



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97505 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-[2-(2,1,3-БЕНЗОТІАДІАЗОЛ-5-ІЛАМІНО)-6-(2,6-ДИХЛОРФЕНІЛ)ПІРИДО[2,3-d]ПІРИМІДИН-7-ІЛ]-N'-(1,1-ДИМЕТИЛЕТІЛ)-СЕЧОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІЄЛОЛЕЙКОЗІВ

1

2

(21) а200907941

(22) 27.12.2007

(24) 27.02.2012

(86) PCT/FR2007/002171, 27.12.2007

(31) 0611492

(32) 28.12.2006

(33) FR

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) БУРРІ БЕРНАР, FR, КАЗЕЛЛА П'ЄР, FR

(73) САНОФІ-АБЕНТИС, FR

(56) MANLEY P.V. ET AL / Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia // BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, ELSEVIER. - vol. 1754, №1-2. - 30.12.2005. - P. 3-13
SCHROEDER M.C. ET AL. / SOLUBLE 2-SUBSTITUTED AMINOPYRIDOAZ2,3-DUPYRIMIDIN-7-YL UREAS. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AGAINST SELECTED TYROSINE KINASES AND EXPLORATION OF IN VITRO AND IN VIVO ANTICANCER ACTIVITY // JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US. - vol. 44, №12. - 07.06.2001. - P.1915-1926

WO 2006/016067 A2, 16.02.2006

WO 2007/003765 A1, 11.01.2007

(57) 1. Застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування мієлолейкозів.

2. Застосування за п. 1 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу AML.

3. Застосування за п. 2 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу AML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом внутрішньовенного введення.

4. Застосування за п. 2 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу AML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом перорального введення.

5. Застосування за п. 2 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу AML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом внутрішньовенного і перорального введення.

6. Застосування за п. 1 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу CML.

7. Застосування за п. 6 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу CML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом внутрішньовенного введення.

8. Застосування за п. 6 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу CML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом перорального введення.

9. Застосування за п. 6 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу CML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом внутрішньовенного і перорального введення.

10. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, яке **відрізняється** тим, що сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовина може вводитися в комбінації з однією або декількома сполуками сімейства антрациклінів.

11. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, яке **відрізняється** тим, що сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовина може вводитися в комбінації з даунорубіцином або в комбінації з цитозин-арабінозидом, або в комбінації з даунорубіцином і цитозин-арабінозидом.

(13) C2

(11) 97505

(19) UA

Даний винахід стосується лікування лейкемії, зокрема, мієлолейкозів.

Лейкемія є раковим захворюванням кісткового мозку і крові. Можна розрізнити чотири типи лейкемії: хронічний мієлолейкоз, гострий мієлолейкоз, хронічний лімфолейкоз, гострий лімфолейкоз.

Мієлолейкози гострого типу, з швидким розвитком, називаються AML або гострим мієлолейкозом. Мієлолейкози хронічного типу з поступовим, менш різким розвитком, називаються CML або хронічним мієлолейкозом. Вони являють собою клональні хвороби кісткового мозку, відмінні клональною експансією мієлоїдних клітин, які не можуть нормально диференціюватися і нагромаджуються в кістковому мозку і крові.

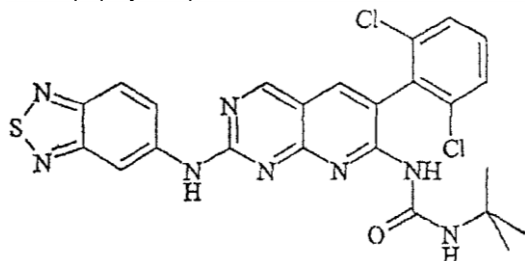
У 2006 році в США, згідно з оцінками дослідження Американського Ракового Товариства, буде діагностовано 11930 нових випадків AML і 4500 нових випадків CML. За період з 2002 по 2006 роки частка, що залишилися в живих протягом 5 років становить 20,4 % для AML і 42,3 % для CML (Cancer and Facts Figures 2006, American Cancer Society, www.leukemia-lymphoma.org/).

Згідно з Французько-Американсько-Британською класифікацією (FAB) від 1976 року, існує 8 підтипів AML, що позначаються M0-M7, відповідно до типу клітин, з яких розвивається лейкемія (Bennett та ін., 1976, "Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group". Br. J. Haematol 33 (4): 451-8).

