



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119242** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 251/18 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 01118**
(22) Дата подання заявки: **10.07.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.05.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/845,352**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11.07.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.05.2016, Бюл.№ 9**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.05.2019, Бюл.№ 10**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2014/046204, 10.07.2014**
(72) Винахідник(и): **Тревінс Джеремі (US), Атлі Люк (US)**
(73) Власник(и): **АДЖІОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)**
(74) Представник: **Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115**

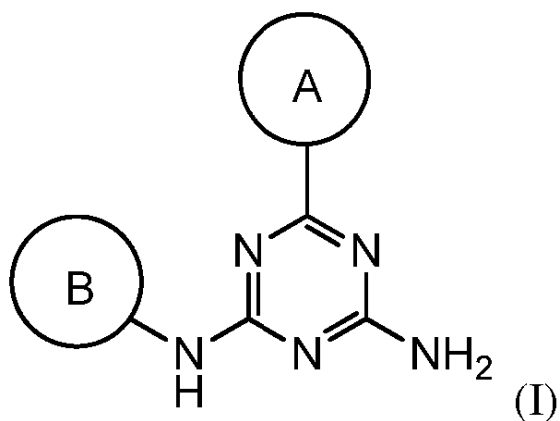
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2 390 529 A, 11.12.1945
DE 33 14 663 A1 27.10.1983
DE 35 12 630 A1 23.10.1986
WO 2009/118567 A2, 01.10.2009
WO 2004/009562 A1, 29.01.2004
US 6 274 620 B1, 14.08.2001
WO 2013/133367 A1, 12.09.2013
WO 2013/102431 A1, 11.07.2013
KOSHELEV V. N. ET AL., "Synthesis of N-substituted 2,4-diamino-1,3,5-triazines containing pyridyl groups", RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1995), vol. 31, no. 2, pages 260-263
KELAREV V. I. ET AL., "Synthesis and properties of sym-triazines. 10 Synthesis of 2,4-diamino-sym-triazines containing a sterically hindered phenol substituent", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (1992), vol. 28, no. 10, pages 1189-1193
RICHARD J. ANSELL ET AL., "The interactions of artificial coenzymes with alcohol dehydrogenase and other NAD(P)(H) dependent enzymes", JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS B: ENZYMATIC (1999), vol. 6, no. 1-2, pages 111-123
CHIN-WING CHAN ET AL., "Multi-domain hydrogen-bond forming metal chelates: X-ray crystal structures of dicyclopalladated 2,3-bis[6-(2-amino-4-phenylamino-1,3,5-triazinyl)]pyrazine (H₂L) [Pd₂Br₂L] and 2,6-bis[6-(2-amino-4-phenylamino-1,3,5-triazinyl)]pyridine dichloride", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS (1996), no. 1, pages 81-83

UA 119242 C2

(54) СПОЛУКИ N,6-БІС(АРИЛ АБО ГЕТЕРОАРИЛ)-1,3,5-ТРИАЗИН-2,4-ДІАМІНУ ЯК ІНГІБІТОРИ МУТАНТІВ IDH2 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКОВОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули (I), де цикл A' і цикл B', кожен, незалежно означають необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або гетероарил. Сполуки є інгібіторами мутантів ізоцитратдегідрогенази 2 (IDH2), придатними для лікування ракового захворювання.



Вимагання пріоритету

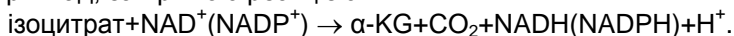
Дана заявка вимагає пріоритет за заявкою US 61/845352, поданою 11 липня 2013 р., зміст якої включено в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Рівень техніки

Ізоцитратдегідрогенази (IDHs) каталізують окисне декарбоксилювання ізоцитрату до 2-оксоглутарату (тобто, α -кетоглутарату). Ці ферменти належать до двох різних підкласів, один із яких використовує NAD(+) як акцептор електронів, а інший використовує NADP(+). Описано п'ять ізоцитратдегідрогеназ: три NAD(+)-залежні ізоцитратдегідрогенази, що локалізуються в мітохондріальному матриксі, і дві NADP(+)-залежні ізоцитратдегідрогенази, одна з яких є мітохондріальною, а інша є переважно цитозольною. Кожен NADP(+)-залежний фермент є гомодимером.

IDH2 (ізоцитратдегідрогеназа 2 (NADP+), мітохондріальна) також відома як IDH; IDP; IDHM; ICD-M або mNaDp-IDH. Білок, кодований цим геном, являє собою NADP(+)-залежну ізоцитратдегідрогеназу, знайдену в мітохондріях. Він відіграє роль у проміжному метаболізмі і продукуванні енергії. Цей білок може щільно зв'язуватися або взаємодіяти з піруватдегідрогеназним комплексом. Людський IDH2-ген кодує білок з 452 амінокислот. Нуклеотидна й амінокислотна послідовності IDH2 можуть бути знайдені у вигляді генів NM_002168.2 і NP_002159.2, що входять у банк, відповідно. Нуклеотидна й амінокислотна послідовності людської IDH2 також описані, наприклад, Huh і ін., Submitted (NOV-1992) у базах даних EMBL/GenBank/DDBJ; і The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004).

