „здатні інгібувати Chk1”. До таких засобів належать (але ними не обмежуються) низькомолекулярні сполуки, біологічні сполуки та антисмислові засоби. Одним з конкретних прикладів класу інгібіторів Chk1 є двозаміщені похідні сечовини, де кожний атом азоту сполуки сечовини заміщений одним або кількома арильними та/або гетероарильними групами.

В разі застосування кількох інгібіторів Chk1 інгібітори Chk1 можна вводити спільно або у різні моменти часу, згідно з визначенням лікаря-куратора або експериментатора. Одним зі способів визначення активності інгібітора Chk1 є оцінювання активності Chk1 у присутності та за відсутності гаданого інгібітора Chk1. Способи такого оцінювання є очевидними для фахівців у галузі. Дивись, наприклад, патент США № 7,067,506, включений до цього опису шляхом посилання.

До сполук, корисних згідно з цим винаходом, належать (але без обмеження ними) двозаміщені сечовини. Термін „двозаміщені сечовини” у значенні, вживаному в цьому описі, означає сполуки сечовини, які мають один замісник при кожному атомі азоту (N та N'), причому кожний замісник є факультативно заміщеним та вибраний з групи, до якої входять арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл та C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гетероарилом або арилом. За деякими варіантами сполуки сечовини включають два арильні замісники, за іншими варіантами сполуки сечовини включають один арильний та один гетероарильний замісники, а за ще іншими варіантами, сполуки сечовини включають два гетероарильні замісники. До конкретних прикладів двозаміщених сечовин належать (але без обмеження ними) сполуки, описані або заявлені у нижчезазначених публікаціях, повний зміст яких включено до цього опису шляхом посилання:

арил- та гетероарилзаміщені похідні сечовини, описані в будь-якому з перелічених нижче патентів та заявок на патенти: патент США № 7,067,506; WO 2002/070494; WO 06/012308; WO 06/014359; WO 06/021002; міжнародна заявка PCT/US06/11584; та попередня заявка № 60/818,008 на патент США, подана 30 червня 2006 р.;

діарилсечовини, описані у публікації заявки № 2004/0014765 на патент США;

діарилсечовини, описані у WO 03/101444;

діарилсечовини, описані у патенті США № 7,056,925 та WO 04/014876;

двозаміщені похідні сечовини, описані у WO 06/072589; та

макроциклічні двозаміщені похідні сечовини, описані у WO 05/215556.

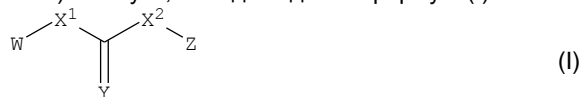
До інших сполук, корисних як інгібітори Chk1, належать метилксантини та аналогічні сполуки (Фан та ін. - Fan et al., Cancer Res. 55:1649 (1995));

уреїдотіофени (WO 03/029241 та WO 03/028731); N-піролопиридиніл-карбоксаміди (WO 03/028724); антисмислові олігонуклеотиди Chk1 (WO 01/57206 та патент США № 6,211,164); гени, які модулюють Chk1 (WO 04/004785); антагоністи рецепторів Chk1 (WO 00/16781); похідні гетероароматичних карбоксамідів (WO 03/037886); амінотіофени (WO 03/029242); (індазоліл)-бензимидазоли (WO 03/004488); бензимидазол-хінолінони (публікація заявки № 2004/0092535 на патент США та WO 04/018419); гетероцикліл-гідроксиіміно-флуорени (WO 02/16326); похідні, що містять скелет сцитонеману (сцитонемін) (патент США № 6,495,586); гетероарилбензаміди (WO 01/53274); похідні індазолу (WO 01/53268); індолокарбазоли (Тензер та ін. - Tenzer et al., дивись вище); похідні хроману (WO 02/070515); паулони (Шульц та ін. - Schultz, et al., J. Med. Chem., 42:2909 (1999)); індонопіразоли (WO 99/17769); флаволи (Седлячек та ін. - Sedlacek et al., Int. J. Oncol. 9:1143 (1996)); пептидні похідні пептидного циклу серин-треонін-кіназ (WO 98/53050); оксіндоли (WO 03/051838); діазепіноіндоли (WO 04/063198); піримідини (WO 04/048343); піролокарбазоли, бензофууроізоіндоли та азаціклопентафлуорени (WO 03/091255); конденсовані піразоли (WO 06/074281); нафтиридины (WO 02/100356); арилкарбонільні похідні (WO 04/002481); заміщені похідні піридину (WO 03/093297); піримідин-4-іл-1H-індазол-5-іламіни (WO 05/103036); заміщені тіофени (WO 05/16909); заміщені похідні пірану (WO 04/97426); похідні піразолопіримідину (WO 04/87707); похідні амінопіразолу (WO 05/9435); та конденсовані піразоли (WO 06/74281 та WO 06/74207), кожний з яких включено до цього опису шляхом посилання.

До конкретних класів інгібіторів Chk1 належать (але без обмеження ними) перелічені нижче класи сполук.

I. діарилсечовини, описані в WO 02/070494

i) Сполуки, які відповідають формулі (I):



де X<sup>1</sup> є -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -N(R<sup>1</sup>)- або відсутній;

X<sup>2</sup> є -O-, -S-, або -N(R<sup>1</sup>)-; Y є O або S; або Y = два атома водню, приєднаних до одного атома вуглецю; W вибраний з групи, яку складають гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл та C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гетероарилом або арилом;

Z вибраний з групи, яку складають водень, арил та гетероарил; де згадані арили W та Z незалежно один від одного факультативно мають від одного до чотирьох замісників R<sup>2</sup>, згадані гетероарили W та Z незалежно один від одного факультативно мають від одного до чотирьох замісників R<sup>5</sup>, та згадані гетероциклоалкіл та циклоалкіл W незалежно один від одного факультативно мають один або два замісники R<sup>6</sup>;

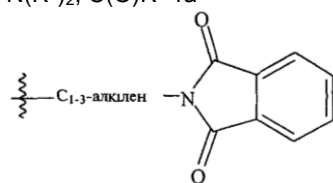
R<sup>1</sup> вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл та арил;

кожний R<sup>2</sup> незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають водень, факультативно заміщені C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>3</sup>,

$N(R^1)C(O)R^3$ ,  $N(R^1)C(O)OR^3$ ,  $N(R^3)C(O)OR^3$ ,  
 $N(R^3)C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-C}(O)R^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-C}(O)OR^3$ ,  
 $N(R^3)C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-NHC}(O)OR^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-SO}_2NR^3$ ,  $C_{1-3}\text{-алкілен-OR}^3$  та  $SR^3$ ;

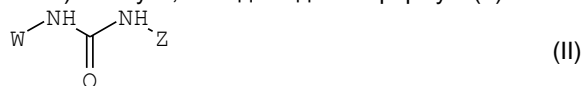
кожний  $R^3$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^4$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^4)_2$  та  $SO_2R^4$ ,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{1-3}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл,  $C_{1-3}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^4)_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^4)_3^+$ ,  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл та  $CH(C_{1-3}\text{-алкілен-N}(R^4)_2)_2$ , або два замісники  $R^3$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний аліфатичний цикл; кожний  $R^4$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-3}$ -алкіленарил, та  $SO_2C_{1-6}$ -алкіл, або два замісники  $R^4$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний цикл;

кожний  $R^5$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^3)_2$ ,  $C(O)R^3$  та



кожний  $R^6$  незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають галоген та  $C_{1-6}$ -алкіл; та їх фармацевтично прийнятні солі, проліки або сольвати.

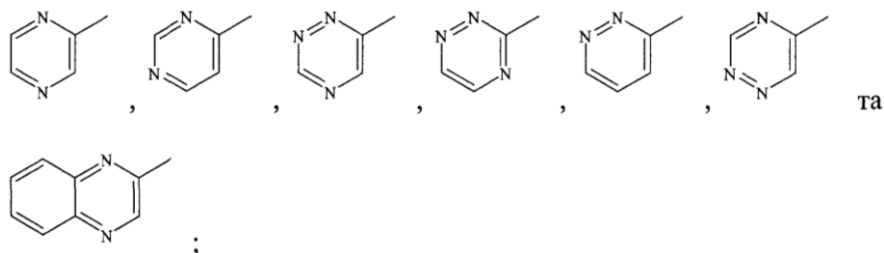
ii) Сполуки, які відповідають формулі (II)



де  $W$  вибраний з групи, яку складають гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл та  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений гетероарилом або арилом;

$Z$  вибраний з групи, яку складають арил та гетероарил;

де згадані арили  $W$  та  $Z$  незалежно один від одного факультативно мають від одного до чотирьох замісників  $R^2$ , згадані гетероарили  $W$  та  $Z$  незалежно один від одного факультативно мають від одного до чотирьох замісників  $R^5$ , та згадані гетероциклоалкіл та циклоалкіл  $W$  незалежно один від одного факультативно заміщені одним або



двома замісниками  $R^6$ ;

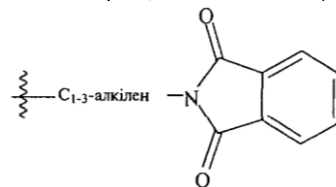
$R^1$  вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл та арил;

кожний  $R^2$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$ ,  $CO_2R^3$ ,  $C(O)N(R^3)_2$ ,  $C(O)R^3$ ,  $N(R^1)COR^3$ ,  $N(R^1)C(O)OR^3$ ,  $N(R^3)C(O)OR^3$ ,  $N(R^3)-C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-C}(O)R^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-C}(O)OR^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-OR}^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-NHC}(O)OR^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}\text{-алкілен-SO}_2NR^3$ ,  $C_{1-3}\text{-алкілен-OR}^3$  та  $SR^3$ ;

кожний  $R^3$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^4$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^4)_2$ , та  $SO_2R^4$ ,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{1-3}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл,  $C_{1-3}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^4)_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^4)_3^+$ ,  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл та  $CH(C_{1-3}\text{-алкілен-N}(R^4)_2)_2$ , або два замісники  $R^3$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний аліфатичний цикл;

кожний  $R^4$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-3}$ -алкіленарил та  $SO_2C_{1-6}$ -алкіл, або два замісники  $R^4$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний цикл;

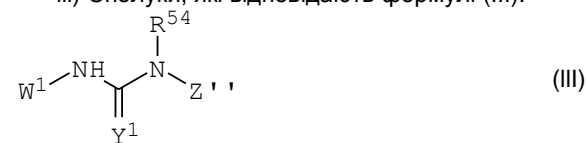
$R^5$  вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^3)_2$ ,  $C(O)R^3$  та



кожний  $R^6$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають галоген та  $C_{1-6}$ -алкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, або сольвати.

iii) Сполуки, які відповідають формулі (III):

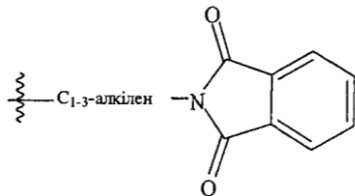


де  $Y^1$  є O або S;

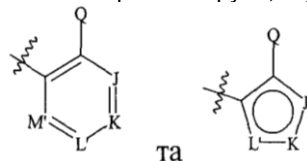
$W^1$  вибраний з групи, яку складають

які факультативно мають від одного до чотирьох замісників, вибраних з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $N(R^{51})_2$ ,  $OR^{51}$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C(O)R^{51}$ ,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,

$C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})_2$ , галоген та



Z" вибраний з групи, яку складають:



де:

Q вибраний з групи, яку складають водень,  $OR^{51}$ ,  $SR^{51}$ , та  $N(R^{51})_2$ , за умови, що Q є воднем тільки коли щонайменше одна з груп J, K, L', та M' є N, O або S;

групи J, K та L', незалежно одна від одної, вибрані з групи, яку складають  $CR^{53}$ ,  $NR^{53}$ , O, та S:

$M'$  вибраний з групи, яку складають  $CR^{55}$ ,  $NR^{55}$ ,  $O$ , та  $S$ , за умови, що  $Z''$  не є піридоном;

де: кожний  $R^{51}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{52}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{52})_2$  та  $SO_2R^{52}$ ,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{1-3}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл,  $C_{1-3}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл, та  $CH(C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})_2$ ), або два замісники  $R^{51}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний аліфатичний цикл;

$R^{52}$  вібраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-3}$ -алкіленарил та  $SO_2C_{1-6}$ -алкіл, або два замісники  $R^{52}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний цикл:

$R^{53}$  незалежить від інших вибраних з групи, яку складають водень, галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^{51})_2$ ,  $OR^{51}$ ,  $CO_2R^{51}$ ,  $C(O)N(R^{51})_2$ ,  $C(O)R^{51}$ ,  $N(R^{54})C(O)R^{51}$ ,  $N(R^{54})C(O)OR^{51}$ ,  $N(R^{51})C(O)OR^{51}$ ,  $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $C(O)R^{51}$ ,  $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $C(O)OR^{51}$ ,  $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $OR^{51}$ ,  $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ -алкілен-NHC( $O$ ) $OR^{51}$ ,  $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $SO_2NR^{51}$ ,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})SO_2$ арил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})SO_2$ -гетероарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $OC_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})C_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})C_{1-3}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})C(O)R^{52}$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $OR^{52}$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})C(O)$ арил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})_2$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{52})C(O)$ гетероарил,  $C_{1-3}$ -алкілен- $OR^{51}$ , або відсутній, та  $SR^{51}$ , де  $R^{51}$  та  $R^{52}$  відповідають поданим

вище визначенням:

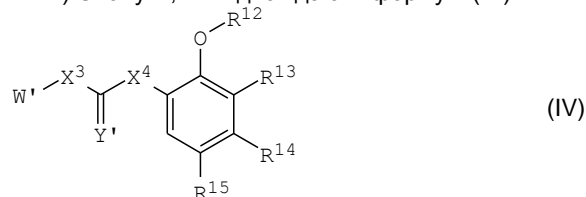
R<sup>55</sup> вибраний з групи, яку складають водень, факультативно заміщений C<sub>1-6</sub>-алкіл та галоген, або відсутній; та

$R^{54}$  вибраній з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл- $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл та арил; за умови, що якщо  $Q'$  є воднем або  $OCH_3$ , то щонайменше один  $R^{53}$  не є воднем,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  або галогеном;

або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, або сольвати.

## II. Діарилсечовини, описані в WO 06/012308

і) Сполуки, які відповідають формулі (IV):



де  $X^3$  є -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -N(R<sup>7</sup>)- або відсутній;

$$X^4 \in -O-, -S-, \text{ або } -N(R^7)-;$$

Y' є O або S; або =Y' - два атоми водню, приєднаних до одного атома вуглецю;

W' вибраний з групи, яку складають гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл та C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гетероарилом або арилом, де згаданий арил W' факультативно має від одного до чотирьох замісників R<sup>8</sup>, згаданий гетероарил W' факультативно має від одного до чотирьох замісників R<sup>11</sup>, та згаданий гетероциклоалкіл та циклоалкіл W' факультативно заміщені одним або двома C<sub>1-6</sub>-алкілами;

кожний  $R^7$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл та арил:

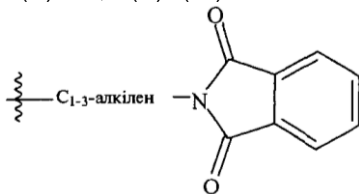
кожний R<sup>8</sup> незалежно від інших вибраний з групи, яку складають гетероарил, галоген, факультативно заміщені C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>9</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>9</sup>, N(R<sup>7</sup>)COR<sup>9</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>9</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-6</sub>-алкілен-C(O)R<sup>9</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-6</sub>-алкілен-C(O)OR<sup>9</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-6</sub>-алкілен-OR<sup>9</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-6</sub>-алкілен-NHC(O)OR<sup>9</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-6</sub>-алкілен-SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкілен-OR<sup>9</sup> та SR<sup>9</sup>:

кожний  $R^9$  незалежно від інших вибраних з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{10}$ , галоген,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксиль, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{10})_2$ , та  $SO_2R^{10}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщений  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл, та  $CH(C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2)_2$ , або два замісники  $R^9$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-8-членний аліфатичний цикл;

кожний R<sup>10</sup> незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1-6</sub>-алкіленарил та SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-алкіл, або два замісники R<sup>10</sup> спільно утворюють факультативно заміщений 3-8-членний цикл;



кожний  $R^{11}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^9)_2$ ,  $N(R^7)C(O)R^9$ ,  $N(R^7)CO_2R^9$ ,  $OR^9$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^9)_2$ ,  $C(O)R^9$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)N(R^9)_2$  та



$R^{12}$  вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{10}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{10})_2$ , та  $SO_2R^{10}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл та  $CH(C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2)_2$ ;

$R^{13}$  та  $R^{14}$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень,  $OR^9$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $N(R^9)_2$ ,  $C(O)N(R^9)_2$ ,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $C(O)OR^{17}$ ,  $C(O)R^{17}$  та  $SR^{17}$ ;

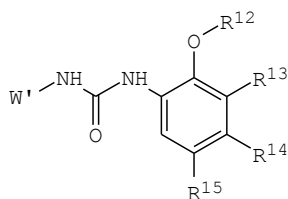
$R^{15}$  є  $-C\equiv C-R^{16}$  або  $-CF_3$ , або  $R^{14}$  та  $R^{15}$  спільно з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну карбоциклічну аліфатичну або ароматичну систему, яка факультативно містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з групи, яку складають  $O$ ,  $NR^{10}$  та  $S$ ;

$R^{16}$  вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил, гетероарил та  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил;

кожний  $R^{17}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, арил,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{3-8}$ циклоалкіл, та  $C_{1-3}$ -алкілен- $C_{3-8}$ циклоалкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі, або проліки, або сольвати.

ii) Сполуки, які відповідають формулі (V)



(V)

де  $W'$  вибраний з групи, яку складають гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, та  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений гетероарилом або арилом, де згаданий арил  $W'$  факультативно має від одного до чотирьох замісників  $R^8$ , згаданий гетероарил  $W'$  факультативно має від одного до чотирьох замісників  $R^{11}$ , та згадані гетероциклоалкіл та циклоалкіл  $W'$  факультативно заміщені одним або двома  $C_{1-6}$ -алкілами;

кожний  $R^7$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл та арил;

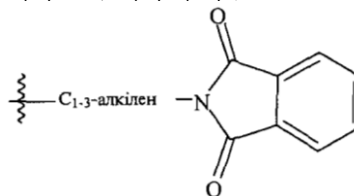
кожний  $R^8$  незалежно від інших вибраний з

групи, яку складають гетероарил, галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $N(R^9)_2$ ,  $OR^9$ ,  $CO_2R^9$ ,  $C(O)N(R^9)_2$ ,  $C(O)R^9$ ,  $N(R^7)COR^9$ ,  $N(R^7)C(O)OR^9$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $C(O)R^9$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $C(O)OR^9$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $OR^9$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $NHC(O)OR^9$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2NR^9$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $OR^9$ , та  $SR^9$ ;

кожний  $R^9$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{10}$ , галоген,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{10})_2$ , та  $SO_2R^{10}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл, та  $CH(C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2)_2$ , або два замісники  $R^9$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-8-членний аліфатичний цикл;

кожний  $R^{10}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил та  $SO_2C_{1-6}$ -алкіл, або два замісники  $R^{10}$  сумісно утворюють факультативно заміщений 3-8-членний цикл;

кожний  $R^{11}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^9)_2$ ,  $N(R^7)C(O)R^9$ ,  $N(R^7)CO_2R^9$ ,  $OR^9$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^9)_2$ ,  $C(O)R^9$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)N(R^9)_2$ , та



$R^{12}$  вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{10}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{10})_2$ , та  $SO_2R^{10}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл, та  $CH(C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2)_2$ ;

$R^{13}$  та  $R^{14}$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень,  $OR^9$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $N(R^9)_2$ ,  $C(O)N(R^9)_2$ ,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $C(O)OR^{17}$ ,  $C(O)R^{17}$  та  $SR^{17}$ ;

$R^{15}$  є  $-C\equiv C-R^{16}$  або  $-CF_3$ , або замісники  $R^{14}$  та  $R^{15}$  спільно з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну карбоциклічну аліфатичну або ароматичну систему, яка факультативно містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з групи, яку складають  $O$ ,  $NR^{10}$ , та  $S$ ;

$R^{16}$  вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил, гетероарил та  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил;

кожний  $R^{17}$  незалежно від інших вибраний з

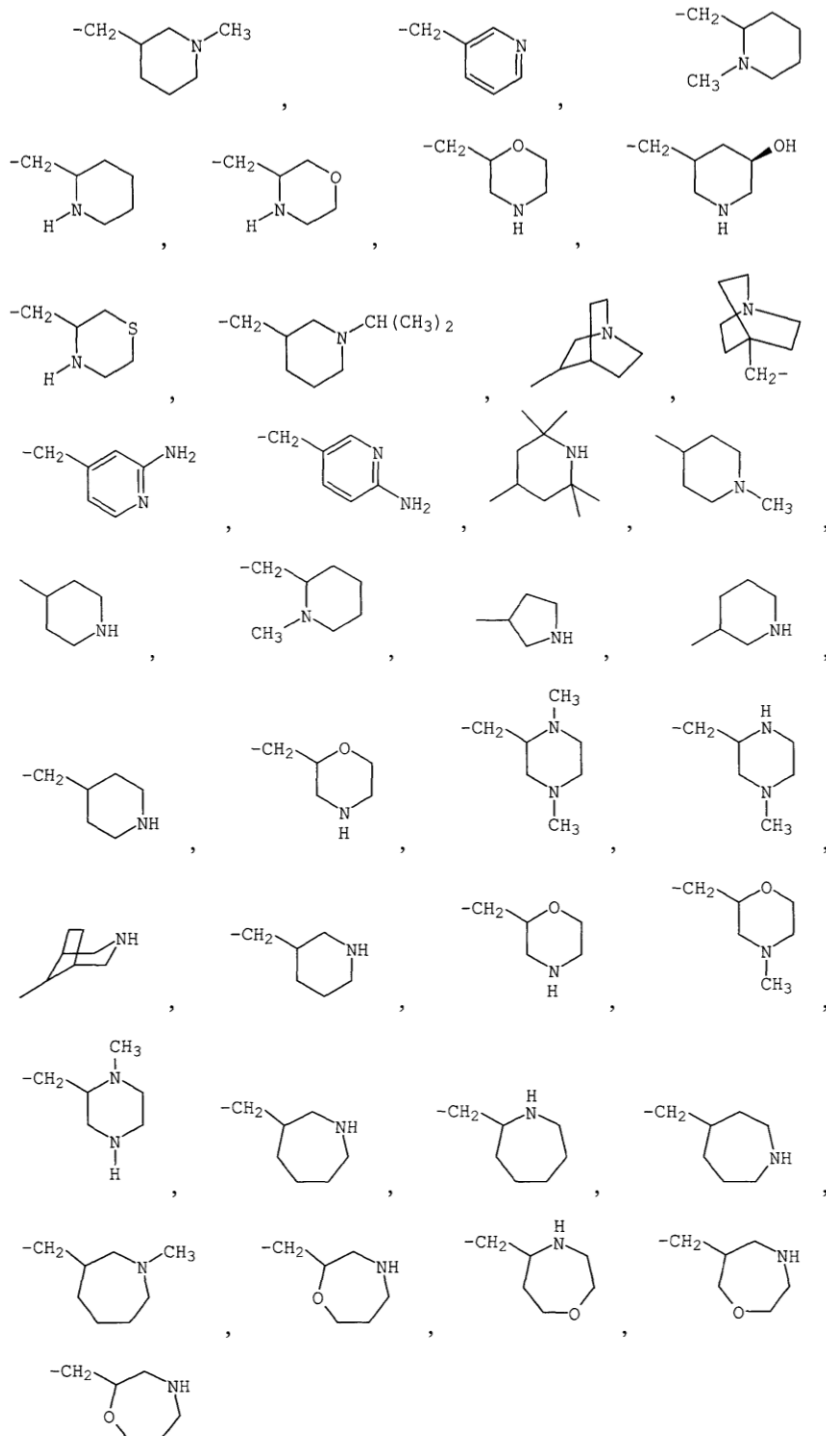
групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, арил,  $C_{1-3}$ -алкіленарил,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл та  $C_{1-3}$ -алкілен- $C_{3-8}$ -циклоалкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі, або проліки, або сольвати.