Близько 95 % пацієнтів, які страждають CML, мають генетичну транслокацію між хромосомами 9 і 22 лейкемічних клітин. Ця відома аномалія як хромосома Philadelphia (Phi) викликає проліферацію і неконтрольоване розмноження всіх типів кров'яних тілець і тромбоцитів.

У даний час є множина лікарських засобів для лікування лейкемії. Однак, залишається потреба в нових активних терапевтичних сполуках для поліпшення стратегії лікування пацієнтів, які страждають лейкемією, або для створення лікування, альтернативного вже відомим типам лікування (Plo et al., Mol Pharmacol, 2002, 62: 304-312).

У міжнародній заявці WO2007/003765 описаний продукт N-[2-(2,1,3-тіадіазолбензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини. Його формула представлена нижче:



Описаний також спосіб одержання сполуки N-[2-(2,1,3-тіадіазолбензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини.

Хоча ця сполука може мати істотну протипухлинну активність на клітинах в тестах *in vitro*, нові

параметри, такі, як розподіл сполуки в тканинах, кількість продукту в сироватці, фармакокінетика і метаболізм, які роблять внесок в одержання ефекту *in vivo*, не можна передбачити, виходячи з тестів *in vitro*. Крім того, було показано, що протипухлинна активність *in vitro* не завжди передбачає активність *in vivo* (Cancer Res. 1988 Oct 1; 48 (19): 5447-54, Cancer Chemother Pharmacol. 1996 38: 548-552).

Тестами *in vivo* було продемонстровано, що сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини має значну протипухлинну активність *in vivo* на тваринах-носіях лейкемії людини.

Об'єктом даного винаходу є застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії. Під лейкемією розуміють такі види лейкемії, як хронічний мієлолейкоз, гострий мієлолейкоз, хронічний лімфолейкоз, гострий лімфолейкоз і різні мієлопроліферативні синдроми.

Зокрема, даний винахід стосується застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини, або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування мієлолейкозу. Зокрема, даний винахід стосується застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу CML.

Об'єкт даного винаходу стосується вказаного вище застосування для лікування ссавців, зокрема, людини.

У даному винаході сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини може вводиться випробуваній тварині перорально, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно або ж внутрішньовенно з подальшим внутрішньочеревинним введенням, або ж внутрішньовенно з подальшим пероральним введенням. Для людини звичайним шляхом введення є внутрішньовенний і/або пероральний шлях.

Одним об'єктом даного винаходу є застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу AML, причому лікарський засіб приз-

начений, для використання шляхом внутрішньовенного введення.

Одним об'єктом даного винаходу є застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу AML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом перорального введення.

Одним об'єктом даного винаходу є застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу AML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом внутрішньовенного і перорального введення.

Одним об'єктом даного винаходу є застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу CML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом внутрішньовенного введення.

Одним об'єктом даного винаходу є застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу CML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом перорального введення.

Одним об'єктом даного винаходу є застосування сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її гідрату, солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування лейкемії типу CML, причому лікарський засіб призначений для використання шляхом внутрішньовенного і перорального введення.

У даному винаході сполуку N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини і звичайно складають для введення у вигляді композиції, прийнятної в плані фармацевтики. Ці фармацевтичні композиції містять ефективну дозу сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату вказаної сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Вказані ексципієнти вибирають, відповідно до фармацевтичної форми і бажаного способу введення, із звичайних ексципієнтів, відомих фахівцям.

У фармацевтичні композиції за даним винаходом для перорального або внутрішньовенного

введення сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини або її сіль, сольват або можливий гідрат, можуть вводитися в стандартній лікарській формі, в суміші з класичними фармацевтичними ексципієнтами, тваринам і людині для профілактики або лікування вказаних вище розладів або захворювань.

Для лікування мишей носіїв пухлин Kasumil шляхом внутрішньовенного введення переважно використовують склад ПЕГ-400 22 %/Solutol 5 %/G5 73 %.

Для лікування мишей носіїв пухлин Kasumil або KG1 шляхом перорального введення переважно використовують склад Labrasol 21 %/Solutol 5 %/HCl 0,001 н 74 %.