Немутантна, наприклад, дикого типу, IDH2 каталізує окисне декарбоксилювання ізоцитрату до α -кетоглутарату (α -KG), у такий спосіб відновлюючи NAD⁺(NADP⁺) до NADH(NADPH), наприклад, за прямою реакцією:

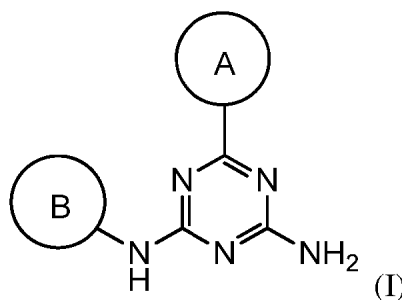


Виявлено, що мутації IDH2, що присутні у деяких ракових клітинах, приводять до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату (2HG). 2HG не утворюється за допомогою дикого типу IDH2. Думают, що продукування 2HG сприяє утворенню і прогресуванню ракового захворювання (Dang L. і ін., Nature, 2009, 462:739-44).

Інгібування мутантної IDH2 і її неактивності, отже, являє собою потенційне терапевтичне лікування ракового захворювання. Відповідно, існує постійна необхідність в інгібіторах IDH2-мутантів, що мають альфа-гідроксилнеоактивність.

Сутність винаходу

Описані в даному контексті сполуки являють собою сполуки структурної формули I, або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати:



де:

цикл А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил; і

цикл В являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил; де:

а. цикл А і цикл В, обидва, не є необов'язково заміщеними 6-членним моноциклічним арилом;

б. коли цикл А являє собою незаміщений піридил, тоді цикл В не є фенілом, необов'язково заміщеним за допомогою однієї-трьох груп, незалежно вибраних із групи, що складається з метилу, етилу, трет-бутилу, метокси, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, Cl, Br, SH і CF_3 ;

с. коли цикл А являє собою 5-членний гетероарил, тоді цикл В не є фенілом, необов'язково заміщеним за допомогою однієї-двох груп, незалежно вибраних із групи, що складається з F, Cl, SO_2CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, метилу, етилу, трет-бутилу, метокси, етокси, О-фенілу, CF_3 , OH і NO_2 ;

d. коли цикл А являє собою 2,4-дизаміщений 5-тіазоліл, тоді цикл В не є заміщеним фенілом;

е. сполука не являє собою:

- (1) N²-2-піридиніл-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (2) 6-(6-метокси-3-піридиніл)-N²-(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (3) 6-(2-метокси-3-піридиніл)-N²-(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (4) N²-(3-хлорфеніл)-6-(2-хлор-4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (5) 3-[[4-[4-аміно-6-[(3-хлорфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]-2-піридиніл]аміно]-1-пропанол;
- (6) N-[3-[[4-аміно-6-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-4-метилфеніл]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовину;
- (7) N⁴,N⁴-дифеніл-[2,2'-бі-1,3,5-триазин]-4,4",6,6'-тетрамін;
- (8) 6,6'-(2,6-піридинділ)біс[N-феніл-1,3,5-триазин]-2,4-діамін; або
- (9) 6,6'-(2,3-піразинділ)біс[N-феніл-1,3,5-триазин]-2,4-діамін.

Сполука формули I або формули II, або, як розкрито в будь-якому одному з варіантів здійснення даного контексту, інгібує мутантну IDH2, особливо, мутантну IDH2, що має альфа-гідроксилнеоактивність. Також, у даному контексті, описані фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули I, і способи застосування таких композицій для лікування ракових захворювань, що характеризуються присутністю мутантної IDH2.

Докладний опис винаходу

Мають на увазі, що подробиці конструкції і розташування компонентів, викладені в наступному описі або проілюстровані на кресленнях, не є обмежувальними. Спеціально включені інші варіанти здійснення і різні шляхи застосування даного винаходу. Також, фразеологія і термінологія, використовувані в даному контексті, служать для цілі опису і не повинні розглядатися як обмежуючі. Мають на увазі, що використання термінів "що включає", "що містить" або "що має", "вмісний", "що викликає" і їхніх варіацій, у даному контексті, охоплює перераховані відповідно до цього пункти і їхні еквіваленти, а також додаткові пункти.

Визначення

Термін "галоген" або "галоген" стосується будь-якого радикала фтору, хлору, бромово або йоду.