Конкретними сполуками, структура яких відповідає формулі (IV) або формулі (V), є ті, де  $W'$  вибраний з групи, яку складають піридазиніл, піримідиніл, піразиніл та триазиніл, факультативно заміщений замісниками в кількості від одного до чотирьох, вибраними з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -

алкіл, арил, гетероарил,  $N(R^9)_2$ ,  $C(O)N(R^9)_2$ ,  $CO_2R^9$ ,  $OR^9$  та галоген.

Додатковими конкретними сполуками, структура яких відповідає формулі (IV) або формулі (V), є такі, де  $R^{12}$  вибраний з групи, яку складають факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{10})_2$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероциклоалкіл та  $C_{3-8}$ -гетероцикло-алкіл. В інших конкретних варіантах здійснення  $R^{12}$  вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл,  $(CH_2)_{1-6}N(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_{1-6}NH(CH_3)$ ,



та

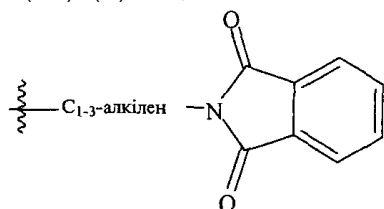


кисл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{21})_2$ , та  $SO_2R^{21}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{21})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{21})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл та  $CH(C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{21})_2)_2$ , або два замісники  $R^{20}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-8-членний аліфатичний цикл;

кожний  $R^{21}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил, та  $SO_2C_{1-6}$ -алкіл, або два замісники  $R^{21}$  спільно утворюють факультативно заміщений

3-8-членний цикл;

кожний  $R^{22}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{20})_2$ ,  $OR^{20}$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{20})_2$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $N(R^{18})C(O)R^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)OR^{20}$ , та



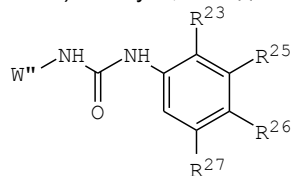
$R^{23}$  є  $-C\equiv C-R^{24}$  або гетероарилом;

кожний  $R^{24}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил, гетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил та алкоксигрупа;

$R^{25}$ ,  $R^{26}$  та  $R^{27}$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $OR^{20}$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $N(R^{18})COR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $C(O)R^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $C(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $NHC(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $SO_2NR^{20}$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $OR^{20}$  та  $SR^{20}$ ;

або їх фармацевтично прийнятні солі, або проліки, або сольвати.

ii) Сполуки, які відповідають формулі (VII)



(VII)

де  $W'$  вибраний з групи, яку складають гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, та  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений гетероарилом або арилом, де згаданий арил  $W'$  факультативно має від одного до чотирьох замісників  $R^{19}$ , згаданий гетероарил  $W'$  факультативно має від одного до чотирьох замісників  $R^{22}$ , та згадані гетероциклоалкіл та циклоалкіл  $W'$  факультативно заміщені одним або двома  $C_{1-6}$ -алкілами;

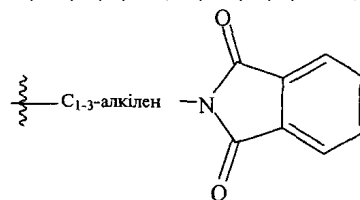
кожний  $R^{18}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл та арил;

кожний  $R^{19}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $OR^{20}$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $N(R^{18})COR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $C(O)R^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $C(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $NHC(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2NR^{20}$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $OR^{20}$  та  $SR^{20}$ ;

кожний  $R^{20}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень, галоген,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{21}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{21})_2$ , та  $SO_2R^{21}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{21})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{21})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл, та  $CH(C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{21})_2)_2$ , або два замісники  $R^{20}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-8-членний аліфатичний цикл;

кожний  $R^{21}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил та  $SO_2C_{1-6}$ -алкіл, або два замісники  $R^{21}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-8-членний цикл;

$R^{22}$  вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{20})_2$ ,  $OR^{20}$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{20})_2$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $N(R^{18})C(O)R^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)OR^{20}$ , та



$R^{23}$  є  $-C\equiv C-R^{24}$  або гетероарилом;

кожний  $R^{24}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил, гетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил, та алкоксигрупа;

$R^{25}$ ,  $R^{26}$ , та  $R^{27}$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $OR^{20}$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $N(R^{18})COR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $C(O)R^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $C(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $NHC(O)OR^{20}$ ,  $N(R^{18})C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $SO_2NR^{20}$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $OR^{20}$  та  $SR^{20}$ ;

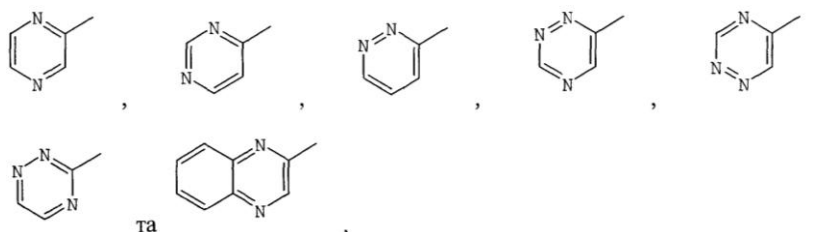
або їх фармацевтично прийнятні солі, або проліки, або сольвати.

Конкретними сполуками за винаходом є такі, де  $X^5$  та  $X^6$  є  $-N(H)-$ ;  $Y$  є  $O$  або  $S$ ; та

$W''$  є факультативно заміщений гетероарил. За одним із варіантів здійснення  $W''$  є гетероарил, який містить щонайменше два гетероатоми, вибрані з групи, яку складають  $N$ ,  $O$  та  $S$ , згаданий гетероарильний цикл факультативно має від одного до чотирьох замісників, вибраних з групи, яку

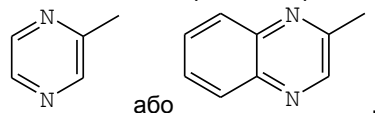
складають факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $N(R^{20})_2$ ,  $OR^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $CN$  та галоген, де  $R^{20}$  відповідає поданому вище визначенню.

Інші конкретні сполуки, структура яких відповідає формулі (VI), є такими, де  $W''$  вибраний з групи, яку складають піридазиніл, піримідиніл, пірази-

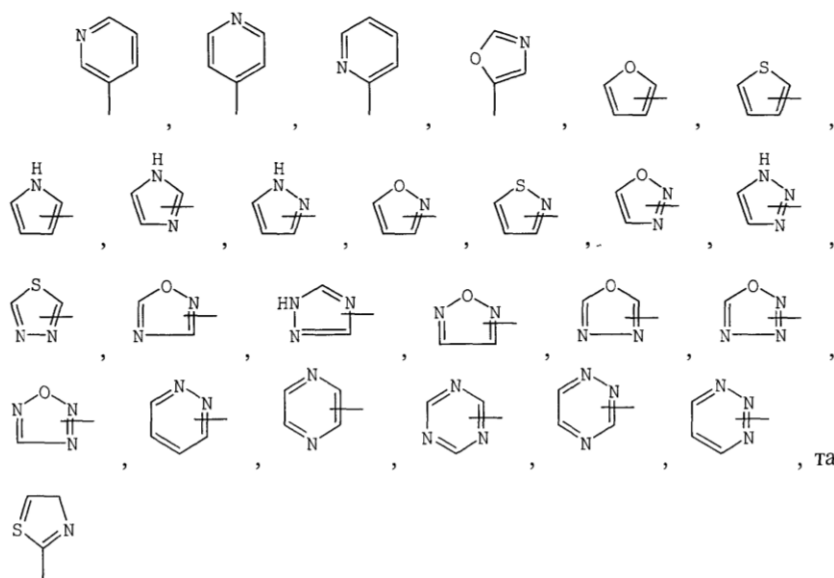


які факультативно мають від одного до чотирьох замісників, вибраних із групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероарил,  $CN$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $OR^{20}$ , та галоген.

В більш конкретних варіантах здійснення  $W''$  є



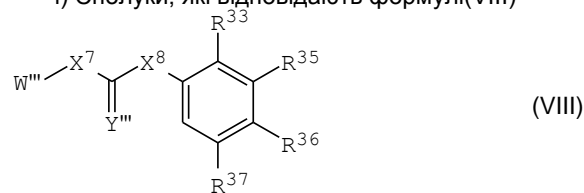
або



та факультативно заміщений  $C_{1-3}$ -алкілен- $N(R^{21})_2$ .

IV. діарилсечовини, описані в WO 06/021002

i) Сполуки, які відповідають формулі(VIII)



де  $X^7$  є, -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -N( $R^{28}$ )- або відсутній;

$X^8$  є -O-, -S-, або -N( $R^{28}$ )-;

$Y'''$  є O або S; або  $=Y'''$  - два атоми водню, приєднані до одного атома вуглецю;

$W'''$  вибраний з групи, яку складають гетероа-

рил, та триазиніл, які факультативно мають від одного до чотирьох замісників, вибраних з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $N(R^{20})_2$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $OR^{20}$  та галоген.

В деяких варіантах здійснення  $W''$  вибраний з групи, яку складають

В найбільш конкретних варіантах здійснення  $W''$  є піразинілом та кожний  $X^5$  та  $X^6$  є N(H).

В ще одному варіанті здійснення  $R^{23}$  є гетероарилом, вибраним з групи, яку складають

рил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, та  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений гетероарилом або арилом, де (a) згадані арил або гетероарил  $W'''$  є заміщеними щонайменше одним  $CF_3$  та гетероарилом, (b) згаданий арил групи  $W'''$  факультативно має від одного до трьох замісників  $R^{29}$ , та (c) згаданий гетероарил групи  $W'''$  факультативно має від одного до трьох замісників  $R^{32}$ ;

кожний  $R^{28}$  незалежно від інших вибраних з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл та арил;

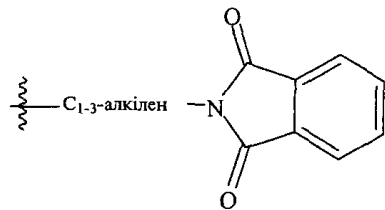
кожний  $R^{29}$  незалежно від інших вибраних з групи, яку складають гетероарил, галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $C(O)N(R^{30})_2$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $N(R^{28})COR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)OR^{30}$ ,

$N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}C(O)R^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}C(O)OR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}OR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-NHC(O)OR}^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-SO}_2NR^{30}$ ,  $C_{1-6}\text{-алкілен-}OR^{30}$  та  $SR^{30}$ ;

кожний  $R^{30}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень, галоген,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $CO_2R^{31}$ ,  $SO_2R^{31}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{31})_2$ , та  $SO_2R^{31}$ ;  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{31})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{31})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл, та  $CH(C_{1-6}\text{-алкілен-}N(R^{31})_2)_2$ , або два замісники  $R^{30}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний аліфатичний цикл;

кожний  $R^{31}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил та  $SO_2C_{1-6}$ -алкіл, або два замісники  $R^{31}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний цикл;

кожний  $R^{32}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{30})_2$ ,  $OR^{30}$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{30})_2$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $C(O)OR^{30}$ ,  $C(O)N(R^{30})_2$ ,  $N(R^{28})C(O)R^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)OR^{30}$ ,  $CF_3$ , та



$R^{33}$  вибраний з групи, яку складають  $OR^{38}$ ,  $-C\equiv C-R^{34}$ , та гетероарил;

кожний  $R^{34}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, арил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил, гетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил, та алкоксигрупа;

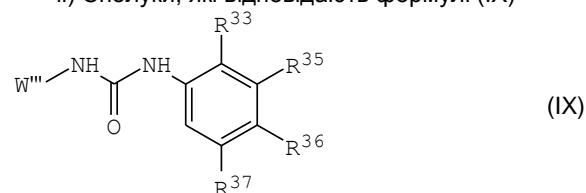
$R^{35}$ ,  $R^{36}$  та  $R^{37}$ , незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $C(O)N(R^{30})_2$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $N(R^{28})COR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)OR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}C(O)R^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}C(O)OR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}OR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-NHC(O)OR}^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-SO}_2NR^{30}$ ,  $C_{1-6}\text{-алкілен-}OR^{30}$ , та  $SR^{30}$ ;

$R^{38}$  вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{31}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил,  $N(R^{31})_2$ , та  $SO_2R^{31}$ ;  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{31})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{31})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл, та  $CH(C_{1-6}\text{-алкілен-}N(R^{31})_2)_2$ ;

та їх фармацевтично прийнятні солі, проліки

або сольвати.

ii) Сполуки, які відповідають формулі (IX)



де  $W'''$  вибраний з групи, яку складають гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл, та  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений гетероарилом або арилом, де (a) згаданий арил або гетероарил групи  $W'''$  заміщені щонайменше одним  $CF_3$  та гетероарилом, (b) згаданий арил групи  $W'''$  факультативно має від одного до трьох замісників  $R^{29}$ , та (c) згаданий гетероарил групи  $W'''$  факультативно має від одного до трьох замісників  $R^{32}$ ;

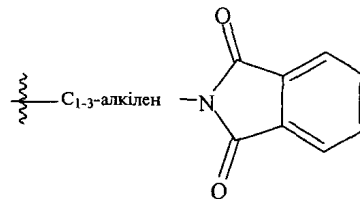
кожний  $R^{28}$  незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, та арил;

кожний  $R^{29}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають гетероарил, галоген, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $C(O)N(R^{30})_2$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $N(R^{28})COR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)OR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}C(O)R^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}C(O)OR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-}OR^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-NHC(O)OR}^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)C_{1-6}\text{-алкілен-SO}_2NR^{30}$ ,  $C_{1-6}\text{-алкілен-}OR^{30}$ , та  $SR^{30}$ ;

кожний  $R^{30}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень, галоген,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $CO_2R^{31}$ ,  $SO_2R^{31}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{31})_2$ , та  $SO_2R^{31}$ ;  $C_{1-6}$ -алкіленгетероарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілен- $SO_2$ арил, факультативно заміщені  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{31})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{31})_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл, та  $CH(C_{1-6}\text{-алкілен-}N(R^{31})_2)_2$ , або два замісники  $R^{30}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний аліфатичний цикл;

кожний  $R^{31}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ -алкіленарил та  $SO_2C_{1-6}$ -алкіл, або два замісники  $R^{31}$  спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний цикл;

кожний  $R^{32}$  незалежно від інших вибраний з групи, яку складають  $C_{1-6}$ -алкіл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{30})_2$ ,  $OR^{30}$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкіленарил,  $C_{1-6}$ -алкілен- $N(R^{30})_2$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $C(O)OR^{30}$ ,  $C(O)N(R^{30})_2$ ,  $N(R^{28})C(O)R^{30}$ ,  $N(R^{28})C(O)OR^{30}$ ,  $CF_3$ , та

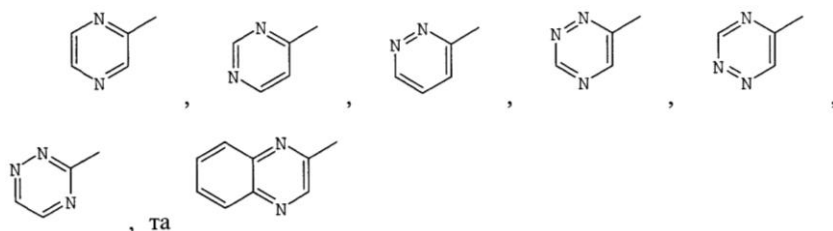


$R^{33}$  вибраний з групи, яку складають  $OR^{38}$ ,  $-C\equiv C-R^{34}$ , та гетероарил;

кожний  $R^{34}$  незалежно від інших вибраний з

С<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл, та СН(С<sub>1-6</sub>-алкілен-

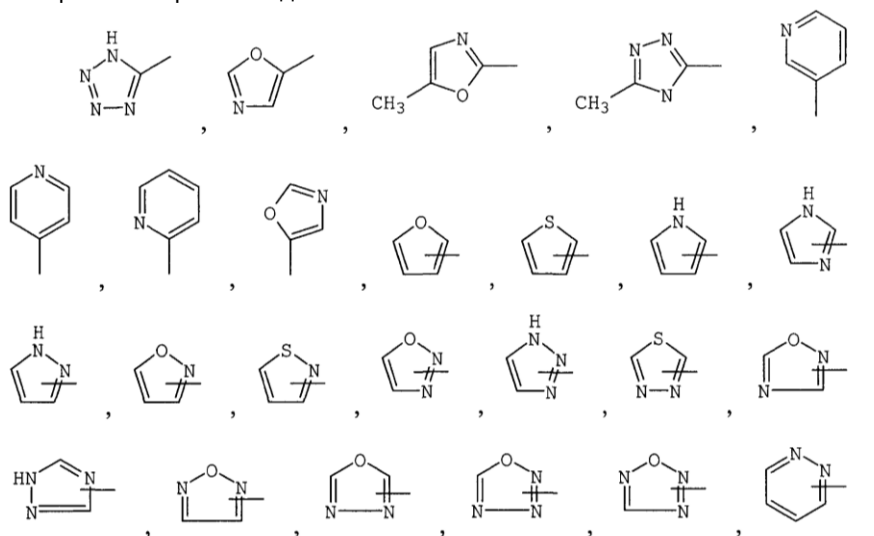
В деяких конкретних варіантах здійснення  $W'''$  вибраний з групи, яку складають

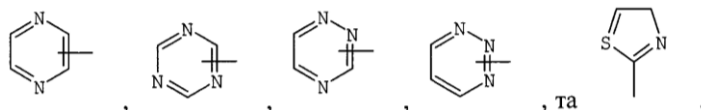


Cc1ccncc1      Cc1cc2ccccc2n1

В найбільш конкретних варіантах здійснення

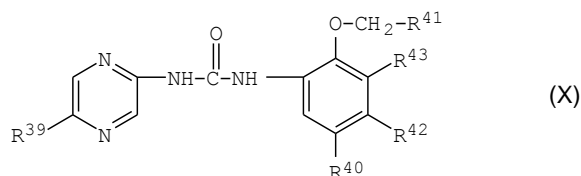
В ще одному конкретному варіанті здійснення згаданий гетероарил, який є замісником при  $W''$ , та згаданий гетероарил  $R^{33}$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають





V. Діарилсечовини, описані в PCT/US06/011584

Сполуки, які відповідають формулі (X)



де  $R^{39}$  - галоген,  $C_{1-3}$ -алкіл, CN та  $CF_3$ ;  
 $R^{40}$  - водень,  $C_{1-3}$ -алкіл, CN,  $OC_{1-3}$ -алкіл, галоген або  $N(R^{45})_2$ , де кожний  $R^{45}$ , незалежно від іншого, є воднем або  $C_{1-3}$ -алкілом;

$R^{41}$  - 6- або 7-членна насичена гетероциклічна система, яка містить у циклі одну групу  $N-R^{44}$  та або другу групу  $N-R^{44}$ , або атом кисню, або атом сірки, де кожний  $R^{44}$ , незалежно від іншого, є водень,  $C_{1-3}$ -алкіл,  $CH_2CN$ , або  $CH_2CH_2CN$ , та де  $R^{41}$  факультативно заміщений оксогрупою ( $=O$ );

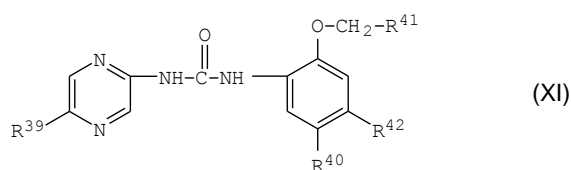
$R^{42}$  є водень,  $C_{1-3}$ -алкіл,  $OC_{1-3}$ -алкіл,  $SC_{1-3}$ -алкіл,  $N(R^{45})_2$ ,  $NR^{45}C(=O)C_{1-3}$ -алкіл або 5- або 6-членна насичена гетероциклічна система, яка містить у циклі одну групу  $N-R^{44}$ , та факультативно система має від одного до трьох  $C_{1-3}$ -алкільних замісників;

або  $R^{40}$  та  $R^{42}$  спільно утворюють з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, 5-7-членну насичену карбоциклічну систему;

та  $R^{43}$  - водень або галоген, за умови, що щонайменше один з  $R^{40}$  та  $R^{42}$  не є воднем, та що коли  $R^{43}$  є галоген, то  $R^{40}$  або  $R^{42}$  є водень,

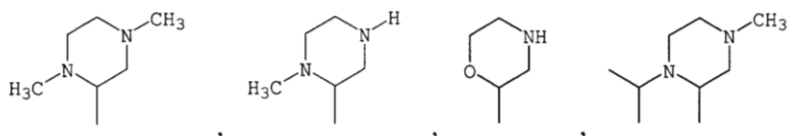
або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки або сольвати.

За одним із конкретних варіантів здійснення сполуки мають структуру, яка відповідає формулі (XI):



де  $R^{39}$  є галоген,  $C_{1-3}$ -алкіл, CN або  $CF_3$ ;  
 $R^{40}$  є водень,  $C_{1-3}$ -алкіл, CN,  $OC_{1-3}$ -алкіл, галоген або  $N(R^{45})_2$ , де кожний  $R^{45}$ , незалежно від іншого, є водень або  $C_{1-3}$ -алкіл;

$R^{41}$  є 6- або 7-членна насичена гетероциклічна



система, яка містить у циклі одну групу  $N-R^{44}$  та/або другу групу  $N-R^{44}$ , або атом кисню, або атом сірки, де кожний  $R^{44}$ , незалежно від іншого, є водень,  $C_{1-3}$ -алкіл, або  $CH_2CN$ , та де  $R^{41}$  факультативно заміщений оксогрупою ( $=O$ );

$R^{42}$  є водень,  $C_{1-3}$ -алкіл,  $OC_{1-3}$ -алкіл або галоген;

або  $R^{40}$  та  $R^{42}$  спільно з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5-7-членну насичену карбоциклічну систему,

за умови, що щонайменше один з  $R^{40}$  та  $R^{42}$  не є воднем,

або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки або сольвати.

В конкретному варіанті здійснення сполук, які відповідають формулі (X) та формулі (XI),  $R^{39}$  є хлор, метил, CN або  $CF_3$ . В іншому конкретному варіанті здійснення  $R^{40}$  - водень, метил, етил, хлор, бром, диметиламіно-, ціано- або метоксигрупа. В ще більш конкретних варіантах здійснень  $R^{42}$  не є воднем.

В інших конкретних варіантах здійснення сполук, які відповідають формулі (X) та формулі (XI),  $R^{42}$  - метил, хлор, фтор, метокси-, ізопропокси-, диметиламіногрупа,  $-SCH_3$ ,  $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$ ,  $-NHC(=O)-CH_3$ , піролідиніл або 3,3-диметилпіролідиніл. В більш конкретних варіантах здійснення  $R^{42}$  є метил, хлор або метоксигрупа. В ще одному іншому конкретному варіанті здійснення  $R^{40}$  та  $R^{42}$  спільно з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють п'ятичленну або шестичленну насичену карбоциклічну систему.

В ще одному іншому конкретному варіанті здійснення сполук, які відповідають формулі (X) та формулі (XI), коли  $R^{43}$  є галогеном, то  $R^{42}$  є воднем. В конкретному варіанті здійснення  $R^{43}$  є фтором. В більш конкретному варіанті здійснення  $R^{43}$  є воднем.

У варіанті здійснення сполук, які відповідають формулі (X) та формулі (XI), коли  $R^{39}$  є ціано, то  $R^{40}$  є воднем, та  $R^{42}$  відповідно до варіанта, якому віддається перевага, є хлором або метилом. В іншому варіанті здійснення  $R^{43}$  є фтором,  $R^{42}$  є воднем, та  $R^{40}$  є метилом, хлором або бромом.