Для лікування мишей носіїв пухлин EOL-1 шляхом внутрішньочеревинного введення переважно використовують склад ПЕГ-400 22 %/Solutol 5 %/G5 73 %.

Для лікування мишей носіїв пухлин CTV1 шляхом внутрішньовенного, введення з подальшим внутрішньочеревинним введенням переважно використовують склад ПЕГ-400 22 %/Solutol 5 %/G5 73 %.

Для лікування мишей носіїв пухлин KG1a шляхом перорального введення або внутрішньовенного введення з подальшим внутрішньочеревинним введенням, або ж внутрішньовенного введення з подальшим пероральним введенням переважно використовують склад ДМСО 5 %/Tween-80 10 %/H₂O 85 %.

Для лікування мишей носіїв пухлин K562 або CMLT1 шляхом внутрішньовенного введення з подальшим внутрішньочеревинним введенням переважно використовують склад ДМСО 5 %/Tween-80 10 %/H₂O 85 %.

Для лікування мишей носіїв пухлин KG1 шляхом внутрішньовенного введення переважно використовують склад ДМСО 5 %/Tween-80 10 %/H₂O 85 %.

Придатні стандартні лікарські форми прийому включають форми для перорального введення, такі, як таблетки, м'які або тверді желатинові капсули, порошки, гранули і пероральні розчини або суспензії, і форми для внутрішньовенного введення.

Можуть виникнути особливі випадки, коли придатне більш високе або більш низьке дозування; таке дозування не вийде за рамки винаходу. Згідно зі звичайною практикою, дози, придатні для кожного пацієнта, визначає лікар відповідно до способу введення, маси тіла і індивідуальної реакції вказаного пацієнта.

Терапія сполукою N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини згідно з даним винаходом може застосовуватися одночасно з іншими видами лікування. Зокрема, сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини згідно з винаходом може вводитися в комбінації з одним або декількома протипухлинними активними речовинами, зокрема, такими протипухлинними сполуками, як:

алкілюючі засоби, такі, як алкілсульфонати (бусульфан), дакарбазин, прокарбазин, клоретазин, гірчичні гази (хлорметин, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамід, іфосфамід), нітрозосечовини, такі, як кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, альтретамін;

протипухлинні алкалоїди, такі, як вінкристин, вінбластин, вінорелбін, віндезин;

таксани, такі, як паклітаксел або таксотер;

протипухлинні антибіотики, такі, як актиноміцин, блеомицин;

речовини, які створюють сполуки проникнення, такі, як мітоксантрон;

протипухлинні антиметаболіти: антагоністи фолатів, метотрексат; інгібітори синтезу пуринів; аналоги пуринів, такі, як меркаптопурин, 6-тіогуанін; інгібітори синтезу піримідину, інгібітори ароматази, капецитабін, аналоги піримідинів, такі, як фторурацил, гемцитабін, цитарабін і цитозин-арабінозид; бреквінар, неларабін;

інгібітори топоізомераз, такі, як іринотекан, екзатекан, топотекан, теніпозид, камптотехін або етопозид;

протиракові агоністи і антагоністи гормонів, включаючи тамоксифен;

інгібітори кінази, такі, як іматиніб, нілотиніб і дасатиніб, мідаусторин, сорафеніб, лестауртиніб, тандутиніб;

інгібітори факторів росту;

протизапальні засоби, такі, як пентозан полісульфат, кортикостероїди, преднізон, дексаметазон;

Серлене (дихлоргідрат гістаміну);

антрацикліни, такі, як даунорубіцин, епірубіцин, пірарубіцин, ідарубіцин, зорубіцин, аklarубіцин, анаміцин, доксорубіцин, мітоміцин і метраміцин;

протиракові металокомплексні сполуки, комплекси платини: цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, сатраплатин;

альфа-інтерферон;

трифенілтіофосфорамід;

анти-ангіогенні засоби;

талідомід;

інгібітори фарнезил-трансферази, такі, як типіфарніб;

інгібітори ДНК-метилтрансферази, як MG98;

ад'юванти для імунотерапії, такі, як гемтузумаб озогоаміцин, НиМ 195;

біотерапевтичні засоби, такі, як СТ388-IL3;

антисенси, такі, як GTI-2040;

вакцини.