Термін "алкіл" стосується повністю насиченого або ненасиченого вуглеводневого ланцюга, що може являти собою лінійний ланцюг або розгалужений ланцюг, що містить зазначене число атомів вуглецю. Наприклад, C₁-C₁₂-алкіл вказує, що група може мати 1-12 (включно) атомів вуглецю в алкілі. Термін "галогеналкіл" стосується алкілу, у якому один або більше атомів водню замінені галогеном, і включає алкільні групи, у яких всі атоми водню замінені галогеном (наприклад, перфторалкіл). Терміни "арилалкіл" або "аралкіл" стосуються алкілу, у якому атом водню алкілу заміщений за допомогою арильної групи. Аралкіл включає групи, у яких більш ніж один атом водню заміщений арильною групою. Приклади "арилалкілу" або "аралкілу" включають бензил, 2-фенілетил, 3-фенілпропіл, 9-флуореніл, бензгідріл і тритил. Термін "алкіл" включає "алкеніл" і "алкініл".

Термін "алкілен" стосується двовалентного алкілу, наприклад, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- і -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Термін "алкеніл" стосується вуглеводню з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить 2-12 атомів вуглецю і має один або більше подвійних зв'язків. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуючи цим, аліл, пропеніл, 2-бутеніл, 3-гексеніл і 3-октеніл. Один з атомів вуглецю подвійного зв'язку може бути необов'язково місцем приєднання алкенільного замісника.

Термін "алкініл" стосується лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить 2-12 атомів вуглецю і характеризується наявністю одного або більше потрійних зв'язків. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуючи цим, етиніл, пропаргіл і 3-гексиніл. Один з атомів вуглецю потрійного зв'язку може бути необов'язково місцем приєднання алкінільного замісника.

Термін "алкокси" стосується -О-алкільного радикала. Термін "галогеналкокси" стосується алкокси, у якому один або більше атомів водню замінені галогеном, і включає алкоксильні радикали, у яких всі атоми водню замінені галогеном (наприклад, перфторалкокси).

За винятком інакше зазначеного, термін "арил" стосується повністю ароматичної моноциклічної, біциклічної або трициклічної вуглеводневої циклічної системи. Приклади арилів являють собою феніл, нафтил і антраценіл. За винятком інакше зазначеного, будь-який атом циклу в арилі можна заміщати одним або більше замісниками. Термін "моноциклічний арил" означає моноциклічну повністю ароматичну вуглеводневу систему, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, що не можуть утворювати конденсовану біциклічну або трициклічну структуру.

Термін "карбоцикліл" стосується неароматичної моноциклічної, біциклічної або трициклічної вуглеводневої системи. Карбоциклільні групи включають повністю насичені циклічні системи (наприклад, циклоалкіли) і частково насичені циклічні системи.

Термін "циклоалкіл", як використовуваний у даному контексті, включає насичені циклічні, біциклічні, трициклічні або поліциклічні вуглеводневі групи, що мають 3-12 атомів вуглецю. Будь-який атом циклу може бути заміщеним (наприклад, за допомогою одного або більше замісника(ів)). Приклади циклоалкілів включають, але не обмежуючи цим, циклопропіл, циклогексил, метилциклогексил, адамантил і норборніл.

За винятком інакше зазначеного, термін "гетероарил" стосується повністю ароматичної, 5-8-членної моноциклічної, 8-12-членної біциклічної або 11-14-членної трициклічної системи, що має 1-3 гетероатоми, якщо система моноциклічна, 1-6 гетероатомів, якщо система біциклічна, або 1-9 гетероатомів, якщо система трициклічна, причому, вищевказані гетероатоми вибирають з O, N або S (або з окислених форм, таких як N^+-O^- , $S(O)$ і $S(O)_2$). Термін "моноциклічний гетероарил" означає повністю ароматичну моноциклічну систему, що має 1-3 гетероатоми, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, що не можуть утворювати конденсовану біциклічну або трициклічну структуру.

Термін "гетероцикліл" стосується неароматичної, 3-10-членної моноциклічної, 8-12-членної біциклічної або 11-14-членної трициклічної системи, що має 1-3 гетероатоми, якщо система моноциклічна, 1-6 гетероатомів, якщо система біциклічна, або 1-9 гетероатомів, якщо система трициклічна, причому, вищевказані гетероатоми вибирають з O, N або S (або з окислених форм, таких як N^+-O^- , $S(O)$ і $S(O)_2$). Гетероатом необов'язково може бути місцем приєднання гетероциклічного замісника. Приклади гетероциклілу включають, але не обмежуючи цим, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфоліно, піролініл, піримідиніл і піролідиніл. Гетероциклільні групи включають повністю насичені циклічні системи і частково насичені циклічні системи.