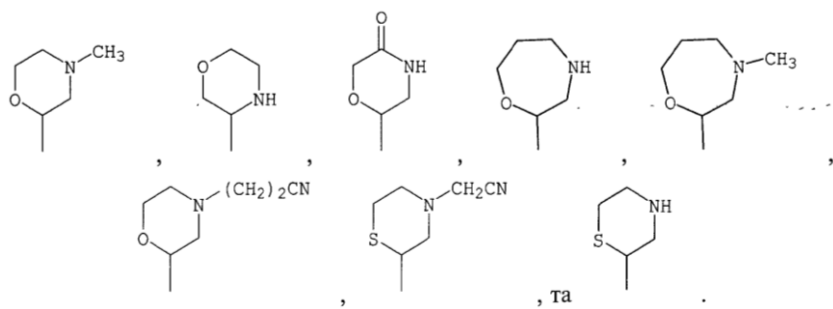
Приклади конкретних замісників  $R^{41}$  у сполуках, які відповідають формулі (X) та формулі (XI), включають такі групи (але без обмеження ними):



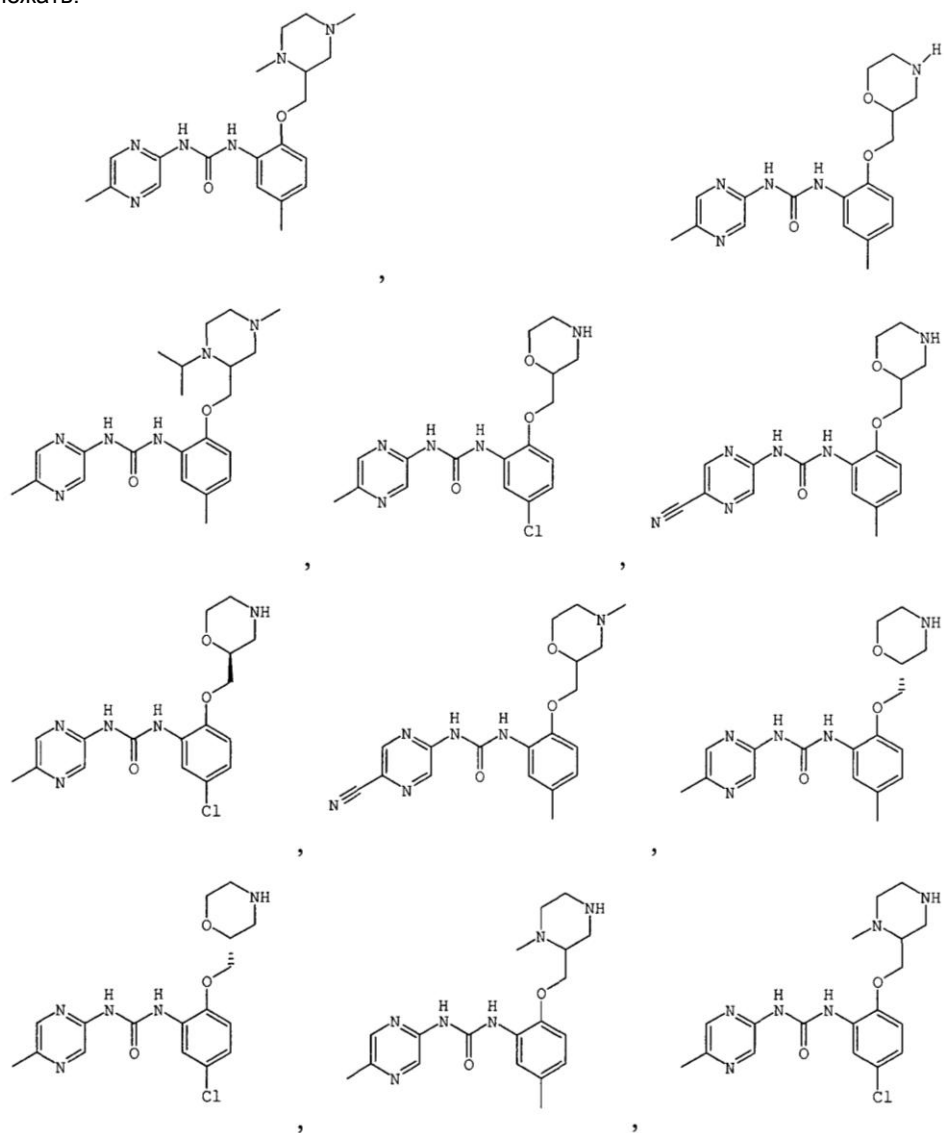
33

95310

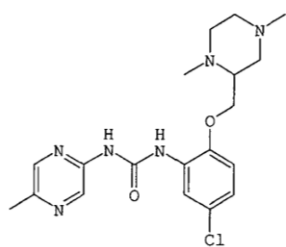
34



До конкретних сполук, які відповідають формулі (X), належать:

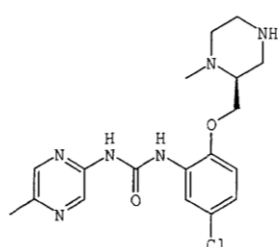


35



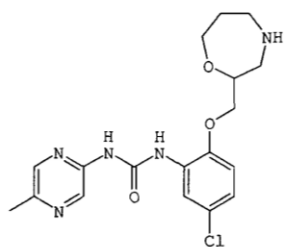
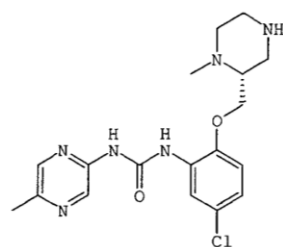
,

95310

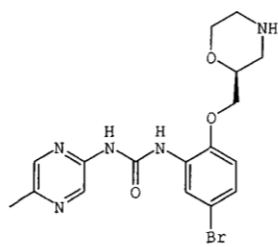


,

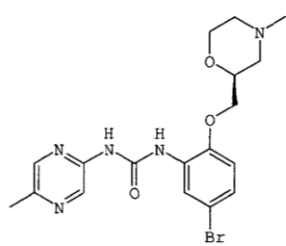
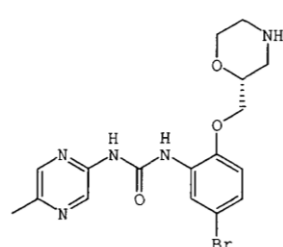
36



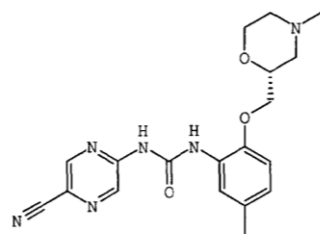
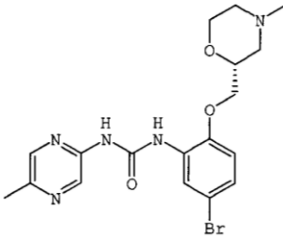
,



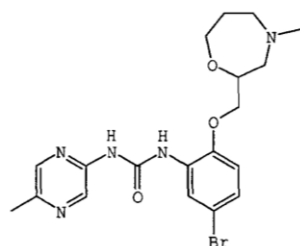
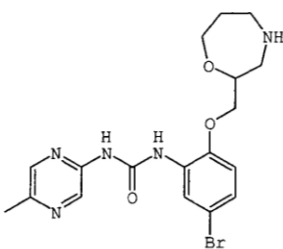
,



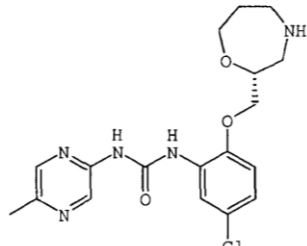
,



,



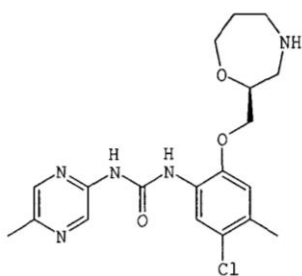
,



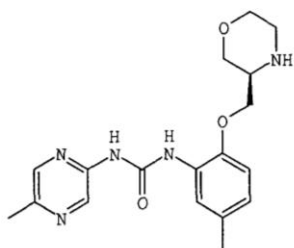
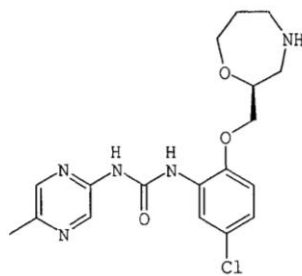
37

95310

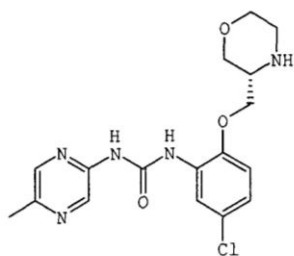
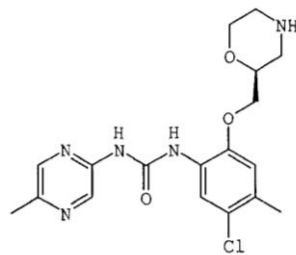
38



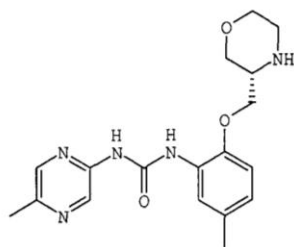
,



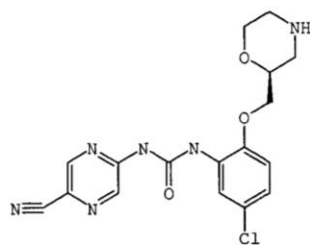
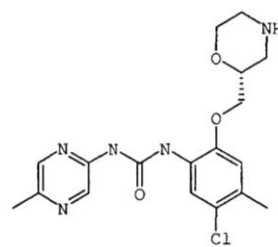
,



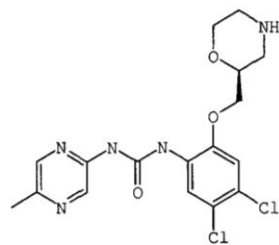
,



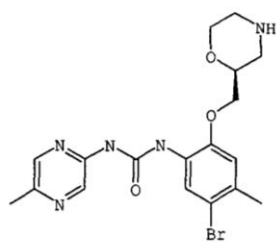
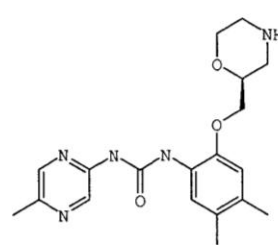
,



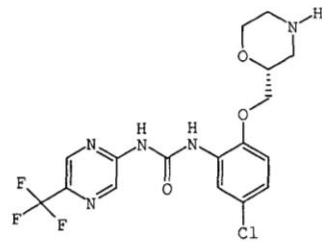
,



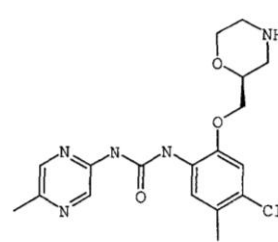
,

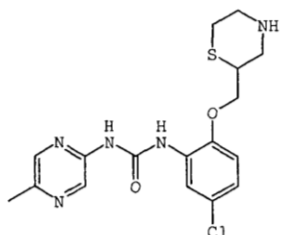
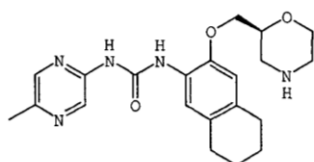
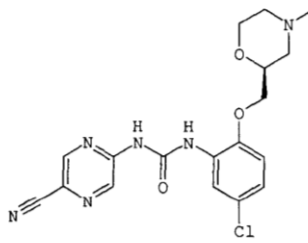
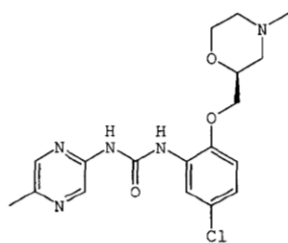
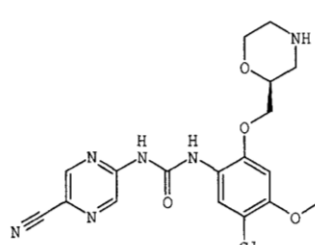
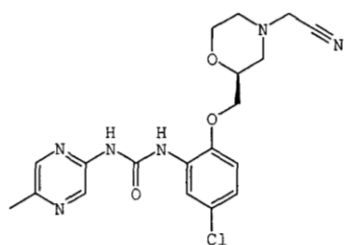
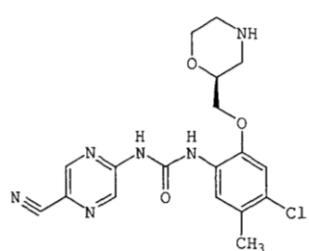
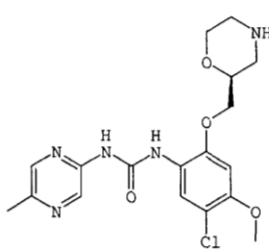
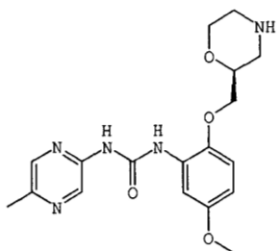


,



,

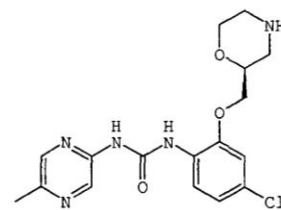
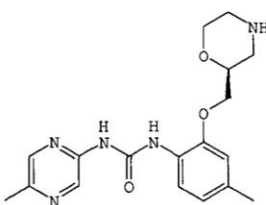
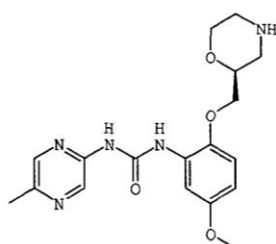
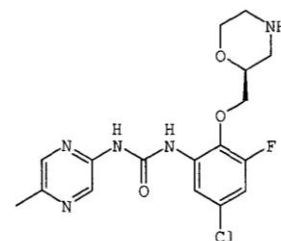
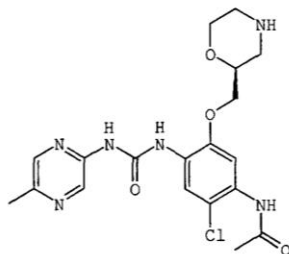
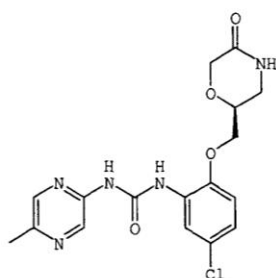
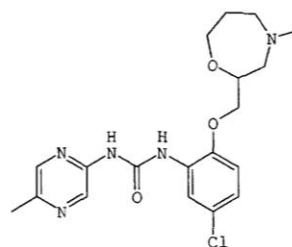
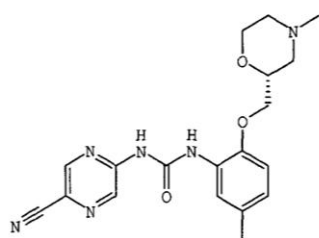
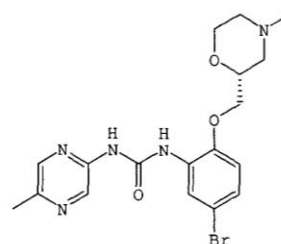
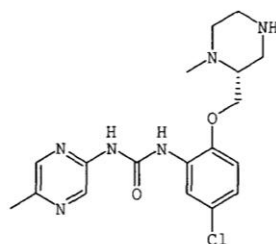
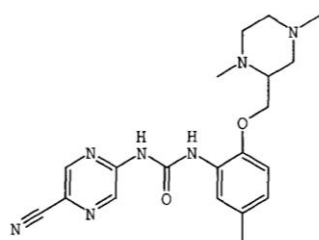
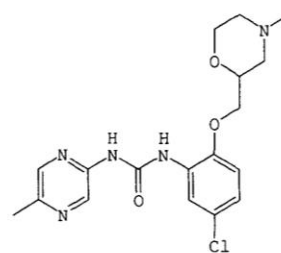
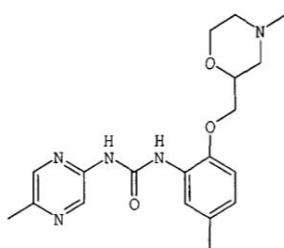
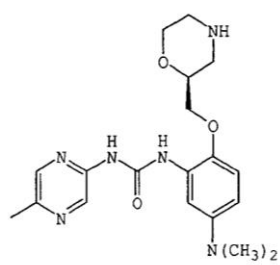


Cc1ccnnc1NC(=O)Nc2ccc(Cl)cc2OC[C@H]3OCC(=O)N3Cc1ccncc1NC(=O)Nc2cc(C#N)ccc2OC[C@H]3CCNCC3CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2NC(=O)Nc3ccncc3)Oc4cc(Cl)ccc4C5CCNCC5

41

**95310**

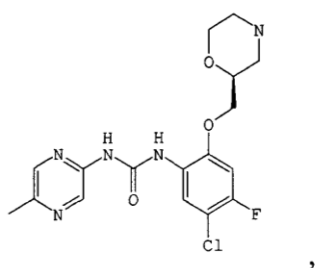
42



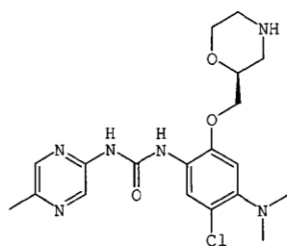
43

95310

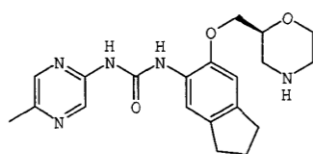
44



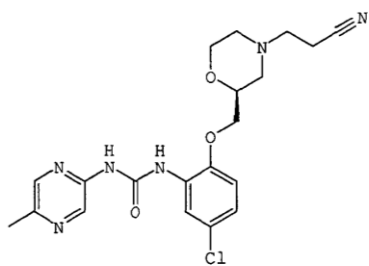
,



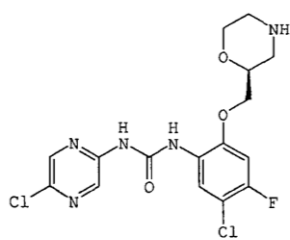
,



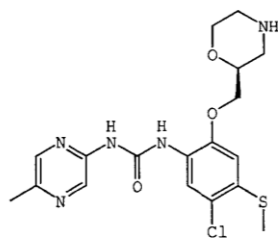
,



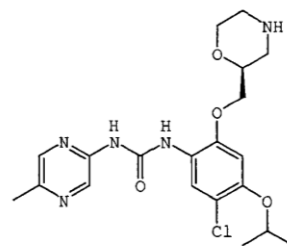
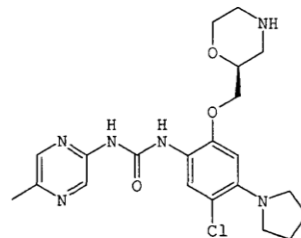
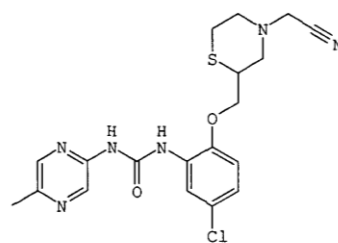
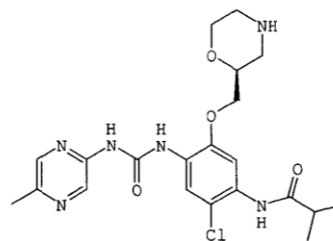
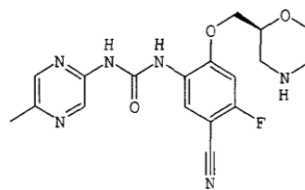
,

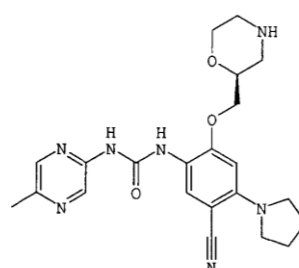
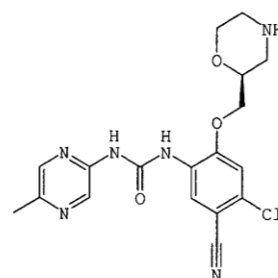
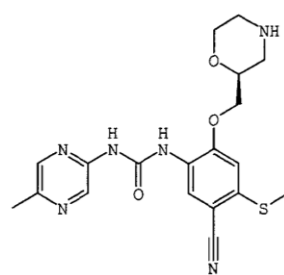
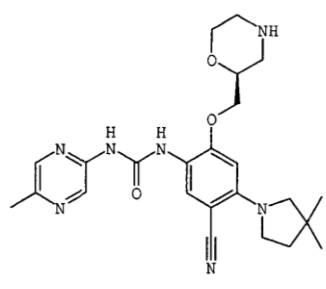
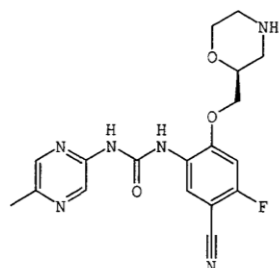
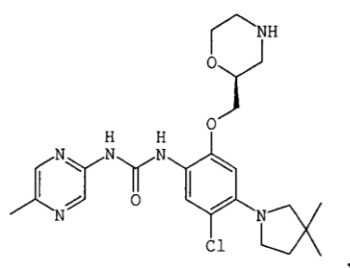


,



,

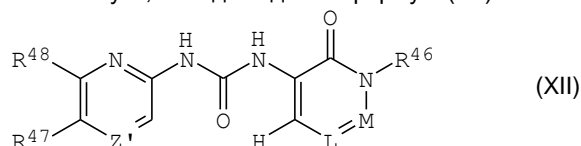




, або їх суміші.

VI. Діарилсечовини, описані в попередній заявці № 60/818,008 на патент США, поданій 30 червня 2006 р.

Сполуки, які відповідають формулі (XII)



де L та M, незалежно один від одного, є N або C-R<sup>49</sup>, за умови, що щонайменше один із L та M є C-R<sup>49</sup>;

Z' є N або CH;

R<sup>46</sup> вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома замісниками з групи, яку складають галоген, гідроксил, CN, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>51</sup>, SOR<sup>51</sup>, та SO<sub>2</sub>R<sup>51</sup>, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1-3</sub>-алкілен-N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>3-8</sub>-гетероциклоалкіл та CH(C<sub>1-3</sub>-алкілен-N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>);

R<sup>47</sup> та R<sup>48</sup> незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, OR<sup>50</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C(O)(R<sup>50</sup>), арилC<sub>1-3</sub>-алкіл, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>51</sup>, COR<sup>51</sup>, OC<sub>1-3</sub>-алкілен-C<sub>3-8</sub>-гетероциклоалкіл, OC<sub>1-3</sub>-алкілен-N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>51</sup>, SOR<sup>51</sup> та SO<sub>2</sub>R<sup>51</sup>;

кожний R<sup>49</sup> незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень, галоген, C<sub>1-6</sub>-алкіл,

C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>50</sup>, C(O)N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>50</sup>, N(R<sup>50</sup>)COR<sup>50</sup>, N(R<sup>50</sup>)C(O)OR<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-алкіл, N(R<sup>50</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>-алкілен-(O)R<sup>50</sup>, N(R<sup>50</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>-алкілен-C(O)R<sup>50</sup>, N(R<sup>50</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>-алкілен-NHC(O)OR<sup>50</sup>, N(R)C(O)C<sub>1-3</sub>-алкілен-SO<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>, C<sub>1-3</sub>-алкілен-N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, OC<sub>1-3</sub>-алкілен-N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкілен-OR<sup>50</sup> та SR<sup>51</sup>;

кожний R<sup>50</sup> незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл, арил, гетероарил, SR<sup>51</sup>, SOR<sup>51</sup>, та SO<sub>2</sub>R<sup>51</sup> та C<sub>1-3</sub>-алкіленарил, або два замісники R<sup>50</sup> спільно утворюють факультативно заміщений 3-6-членний цикл; та

кожний R<sup>51</sup> незалежно від іншого, вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, арил, арил-C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл та C<sub>1-3</sub>-алкілен-C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл,

або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, або сольвати.