Зокрема, сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини згідно з винаходом може вводитися в комбінації з однією або декількома сполуками сімейства антрациклінів.

Зокрема, сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини згідно з винаходом може вводитися в комбінації з даунорубіцином або в комбінації з цитозин-арабінозидом, або ж в комбінації з даунорубіцином і цитозин-арабінозидом.

Згідно з даним винаходом, сполука N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини може також вводитися в комбінації з одним або декількома іншими активними речовинами, корисними у разі однієї з названих вище патологій, наприклад, з протиблювотним, протибольовим, протизапальним засобом, засобом від кахексії.

Сполуки за даним винаходом можна також комбінувати з лікуванням опроміненням. Ці види лікування можуть використовуватися одночасно, роздільно, послідовно або розділеними у часі. Лікування підбирається практикуючим лікарем в залежності від хворого, якому потрібне лікування.

У даному винаході продукт N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини вводиться відповідно до дозування, яке дозволяє лікування лейкемії. Дозування залежить від способу введення і від фізичних характеристик пацієнта. Доза, придатна для цієї мети, відповідає дозуванню, що володіє терапевтичною ефективністю для розладів, що є результатом аномальної клітинної проліферації. Продукт N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини може прийматися настільки часто, як це необхідно, щоб отримати шуканий терапевтичний ефект.

Ефективність дії сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини на лейкемію можна визначити експериментально, як у наступному прикладі, який ілюструє винахід.

Приклад

Матеріали і методи

Використовують мишей Scid CB-17 (що постаються Charles River, Ліон, Франція). При рандомізації тварини мають середню вагу 20-22 г і вік від 6 до 9 тижнів.

Тварин купують щонайменше за місяць до експерименту, щоб дозволити їм ідеально акліматизуватися. Здоров'я тварин перевіряють в день, попередній пересадці пухлини, і перед рандомізацією, щоб гарантувати, що для проведення експериментів будуть використовуватися тільки здорові тварини. Їх вміщують в клітки з макролона, тип III, з кришками (максимум 8 мишей на клітку), що фільтруються в стерильному приміщенні, де повітря постійно фільтрується, щоб уникнути будь-яких забруднень. Стерильність приміщення перевіряють раз на місяць. Клітки стерилізують при 121 °C перед використанням і міняють два рази на тиждень. У приміщенні підтримують температуру 22 °C і відносну вологість 60+/-10 %. Тварин вміщують в умови природного освітлення. Воду стерилізують при 121 °C протягом 30 хвилин. Споживання води відстежується візуально кожний день, і пляшки міняють 2 рази на тиждень. Корм і вода даються ad libitum. Підстилку стерилізують при 121 °C протягом 30 хвилин і міняють двічі на тиждень.

У день, попередній першому введенню сполуки, тварин-носіїв пухлин ділять на декілька груп. Вибирають тільки тварин-носіїв двох пальпованих пухлин або пухлини певної ваги і розподіляють випадковим чином на групи, що приймають лікування, і контрольні групи. Кожна група складається з 5-10 мишей. На початку дослідження на кожну клітку наклеюється етикетка, що вказує день пересадки пухлини, тип пухлини, сполуку, що тестується і спосіб введення.

Пересадку пухлин проводили таким чином: після вилучення пухлини у миші-донора, пухлину розрізали на фрагменти діаметром 2-3 мм, вміщували в буфер фосфатної солі, і імплантували з двох сторін придатним троакаром.

Визначення протипухлинної активності

Об'єм пухлин і його вираження у вазі оцінювалися по формулі: вага (в мг) = $(a \times b^2)/2$, де a і b означають відповідно довжину і ширину пухлини (в мм). Пухлини вимірювали два рази на тиждень штангенциркулем. У наступних таблицях Р вказує вагу пухлини на початку лікування.

Використовувалися два параметри оцінки протипухлинної активності: \log_{10} умертвлених клітин (Log cell kill) і T/C.