В конкретному варіанті здійснення один із R<sup>47</sup> та R<sup>48</sup> є воднем, а другий не є воднем.

Конкретними сполуками за виноходом є такі, де Z' є N; L та M є C-R<sup>49</sup>, R<sup>49</sup> є водень, галоген або C<sub>1-6</sub>-алкіл; R<sup>47</sup> є водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, або C<sub>1-3</sub>-алкілен-N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>; та, в більш конкретних варіантах здійснення, один із R<sup>47</sup> та R<sup>48</sup> є водень, а інший є C<sub>1-6</sub>-алкіл, OC<sub>1-3</sub>-алкілен-N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, або CN.

До конкретних сполук, які входять до цієї категорії, належать:

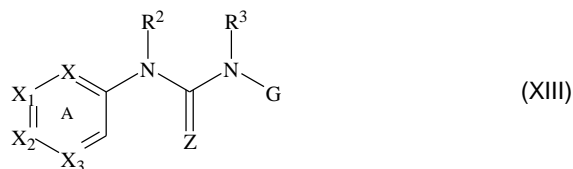
1-(5-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-3-

(5-метил-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-(5-ціано-піразин-2-іл)-3-(5-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-сечовина;  
 1-[6-(2-диметиламіно-етокси)-піразин-2-іл]-3-(5-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-сечовина;  
 1-(1,5-диметил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-3-(5-метил-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-(5-ціано-піразин-2-іл)-3-(1,5-диметил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-сечовина;  
 1-[6-(2-диметиламіно-етокси)-піразин-2-іл]-3-(1,5-диметил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-сечовина;  
 1-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-3-(5-метил-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-3-(5-ціано-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-3-[6-(2-диметиламіно-етокси)-піразин-2-іл]-сечовина;  
 1-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-3-(5-метил-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-3-(5-ціано-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)-3-[6-(2-диметиламіно-етокси)-піразин-2-іл]-сечовина;  
 1-[1-(2-аміно-етил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл]-3-(5-метил-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-[1-(2-аміно-етил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл]-3-(5-ціано-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-[1-(3-аміно-пропіл)-5-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл]-3-(5-метил-піразин-2-іл)-сечовина;  
 1-[1-(3-аміно-пропіл)-5-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл]-3-(5-ціано-піразин-2-іл)-сечовина; та їх суміші, або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, гидрати, або сольвати.

Стосовно до нижчеазначених сполук, охарактеризованих у підрозділах VII-XI (формули XIII-XVIII), групи та фрагменти X, Y, Z, R тощо описані з використанням термінології, подібної до використаної для сполук, описаних вище. Проте нижче групи X, Y, Z, R та подібні елементи є специфічними для кожного класу сполук, виділеного заголовками з римськими цифровими позначеннями, та не повинні розглядатися як такі, що відповідають аналогічним елементам описаних вище сполук, позначеним X, Y, Z, R тощо.

VII. Похідні сечовини, описані в заявці № 2004/0014765 на патент США

Сполуки, які відповідають формулі (XIII)



X є CR<sup>1</sup>; X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> є CH; Z є O;

цикл A факультативно заміщений при будь-якому придатному для заміщення атомі вуглецю замісником R<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> є V-T-R<sup>6</sup>;

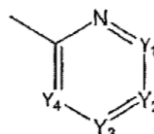
T - алкіліденовий ланцюг C<sub>2-4</sub>;

V є -O-; кожний R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> є воднем; кожний R<sup>4</sup> незалежно від інших вибраний із групи, яку скла-

дають галоген, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R або факультативно заміщена група, обрана з сукупності, яку складають аліфатична система C<sub>1-8</sub>, арил, аралкіл, гетероциклі, гетероциклоалкіл, гетероарил та гетероаралкіл, або два орто-замісники R<sup>4</sup> спільно з орто-атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють факультативно заміщений п'яти- або шестичленний феніл, піридил або гетероциклі, конденсований з циклом A;

кожний R<sup>5</sup> незалежно від інших є C<sub>1-3</sub>-алкіл або спільно із атомом азоту, до якого він приєднаний, утворюють 5-7 членний азотвмісний гетероцикл;

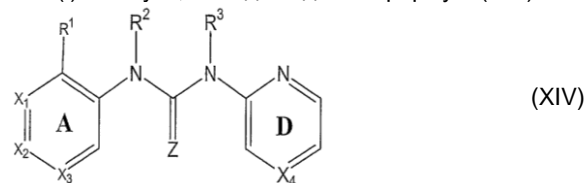
G є



Кожний з Y<sub>1-4</sub> незалежно від інших вибраний з групи, яку складають CH або азот, за умови, що цикл B містить не більше трьох атомів азоту та обидва Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> не є N, причому згаданий цикл B є факультативно заміщеним аліфатичною або галогеналіфатичною групою C<sub>1-4</sub>, OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)(C<sub>1-2</sub>-алкіл), або -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>; кожний R<sup>7</sup> незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень або факультативно заміщена аліфатична група C<sub>1-3</sub>, або -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> є азотвмісна гетероциклічна система; та кожний R є воднем.

VIII. Похідні сечовини, описані у WO 03/101444

(i) Сполуки, які відповідають формулі (XIV)



або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

кожний з X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> незалежно від інших - CH або N, за умови, що не всі X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> - атоми азоту;

X<sub>4</sub> - CH або N; Z - O, S або N-CN; Цикл A факультативно заміщений R<sup>4</sup> при будь-якому атомі вуглецю, придатному для заміщення;

R<sup>1</sup> є -T-NH<sub>2</sub>, -V-T-NH<sub>2</sub>, -T-NHR<sup>x</sup>, -V-T-NHR<sup>x</sup>; T є лінійний або розгалужений алкіліденовий ланцюг C<sub>1-6</sub>, факультативно перерваний -O-, -S-, -N(R<sup>5</sup>)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- або -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>-, де алкіліденовий ланцюг або його частина факультативно є частиною 3-6-членної циклічної системи; V є -O-, -S-, -N(R<sup>5</sup>)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- або N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>;

кожний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, факультативно заміщений -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R або SO<sub>2</sub>R, або R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> спільно з атомами, до яких вони приєднані, утворюють факультативно заміщений 5-6-членний цикл;

кожний R<sup>4</sup> незалежно від інших вибраний з групи, яку складають галоген, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>5</sup>)



кожний R<sup>5</sup> незалежно від інших вибраний з групи, яку складають водень, аліфатична група C<sub>1</sub>-

$R^8$  та  $R^9$  незалежно один від одного вибрані з

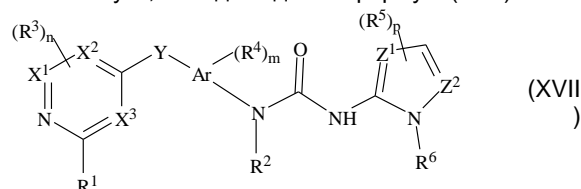
групи, яку складають водень, алкеніл, алкоксіалкіл, алкіл, алкілсульфанілалкіл, алкініл, аміноалкіл, арилалкіл, циклоалкеніл, (циклоалкеніл)алкіл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероарилалкіл, (гетероцикліл)алкіл та гідроксіалкіл;

$m$  має значення від 0 до 6; за умови, що коли  $R^7$  є водень, то  $m$  не є 0; та

$n$  має значення від 0 до 6; за умови, що коли обидва  $R^8$  та  $R^9$  - атоми водню, то  $n$  не є 0.

X. Похідні сечовини, описані в WO 06/072589

Сполуки, які відповідають формулі (XVII)



де

$R^1$  - водень або незаміщений або заміщений алкіл, галоген, гідроксил, естерифікований або етерифікований гідроксил, аміногрупа, заміщена аміногрупа, карбоксил, естерифікований карбоксил, карбаміл, N-моно- або N,N-двозаміщений карбамойл;

$R^2$  - незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл або незаміщений або заміщений циклоалкіл,

$n$  - 0, 1, 2 або 3;  $m$  - 0, 1, 2 або 3;  $p$  - 0, 1, 2 або 3;

кожний  $R^3$  та  $R^4$ , в разі його присутності та незалежно від інших - незаміщений або заміщений алкіл, галоген, гідроксил, естерифікований або етерифікований гідроксил, меркаптогрупа, заміщена меркаптогрупа, нітрогрупа, аміногрупа, заміщена аміногрупа, карбоксил, естерифікований карбоксил, карбамойл, N-моно- або N,N-двозаміщений карбамойл, сульфогрупа, естерифікована сульфогрупа, сульфоамойл, N-моно- або N,N-двозаміщений сульфоамойл або ціаногрупа;

$R^5$ , незалежно від  $R^3$  та  $R^4$ , - незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл або незаміщений або заміщений циклоалкіл, галоген, гідроксил, естерифікований або етерифікований гідроксил, меркаптогрупа, заміщена меркаптогрупа, нітрогрупа, аміногрупа, заміщена аміногрупа, карбоксил, естерифікований карбоксил, карбамойл, N-моно- або N,N-двозаміщений карбамойл, сульфогрупа, естерифікована сульфогрупа, сульфоамойл, N-моно- або N,N-двозаміщений сульфоамойл або ціаногрупа;

$R^6$  - незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

кожний з  $X^1$ ,  $X^2$  та  $X^3$ , незалежно від інших, - N або CH;

Y - оксигрупа (-O-), іміногрупа (-NH-), тіогрупа (-S-) або метилен (-CH<sub>2</sub>-) та

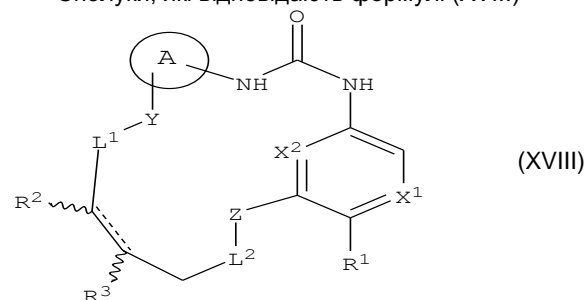
Ar - арилен або гетероциклілен; та кожний із  $Z^1$  та  $Z^2$ , незалежно від інших - азот (N) або CH, за умови, що щонайменше один із  $Z^1$  та  $Z^2$  є N;

або їх (у варіанті, якому віддається перевага,

фармацевтично прийнятні) солі.

XI. Макроциклічні похідні сечовини, описані в WO 05/215556

Сполуки, які відповідають формулі (XVIII)



де

пунктирною лінією зображений факультативний зв'язок;

A - вибраний з групи, яку складають арил та гетероарил, де арил та гетероарил факультативно заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають алкоксигрупа, алкоксіалкоксигрупа, алкоксіалкоксіалкоксигрупа, алкіл, ціаногрупа, галоген, галогеналкілсульфонілоксигрупа, галогеналкоксигрупа, гетероарилалкоксигрупа, гетероцикл, гетероциклоалкоксигрупа, гетероциклооксіалкоксигрупа, гетероциклооксіалкіл, гетероциклооксіалкініл, гетероарилкарбоніалкоксигрупа, галогеналкіл, гідроксіалкеніл, гідроксіалкоксигрупа, гідроксіалкіл, гідроксіалкініл, гідроксил, нітрогрупа,  $NR^aR^b$ , ( $NR^aR^b$ )-алкоксигрупа, ( $NR^aR^b$ )-алкіл та ( $NR^aR^b$ )-алкініл;

$R^1$  - вибраний з групи, яку складають водень, алкоксикарбоніл, алкіл, карбоксил, ціаногрупа, галоген та нітрогрупа;

$R^2$  та  $R^3$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, алкоксигрупа, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, галоген, гідроксил та  $NR^aR^b$ ; або  $R^2$  та  $R^3$ , спільно з атомами, до яких вони приєднані, утворюють епоксид;

$X^1$  та  $X^2$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають CH та N;

Y та Z незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають CH<sub>2</sub>, O та  $NR^2$ , де  $R^2$  вибраний з групи, яку складають водень та алкіл;

$L^1$  та  $L^2$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають міжатомний зв'язок та алкілен;

$R^a$  та  $R^b$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, алкоксикарбоніл, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арил, арилалкіл, арилсульфоніл, галогеналкілкарбоніл, галогеналкілсульфоніл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероарилкарбоніл, гетероарилсульфоніл та ( $NR^cR^d$ )алкілкарбоніл; та

$R^c$  та  $R^d$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, алкіл та циклоалкіл.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "алкіл" означає вуглеводневі групи лінійної та розгалуженої будови, які містять вказану кількість атомів вуглецю, у типових випадках метил, етил та лінійні і розгалужені пропіл та бутил. Якщо не вказано інше, вуглеводнева група може містити до 20

атомів вуглецю. Термін „алкіл” охоплює „алкіли з „внутрішніми місточками”, тобто біциклічні або поліциклічні вуглеводневі групи  $C_6$ - $C_{16}$ , наприклад, норборніл, адамантил, біцикло[2,2,2]октил, біцикло[2,2,1]гептил, біцикло[3,2,1]октил або декагідронафтил. Алкіли можуть бути факультативно заміщеними, наприклад, гідроксилом (ОН), галогеном, арилом, гетероарилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, аміногрупою та сульфонілом.

Термін „циклоалкіл” означає циклічну вуглеводневу групу  $C_3$ - $C_8$ , наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклогексил або циклопентил. Визначення терміна „гетероциклоалкіл” аналогічне визначенню циклоалкілу, з тією відмінністю, що цикл містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно один від одного вибраних з групи, до якої входять кисень, азот та сірка. Циклоалкіли та гетероциклоалкіли можуть являти собою насичені або частково ненасичені циклічні системи, факультативно заміщені замісниками в кількості від одного до трьох, незалежно один від одного вибраних з групи, до якої входять  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{1-3}$ -алкілен-ОН,  $C(O)NH_2$ ,  $NH_2$ , оксогрупа ( $=O$ ), арил, трифторетаноїл та ОН. Гетероциклоалкіли можуть бути додатково N-заміщені  $C_{1-6}$ -алкілом, гідроксис- $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{1-3}$ -алкіленарилом або  $C_{1-3}$ -алкіленгетероарилом.

Визначення терміна „алкеніл” ідентичне визначенню циклоалкілу, з тією відмінністю, що група містить подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок.

Визначення терміна „алкініл” ідентичне визначенню циклоалкілу, з тією відмінністю, що група містить потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок.

Термін „алкілен” означає алкіл, який має замісник. Наприклад, термін „ $C_{1-6}$ -алкілен- $C(O)OR$ ” означає алкіл, який містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, заміщений групою  $-C(O)OR$ . Алкілен факультативно заміщений одним або кількома замісниками, переліченими вище як факультативні замісники алкілу.

Термін „галоген” означає атом фтору, броду, хлору або йоду.

Термін „арил”, вжитий окремо або у комбінації, означає моноциклічну або поліциклічну ароматичну групу, відповідно до варіантів, яким віддається перевага, - моноциклічну або біциклічну ароматичну групу, наприклад, феніл або нафтил. Якщо не вказано інше, арил може бути незаміщеним або заміщеним одним або кількома, зокрема, 1-4 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, до якої входять, наприклад, галоген,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$ ,  $CO_2R^3$ ,  $C(O)N(R^3)_2$ ,  $C(O)R^3$ ,  $N(R^1)COR^3$ ,  $N(R^1)C(O)OR^3$ ,  $N(R^1)C(O)OR^3$ ,  $N(R^1)C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $C(O)R^3$ ,  $N(R^1)C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $C(O)OR^3$ ,  $N(R^1)C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $OR^3$ ,  $N(R^1)C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $NHC(O)OR^3$ ,  $N(R^1)C(O)C_{1-3}$ -алкілен- $SO_2NR^3$ ,  $C_{1-3}$ -алкілен- $OR^1$  та  $SR^3$ , де  $R^1$  та  $R^3$  відповідають поданим вище визначенням. Прикладами арилів є (але без обмеження ними) феніл, нафтил, тетрагідронафтил, хлорфеніл, метилфеніл, метоксифеніл, трифторметилфеніл, нітрофеніл, 2,4-метоксихлорфеніл тощо. Терміни „арил- $C_{1-3}$ -алкіл” та „гетероарил- $C_{1-3}$ -алкіл” означають арил або гетероарил, заміщені  $C_{1-3}$ -алкілом.

Термін „гетероарил” означає моноциклічну або біциклічну систему, яка містить один або два ароматичні цикли та містить в ароматичному циклі щонайменше один атом азоту, кисню або сірки. Якщо не вказано інше, гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним одним або кількома, зокрема, 1-4 замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, до якої входять, наприклад,  $C_{1-6}$ -алкіл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $C(O)N(R^3)_2$ ,  $CO_2R^2$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$  та галоген, де  $R^3$  відповідає поданому вище визначенню. Прикладами гетероарилів є (але без обмеження ними) тієніл, фурил, піридил, оксазоліл, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, тριαзиніл, тριαзоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, піразиніл, піримідиніл, тіазоліл та тіадіазоліл.

Термін „гідро” означає атом водню ( $-H$ ).

Термін „гідрокси” означає групу  $-OH$ .

Термін „нітро” означає групу  $-NO_2$ .

Термін „ціано” означає групу  $-CN$ .

Термін „трифторметокси” означає групу  $-OCF_3$ .

Термін „азидо” означає групу  $-N_3$ .

Термін „3-8-членний цикл” охоплює карбоциклічні або гетероциклічні аліфатичні або ароматичні групи, в тому числі (але не тільки) морфолініл, піперидиніл, феніл, тіофеніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піримідиніл та піридиніл, факультативно заміщені одним або кількома, зокрема, 1-3 замісниками, приклади яких подано вище при визначенні арилу.

Кількість атомів вуглецю у фрагментах, які містять вуглеводневі групи, вказано нижнім індексом, який позначає мінімальну та максимальну кількість атомів вуглецю у фрагменті, наприклад, „ $C_{1-6}$ -алкіл” означає алкіл з кількістю атомів вуглецю від 1 до 6 включно.

У складі композицій за цим винаходом можуть застосовуватися також проліки сполук, розкритих у цьому описі. Добре відомо, що принцип проліків, згідно з яким сполуку піддають дериватизації з одержанням форми, придатної для виготовлення лікарських форм та/або введення в організм з подальшим вивільненням лікарської речовини *in vivo*, успішно застосовується для тимчасової (тобто біологічно зворотної) зміни фізико-хімічних властивостей сполуки (дивись „Розроблення проліків” під ред. Бундгаард - Н. Bundgaard, Ed., „Design of Prodrugs,” Elsevier, Amsterdam, 1985; Зільберман, „Органічна хімія розроблення лікарських засобів та дії лікарських засобів” - R.B. Silverman, „The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,” Academic Press, San Diego, chapter 8, 1992; Гілліген та ін. - K.M. Hillgren et al., Med. Res. Rev., 15:83 (1995).)

Сполуки за цим винаходом можуть містити одну або кілька функціональних груп. Ці функціональні групи за бажанням або в разі необхідності можуть бути модифіковані для одержання проліків. До придатних проліків належать, наприклад, похідні кислот, наприклад, амідів та складні ефіри. Фахівцям у галузі зрозуміло, що як проліки можна застосовувати N-оксиди.

Сполуки, застосовувані в композиціях, розкритих у цьому описі, можуть існувати у формі

вільних основ або фармацевтично прийнятних солей. У значенні, вживаному в цьому описі, термін „фармацевтично прийнятні солі” означає сольові або цвітер-іонні форми описаних вище сполук. Солі таких сполук можна одержати в процесі кінцевого виділення та очищення сполук або на окремій стадії шляхом проведення реакції сполуки з кислотою, яка включає відповідний катіон. До придатних фармацевтично прийнятних катіонів належать катіони лужних металів (наприклад, натрію або калію) та лужноземельних металів (наприклад, кальцію або магнію). Крім того, фармацевтично прийнятними солями описаних сполук-інгібіторів Chk1 є солі з фармацевтично прийнятними кислотами. Прикладами кислот, які можна застосовувати для одержання фармацевтично прийнятних солей, є неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана та фосфорна, та органічні кислоти, наприклад, щавлева, maleїнова, бурштинова, малінова та лимонна. До необмежувальних прикладів солей сполук за цим винаходом належать (але без обмеження ними) гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфат, 2-гідроксіетансульфонат, фосфат, гідрофосфат, ацетат, адипінат, альгінат, аспартат, бензоат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, формиат, сукцинат, малонат, фумарат, maleат, метансульфонат, мезитиленсульфонат, нафтиленсульфонат, нікотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, трихлорацетат, трифторацетат, глутамат, бікарбонат, ундеканат, лактат, цитрат, тарtrat, глюконат, бензолсульфонат та п-толуолсульфонат. Крім того, наявні у сполуках за цим винаходом аміногрупи можуть бути кватернізовані метил-, етил-, пропіл- та бутилхлоридами, -бромідами та -йодидами; диметил-, діетил-, дибутил- та діамілсульфатами; децил-, лаурил-, міристил- та стерилхлоридами, -бромідами та -йодидами; та бензил- та фенетилбромідами. З огляду на вищезазначене, будь-яке посилання на інгібітори Chk1 у цьому описі охоплює сполуки, розкриті в описі, а також їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати (наприклад, гідрати) та проліки.

Інгібітори Chk1 можна сполучати або кон'югувати з допоміжними компонентами з метою підсилення властивостей інгібіторів Chk1, які можуть бути сприятливими у способах терапевтичного застосування. Такі кон'югати можуть покращувати постачання інгібіторів Chk1 до конкретних анатомічних ділянок або областей, що становлять інтерес (наприклад, до пухлин), забезпечувати тривале збереження терапевтичних концентрацій інгібіторів у цільових клітинах, змінювати фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості інгібіторів та/або покращувати терапевтичний індекс або профіль безпечності інгібіторів. До придатних допоміжних компонентів належать, наприклад, амінокислоти, олігопептиди або поліпептиди, наприклад, антитіла, як-от моноклональні антитіла та інші генно-інженерні антитіла, а також природні або синтетичні ліганди до рецепторів цільових

клітин або тканин. До інших придатних допоміжних компонентів належать жирнокислотні або ліпідні фрагменти, які сприяють біорозподілу або засвоєнню сполук цільовими клітинами (дивись, наприклад, Бредлі та ін. - Bradley et al., Clin. Cancer Res. 7:3229 (2001)).

#### Циклодекстрини

Композиції, розкриті в цьому описі, містять також щонайменше один циклодекстрин. Циклодекстрин являє собою циклічну структуру, що складається з цукрових ланок, яка у типових випадках включає 6 ( $\alpha$ -циклодекстрин), 7 ( $\beta$ -циклодекстрин), 8 ( $\gamma$ -циклодекстрин) або 9 ( $\delta$ -циклодекстрин) цукрових ланок в одній молекулі циклодекстрину. Маються на увазі також циклодекстрини, які включають 5, 10, 11, 12, 13 або більше цукрових ланок.