- Розрахунок \log_{10} умертвлених клітин = $(T-C)/3,32 \times Td$, де (T-C) є затримка зростання пухлини, і Td є час подвоєння об'єму (і ваги) пухлини (виражено в добах). T є середній час в добах до ураження фіксованої величини (наприклад, 1000 мг) в групі, що отримувала лікування, і C є середній час в добах до ураження цієї ж величини, в контрольній групі. Величина \log_{10} убитих клітин,

яка перевищує 0,7, є показником протипухлинної активності молекули. Значення \log_{10} убитих клітин, яке перевищує 2,8, свідчить про дуже високу протипухлинну активність молекули (J. Liang et al, Invest New Drugs 2005; 23 (3): 213-24).

- Розрахунок T/C: групи, що отримували лікування, і контрольні групи оцінюються, коли пухлини в контрольній групі досягнуть приблизно 1000 мг (середнє значення по групі). Тоді визначається середня вага пухлин в кожній групі, що отримувала лікування. Величина T/C (вага пухлин в групах, що приймали лікування/вагу пухлин в контрольних групах) $\times 100$ в процентах є показником протипухлинної ефективності: значення T/C, що дорівнює або нижче 42 %, вказує на протипухлинну активність згідно з Національним інститутом раку США (NCI). Значення T/C нижче 10 % показове для дуже високої протипухлинної активності.

- Число мишей, що не мають більше пухлин через значний час після останнього введення (TFS=tumor-free survival), і що вважаються вилікованими, також може розглядатися як параметр активності молекули.

- Оцінка токсичності сполуки, що тестується: втрата ваги, що дорівнює або перевищує 20 %, або поява якої-небудь летальності в зв'язку із сполукою розглядається як надмірно токсичне лікування.

У наступних таблицях 1-7 як приклади приведені результати, одержані із сполукою N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини.

Таблиця 1

Активність сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини на мишах носіях пухлин KG1a (AML)

Рецептура	Р мг	Доза мг/кг/ін'єкція	Спосіб	Введення на добу №:	Сумарна доза мг/кг	T/C на 22 добу	\log_{10} умертв. клі- тин (TFS)
ДМСО 5 % Tween-80 10 % H ₂ O 85 %	91-98	17	IV/IP	5-13, 15/16, 18- 20, 22, 24-26, 29, 31	340	0 %	>>6 80 % на 120 день)
ДМСО 5 % Tween-80 10 % H ₂ O 85 %	147	40*2 (2 прийоми в день лікуван- ня)	Перо- рально	15-44	2400	14,9 %	3,0
ДМСО 5 % Tween-80 10 % H ₂ O 85 %	1000	25/40*2 (2 при- йоми вдень лі- кування)	IV/перо- рально	22-30/31-44	225/1120	Неістот.	>>6

Під IV/IP розуміється внутрішньовенне введення з подальшим внутрішньочеревинним введенням, перехід здійснювався тут між 15 і 16 добами. Під IV/перорально розуміється внутрішньовенне введення з подальшим пероральним введенням, тут перехід здійснюється між 30 і 31 добами. Лікування пухлин в стадії (1000 мг), що дуже далеко зайшла способом IV в дні 22-30 дозою 25 мг/кг приводить до зниження маси пухлини на 80 %. З 31 дня сполука вводиться

перорально до 44-ого дня. У кінці цього другого періоду лікування пухлини більше не піддаються вимірюванню (<63 мг).

Клітинна лінія KG-1a (AML) описана Koeffler et al., Blood 56: 265 (1980), і постачається DSMZ, n°ACC 421 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Mascheroderweg 1b, 38124 Braunschweig, Germany).

Таблиця 2

Активність сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини на мишах носіях пухлин KG1 (AML)

Рецептура	Р мг	Доза мг/кг/ін'єкція	Спосіб	Введення на добу №:	Сумарна доза мг/кг	Т/С на 28 добу	log ₁₀ умертв. клітин (TFS)
ДМСО 5 % Tween-80 10 % H ₂ O 85 %	127-130	17	IV	19-28, 30, 32, 34, 36,38	255	0 %	>6 (100 %)
Labrasol 21 % Solutol 5 % HCl 0,001 н 74 %	130-132	40*2 (2 прийоми в день лікуван- ня)	Перорально	18-24,26, 28, 30, 32, 34, 36,38,40	1200	0 %	4,3

Під IV розуміється внутрішньовенне введення.

Клітинна лінія KG-1 (AML) описана Koeffler et al., Science 200: 1153-1154 (1978), і постачається DSMZ, н°ACC 14.