Циклодекстрини можуть бути аморфними або кристалічними. Циклодекстрини є наявними на ринку або можуть бути синтезовані добре відомими в галузі способами. Прикладами корисних циклодекстринів можуть бути (але без обмеження ними)  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - та  $\delta$ -циклодекстрини. Похідні циклодекстринів включають похідні, де деякі з груп OH перетворені в групи OR. До похідних циклодекстринів належать похідні, які містять нижчі алкільні групи, наприклад, метильовані, етиловані, пропіловані та бутиловані циклодекстрини, де R - метил, етил, пропіл або бутіл; похідні з гідроксіалкільними замісниками, наприклад, гідроксипропілциклодекстрини та/або гідроксіетілциклодекстрини, де R - група  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  або  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ; циклодекстрини розгалуженої будови, наприклад, циклодекстрини, зв'язані з мальтозою; катіонні циклодекстрини, наприклад, циклодекстрини, які містять 2-гідрокси-3-(диметиламіно)пропіловий простий ефір, де R - група  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; четвертинні амонієві похідні, які містять, наприклад, хлорид 2-гідрокси-3-(триметиламоній)пропілового простого ефіру, де R - група  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ ; аніонні циклодекстрини, наприклад, карбоксиметилциклодекстрини, сульфати циклодекстринів та сукцинільати циклодекстринів; амфотерні циклодекстрини, наприклад, карбоксиметил/четвертинно-амонієві циклодекстрини; циклодекстрини, де щонайменше одна глюкопіранозна ланка має структуру 3-6-ангідро-цикломальтози, наприклад, моно-3-6-ангідроциклодекстрини, описані в публікації Дьєдаїні-Пілар та ін., „Оптичні характеристики при мінімальній хімічній модифікації циклодекстринів” (F. Diedaini-Pilard et al., The 7th International Cyclodextrin Symposium Abstracts, April 1994, p 49); та суміші вищезгаданих похідних. До інших модифікацій, які маються на увазі, належать похідні, які містять одну або кілька груп гідроксіалкільного простого ефіру (наприклад, де R -  $\text{C}_{1-6}$ -алкільногідроксигрупи); одну або кілька груп сульфалкільного простого ефіру (наприклад, де R -  $\text{C}_{1-6}$ -алкільно- $\text{SO}_3^-$ ); карбоксіалкільні (наприклад, де R -  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ -алкіль); 6-пердеокси-6-пер(4-карбоксифеніл)тіогруп (Купер та ні. - Cooper et al., Org. Biomol. Chem., 3:1863 (2005)); заміщені феноксигрупи, наприклад, 6-О-феніл, 6-О(4-формілфеніл), 6-О-(4-нітрофеніл), 6-О-(4-бромфеніл), 6-

О-(4-хлорфеніл) та 6-О-(4-гідроксibenзил) (Лю та ін. - Liu et al., J. Org. Chem., 69:173 (2004)); 6-аміно-6-деоксициклодекстрини (Рехарський та ін. - Rekharisky et al., J. Am. Chem. Soc., 124:12361 (2002)); триптофанові групи (Ванг та ін. - Wang et al., J. Org. Chem. 70:8703 (2005)); або їх суміші.

До похідних циклодекстринів, придатних для застосування за цим винаходом, належать гідроксипропіл- $\alpha$ -циклодекстрин, метильований  $\alpha$ -циклодекстрин, гідроксietил- $\beta$ -циклодекстрин та гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин. Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, гідроксіалкільні похідні циклодекстринів мають ступінь заміщення/модифікації від приблизно 1 до приблизно 14, більша перевага віддається значенням від приблизно 1,5 до приблизно 7, де ступінь заміщення/модифікації визначається як загальна кількість груп OR на одну молекулу циклодекстрину. Метильовані похідні циклодекстринів у типових випадках мають ступінь заміщення/модифікації від приблизно 1 до приблизно 18, більша перевага віддається значенням від приблизно 3 до приблизно 16. Відомим метильованим  $\beta$ -циклодекстрином є гептакіс-2,6-ди-О-метил- $\beta$ -циклодекстрин, відомий під назвою DIMEB, де кожна глюкозна ланка має приблизно 2 метильні групи при ступені заміщення приблизно 14. Іншим наявним на ринку циклодекстрином, який можна застосовувати у композиціях за цим винаходом, є метильований  $\beta$ -циклодекстрин, а саме метильований за випадковою схемою  $\beta$ -циклодекстрин, відомий під назвою RAMEB, який має різні значення ступеня заміщення, як правило, приблизно 12,6.

Інші модифіковані циклодекстрини описані, наприклад, у патентах США №№ 3,426,011; 3,453,257; 3,453,258; 3,453,259; 3,453,260; 3,459,731; 3,453,257; 3,420,788; 3,426,011; 3,553,191; 3,565,887; 4,535,152; 4,616,008; 4,638,058; 4,678,598; 4,727,064; 4,746,734; 5,376,645; 5,134,127; 5,376,645; 5,602,112; 5,804,568; 5,824,668; 5,874,418; 6,046,177; 6,048,845; 6,133,248; 6,136,846; 6,218,374; 6,284,747; 6,509,370; 6,583,125; та 6,982,253, кожний з яких у повному своєму обсягу включено до цього опису шляхом посилання.

До особливо придатних модифікованих циклодекстринів належать гідроксіалкілетер-циклодекстрини, наприклад, гідроксипропілетер-циклодекстрин, (SBE)-циклодекстрини, де SBE - сульфобутилетер, наприклад, SBE-1- $\beta$ -циклодекстрин, SBE-4- $\beta$ -циклодекстрин та SBE-7- $\beta$ -циклодекстрин, де символи 1, 4 та 7 позначають середній ступінь заміщення/модифікації циклодекстрину (продукти фірми CyDex, Inc. of Overland Park, KS USA). Конкретним циклодекстрином є SBE-7- $\beta$ -циклодекстрин, який постачається на ринок під торговельною назвою CaptlSol® (далі "кап-тизол") підприємством CyDex, Inc., Lenexa Kansas, U.S.A.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "ступінь заміщення/модифікації" стосовно до похідних циклодекстринів означає загальну кількість груп OR на одну молекулу циклодекстрину. Мається на увазі, що наявні на ринку похідні

циклодекстринів реально містять окремі молекули циклодекстринів з різними значеннями ступеня заміщення/модифікації.

Наприклад, гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин з середнім значенням ступеня заміщення 3 містить приблизно 5% недериватизованого  $\beta$ -циклодекстрину, а гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин з середнім значенням ступеня заміщення приблизно 5 містить менше від приблизно 1% недериватизованого  $\beta$ -циклодекстрину. Таким чином, термін "середній ступінь заміщення/модифікації" стосується середнього статистичного розподілу окремих заміщених/модифікованих молекул циклодекстрину даного похідного циклодекстрину.

Циклодекстрини можуть утворювати комплекси з молекулами інших речовин, що частково зумовлено їхньою циклічною молекулярною структурою. Цю молекулярну структуру можна охарактеризувати як подібну до тороїдальної, тобто до зрізаного конуса або циліндра, що має у центрі порожнину або отвір. Не вдаючись до теоретичних міркувань, можна вважати, що молекули речовини, яка бере участь у комплексоутворенні, попадають у порожнини або отвори молекул циклодекстрину та/або зв'язуються з бічними ланцюгами циклодекстрину, розташованими за межами отвору "тороїду", і утримуються внаслідок впливу певного механізму або кількох механізмів, наприклад, електростатичних сил або сил Ван-дер-Ваальса. На розміри, тобто діаметр та глибину отвору або порожнини впливає кількість цукрових ланок у молекулі циклодекстрину. Наприклад,  $\gamma$ -циклодекстрин містить на дві цукрові ланки більше, ніж  $\alpha$ -циклодекстрин, що відповідає як збільшенню діаметру, так і більшій кількості центрів потенціального комплексоутворення. Крім того, для модифікованих циклодекстринів на можливу кількість центрів потенціального комплексоутворення впливає як кількість модифікувальних груп, так і хімічні та/або фізичні властивості цих груп. Наприклад, максимальна кількість утримуваних молекул, які можуть утворювати комплекс з немодифікованим  $\gamma$ -циклодекстрином, становить приблизно 9, а для немодифікованого  $\beta$ -циклодекстрину ця максимальна кількість становить приблизно 8. Для модифікованих циклодекстринів, які можуть містити центри комплексоутворення у бічних ланцюгах циклодекстрину, згадана максимальна кількість утримуваних молекул може змінюватися. Тому максимальна кількість утримуваних молекул, які можуть утворювати комплекс з конкретним циклодекстрином, залежить від кількості цукрових ланок у молекулі циклодекстрину, ступеня та природи модифікації циклодекстрину та від структури та/або розмірів утримуваної молекули.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "комплексоутворення" стосується нековалентної взаємодії між інгібітором Chk1 ("утримуваною молекулою") та циклодекстрином. Така взаємодія може мати місце всередині порожнини циклодекстрину, на бічному ланцюгу або в обох центрах. Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, взаємодія між інгібітором Chk1 та циклодекстрином є оборотною та уможливила вихід з комплексу

су, або вивільнення, інгібітора Chk1 та постачання інгібітора Chk1 до бажаної мішені, наприклад, до сироваткового протеїну, ракових клітин, пухлин тощо.

Кількість циклодекстрину в композиціях за цим винаходом можна варіювати в широких межах з метою досягнення бажаних фізичних характеристик. До таких характеристик належать (але без обмеження ними): підвищена розчинність інгібітора Chk1; знижена токсичність інгібітора Chk1 для небажаних мішеней; та/або підвищена стабільність інгібітора Chk1 у композиції. Таким чином, кількість циклодекстрину можна визначати, виходячи з впливу на одну або кілька вищезгаданих властивостей композиції. Способи кількісного визначення однієї або кількох таких властивостей лежать у межах можливостей пересічного фахівця у галузі та/або способів, описаних у цьому документі або включених до його обсягу шляхом посилення.

У типових випадках інгібітор Chk1 присутній у композиції в кількості від приблизно 0,01% до приблизно 50% (мас.). Відповідно до конкретних варіантів, інгібітор Chk1 присутній в кількості від приблизно 0,1% до приблизно 20% (мас.), від приблизно 0,1% до приблизно 15% або від приблизно 0,1% до приблизно 10% (мас.). Конкретні значення масової частки інгібітора Chk1, присутнього у композиції за цим винаходом, можуть становити приблизно 0,2%, приблизно 0,3%, приблизно 0,4%, приблизно 0,5%, приблизно 0,6%, приблизно 0,7%, приблизно 0,8%, приблизно 0,9%, приблизно 1%, приблизно 2%, приблизно 3%, приблизно 4%, приблизно 5%, приблизно 6%, приблизно 7%, приблизно 8%, приблизно 9%, приблизно 10%, приблизно 11%, приблизно 12%, приблизно 13%, приблизно 14%, приблизно 15%, приблизно 16%, приблизно 17%, приблизно 18%, приблизно 19%, приблизно 20%, приблизно 21%, приблизно 22%, приблизно 23%, приблизно 24%, приблизно 25%, приблизно 26%, приблизно 27%, приблизно 28%, приблизно 29%, приблизно 30%, приблизно 31%, приблизно 32%, приблизно 33%, приблизно 34%, приблизно 35%, приблизно 36%, приблизно 37%, приблизно 38%, приблизно 39%, приблизно 40%, приблизно 41%, приблизно 42%, приблизно 43%, приблизно 44%, приблизно 45%, приблизно 46%, приблизно 47%, приблизно 48% та приблизно 49%.

Циклодекстрин присутній у кількості від приблизно 1% до приблизно 90%, від приблизно 20% до приблизно 80%, від приблизно 30% до приблизно 80% або від приблизно 40% до приблизно 80% (мас.). Конкретні значення масової частки циклодекстрину, присутнього у композиції за цим винаходом, можуть становити приблизно 30%, приблизно 31%, приблизно 32%, приблизно 33%, приблизно 34%, приблизно 35%, приблизно 36%, приблизно 37%, приблизно 38%, приблизно 39%, приблизно 40%, приблизно 41%, приблизно 42%, приблизно 43%, приблизно 44%, приблизно 45%, приблизно 46%, приблизно 47%, приблизно 48%, приблизно 49%, приблизно 50%, приблизно 51%, приблизно 52%, приблизно 53%, приблизно 54%, приблизно 55%, приблизно 56%, приблизно 57%,

приблизно 58%, приблизно 59%, приблизно 60%, приблизно 61%, приблизно 62%, приблизно 63%, приблизно 64%, приблизно 65%, приблизно 66%, приблизно 67%, приблизно 68%, приблизно 69%, приблизно 70%, приблизно 71%, приблизно 72%, приблизно 73%, приблизно 74%, приблизно 75%, приблизно 76%, приблизно 77%, приблизно 78%, приблизно 79%, приблизно 80%, приблизно 81%, приблизно 82%, приблизно 83%, приблизно 84%, приблизно 85%, приблизно 86%, приблизно 87%, приблизно 88%, приблизно 89% та приблизно 90%.

Відповідно до деяких варіантів відношення кількостей інгібітора Chk1 та циклодекстрину в композиції є достатнім для одержання композиції, в якій щонайменше 50% (мас.) інгібітора Chk1 входить до складу комплексу з циклодекстрином. У різних варіантах здійснення винаходу до складу комплексу з циклодекстрином входить понад 60% (мас.), понад 75% (мас.), понад 90% (мас.) та понад 95% (мас.) інгібітора Chk1. Конкретні значення масової частки інгібітора Chk1, яка входить до складу комплексу з циклодекстрином, можуть становити понад приблизно 55%, понад приблизно 60%, понад приблизно 65%, понад приблизно 70%, понад приблизно 75%, понад приблизно 80%, понад приблизно 85%, понад приблизно 90%, понад приблизно 91%, понад приблизно 92%, понад приблизно 93%, понад приблизно 94%, понадприблизно 95%, понад приблизно 96%, понад приблизно 97%, понад приблизно 98%, та понад приблизно 99% загальної маси інгібітора Chk1 у композиції. Кількість некомплексованого інгібітора Chk1 можна оцінити шляхом визначення константи асоціації ( $K_a$ ), яку можна визначити різними способами, відомими фахівцям у галузі, в тому числі калориметричними експериментами та вимірюванням розчинності.

Кількість молей щонайменше одного інгібітора Chk1, які утворюють комплекс з одним молекулою циклодекстрину у складі композицій за цим винаходом, може дорівнювати максимальній кількості центрів комплексоутворення у циклодекстрині. Відповідно до деяких варіантів, молярне співвідношення щонайменше одного інгібітора Chk1 до циклодекстрину лежить у межах від щонайменше 1:1 до щонайменше  $n:1$ , де  $n$  - загальна кількість центрів комплексоутворення у циклодекстрині. Якщо в композиції присутні кілька циклодекстринів, можна вважати, що  $n$  характеризує середню загальну кількість центрів комплексоутворення у присутніх циклодекстринах. Як вказано вище, у деяких варіантах щонайменше один інгібітор Chk1 включає щонайменше одну двозаміщену сечовину. За деякими варіантами конкретні значення молярного відношення інгібітора Chk1 до циклодекстрину можуть досягати приблизно 9:1, приблизно 8:1, приблизно 7:1, приблизно 6:1, приблизно 5:1, приблизно 4:1, приблизно 3:1, приблизно 2:1 та приблизно 1:1. Інші діапазони молярного відношення включають межі від приблизно 1:1 до приблизно 5:1, від приблизно 1:1 до приблизно 4:1, від приблизно 1:1 до приблизно 3:1 та від приблизно 1:1 до приблизно 2:1. Подальші значення молярного відношення інгібітора Chk1 до циклодекстрину, які

маються на увазі, можуть становити приблизно 1:2, приблизно 1:3 та приблизно 1:4.

#### Протиракові засоби

У типових випадках композиції за цим винаходом застосовуються у комбінації з протираковими засобами. Відповідно до деяких варіантів, протираковий засіб вводиться в організм пацієнта послідовно або до, або після введення композиції за цим винаходом, тоді як в інших варіантах протираковий засіб вводиться одночасно або окремо від інгібітора Chk1, або у складі тієї самої композиції, яка містить інгібітор Chk1.

Термін "протираковий засіб" означає будь-який лікувальний засіб, здатний виявляти ефективність при боротьбі з раком, його полегшенні або затриманні розвитку, наприклад, хіміотерапевтичний засіб, радіація або обидва згадані засоби. Відповідно до деяких варіантів, протираковим засобом є активатор Chk1.

Термін "активатор Chk1" означає будь-який засіб, який є відомим на цей час або буде відкритий у майбутньому, який зустрічається у природі або виготовлений штучно, який здатен активувати кіназу Chk1 достатньою мірою для затримання клітинного циклу. Певний засіб може бути ідентифікований як активатор Chk1 для цілей цього винаходу способами, відомими в галузі. За одним необмежувальним прикладом такого способу вимірюється стан фосфорилування Chk1 як ознака активації Chk1. Наприклад, з'ясовано, що фосфорилування серинових фрагментів 317 та 345 у Chk1 корелює з активацією Chk1 після оброблення засобами, відомими як активатори Chk1. До активаторів Chk1 належать засоби, здатні припиняти клітинний цикл на конкретній фазі, яка може бути названа в цьому описі "фазою-мішенню" для цього активатора. До фаз-мішеней належать будь-які фази клітинного циклу, за винятком мітозу. Таким чином, за деякими варіантами задійшення винаходу активатор Chk1 може індукувати затримання клітинного циклу у фазі G1. За іншими варіантами активатор Chk1 може індукувати затримання клітинного циклу у фазі S. За ще іншими варіантами активатор Chk1 може індукувати затримання клітинного циклу у фазі G2.

Частку клітин, що перебувають у різних фазах клітинного циклу, фахівць у галузі може визначити різноманітними способами. Наприклад, для розрізнення клітин, що перебувають у різних фазах клітинного циклу, можна застосувати флуоресцентний барвник, який зв'язується з ДНК, - пропідіум-йодид. Оскільки клітини у фазі G2 містять удвічі більше ДНК, ніж клітини у фазі G1, а клітини у фазі S містять проміжну кількість ДНК, то згаданий спосіб дозволяє ідентифікувати клітини, що перебувають у різних фазах, на основі вмісту ДНК у клітинах. Цей спосіб можна використовувати для ліній клітин та зразків пухлин (Cerra та ін. - Cerra et al., *Methods in Cell Biology*, 33:1 (1990)). Крім того, клітини у фазі S можна маркувати аналогом нуклеотиду - бромдеоксиуридином (BrdU), після чого фіксувати та забарвлювати антитілом до BrdU з приєднаним флуоресцентним фрагментом. В обох цих способах для кількісного визначення частки клітин, забарвлених згаданими флуоресце-

нтими маркерами, застосовується флуоресцентна цитометрія або сортування клітин за активністю флуоресценції (FACS).

Додатковий спосіб ідентифікації клітин, що перебувають у різних фазах клітинного циклу, включає забарвлення клітин антитілами до маркерів, специфічних або селективних стосовно до фаз клітинного циклу. Антитіло до фосфорилуваного залишку серину-10 гістону H3 має високу селективність до мітотичних клітин. Антитіло до фосфорилуваного серину 795 протеїну ретинобластоми, Rb, є селективним до клітин у фазі S (Коннел-Краулі та ін. - Connell-Crowley et al., *Mol. Biol. Cell*, 8:287 (1997)). Забарвлення клітин цими антитілами можна застосувати для кількісного визначення частки клітин, що перебувають у згаданих фазах клітинного циклу, з використанням імуногістохімічного аналізу або вестерн-блотінгу.

Ще один спосіб ідентифікації клітин, що перебувають у різних фазах клітинного циклу, включає застосування радіоізотопного мічення. Наприклад, здатність гемцитабіну припиняти цикл пухлинних клітин у фазі S можна оцінити у багатьох типах пухлин. Ганді та ін. (Gandhi et al., *J. Clin. Oncol.*, 20:665 (2002)) описують спосіб оцінювання затримання появи фази S у пацієнтів з гострою мієлогенною лейкемією після лікування гемцитабіном. Пацієнти одержували гемцитабін у постійній дозі 10 мг/м<sup>2</sup>/хв протягом різних проміжків часу, і через 24 год після початку лікування з крові пацієнтів виділяли пухлинні клітини для визначення кількості клітин, які затримувалися у фазі S. Три паралельні проби клітин (2×10<sup>6</sup>) висіювали на середовище

RPMI-1640 з домішкою 10% сироватки плоду корови та 1 мкКі [<sup>3</sup>H]-тимідину. Інкубували клітини протягом 30 хв, після чого вимірювали інкорпорацію тимідину. Зниження засвоєння радіоізоотопу після лікування активатором Chk1 характеризує затримання розвитку клітин у фазі S та тривалість затримання у фазі S.

У способах за цим винаходом може бути застосований будь-який хіміотерапевтичний засіб, який є відомим на цей час або буде відкритий у майбутньому. У способах за цим винаходом може бути також застосований будь-який радіотерапевтичний засіб, який є відомим на цей час або буде відкритий у майбутньому. Добір відповідного протиракового засобу може визначити пересічний фахівець у галузі. Чинники, які враховуються при такому доборі, включають, наприклад, стан, що підлягає лікуванню, тип аберантно проліферуючих клітин, необхідність піддання клітин дії протиракового засобу *in vivo* або *ex vivo*, стан здоров'я пацієнта та інші чинники, відомі пересічному фахівцеві у галузі. Наявні протиракові засоби можна адаптувати до застосування при регулюванні аберантної проліферації клітин будь-якого типу або патологічних станів, перелічених у цьому документі. Наприклад, якщо спосіб застосовується для лікування аберантної проліферації неракових клітин, то звичайно застосовуються знижені рівні інтенсивності дії у порівнянні з лікуванням аберантної проліферації ракових клітин. Наприклад, для регулювання аберантної проліферації клітин згідно з цим вина-

ходом можуть застосовуватися дози опромінення, наприклад, ультрафіолетового (УФ) проміння, та/або низькі дози відповідних хіміотерапевтичних засобів (наприклад, метотрексату).

Термін "інгібування аберантної проліферації клітин" означає уповільнення швидкості проліферації аберантно проліферуючих клітин або повне усунення такої проліферації. Це інгібування може бути наслідком або зменшення швидкості реплікації, або підвищення швидкості некрозу клітин, або обох цих чинників. Некроз клітин може протікати за будь-яким механізмом, в тому числі шляхом апоптозу та мітозу. Термін "запобігання аберантній проліферації клітин" означає інгібування аберантної проліферації клітин до її початку або інгібування її рецидивів.

Термін "in vivo" означає "в живому організмі", наприклад, в організмі тварини або людини. В цьому контексті засоби можна застосовувати з терапевтичною метою in vivo для уповільнення або усунення проліферації аберантно проліферуючих клітин. Ці засоби можна також застосовувати in vivo як профілактичні засоби для запобігання аберантній проліферації клітин або проявам симптомів, пов'язаних з нею.

Термін "ex vivo" означає "зовні живого організму". Прикладами клітинних популяцій ex vivo є культури клітин та біологічні зразки, наприклад, зразки біологічних рідин або тканин тварини або людини. Такі зразки можна одержати способами, добре відомими у галузі. Прикладами зразків біологічних рідин є проби крові, спинномозкової рідини, сечі та слини. Прикладами зразків тканин є пухлини та біопсії з них. У цьому контексті композиції за цим винаходом можуть застосовуватися для численних цілей, як терапевтичних, так і експериментальних.

Термін "радіосенсибілізатор" означає сполуку, яку вводять в організм людини або тварини у терапевтично ефективній кількості з метою підвищення чутливості клітин до електромагнітного проміння та/або сприяння лікуванню захворювань, які піддаються лікуванню електромагнітним промінням.

Термін "випромінення" ("радіація") охоплює випромінення з довжиною хвилі від  $10^{-20}$  м до 100 м (але не обмежується цим діапазоном).

Прикладами хіміотерапевтичних засобів, корисних для цього винаходу, є (але без обмеження ними):

алкілувальні засоби, наприклад, сполуки групи трихлортриетиламіну (наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, іфосфамід, мефалан та хлорамбуцил), нітрозосечовини, (наприклад, кармустин (BiCNU<sup>®</sup>), ломустин (CCNU) та семустин (метил-CCNU)); етиленіміни та метилмеламіни, (наприклад, триетиленмеламін (ТЕМ), триетилентіофосфорамід (тіотепа) або гексаметилмеламін (Hexalen<sup>®</sup>)); алкілсульфонати (наприклад, бусульфан); та триазини (наприклад, дакарбазин (DTIC<sup>®</sup>));

антиметаболіти, наприклад, аналоги фолієвої кислоти (наприклад, метотрексат, триметрексат та пеметрексед (Alimta<sup>®</sup>)); аналоги піримідину (наприклад, 5-фторурацил (5-FU), фтордеоксіуридин,

гемцитабін, цитозин-арабінозид (AraC, цитарабін), 5-азацитидин та 2,2'-дифтордеоксицитидин); аналіти пурину (наприклад, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, азатіоприн, 2'-деоксикоформіцин (пентостатин), еритрогідроксиналіладенін (EHNA), фосфат флударабіну, 2-хлордеоксиденозин (кладрибін, 2-CdA));

інгібітори топоізомерази типу I (наприклад, камптотецин (CPT), топотекан та іринотекан);

модифікатори біологічних реакцій, наприклад, G-CSF та GM-CSF;

диференціювальні засоби, наприклад, похідні ретиноєвої кислоти;

гормони та антагоністи, наприклад, адренокортикостероїди/антагоністи (наприклад, преднізон та його еквіваленти, дексаметазон, аміноглютетимід); прогестини (наприклад, гідроксипрогестерон-капроат, медроксипрогестерон-ацетат, мегестролацетат); естрогени (наприклад, діетилстильбестрол, етинілестрадіол та їх еквіваленти); антиестрогени (наприклад, тамоксифен); андрогени (наприклад, тестостерон-пропіонат, флюоксиместерон та їх еквіваленти); антиандрогени (наприклад, флутамід, аналоги гормону вивільнення гонадотропіну, лейпролід); та нестероїдні антиандрогени (наприклад, флутамід);

природні продукти, наприклад, антимітотичні засоби (наприклад, таксани, паклітаксель, алкалоїди барвінку, вінбластин (VLB), вінкрестин, вінорелбін, Taxotere<sup>®</sup> (доцетаксель), естрамустин, естрамустин-фосфат);

епіподофілотоксини (наприклад, етопозид, теніпозид); антибіотики (наприклад, актиноміцин D, дауноміцин (рубідоміцин), доксорубіцин (адіаміцин), мітоксантрон, ідарубіцин, блеоміцин, сплікаміцин (мітраміцин), мітоміцин C, дактиноміцин та амфікодиколін); ферменти (наприклад, L-аспарагіназа та L-аргіназа); радіосенсибілізатори (наприклад, метронідазол, мізонідазол, десметилізонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол, RSU 1069, EO9, RB 6145, SR4233, нікотинамід, 5-бромдеоксіуридин, 5-йоддеоксіуридин, бромдеоксицитидин);

координаційні комплекси платини, наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, антрацендіон та мітоксантрон;

заміщені сечовини, наприклад, гідроксисечовина; та

похідні метилгідразину, наприклад, N-метилгідразин (MH) та прокарбазин;

адренокортикальні супресанти, наприклад, мітотан (o,p'-DDD) та аміноглютетимід;

цитокіни, наприклад, інтерферони (б, в, г) та інтерлейкін-2; та

фотосенсибілізатори, наприклад, похідні гематопорфірину, Photofrin<sup>®</sup>, похідні бензопорфірину, Npe6, етіопорфірин олова (SnET2), феоборид-а, бактеріохлорофіл-а, нафталокіаніни, фталокіаніни та цинк-фталокіаніни.

Радіотерапевтичними засобами можуть бути, наприклад, іонізуюче проміння (наприклад, рентгенівське випромінення,  $\gamma$ -випромінення, видиме світло, ультрафіолетове світло, інфрачервоне випромінення, мікрохвильова радіація). Прикладами радіоактивних ізотопів, які застосовуються у радіотерапії, є Ra-226, Co-60, Cs-137, Ir-192 та I-125.



Радіотерапія з зовнішнім опромінюванням звичайно здійснюється з застосуванням медичного лінійного прискорювача або кобальтового джерела (Co-60). Прикладом радіотерапії з зовнішнім опромінюванням є опромінення дозою 1,8-2 Гр на добу протягом 5 днів кожного тижня на протязі 5-7 тижнів, залежно від конкретної клінічної ситуації. Аббревіатура „Гр” означає одиницю Грей, яка відповідає 1 Дж/кг тканини.

Корисними для цього винаходу можуть бути також суміші будь-яких вищезазначених хіміотерапевтичних засобів.

#### Фармацевтичні композиції

Композиції, розкриті в цьому описі, включають інгібітор Chk1 та циклодекстрин. Відповідно до різних варіантів композиції можуть додатково включати протираковий засіб, наприклад, активатор Chk1. У композиції можуть бути введені також інші компоненти, наприклад, фармацевтично прийнятні наповнювачі, регулятори рН, наприклад, буфери, а також інші компоненти. Такі факультативні додаткові компоненти можуть включати будь-яку окрему домішку або комбінацію домішок, згідно з визначенням фармацевта, лікаря-куратора, дослідника або інших пересічних фахівців у відповідних галузях застосування композиції. Необмежувальними прикладами таких домішок є окремі сполуки або комбінації чи субкомбінації сполук, наприклад, одна або кілька сполук з групи, до якої входять протиблювотні засоби, цитопротектори, протинекрозні засоби та/або засоби для візуалізації.

У значенні, вживаному в цьому описі, терміни “фармацевтична композиція” та “композиція” є взаємозамінними еквівалентами.

Відповідно до деяких варіантів здійснення винаходу фармацевтичні композиції інгібіторів Chk1 можна виготовляти, як описано нижче. Виготовляють вихідний розчин бажаної концентрації інгібітора Chk1 у формі вільної основи у розчиннику, наприклад, у воді. До цього розчину додають другий вихідний розчин циклодекстрину у розчиннику, наприклад, у воді. Одержану суміш можна обробити ультразвуком для забезпечення повного змішування компонентів. Можна відрегулювати значення рН суміші, застосовуючи відомі способи, наприклад, додавання буферу або іншого засобу для регулювання рН. Цю суміш можна піддавати подальшим операціям відповідно до різних варіантів, розкритих у цьому описі, наприклад, додавати до неї протиблювотні засоби, цитопротектори і т.ін. Суміш можна додатково або альтернативно піддавати додатковим операціям залежно від бажаного шляху її введення в організм та/або вимог до зберігання. Наприклад, суміш можна висушувати (наприклад, шляхом ліофілізації або розпилювально-го сушіння), модифікувати з метою застосування для ін'єкцій тощо.

Значення рН фармацевтичної композиції за різними варіантами здійснення цього винаходу можна варіювати в широких межах з метою адаптації до певного призначення, як зрозуміло для фахівців у галузі. За деякими варіантами, водний розчин розкритих фармацевтичних композицій має рН від приблизно 2 до приблизно 8, за іншими варіанта-

ми - від приблизно 3 до приблизно 7, за ще іншими варіантами - від приблизно 4 до приблизно 5, за іншими варіантами - від приблизно 3,2 до приблизно 6,5. Для фармацевтичних композицій у твердій формі значення рН фармацевтичної композиції стосується рН розчину твердої фармацевтичної композиції після її розчинення у воді. До конкретних значень рН фармацевтичних композицій у водних розчинах належать приблизно 2,1, приблизно 2,2, приблизно 2,3, приблизно 2,4, приблизно 2,5, приблизно 2,6, приблизно 2,7, приблизно 2,8, приблизно 2,9, приблизно 3,0, приблизно 3,1, приблизно 3,2, приблизно 3,3, приблизно 3,4, приблизно 3,5, приблизно 3,6, приблизно 3,7, приблизно 3,8, приблизно 3,9, приблизно 4,0, приблизно 4,1, приблизно 4,2, приблизно 4,3, приблизно 4,4, приблизно 4,5, приблизно 4,6, приблизно 4,7, приблизно 4,8, приблизно 4,9, приблизно 5,0, приблизно 5,1, приблизно 5,2, приблизно 5,3, приблизно 5,4, приблизно 5,5, приблизно 5,6, приблизно 5,7, приблизно 5,8, приблизно 5,9, приблизно 6,0, приблизно 6,1, приблизно 6,2, приблизно 6,3, приблизно 6,4, приблизно 6,5, приблизно 6,6, приблизно 6,7, приблизно 6,8, приблизно 6,9, приблизно 7,0, приблизно 7,1, приблизно 7,2, приблизно 7,3, приблизно 7,4, приблизно 7,5, приблизно 7,6, приблизно 7,7, приблизно 7,8 та приблизно 7,9.

Відповідно до різних варіантів у композиціях можуть бути присутні додаткові фармацевтично прийнятні компоненти, наприклад, перелічені нижче, окремо або у комбінаціях або у будь-яких субкомбінаціях. До фармацевтично прийнятних компонентів належать (але без обмеження ними) маніт, гліцин, лактоза, сахароза, трегалоза, декстран, гідроксіетилований крохмаль, фіколл, желатин, декстроза, хлорид натрію, сульфат натрію, сорбіт, ацетати, цитрати, тартрати, фосфати, поліолі (наприклад, поліетилен- та поліпропіленгліколи), амінокислоти та поверхнево-активні речовини, наприклад, полісорбати та солі жовчної кислоти.

Фармацевтичні композиції, розкриті в цьому описі, можуть включати також консерванти. Необмежувальними прикладами консервантів є бензиловий спирт, бензалконій-хлорид, фенол, м-крезол, метил-п-гідроксибензоат, бензойна кислота, феноксіетанол, метилпарабен та пропілпарабен.

Можуть бути застосовані будь-які фармацевтично прийнятні рідкі, напівтверді або тверді наповнювачі, відомі в галузі, які виконують функції фармацевтичних носіїв або середовищ. Прикладами наповнювачів є (але без обмеження ними) поліоксисорбітан-монолаурат, стеарат магнію, фосфат кальцію, мінеральне масло, масло какао, метил- та пропілгідроксибензоати, тальк, альгірати, вуглеводи, зокрема, маніт,  $\alpha$ -лактоза, безводна лактоза, целюлоза, сахароза, декстроза, сорбіт, модифіковані декстрини, аравійська камедь та крохмаль. До наявних на ринку наповнювачів належать Fast-Flo<sup>®</sup>, Emdex<sup>®</sup>, STA-Rx 1500<sup>®</sup>, Emcompress<sup>®</sup> та Avicell<sup>®</sup>. Дивись, наприклад, монографію „Фармацевтичні науки” (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), стор. 1435-1712,

включені до цього опису шляхом посилання.

До фармацевтично прийнятних наповнювачів належать, наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, дикальційфосфат, трикальційфосфат, сульфат кальцію, декстроза, маніт та/або сахароза.

Як наповнювачі для фармацевтичних композицій можна застосовувати також неорганічні солі, наприклад, трифосфат кальцію, карбонат магнію та хлорид натрію. Можна застосовувати амінокислоти, наприклад, як буфери для фармацевтичних композицій.

У тверді лікарські форми вищезгаданих інгібіторів можуть бути введені розпушувачі. До матеріалів, застосовуваних як розпушувачі, належить (але без обмеження ним) крохмаль, в тому числі наявний на ринку розпушувач на основі крохмалю Explotab®. Як розпушувачі у фармацевтичних композиціях можуть бути застосовані натрієвий крохмаль-гліколят, Amberlite®, натрієва карбоксиметилцелюлоза, ультрамілопектин, альгінат натрію, желатин, апельсинова цедра, кислотна форма карбоксиметилцелюлоза, природна губка, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль та бентоніт. До інших розпушувачів належать нерозчинні катіонообмінні смоли. Як розпушувачі та в'язучі можна застосовувати порошкоподібні камеді, наприклад, подрібнені агар, карайя або трагант. Як розпушувачі корисними є також альгінова кислота та її натрієва сіль.

Для забезпечення компактності маси компонентів композиції при формуванні твердої таблетки можна застосовувати в'язучі, до яких належать матеріали, одержані з природних продуктів, наприклад, аравійська камедь, трагант, крохмаль та желатин. До інших в'язучих належать кристалічна целюлоза, похідні целюлози, наприклад, метилцелюлоза (MC), етилцелюлоза (EC) та карбоксиметилцелюлоза (CMC); аравійська камедь; кукурудзяний крохмаль та/або желатини. Для гранулювання компонентів композицій можна застосовувати полівінілпіролідон (PVP) та гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC) у спиртових розчинах.

У фармацевтичні композиції може бути введений змащувальний засіб для запобігання прихоплюванню під час виготовлення лікарських форм. Змащувачі можна використовувати у формі прошарку між лікарським препаратом та стінкою пресформи; до таких засобів належать (але без обмеження ними) стеаринова кислота, в тому числі її магнієві та кальцієві солі, політетрафторетилен (PTFE), рідкий парафін, рослинні олії, тальк та воски. Можна використовувати також розчинні змащувачі, наприклад, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію та поліетиленгліколі різних молекулярних мас, наприклад, Carbowax 4000 та 6000.

До фармацевтичних композицій можна додавати ковзні засоби з метою покращення плинних властивостей лікарських речовин та сприяння їх переміщенню під час пресування. До придатних ковзних засобів належать (але без обмеження ними) крохмаль, тальк, пірогенний діоксид кремнію та гідратовані алюмосилікати.

Для сприяння розчиненню фармацевтичних композицій у водному середовищі до них можна додавати поверхнево-активні речовини як змочувачі. Для цієї мети можна застосовувати природні або синтетичні поверхнево-активні речовини. Поверхнево-активні речовини можуть включати аніоноактивні детергенти, наприклад, лаурилсульфат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію та діоктилсульфонат натрію. Можна застосовувати також катіоноактивні детергенти, наприклад, бензалконій-хлорид та бензетоній-хлорид. До неіонних детергентів, які можна застосовувати у складі фармацевтичних композицій, належать лауромакрогол-400, поліоксил-40-стеарат, поліоксіетиленована гідрогенізована рицинова олія 10, 50 та 60, гліцерин-моностеарат, полісорбати 40, 60, 65 та 80, жирнокислотний складний ефір сахарози, метилцелюлоза та карбоксиметилцелюлоза. Ці поверхнево-активні речовини можуть бути присутні у фармацевтичних композиціях у формі індивідуальних речовин або у формах сумішей у різних співвідношеннях.

Можуть виявитися бажаними фармацевтичні композиції з керованим вивільненням. Інгібітори Chk1 та циклодекстрини можуть бути введені у інертну матрицю, наприклад, у гуму, яка уможливує вивільнення шляхом дифузії або вилугування. У фармацевтичні композиції можуть бути введені також матриці, які повільно розкладаються, наприклад, альгірати, полісахариди. Іншою формою керованого вивільнення є спосіб, оснований на застосуванні терапевтичної системи Oros (Alza Corp.), згідно з яким лікарську речовину вміщують у напівпроникну мембрану, яка уможливує введення води та виштовхування сполуки-інгібітора через один отвір малого розміру завдяки осмотичним процесам. Відстрочене вивільнення забезпечують також деякі ентросолюбільні покриття.

Фармацевтичні композиції можуть включати також барвники та ароматизатори. Наприклад, інгібітори Chk1 та циклодекстрини можуть бути введені у лікарські форми (наприклад, шляхом капсулювання у ліпосоми або мікросфери), які потім вводять у їстівний продукт, наприклад, в охолоджений напій, що містить барвники та ароматизатори.

Композицію за цим винаходом можна вживати також у формі таблетки з плівковим покриттям. До неентросолюбільних матеріалів, придатних для використання як покриття фармацевтичних композицій, належать метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, метилгідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрієва карбоксиметилцелюлоза, повідон та поліетиленгліколі. До ентросолюбільних матеріалів, придатних для використання як покриття фармацевтичних композицій, належать ефіри фталевої кислоти. Для одержання оптимального плівкового покриття можна застосовувати суміш різних матеріалів. Процес одержання плівкового покриття можна виконувати у галтувальному пристрої, у псевдозрідженому шарі або з використанням пресування.

Композиції можна виготовляти у твердих, напівтвердих або рідких формах або у формі сухих

порошків, наприклад, ліофілізованих. Фармацевтичні композиції можна пакувати у формах, зручних для постачання, в тому числі, наприклад, у формі капсул, пакетиків, облаток, желатинових капсул, паперових пакетиків, таблеток, капсул, мазей, гранул, розчинів, інгаляційних препаратів, аерозолів, супозиторіїв, пілюль, пастилок або інших форм, відомих у галузі. Тип пакування, як правило, залежить від бажаного шляху введення. Маються на увазі також фармацевтичні композиції з модифікованим вивільненням, а також фармацевтичні композиції для черезшкірного введення.

Відповідно до різних варіантів здійснення винаходу композиції, розкриті в цьому описі, можуть додатково містити один або кілька протиблювотних засобів. До протиблювотних засобів, які маються на увазі, належать (але без обмеження ними) антагоністи допаміну, фенотіазин, антагоністи 5НТ<sub>2</sub> та антигістаміни. До конкретних протиблювотних засобів належать (але без обмеження ними) метоклопрамід, домперидон, прохлорперазин, трифторперазин, прометазин, дименгідринат, цинаризин, циклізин, ондасетрон, гранісетрон, триметобензамід, доластерон, апрепітант, скополамін, драмамін та тропісетрон.

Відповідно до різних варіантів здійснення винаходу композиції, розкриті в цьому описі, можуть додатково містити один або кілька цитопротекторних засобів. Необмежувальними прикладами цитопротекторних засобів є протекторні засоби та/або антинекротні засоби, які використовуються при хіміотерапії та радіотерапії. До таких засобів належать (але без обмеження ними) Zinecard® (дексразоксан для ін'єкцій, Pharmacia, Inc., Dublin, Ohio, USA.), Mesna® (2-сульфанілетансульфонат натрію, Baxter, Inc., Deerfield, IL, USA) та Amifostine® (Етіол, Medimune Oncology, Inc., Gaithersburg, MD). Необмежувальні приклади цитопротекторних засобів включають також один або кілька циклодекстринів, наприклад, описаних у патентах США №№ 5,602,112, 5,804,568, 6,048,845, 6,218,374, 6,284,747, відповідні розділи яких включено до цього опису шляхом посилання.

Відповідно до різних варіантів здійснення винаходу композиції, розкриті в цьому описі, можуть додатково містити один або кілька візуалізаційних засобів. До візуалізаційних засобів, які маються на увазі, належать (але без обмеження ними) парамагнітні, радіоактивні та флюорогенні іони. За альтернативними варіантами візуалізаційний засіб включає радіоактивний візуалізаційний засіб. Прикладами радіоактивних візуалізаційних засобів є (але без обмеження ними) гамма-випромінювачі, випромінювачі позитронів та випромінювачі рентгенівських променів. До конкретних радіоактивних візуалізаційних засобів належать (але без обмеження ними) <sup>43</sup>K, <sup>52</sup>Fe, <sup>57</sup>Co, <sup>67</sup>Cu, <sup>67</sup>Ga, <sup>68</sup>Ga, <sup>77</sup>Br, <sup>81</sup>Rb, <sup>81</sup>Kr, <sup>87</sup>Sr, <sup>99</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>113</sup>In, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>127</sup>Cs, <sup>129</sup>Cs, <sup>131</sup>I, <sup>132</sup>I, <sup>197</sup>Hg, <sup>203</sup>Pb та <sup>206</sup>Bi, а також засоби на основі вказаних ізотопів. Можна застосовувати також інші радіоактивні візуалізаційні засоби, відомі фахівцям у галузі, в тому числі барій та гадоліній.

Відповідно до деяких варіантів здійснення винаходу фармацевтичної композиції, розкриті в цьо-

му описі, є практично вільними від води. Термін „практично вільний від води” означає, що кількість води, присутня у фармацевтичній композиції, менше від кількості, необхідної для гідролізу та/або негативного впливу на хімічні та/або фізичні властивості інгібітора Chk1, циклодекстрину та/або інших компонентів, присутніх у фармацевтичній композиції. За конкретними варіантами кількість води, присутня у фармацевтичній композиції, у типових випадках менше від приблизно 5% маси фармацевтичної композиції. Маються на увазі також фармацевтичні композиції, де кількість води становить менше від приблизно 4%, менше від приблизно 3%, менше від приблизно 2%, та менше від приблизно 1%. До інших значень кількості води у фармацевтичних композиціях, які маються на увазі, належать значення менше від приблизно 4,9%, менше від приблизно 4,8%, менше від приблизно 4,7%, менше від приблизно 4,6%, менше від приблизно 4,5%, менше від приблизно 4,4%, менше від приблизно 4,3%, менше від приблизно 4,2%, менше від приблизно 4,1%, менше від приблизно 3,9%, менше від приблизно 3,8%, менше від приблизно 3,7%, менше від приблизно 3,6%, менше від приблизно 3,5%, менше від приблизно 3,4%, менше від приблизно 3,3%, менше від приблизно 3,2%, менше від приблизно 3,1%, менше від приблизно 2,9%, менше від приблизно 2,8%, менше від приблизно 2,7%, менше від приблизно 2,6%, менше від приблизно 2,5%, менше від приблизно 2,4%, менше від приблизно 2,3%, менше від приблизно 2,2%, менше від приблизно 2,1%, менше від приблизно 1,9%, менше від приблизно 1,8%, менше від приблизно 1,7%, менше від приблизно 1,6%, менше від приблизно 1,5%, менше від приблизно 1,4%, менше від приблизно 1,3%, менше від приблизно 1,2%, менше від приблизно 1,1%, менше від приблизно 0,9%, менше від приблизно 0,8%, менше від приблизно 0,7%, менше від приблизно 0,6%, менше від приблизно 0,5%. До фармацевтичних композицій, яким надається перевага, належать ті, в яких кількість води менше від приблизно 1,2%.

Відповідно до варіантів, за якими фармацевтичні композиції практично вільні від води, фармацевтичні композиції є ліофілізованими, висушеними розпилювальним способом або підданими іншим порівняним способам висушування композицій, відомим фахівцям у відповідних галузях. Композиції, практично вільні від води, перед застосуванням можна відновлювати водою або іншим водним розчином (розчинами).

#### Дозування активних засобів

Активні засоби (наприклад, протираковий засіб та інгібітор Chk1) застосовуються у кількостях, достатніх для досягнення мети, для якої вони призначені. У значенні, вживаному в цьому описі, термін “терапевтично ефективна кількість” означає кількість, достатню для інгібування розвитку або полегшення наявних симптомів патологічного стану пацієнта, якого піддають лікуванню. Термін “доза, ефективна для інгібування” означає кількість, достатню для інгібування або запобігання проліферації популяції аберантно проліферуючих клітин *in vivo* або *ex vivo*. Токсичність та терапевтич-

ну ефективність таких сполук можна визначити у культурах клітин або в організмах піддослідних тварин за стандартними фармацевтичними методиками, наприклад, за методиками визначення LD<sub>50</sub> (дози, летальної для 50% популяції) та ED<sub>50</sub> (дози, терапевтично ефективної для 50% популяції). Співвідношення між токсичним та терапевтичним впливом характеризується терапевтичним індексом, який визначають як відношення LD<sub>50</sub> до ED<sub>50</sub>. Перевага віддається сполукам, які мають високий терапевтичний індекс (тобто для яких токсична доза значно перевищує терапевтично ефективну дозу).

Інгібування точки контролю кінази можна кількісно охарактеризувати, застосувавши випробування на дозову залежність реакції, при якому чутливу випробувальну систему вводять в контакт з досліджуваною сполукою, взятою в певному діапазоні концентрацій, в тому числі в концентраціях, при яких вплив не спостерігається або є мінімальним, у підвищених концентраціях, при яких спостерігається слабкий вплив, та концентрації насичення, при яких спостерігається максимальний ефект впливу. Теоретично результати таких випробувань дозозалежного впливу сполук-інгібіторів можна описати S-подібною кривою, яка відображає ступінь інгібування як функцію концентрації. Ця крива теоретично проходить через точку, в якій концентрація є достатньою для зниження активності фермента кінази точки контролю до рівня, який становить 50% різниці між максимальною та мінімальною активностями ферменту у дослідженні. Ця концентрація визначається як концентрація 50% інгібування, або як значення IC<sub>50</sub>. При визначенні IC<sub>50</sub> перевага віддається застосуванню звичайних біохімічних (безклітинних) способів дослідження або способів дослідження на клітинній основі.