Таблиця 3

Активність сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини на мишах носіях пухлин Kasumil (AML)

Рецептура	Р мг	Доза мг/кг/ін'єкція	Спосіб	Введення на добу №:	Сумарна доза мг/кг	Т/С на 28 добу	log ₁₀ умертв. клітин
ПЕГ-400 22 % Solutol 5 % G5 73 %	178	15×2 (2 прийоми в день лікуван- ня)	IV	25-31; 33; 34 (один прийом на 30 добу)	255	20 %	3
Labrasol 21 % Solutol 5 % HCl 0,001 н 74 %	178	40×2 (2 прийоми в день лікуван- ня)	Перорально	25-31; 33; 34 (один прийом на 30 добу)	680	17,5 %	2,4

Під IV розуміється внутрішньовенне введення.

Клітинна лінія Kasumi-1 (AML) описана Asou et al., Blood 77: 2031 (1991), і постачається DSMZ, н°ACC 220.

Таблиця 4

Активність сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини на мишах носіях пухлин EOL-1 (AML)

Рецептура	Р мг	Доза мг/кг/ін'єкція	Спосіб	Введення на добу №:	Сумарна доза мг/кг	Т/С на 22 добу	log ₁₀ умертв. клітин
ПЕГ-400 22 % Solutol 5 % G5 73 %	133-146	15×2 (2 прийоми в день лікування)	IP	8-10; 12-17; 19	300	5,7 %	3,1

Під IP розуміється внутрішньочеревинне введення.

Клітинна лінія EOL-1 (AML) описана Saito et al, Blood 66:1233-1240 (1985), і постачається DSMZ, н°ACC 386.

Таблиця 5

Активність сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини на мишах носіях пухлин CTV1 (AML)

Рецептура	Р мг	Доза мг/кг/ін'єкція	Спосіб	Введення на добу №:	Сумарна доза мг/кг	Т/С на 22 добу	log ₁₀ умертв. клітин
ПЕГ-400 22 % Solutol 5 % G5 73 %	100	25	IV/IP	17-23; 25- 26/28-32	350	1,6 %	1,7

Під IV/IP розуміється внутрішньовенне введення з подальшим внутрішньочеревинним введенням, перехід здійснювався тут між 26 і 28 добами.

Клітинна лінія CTV1 (AML) описана Chen et al., Gam 75: 660-664 (1984), і постачається DSMZ, n°ACC 40.

Таблиця 6

Активність сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини на мишах носіях пухлин K562 (CML)

Рецептура	Р мг	Доза мг/кг/ін'єкція	Спосіб	Введення на добу №:	Сумарна доза мг/кг	Т/С на 22 добу	log ₁₀ умертв. клітин (TFS)
ДМСО 5 % Tween-80 10 % H ₂ O 85 %	63-80	25	IV/IP	4-11/12-25	550	0 %	4,2 (43 % на 130 добу)

Під IV/IP розуміється внутрішньовенне введення з подальшим внутрішньочеревинним введенням, перехід здійснювався тут між 11 і 12 добами.

Клітинна лінія K-562 (CML) описана Lozzio et al., J. Natl Cancer Inst 50: 535 (1973), Lozzio et al., Blood 45: 321 (1975), і постачається DSMZ, n°ACC 10.

Таблиця 7

Активність сполуки N-[2-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-N'-(1,1-диметилетил)-сечовини на мишах носіях пухлин CMLT1 (CML)

Рецептура	Р мг	Доза мг/кг/ін'єкція	Спосіб	Введення на добу №:	Сумарна доза мг/кг	Т/С на 22 добу	log ₁₀ умертв. клітин (TFS)
ДМСО 5 % Tween-80 10 % H ₂ O 85 %	пальп. ~30	20	IV/IP	3-7/10-14; 17- 21	300	1 %	1,5 (50 % на 42 добу)

Під IV/IP розуміється внутрішньовенне введення з подальшим внутрішньочеревинним введенням, перехід здійснювався тут між 7 і 10 добами.

Клітинна лінія CMLT1 (CML) описана Kuriyama et al. в Blood, 74: 1989, 1381-1387, Soda

et al. в British Journal of Haematology, 59: 1985, 671-679, і Drexler, в Leukemia Research, 18: 1994, 919-927, і постачається компанією DSMZ, n°ACC 7.