Для зіставлення дієвості інгібіторів часто застосовують порівняльні значення IC<sub>50</sub>, при цьому вище значення IC<sub>50</sub> вказує на нижчу дієвість досліджуваної сполуки, а нижче значення IC<sub>50</sub> вказує, що сполука є більш ефективною, ніж сполука порівняння. Згідно з цим винаходом, можуть застосовуватися сполуки - інгібітори Chk1, які при вимірюваннях з використанням випробування дозозалежності реакції показують значення IC<sub>50</sub> нижче від приблизно 1000 нМ або нижче від приблизно 250 нМ, або нижче від приблизно 100 нМ, або нижче від приблизно 50 нМ, або нижче від приблизно 20 нМ, або нижче від приблизно 1 нМ.

Дані, одержані при таких випробуваннях дозозалежності реакції, можна використати як показник при визначенні діапазону дозування для застосування до людей. Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, дози таких сполук лежать у межах діапазону, який включає ED<sub>50</sub> при низькій токсичності або за її відсутності. Дози в межах цього діапазону можна варіювати залежно від застосуваної лікарської форми та шляху введення.

Точна рецептура, шлях введення та доза добираються лікарем-куратором індивідуально з урахуванням стану пацієнта. Розмір доз та інтервали між дозами можна встановити індивідуально з метою забезпечення рівнів активної сполуки у

плазмі, достатніх для підтримання бажаних терапевтичних впливів. Однак, як правило, дози для лікування дорослих людей у типових випадках лежать у межах від 0,001 мг/кг до приблизно 1000 мг/кг на добу, в діапазоні від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 500 мг/кг на одну дозу інгібітора Chk1. Відповідно до деяких варіантів, дози інгібітора Chk1 лежать у межах від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, від приблизно 0,5 мг/кг до приблизно 40 мг/кг, від приблизно 0,7 мг/кг до приблизно 30 мг/кг або від приблизно 1 мг/кг до приблизно 20 мг/кг. Мається на увазі, що конкретні дози включають піддіапазони будь-якого з вищезазначених діапазонів з інкрементами по 0,1 мг/кг.

Відповідно до різних аспектів винаходу розкриті композиції застосовуються у комбінації з протираковими засобами. За конкретними варіантами на терапевтично ефективну кількість протиракового засобу може впливати одночасне та/або послідовне застосування інгібітора Chk1, присутнього у композиції. Тому у різних варіантах терапевтично ефективна кількість протиракового засобу для застосування у комбінації з інгібітором Chk1 є меншою від терапевтично ефективної кількості того самого протиракового засобу за відсутності інгібітора Chk1. Таке визначення відповідного терапевтично ефективного дозування протиракового засобу та/або інгібітора Chk1 може виконати лікар-куратор з урахуванням захворювання конкретного пацієнта, анамнезу та інших чинників такого ж порядку.

#### Планування застосування

Згідно з деякими варіантами здійснення цього винаходу, як вказано вище, в організм пацієнта до введення композиції за варіантом здійснення винаходу, після її введення або одночасно з її введенням вводять щонайменше один антипроліферативний (наприклад, протираковий) засіб. Частота введення, тривалість введення та дози антипроліферативного засобу та інгібітора Chk1, присутніх у різних варіантах здійснення цього винаходу, можна варіювати незалежно для кожного компонента з метою забезпечення виконання їхніх відповідних функцій, як зрозуміло для фахівця у галузі.

Згідно з деякими варіантами антипроліферативний засіб включає активатор Chk1. У деяких варіантах перед введенням популяції аберантно проліферуючих клітин у контакт з інгібітором Chk1 у контакт з цією популяцією вводять активатор Chk1 у кількості, протягом часу та/або з частотою повторення, достатніми для істотної синхронізації затримання клітинного циклу у фазі-мішені для застосовуваного активатора Chk1. Такі способи у загальних рисах описано у WO 05/27907, яку включено до цього опису у повному обсязі шляхом посилання. У таких варіантах популяція клітин може бути введена у контакт з інгібітором Chk1 шляхом введення в організм пацієнта композиції за різними варіантами здійснення цього винаходу.

Згідно з деякими варіантами популяцію аберантно проліферуючих клітин піддають оптимальній синхронізації перед введенням популяції у контакт з інгібітором Chk1. Для оптимальної синхронізації уможливають нагромадження або

затримання максимальної частки клітин у популяції у фазі-мішені для застосовуваного активатора, при мінімальній частці клітин, які досягли фази мітозу. Однак для фахівців у галузі зрозуміло, що певні переваги досягаються при нижчих ступенях синхронізації клітинного циклу перед контактом з інгібітором Chk1. Таким чином, термін "істотна синхронізація" охоплює будь-який ступінь синхронізації затримання клітинного циклу, в тому числі оптимальний ступінь, який забезпечує більш сильний цитотоксичний вплив у порівнянні з таким впливом за відсутності застосування інгібітора Chk1 або з впливом, який спостерігається при спільному застосуванні активатора Chk1 та інгібітора, або з впливом, який спостерігається у випадку контакту клітин з інгібітором Chk1 до контакту з активатором Chk1. Ступінь синхронізації затримання клітинного циклу, який відповідає таким показникам або перевищує їх, характеризується як "істотна синхронізація".

Лікування описуваними композиціями можна виконувати після збільшення кількості аберантно проліферуючих клітин у фазі-мішені для застосовуваного активатора Chk1 щонайменше приблизно на 10%, факультативно щонайменше приблизно на 20%, щонайменше приблизно на 50%, щонайменше приблизно на 100%; щонайменше приблизно на 150%; щонайменше приблизно на 200%; щонайменше приблизно на 250%; щонайменше приблизно на 300%; щонайменше приблизно на 350%; щонайменше приблизно на 400%, щонайменше приблизно на 450% або щонайменше приблизно на 500% у порівнянні з кількістю аберантно проліферуючих клітин у згаданій фазі за відсутності активатора Chk1. Однак ці діапазони вказано лише як приклади, і вони залежать від типу клітин, конкретного застосовуваного активатора Chk1а та інших чинників, які легко визначити фахівцю у галузі. Наприклад, фахівцеві зрозуміло, що згадане максимальне зростання частки клітин для будь-якої конкретної популяції аберантно проліферуючих клітин обмежується різноманітними чинниками, в тому числі часткою клітин популяції, які перебувають у фазі-мішені перед контактом з активатором Chk1.

Як вказано вище, після досягнення істотної синхронізації затримання клітинного циклу у популяції клітин цю популяцію можна ввести в контакт з інгібітором Chk1, застосовуючи композицію за цим винаходом у кількості та протягом часу, достатніми для істотного скасування затримки клітинного циклу. Термін "істотне скасування" застосовується для посвідчення, що повне скасування затримки циклу розвитку всіх клітин не є необхідним для досягнення результату. Фахівцям у галузі зрозуміло, що може бути досягнутий достатній ступінь відміни точки контролю клітинного циклу для порушення механізмів впливу точки контролю клітинного циклу та уможливлення переходу клітин у наступну фазу клітинного циклу з необоротним пошкодженням ДНК, достатнім для спричинення смерті клітин або уповільнення чи припинення аберантно проліферації клітин іншим чином.

Фахівцям у галузі зрозуміло, як застосувати інформацію, що стосується синхронізації та сказу-

вання затримки клітинного циклу, у практичних цілях у клініці або лабораторії. Наприклад, для будь-якої конкретної лінії клітин можна *ex vivo* визначити активатор Chk1 та інгібітор Chk1, дозу, частоту введення доз та період застосування кожної дози, необхідні для досягнення відповідно істотної синхронізації та істотного скасування затримки. Потім результати визначень *ex vivo* можна застосувати у клінічних умовах як практичну модель для прямого визначення частки клітин, що перебувають у різних фазах клітинного циклу.

При виконанні та оцінюванні таких вимірювань для фахівців у галузі має бути зрозуміло, що частота та тривалість контактів активатора Chk1 з популяцією клітин, як вказано вище, можуть залежати від типу клітин, які виявляють небажану проліферацію. Як і у більшості клітин, цикл розвитку аберантно проліферуючих клітин не протікає з універсальною швидкістю. Деякі типи проліферують швидше від інших, тобто подвоєння клітин відбувається за менший час. Таким чином, наприклад, лікування класу пухлинних клітин, які мають малий час подвоєння (наприклад, раку підшлункової залози або меланоми), може вимагати скороченого оброблення активатором Chk1 для істотної синхронізації затримання клітинного циклу, а лікування пухлин з більш повільним подвоєнням (наприклад, деяких пухлин ободової кишки, молочної залози або простати) може за таких самих інших умов вимагати більш тривалого контакту з активатором Chk1 для індукування істотно синхронного затримання клітинного циклу.

Час забезпечення істотної синхронізації клітинного циклу під впливом активатора Chk1 може варіювати від кількох хвилин до 96 год і більше. У деяких варіантах може бути доцільним або бажаним введення активатора Chk1 протягом періоду до кількох тижнів або більше, згідно з визначеннями лікаря-куратора або дослідника. Таким чином, активатор Chk1 може контактувати з популяцією клітин протягом часу приблизно до 30 хв, приблизно до 1 год, приблизно до 2 год, приблизно до 3 год, приблизно до 4 год, приблизно до 6 год, приблизно до 12 год, приблизно до 18 год, приблизно до 24 год, приблизно до 48 год, приблизно до 72 год або приблизно до 96 год або більше. Для фахівців у галузі зрозуміло, що згадані часові діапазони вказано лише як приклади; можна застосовувати діапазони та піддіапазони, які лежать у межах згаданих діапазонів.

Контакт популяції клітин з активатором Chk1 можна здійснювати з застосуванням одиначної дози або множини доз згідно з добре відомими в галузі способами використання конкретного застосовуваного активатора або активаторів Chk1. Наприклад, активатор Chk1 можна застосовувати за схемою введення 4 доз на добу з 4-добовими інтервалами (q4d×4); 4 доз на добу з 3-добовими інтервалами (q3d×4); 1 дози на добу з 5-добовими інтервалами (qd×5); однієї дози на тиждень протягом 3 тижнів (qwk3); 5 добових доз з наступною 2-добовою перервою та введенням повторних 5 добових доз (5/2/5); або будь-якої схеми дозування, визначеної як відповідна за певних обставин. Факультативно можна в разі необхідності витримувати

ти певну часову паузу між застосуванням останньої дози активатора Chk1 для забезпечення істотної синхронізації затримання клітинного циклу перед введенням у контакт з першою дозою інгібітора Chk1. Аналогічні схеми можна застосовувати, якщо активатор Chk1 є хіміотерапевтичним або радіотерапевтичним засобом. Застосування додаткових доз радіотерапії добре відоме фахівцям у галузі.

Контакт популяції клітин з композицією за цим винаходом можна аналогічно здійснювати з застосуванням будь-якої дози та тривалості, достатніх для істотного скасування точки контролю клітинного циклу. У типових випадках, але не обов'язково, цей час може досягати приблизно 72 год або приблизно 96 год, залежно від різних чинників, наприклад, згаданих вище. У деяких варіантах може бути доцільним або бажаним застосування композиції за цим винаходом протягом періоду до кількох тижнів або більше, згідно з визначеннями лікаря-куратора або дослідника. Таким чином, у типових випадках згадану композицію можна застосовувати протягом часу приблизно до 1 год, приблизно до 2 год, приблизно до 3 год, приблизно до 4 год, приблизно до 6 год, приблизно до 12 год, приблизно до 18 год, приблизно до 24 год, приблизно до 48 год або приблизно до 72 год. Для фахівців у галузі зрозуміло, що згадані часові діапазони вказано лише як приклади; можна застосовувати діапазони та піддіапазони, які лежать у межах згаданих діапазонів.

Композицію за цим винаходом можна застосовувати у вигляді множини доз. Наприклад, цю композицію можна застосовувати за схемою введення 4 доз на добу з 4-добовими інтервалами ( $q4d \times 4$ ); 4 доз на добу з 3-добовими інтервалами ( $q3d \times 4$ ); 1 дози на добу з 5-добовими інтервалами ( $q4 \times 5$ ); однієї дози на тиждень протягом 3 тижнів ( $qw \times 3$ ); 5 добових доз з наступною 2-добовою перервою та введенням повторних 5 добових доз ( $5/2/5$ ); або будь-якої схеми дозування, визначеної як відповідна за певних обставин.

#### Шляхи введення

Згідно з різними аспектами, введення композицій за цим винаходом можна здійснювати дермальним, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньосуглобовим, легенеvim, букальним, під'язичним, назальним, інгаляційним, черезшкірним, вагінальним, пероральним парентеральним, ректальним, внутрішньовенним, місцевим, внутрішньошкірним, очним та/або внутрішньочеревинним шляхом. Парентеральне введення можна виконувати також з застосуванням систем високого тиску, наприклад, POWDERJECT™.

Для перорального або букального введення композиція може бути у формі таблеток або пастилок, виготовлених звичайним способом. Наприклад, таблетки та капсули для перорального введення можуть містити звичайні допоміжні компоненти, наприклад, в'язучі (наприклад, сироп, гуміарабік, желатин, сорбіт, трагант, крохмальний клейстер або полівінілпіролідон), наповнювачі (наприклад, лактозу, цукор, мікрокристалічну целюлозу, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію або сорбіт), змащувальні засоби (наприклад, стеарат

магнію, стеаринову кислоту, тальк, поліетиленгліколь або діоксид кремнію), розпушувачі (наприклад, картопляний крохмаль або натрієвий крохмаль-гліколят) або змочувачі (наприклад, лаурилсульфат натрію). Таблетки можуть мати покриття, виготовлене за відомими в галузі способами.

За альтернативними варіантами композиція за цим винаходом може бути включена до складу рідких лікарських форм для перорального застосування, наприклад, суспензій на водній або неводній основі, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів. Крім того, композиція може являти собою сухий продукт, призначений для розведення водою або іншим відповідним носієм перед застосуванням. Такі рідкі лікарські форми можуть містити звичайні домішки, наприклад, розподільні агенти, наприклад, сорбітовий сироп, метилцелюлозу, глюкозно-цукровий сироп, желатин, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію та гідрогенізовані істівні жири; емульгатори, наприклад, лецитин, сорбітанмоноолеат або гуміарабік; безводні в'язучі речовини (які можуть включати істівні олії), наприклад, мигдалеву олію, фракціоновану кокосову олію, маслянисті складні ефіри, пропіленгліколь та етиловий спирт; та консерванти, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоат та сорбінову кислоту.

Композиції можуть бути введені також до складу супозиторіїв, які містять, наприклад, звичайні основи супозиторіїв, наприклад, масло какао або інші гліцериди. Композиції для інгаляції звичайно постачаються у формі розчинів, суспензій або емульсій, які можна застосовувати у вигляді сухого порошку або у формі аерозолі з застосуванням відомих пропелентів, наприклад, дихлордифторметану або трихлорфторметану. Типові лікарські форми для місцевого та черезшкірного введення включають звичайні водні або неводні носії та мають форму, наприклад, очних крапель, кремів, мазей, лосьйонів та паст, або лікувальних гіпсових пов'язок, пластирів або мембран.

Крім того, композиції за цим винаходом можна виготовляти у формах для парентерального введення шляхом ін'єкції або безперервної інфузії. Препарати для ін'єкції можуть мати форму суспензій, розчинів або емульсій у водних або олійних носіях і можуть містити допоміжні речовини, наприклад, суспензатори, стабілізатори та/або диспергатори. В альтернативних варіантах композиції можуть мати форму порошоків для розведення відповідним носієм (наприклад, стерильною апірогенною водою) перед застосуванням.

Композиції за цим винаходом можна виготовляти також у формі депо-препаратів. Такі лікарські форми тривалої дії можна вводити хворому шляхом імплантації (наприклад, підшкірної або внутрішньом'язової) або внутрішньом'язової ін'єкції. Відповідно, композиції за цим винаходом можна виготовляти з застосуванням відповідних полімерних або гідрофобних матеріалів (наприклад, емульсій у прийнятних оліях), іонообмінних смол або важкорозчинних похідних (наприклад, важкорозчинних солей).

Ракові та інші захворювання

Застосування описаних композицій показано при лікуванні будь-якого патологічного стану, який включає аберантну проліферацію клітин, в тому числі проліферацію клітин ракового та неракового характеру. За одним аспектом лікування можна застосувати до будь-якого стану, що реагує на засоби, які активують затримання клітинного циклу, або на інгібітори протеїнів точки контролю клітинного циклу.

До ракових захворювань належать пухлини або новоутворення, які походять від росту тканинних клітин, при якому розмноження клітин є неконтрольованим та прогресивним. Деякі з таких новоутворень є доброякісними, але інші зводяться "злоякісними" та можуть спричинити смерть організму. Злоякісні новоутворення відрізняються від доброякісних тим, що, окрім агресивної проліферації клітин, злоякісні новоутворення можуть проникати в оточуючі тканини та утворювати метастази. Крім того, злоякісні новоутворення характеризуються підвищеною втратою диференціації (посиленням „роздиференціювання”) та організації стосовно одне одного та оточуючих тканин. Ця властивість зветься "анаплазією".

До ракових пухлин, які можна лікувати за цим винаходом, належать тверді пухлини, наприклад, карциноми та саркоми. Карциноми походять від епітеліальних клітин, які інфільтруються (тобто проникають) в оточуючі тканини та утворюють метастази. Аденокарциноми є карциномами, які походять від залозистих тканин або від тканин, які утворюють залозисті структури, що піддаються розпізнаванню. Саркоми - це пухлини, клітини яких вбудовані у волокнисту або однорідну речовину, подібну до сполучної ембріональної тканини. Цей винахід уможливує також лікування ракових захворювань мієлоїдних або лімфоїдних систем, в тому числі лейкоїдних, лімфом та інших ракових захворювань, які в типових випадках не утворюють масивні пухлини, а розподілені у судинних або лімфоретикулярних системах.

До інших ракових захворювань належать (але без обмеження ними) мієсоїдні або округлоклітинні карциноми, саркоми м'яких тканин людини, в тому числі саркома Юїнга, метастази ракових пухлин, в тому числі лімфатичні метастази, сквамозоклітинні карциноми, зокрема, голови та шиї, сквамозоклітинні карциноми стравоходу, карциноми ротової порожнини, злоякісні захворювання клітин крові, в тому числі множинні мієломи, лейкози, гострі лімфолейкози, гострі нелімфоцитарні лейкози, хронічні лімфолейкози та волосисто-клітинні лейкози, ефузійні лімфоми (лімфоми у порожнинах організму), тимусно-лімфомні ракові пухлини легень (в тому числі дрібноклітинні карциноми легень, шкірні Т-клітинні лімфоми, лімфома Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, рак кори надниркових залоз, пухлини, які виділяють АКТГ, недрібноклітинний рак легень, рак молочних залоз, в тому числі дрібноклітинні карциноми та протокові карциноми), ракові пухлини шлунково-кишкового тракту (в тому числі рак шлунку, рак ободової кишки, рак ободової та прямої кишки, поліпи, пов'язані з неоплазмами ободової та прямої кишки), рак під-

шлункової залози, рак печінки, ракові захворювання сечостатевої системи (в тому числі рак сечового міхура, наприклад, первинні поверхневі пухлини сечового міхура, інвазивні перехідно-клітинні карциноми сечового міхура та м'язово-інвазивний рак сечового міхура), рак простати, злоякісні захворювання жіночих статевих органів (в тому числі рак яєчників, первинні очеревинні епітеліальні новоутворення, карциноми шийки матки, рак ендометрію матки, рак піхви, рак зовнішніх жіночих статевих органів, рак матки та тверді пухлини у фолікулах яєчників), злоякісні захворювання чоловічих статевих органів (в тому числі рак яєчок та рак чоловічого статевих органів), ракові захворювання нирок (в тому числі карциноми ниркових клітин), ракові захворювання мозку (в тому числі внутрішні мозкові пухлини, нейробластоми, астроцити, гліоми та метастатичні інвазії пухлинних клітин у центральній нервовій системі), ракові захворювання кісток (в тому числі остеоми та остеосаркоми), ракові захворювання шкіри (в тому числі злоякісні меланоми, пухлинний розвиток кератоцитів людської шкіри, карциноми базальних епідермоцитів та рак сквамозних клітин), рак щитоподібної залози, ретинобластоми, очеревинні випоти, злоякісні плевральні випоти, мезотеліоми, пухлини Вільмса, рак жовчного міхура, трофобластичні новоутворення, гемангіоперицитоми та саркоми Капоші.

У способах, розкритих у цьому описі, можна застосовувати перелічені нижче як необмежувальні приклади такі протираків засоби (окремо або в комбінаціях з іншими активними засобами):

гемцитабін - для лікування проліферативних розладів, до яких належать рак підшлункової залози (наприклад, локально прогресуюча (неоперабельного стану стадії II або стадії III) або метастатичної (IV стадії) аденокарцинома підшлункової залози); гемцитабін - для первинного лікування та для пацієнтів, яких попередньо лікували за схемою 5-FU; гемцитабін у комбінації з координаційними комплексами платини (наприклад, з цисплатином) - для лікування недрібноклітинного раку легень (наприклад, неоперабельного локально прогресуючого (стадії IIIA або стадії IIIB) або метастатичного (стадія IV) недрібноклітинного раку легень);

пеметрексед - для лікування проліферативних розладів, до яких належать недрібноклітинні карциноми легень, тверді пухлини, злоякісна мезотеліома, уротеліома, рак шийки матки, рецидивний ендометральний рак, рак очеревини, плевральна мезотеліома, рак жовчного міхура, рак молочної залози та рак ободової та прямої кишки;

топотекан - для лікування проліферативних розладів, до яких належать злоякісні менінгіоми, рак шийки матки, рак яєчників, рак епітелію, рак стравоходу, рак фалопієвих труб, первинний рак очеревини, дрібноклітинний рак легень, рак простати, нейробластоми, гліоми, тверді пухлини, гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, розвинуті синдроми мієлодисплазії та рабдоміосаркома;

іринотекан - для лікування проліферативних розладів, до яких належать рак ободової та прямої кишки, мультиморфна гліобластома, тверді пухли-

ни, рак молочної залози, рак чоловічого статевого органа, рак печінки, метастатична карцинома шлунку, аденокарцинома шлунково-стравохідного з'єднання, аденокарцинома тонкої кишки, рабдо-міосаркома, уротеліальний рак, рак шлунка, рак сечового міхура, рак нирок, дрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак голови та шиї, гліома, саркома, метастатична карцинома ободової або прямої кишки;

хлорамбуцил - для лікування проліферативних розладів, до яких належать хронічний лімфолейкоз, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, лімфома фолікулів, хронічний рак лімфоцитів;

координаційні комплекси платини, наприклад, цисплатин - для лікування проліферативних розладів, до яких належать рак яєчок, рак яєчників, рак сечового міхура, рак голови та шиї, рак стравоходу, дрібноклітинний та недрібноклітинний рак легенів, неходжкінська лімфома, трофобластичні новоутворення, рак кори надниркових залоз, рак анального проходу, рак жовчного протоку, рак жовчного міхура, рак кісток, рак ендометрію, карциноїдні пухлини шлунково-кишкового тракту, рак гортані, підглотковий рак, рак печінки, рак легенів, дрібноклітинний рак легенів, злоякісна мезотеліома, рак носової порожнини, параназальний рак, рак носоглотки, нейробластома, рак ротової порожнини, ротоглотковий рак, остеосаркома, рак яєчників, рак ембріональних клітин яєчників, рак підшлункової залози, рак чоловічого статевого органа, ретинобластома, ракова саркома слинної залози, меланома, рак шлунка, рак яєчок, рак тимусу, саркома матки, рак жіночих зовнішніх статевих органів;

карбоплатин - для лікування проліферативних розладів, до яких належать рак яєчників, пухлини ембріональних клітин, рак голови та шиї, дрібноклітинний та недрібноклітинний рак легенів, рак сечового міхура, рецидивний та стійкий гострий лейкоз, рак ендометрію;

камптотecin - для лікування проліферативних розладів, до яких належать рак шлунка, рак шлунково-стравохідного з'єднання, саркома м'яких тканин, злоякісна гліома;

етопозид - для лікування проліферативних розладів, до яких належать дрібноклітинний рак легенів та інші види раку легенів, рак шлунка, пухлини ембріональних клітин, рак кори надниркових залоз, рак кісток, карциноїдні пухлини шлунково-кишкового тракту, внутрішньоутробна трофобластична хвороба, лімфогрануломатоз, гострий лімфоцитний рак, дитячий лейкоз, дрібноклітинний рак легенів, карциноїдна пухлина легенів, нейробластома, остеосаркома, рак яєчників, пухлини ембріональних клітин яєчників, рак простати, ретинобластома, рак шлунка, рак яєчок, пухлина Вілмса;

ага-с - для лікування проліферативних розладів, до яких належать гострий мієлолейкоз, мієлодиспластичний синдром високого ризику, хронічний мієлолейкоз (CML), лімфома, тверді пухлини, хронічний лімфолейкоз, гострий лімфолейкоз, гострий нелімфоцитний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, прекурсорна Т-лімфобластозна лімфома/лейкемія, лімфома Беркитта;

афідоколін - для досліджень ex vivo проліфе-

ративних розладів, до яких належать рак молочної залози та гострий мієлолейкоз;

флударабін - для лікування проліферативних розладів, до яких належать хронічний лімфолейкоз, фолікулярна лімфома, метастатична меланома, карцинома ниркових клітин, гострий мієлолейкоз, гострий лімфобластичний лейкоз, неходжкінська лімфома, рак молочної залози, лейкоз волоскових клітин, множинна мієлома, рак шийки матки, рак піхви, лейкоз, дитячий лейкоз, хронічні грануломатозні захворювання, мастоцитоз, рак нирок, рак сечовивідних шляхів, пухлини шкіри, рак сечового міхура, базально-клітинна карцинома, рак стравоходу та шлунка, печінково-клітинний рак, рак яєчників, В-клітинний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, фолікулярна лімфома; та

метотрексат - для лікування проліферативних розладів, до яких належать внутрішньоутробна хоріокарцинома, хоріоаденома, деструктивні та міхурові заноси, гострий лімфолейкоз, менінгіальний лейкоз, рак молочної залози, епідерміальні ракові захворювання голови та шиї, прогресивні мікозні фунгоїди (лімфома Т-клітин шкіри), рак легенів (особливо плоскоклітинні та дрібноклітинні типи), неходжкінські лімфоми, рак сечового міхура, рак кісток, рак молочної залози, рак стравоходу, внутрішньоутробна трофобластична хвороба, рак гортані та підглотковий рак, гострий лімфолейкоз, гострий мієлолейкоз, дрібноклітинний рак легенів, лімфома Беркитта, прекурсорна Т-лімфобластозна мезотеліома, рак носової порожнини та параназальний рак, носоглотковий рак, рак ротової порожнини та ротоглотковий рак, остеосаркома, рак чоловічого статевого органа, рак слинної залози та рак шлунка.

Композиції, розкриті в цьому описі, можна також застосовувати для лікування патологічних станів, які включають неракову аберантну проліферацію клітин. До таких станів належать (але не обмежені ними) атеросклероз, рестеноз, васкуліт, нефрит, ретинопатія, ниркова хвороба, проліферативні порушення шкіри, псоріаз, келоїдні рубці, актинічний кератоз, синдром Стівенса-Джонсона, ревматоїдний артрит (RA), ювенільний хронічний артрит системного походження (JCA), остеопороз, системний червоний вовчак (SLE) гіперпроліферативні очні захворювання, в тому числі епітеліальний ріст; прорліферативна вітреоретинопатія (PVR); діабетична ретинопатія, гемангіопроліферативні захворювання, іхтіоз або папіломи.

Неракові патологічні стани, які можна лікувати композиціями за цим винаходом, можуть включати також різноманітні запалення та захворювання, стани або розлади запального характеру. Прикладами таких розладів є (але не обмежуються ними) ревматоїдний артрит, псоріаз, вітіліго, грануломатоз Вегенера та системний червоний вовчак. Лікування артриту, грануломатоз Вегенера та системного червоного вовчака часто включає застосування імунодепресивних засобів, наприклад, іонізуючого проміння, метотрексату та циклофосфаміду. Псоріаз та вітіліго звичайно лікують ультрафіолетовим опроміненням у комбінації з псораленом. Такі методи терапії звичайно індукують прямим або непрямим шляхом пошкодження



ДНК. Ігнібування активності Chk1 у подразнюючих імунних клітинах спричиняє підвищення чутливості цих клітин до регулювання згаданими стандартними терапевтичними засобами. Загалом, інгібітори Chk1, корисні для цілей цього винаходу, можуть факультативно застосовуватися для підвищення ефективності регуляції клітин, що беруть участь у запальних захворюваннях, шляхом введення в організм окремо або в комбінації з імунодепресорними лікарськими засобами.

До тваринних моделей деяких вищезазначених ракових та неракових станів, які можна лікувати композиціями за цим винаходом, належать, наприклад, атимічні безволосі миші, інфіковані життєздатними раковими клітинами лінії HL60 (недрібноклітинного раку легенів людини), атимічні безволосі миші, яким введено клітини людської пухлини Рапс-01 (раку підшлункової залози людини), атимічні безволосі миші, яким введено клітини людської пухлини A375 (меланоми людини), атимічні безволосі миші, яким введено клітини людської пухлини SKMES (раку легенів людини), атимічні безволосі миші, яким введено клітини людської пухлини SKOV-3.ip. (раку яєчників людини), атимічні безволосі миші, яким введено клітини людської пухлини MDA-MB-361 (раку молочної залози людини), пацюки, яким введено клітини 137-62 (раку молочної залози) та миші лінії c56BL/Ka (cpdm/cpdm) (псоріазу людини) (Гийбелс та ін. - Gijbels et al., Exp. Dermatol., 9:351 (2000)).

#### Комплекти

Маються на увазі також комплекти, які включають композиції за цим винаходом. Комплект може включати дозовану форму згаданої композиції у першому контейнері та вкладиш до упаковки, який містить вказівки з застосування композиції при лікуванні патологічних станів. До станів, вказаних на етикетці, належать стани абераційної проліферації клітин, наприклад, розлади ракового та неракового характеру типу псоріазу, ниркової хвороби та системного червоного вовчаку. За деякими варіантами комплекти додатково включають терапевтичний засіб, корисний при лікуванні абераційної проліферації клітин. У деяких варіантах терапевтичний засіб включає протираковий засіб. У конкретних варіантах протираковий засіб міститься у першому контейнері як компонент композиції за цим винаходом, а в інших конкретних варіантах протираковий засіб міститься у другому контейнері. Вкладиш до упаковки містить вказівки щодо застосування запакованої композиції або композицій при лікуванні патологічного стану, наприклад, раку.

#### Приклади

Подані нижче приклади призначені для ілюстрування винаходу, але не призначені для обмеження його обсягу. Дослідження гемолізу *in vitro* ілюструють зниження токсичності композицій, які включають щонайменше один інгібітор Chk1 та щонайменше один циклодекстрин, у порівнянні з композиціями інгібітора Chk1 у відсутності циклодекстрину. Дослідження розчинності посвідчують збільшення кількості солюбілізованого інгібітора Chk1 у композиціях, які містять циклодекстрин, у порівнянні з композиціями, вільними від циклодек-

стрину. Для описаних нижче досліджень як інгібітори Chk1 застосовувалися дві різні сполуки двоаміщеної сечовини формули (X), які в подальшому позначаються відповідно як "інгібітор Chk1 A" та "інгібітор Chk1 B".

#### Дослідження гемолізу *in vitro*

Визначали гемолітичний потенціал інгібітора Chk1 A формули (X) у різних наповнювачах лікарських форм, введеного у щурячу та людську кров. Ці експерименти *in vitro* виконували на основі модифікованої методики, описаної Кшизаняк та ін. (Krzyszaniak et al., J Pharm. Sciences, 86:1215 (1997)). Свіжу цільну кров нормальних донорів-людей або пацюків лінії Sprague-Dawley збирали у натрієвий гепарин, і аліквотну частину проб центрифугували для гарантованого одержання проб, вільних від гемолізу. Негативні контрольні проби містили тільки нормальний фізіологічний розчин (0,9%) або наповнювач. Як позитивний контроль застосовували буфер лізису еритроцитів (RBC) (10 мМ КНCO<sub>3</sub>, 150 мМ NH<sub>4</sub>Cl, 0,1 мМ EDTA, рН 7,5). Аліквотні кількості 0,02 мл контрольних середовищ або проб досліджуваних композицій змішували з 0,98 мл крові з розрахунком на досягнення різних кінцевих концентрацій інгібітора Chk1 (10-1000 мкг/мл). Альтернативно досліджували інші об'ємні співвідношення крові та досліджуваної сполуки з використанням 0,1 мл досліджуваного зразка та 0,9 мл цільної крові. Проби інкубували при 25°C протягом 3 хв, а потім центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв. Надосадовий шар плазми збирали для якісного визначення гемолізу на основі візуального аналізу з оцінюванням за вказаною нижче шкалою оцінок: 0 - відсутність гемолізу; 1 - сліди гемолізу; 2 - незначний або помірний гемоліз; 3 - виражений гемоліз; 4 - сильний гемоліз. Для деяких проб виконували кількісний аналіз шляхом вимірювання поглинання гемоглобіну у надосадовій плазмі на довжині хвилі 540 нм методом УФ спектроскопії з метою обчислення ступеня гемолізу у відсотках. Вимірювалися також осмотичні концентрації випробуваних зразків Осмотичні концентрації всіх випробувальних розчинів інтерпретували як такі, що лежать у межах нормального діапазону. Тому спричинена осмотичним тиском нерівноважність розчинів композицій не впливала на результати експериментів. Результати випробувань для різних композицій подано нижче у Таблиці II. Як видно з Таблиці II, композиції, які містили каптизол та вільну основу інгібітора Chk1 A у концентраціях 100 мкг/мл, забезпечували кращий захист еритроцитів від гемолізу у порівнянні з відповідними композиціями, які містили мономезилат інгібітора Chk1.

При дослідженнях гемолізу *in vitro* були виготовлені дві композиції інгібітора Chk1 для аналізів. Перша композиція являла собою вихідний розчин вільної основи інгібітора Chk1 A у концентрації 50 мг/мл у розчині каптизолу (16,67% (маси на об'єм) у стерильній воді. Для виготовлення вихідної композиції відповідну кількість вільної основи інгібітора Chk1 A відважували у контейнер відповідної місткості. Доводили об'єм композиції до 90% бажаного значення за допомогою розчину каптизолу (16,67% (маси на об'єм) у стерильній воді. Потім

розчин обробляли ультразвуком для руйнування агрегатів інгібітора Chk1. За допомогою градуйованого рН-метра визначали рН розчину при перемішуванні. Поступово доводили рН до  $4,5 \pm 0,1$  за допомогою HCl (хлористоводневої кислоти). Нарешті, доводили об'єм композиції до кінцевого значення розчином каптизолу (16,67% (маси від об'єму) у стерильній воді з розрахунком на досягнення цільової концентрації інгібітора Chk1 A (50 мг/мл). Для виготовлення всіх інших розчинів інгібітора Chk1 A вихідний розчин (50 мг/мл) розводили до бажаної кінцевої концентрації 5% розчином декстрози для ін'єкцій за Фармакопеею США (D5W). Таку методику застосовували для підтримання постійного співвідношення між випробовуваною сполукою та каптизолом у всіх композиціях. Другу композицію виготовляли з застосуванням

мономезилату інгібітора Chk1 A у 5% декстрозі. Для цієї композиції відповідну кількість мономезилату інгібітора Chk1 A (з урахуванням збільшеної формульної маси (FW) внаслідок додання іону мезилату) відважували у контейнер відповідної місткості. Доводили об'єм композиції до бажаного кінцевого значення розчином 5% D5W з розрахунком на одержання вихідного розчину мономезилату інгібітора Chk1 A (50 мг/мл). Потім розчин обробляли ультразвуком для руйнування агрегатів інгібітора Chk1. За допомогою градуйованого рН-метра визначали рН розчину при перемішуванні. Значення рН було в межах бажаного діапазону  $4,5 \pm 0,1$  і, отже, не вимагало корекції. Для виготовлення всіх інших розчинів мономезилату інгібітора Chk1 A вихідний розчин (50 мг/мл) розводили до бажаної кінцевої концентрації 5% розчином D5W.

Таблиця II

Контроль або випробовуваний зразок	інгібітор Chk1 (мкг/мл)	Оцінка гемолізу крові			
		пацюк	людина А	людина В	людина С
Буфер лізису RBC	NA	4	4	4	4
0,9% NaCl	NA	0	0	0	0
Мезилат у 5% декстрозі	NA	0	0	0	0
16,67% каптизол	NA	0	0	0	0
Вільна основа інгібітора Chk1 A у 16,67% розчині каптизолу	1000	3	3	NA	2
Вільна основа інгібітора Chk1 A у 1,67% розчині каптизолу	100	1	0	0	0
Вільна основа інгібітора Chk1 A у 0,17% розчині каптизолу	10	0	0	0	0
Мономезилат інгібітора Chk1 A у 5% декстрозі	1000	3	3	3	3
	100	2	2	2	0
	10	0	0	0	0

NA - дані відсутні

#### Дослідження гемолізу in vivo

Фармакокінетичні дослідження in vivo виконували на пацюках лінії Sprague-Dawley з застосуванням як інгібітора Chk1 A, так і інгібітора Chk1 B формули (X). Одну ударну дозу 5 мг/кг вводили внутрішньовенно в об'ємі 1 мл/кг щонайменше трьом пацюкам. Інгібітори Chk1 A та Chk1B вводили у композиціях з такими додатковими компонентами: (1) 2,5 мМ ацетат натрію та 5% декстроза; (2) 30-50% поліетиленгліколь 400; або (3) 10% каптизол. Потім спостерігали негативні побічні впливи на пацюків. Результати сумовані нижче у Таблиці III. Негативні реакції визначалися як утруднене дихання безпосередньо після введення дози, гемоліз у пробах плазми та забарвлення кров'ю сечі безпосередньо після введення дози, яке певною мірою зберігається протягом часу до 1 год після введення дози.

Композиції для фармакокінетичних досліджень in vivo виготовляли, як описано нижче.

(1) Для одержання композиції мономезилату інгібітора Chk1 A у розчині 2,5 мМ ацетату натрію та 5% декстрози відповідну кількість мономезила-

ту (скориговану на FW) відважували у контейнер відповідної місткості. Додавали відповідний об'єм 2,5 мМ ацетату натрію та 5% декстрози для досягнення цільової кінцевої концентрації. Потім розчин обробляли ультразвуком для руйнування агрегатів інгібітора Chk1. За допомогою градуйованого рН-метра визначали рН розчину при перемішуванні. Значення рН було в межах бажаного діапазону  $4,2 \pm 0,3$  і, отже, не вимагало корекції.

Для композиції вільної основи інгібітора Chk1 B у розчині 2,5 мМ ацетату натрію та 5% декстрози відповідну кількість вільної основи інгібітора Chk1 відважували у контейнер відповідної місткості. Сіль сполуки одержували in situ шляхом додання до сполуки 1,1 моль-еквіваленту хлористоводневої кислоти. Суміш сполуки з кислотою інтенсивно перемішували для рівномірного "змочування" сполуки. Доводили об'єм композиції до 90% бажаного значення за допомогою розчину 2,5 мМ ацетату натрію та 5% декстрози. Потім розчин обробляли ультразвуком для руйнування агрегатів інгібітора Chk1. За допомогою градуйованого рН-метра визначали рН розчину при перемішуванні. Поступово

доводили рН до  $4,2 \pm 0,3$  за допомогою NaOH (гідроксиду натрію). Нарешті, доводили об'єм композиції до кінцевого значення розчином ацетату натрію та 5% декстрази.

(2) Для одержання композиції інгібітора Chk1 А у 50% поліетиленгліколі-400 та композиції інгібітора Chk1 В у 30% поліетиленгліколі-400, відповідну кількість вільної основи інгібітора Chk1 відважували у контейнер відповідної місткості. Додавали до композицій відповідний об'єм 50% розчину поліетиленгліколю-400 (ПЕГ-400) у воді для ін'єкцій або 30% розчину поліетиленгліколю-400 у воді для ін'єкцій для досягнення цільової кінцевої концентрації. Композиції обробляли ультразвуком протягом 5 хв, після чого витримували на струшувачі поворотної дії протягом ночі для сприяння повному розчиненню випробовуваної сполуки.

(3) Для одержання композицій інгібітора Chk1 А у 10% каптизолі та інгібітора Chk1 В у 10% каптизолі, відповідну кількість вільної основи інгібітора Chk1 відважували у контейнер відповідної місткості. Доводили об'єм кожної композиції до 90% бажаного значення за допомогою розчину каптизолу (10% (маси на об'єм) у стерильній воді). Потім розчин обробляли ультразвуком для руйнування агрегатів інгібіторів Chk1. За допомогою градуйованого рН-метра визначали рН розчину при перемішуванні. Поступово доводили рН до  $4,2 \pm 0,3$  за допомогою HCl. Нарешті, доводили об'єми композицій до кінцевих значень розчином каптизолу (10% (маси на об'єм) у стерильній воді з розрахунком на досягнення цільових концентрацій кожного інгібітора Chk1.

Таблиця III

	2,5 мМ ацетат натрію, 5% декстроза	ПЕГ 400 (30-50%)	10% каптизол
інгібітор Chk1 А, вільна основа	Немає даних	Нормальна	Нормальна
інгібітор Chk1 А, мономезилат (тільки 5% декстроза)	Негативні реакції	Слабка реакція (тільки утруднене дихання; відсутність гемолізу або крові в сечі)	Слабка реакція (тільки утруднене дихання; відсутність гемолізу або крові в сечі)
інгібітор Chk1 В	Негативні реакції	Слабка реакція (тільки утруднене дихання; відсутність гемолізу або крові в сечі)	Слабка реакція (тільки утруднене дихання; відсутність гемолізу або крові в сечі)

#### Дослідження розчинності

Рівноважна розчинність інгібітора Chk1 А у формі вільної основи є низькою (2,6 мг/мл води при рН 6, 25°C). Описані нижче дослідження були виконані з метою підвищення розчинності шляхом додання допоміжних розчинників та поверхнево-активних речовин, регулювання рН та комплексоутворення з циклодекстринами. Добрані розчинники є придатними для клінічного введення внутрішньовенним шляхом.

Розчинність визначали шляхом внесення надлишкової кількості інгібітора Chk1 А у склянку з розчинником/допоміжним розчинником. Вміст склянки перемішували при постійній температурі протягом приблизно 24 год. Потім суспензії лікарського засобу фільтрували або центрифугували. Відповідні об'єми розчинів зразка аналізували методом рідинної хроматографії високої ефективності (РХВЕ). У Таблиці Іv подано значення розчинності інгібітора Chk1 А при 25°C у різних комбінаціях розчинників з допоміжними розчинниками, а в

Таблиці V показано значення розчинності у присутності циклодекстрину.

Таблиця IV

Розчинник	Розчинність (мг/мл)
Вода, рН 6	2,6
10% етанол	2,1
10% Cremophor® EL	4,1
30% ПЕГ -400/0,9% NaCl	6,6
2,5% гліцерин	3,0
20% пропіленгліколь	3,6
20% ПЕГ-400/ 10% пропіленгліколь	7,0
3% диметилацетамід	3,1
0,5% полісорбат 80	4,1
0,5% Pluronic F68/0,9% NaCl	1,0
2,5 мМ ацетат натрію, рН 5/5% декстроза	3,2

Таблиця V

Циклодекстрин	Концентрація циклодекстрину (%маси від об'єму)	Розчинність (мг/мл)
Гідроксипропіл-в-циклодекстрин, рН 6,0	10	18,6
Каптизол, рН 4,0	10	? 74,0
Каптизол (діапазон рН 6,47-6,70)	2,5	4,6
	5,0	7,4

Продовження таблиці V

	10	14,6
	20	29,6
	40	58,2
Каптизол, pH 7,6	1	0,6
	3	1,4
	5	2,0
Каптизол, pH 8,3	3	0,5
	5	0,7

Покращення розчинності інгібітора Chk1 A було досягнуто шляхом додання розчинників, клінічно придатних для введення внутрішньовенним шляхом. Іонізація сполуки шляхом регулювання pH також забезпечила підвищення розчинності інгібітора Chk1 A. Додання циклодекстринів до розчину спричинило підвищення розчинності у 10 разів. Ефективність солюбілізації циклодекстринами підвищувалася при зниженні pH.

#### Дослідження стабільності

Були виготовлені та випробувані на стабільність два розчини композицій на основі інгібітора Chk1 A. Одна композиція містила інгібітор Chk1 A у формі вільної основи у розчині 16,66% каптизолу, pH 4,5 (Таблиця VI). Друга композиція містила мезилат інгібітора Chk1 A у 5% декстрозі, pH 4,5 (Таблиця VII). Обидві композиції містили 50 мг/мл інгібітора Chk1. Композиції були розфасовані у флакони з боросилікатного скла місткістю 20 мл з пробками Flurotec® діаметром 20 мм, алюмінієвими ущільнювальними ковпачками та язичками, що відгиналися.

Кожну композицію зберігали при 25°C та від-

носній вологості (RH) 60% та при 40°C та 75%RH, і оцінювали стабільність зовнішнього вигляду, хіральної чистоти, вмісту випробовуваної сполуки та домішкових сполук, осмотичного тиску, pH та вмісту дисперсних речовин. Загальний вміст домішкових речовин за даними рідинної хроматографії високої ефективності для флаконів, що зберігалися у вертикальному положенні в умовах дослідження стабільності у присутності та за відсутності каптизолу в композиціях подано відповідно в Таблиці VIII та Таблиці IX.

Розчини інгібітора Chk1 A у каптизолі мали підвищену хімічну стабільність у порівнянні з розчинами мезилату інгібітора Chk1 A за відсутності каптизолу при зберіганні при 40°C/75% RH. Виявлено, що деградація інгібітора Chk1 A прискорюється під впливом вологи та тепла. Після зберігання при 40°C/75% RH протягом 1 та 2 місяців композиція, що містила каптизол, мала вміст домішок відповідно 3,06 та 4,96%, в той час як композиція без каптизолу на відповідні моменти часу мала вміст домішок 4,41% та 7,10%.

Таблиця VI

Компонент	Кількість на 1 мл	Функція
Інгібітор Chk1 A - вільна основа	50 мг	Активний компонент
Каптизол	16,66 мг	Солюбілізатор
HCl, NF	достатня кількість до pH 4,5	Регулятор pH
NaOH, NF	достатня кількість до pH 4,5	Регулятор pH
Вода для ін'єкцій, USP	достатня кількість до 1 мл	Розчинник

Таблиця VII

Компонент	Кількість на 1 мл	Функція
Інгібітор Chk1 A - мезилат	50 мг	Активний компонент
Декстро́за	50 мг	Регулятор тоничності
HCl, NF	достатня кількість до pH 4,5	Регулятор pH
NaOH, NF	достатня кількість до pH 4,5	Регулятор pH
Вода для ін'єкцій, USP	достатня кількість до 1 мл	Розчинник

Таблиця VIII

Умови зберігання	T=0	T=1 місяць	T=2 місяці	T=3 місяці	T=6 місяців
25°C/ 60%RH	1,53%	1,48%	2,26%	1,72%	3,99%
40°C/ 75%RH	1,53%	3,06%	4,96%		

Таблиця IX

Умови зберігання	T=0	T=1 місяць	T=2 місяці
25°C/ 60%RH	1,07%	1,16%	2,07%
40°C/ 75%RH	1,07%	4,41%	7,10%

Припускається, що для фахівців у галузі будуть очевидними численні модифікації та варіанти здійснення винаходу, представленого подани-

ми вище ілюстративними прикладами. Отже, сяг винаходу обмежений тільки формулою виходу, прикладеною до цього опису.