Беруть до уваги, що біциклічні і трициклічні системи, що містять один або більше гетероатомів, і як ароматичні, так і неароматичні цикли являють собою гетероциклільні або гетероарильні групи. Беруть до уваги, що біциклічні або трициклічні системи, де арил або гетероарил є конденсованим з карбоциклілом або гетероциклілом і місце приєднання від циклічної системи до залишку молекули являє собою таке через ароматичний цикл, є арильними або гетероарильними групами, відповідно. Беруть до уваги, що біциклічні або трициклічні системи, де арил або гетероарил є конденсованим з карбоциклілом або гетероциклілом і місце приєднання від циклічної системи до залишку молекули являє собою таке через неароматичний цикл, є карбоциклільними (наприклад, циклоалкіл) або гетероциклільними групами, відповідно.

Арильні, гетероарильні, карбоциклільні (включаючи циклоалкіл) і гетероциклільні групи, або індивідуально, або як частина групи (наприклад, частина арилу аралкільної групи) є необов'язково заміщеними в одному або більше атомів, що заміщуються, за винятком інакше зазначеного, за допомогою замісників, незалежно обраних із групи, що складається з галогену, $-C\equiv N$, C_1-C_4 -алкілу, $=O$, $-OR^b$, $-OR^{b+}$, $-SR^b$, $-SR^{b+}$, $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-N(R^b)(R^{b+})$, $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-N(R^b)(R^{b+})$, $-N(R^b)(R^{b+})$, $-O-(C_1-C_4\text{-алкіл})-N(R^b)(R^{b+})$, $-O-(C_1-C_4\text{-алкіл})-N(R^b)(R^{b+})$, $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-O-(C_1-C_4\text{-алкіл})-N(R^b)(R^{b+})$, $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-O-(C_1-C_4\text{-алкіл})-N(R^b)(R^{b+})$, $-C(O)-N(R^b)(R^{b+})$, $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-C(O)-N(R^b)(R^{b+})$, $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-C(O)-N(R^b)(R^{b+})$, $-OR^{b+}$, R^{b+} , $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-C(O)R^{b+}$, $-C(O)N(R^b)(R^{b+})$, $-N(R^b)C(O)(R^{b+})$, $-N(R^b)C(O)(R^{b+})$, $-N(R^b)SO_2(R^{b+})$, $-SO_2N(R^b)(R^{b+})$, $-N(R^b)SO_2(R^{b+})$ і $-SO_2N(R^b)(R^{b+})$, де будь-який алкільний замісник додатково необов'язково є заміщеним одним або більше $-OH$, $-O-(C_1-C_4\text{-алкілом})$, галогеном, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілом})$ або $-N(C_1-C_4\text{-алкілом})_2$;

кожен R^b незалежно вибирають з водню і $-C_1-C_4$ -алкілу; або

два R^b , узяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 4-8-членний гетероцикліл, що необов'язково містить один додатковий гетероатом, обраний з N, S і O; і

кожен R^{b+} незалежно вибирають із C_3-C_7 -карбоциклілу, фенілу, гетероарилу і гетероциклілу, де одне або більше положень, що заміщуються у вищевказаних фенілу, циклоалкілу, гетероарилу або гетероциклілу, додатково, необов'язково є заміщеними одним або більше з $-(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-(C_1-C_4\text{-фторалкілу})$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-O-(C_1-C_4\text{-фторалкілу})$, галогену, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$ або $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$.

Гетероциклільні групи, або індивідуально або як частина групи, є необов'язково заміщеними біля одного або більше будь-якого атома азоту, що заміщається, за допомогою оксо, $-C_1-C_4$ -алкілу фторзаміщеного C_1-C_4 -алкілу.

Термін "заміщений" стосується заміни атома водню за допомогою іншої групи.

Як використовується в даному контексті, термін "підвищені рівні 2HG" означає 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 75 %, 100 %, 200 %, 500 % або більше 2HG, що є у суб'єкта, що не є носієм

мутантної IDH2-алелі. Термін "підвищені рівні 2HG" може стосуватися кількості 2HG у клітині, у пухлині, в органі, що включає пухлину, або в рідині організму.

Термін "рідина організму" включає одну або більше амніотичних рідин, що оточують утробний плід, водянисту вологу, кров (наприклад, плазму крові), сироватку, спинномозкову рідину, сірчану пробку, хімус, Куперову рідину, еякулят у жінок, інтерстиціальну рідину, лімфу, грудне молоко, слиз (наприклад, виділення з носа або мокротиння), плевральну рідину, гній, слину, шкірне сало, сперму, серозну рідину, піт, слюзи, сечу, вагінальну секрецію або блювоту.

Як використовується в даному контексті, терміни "інгібувати" або "попереджати" включають і повне і часткове інгібування, і попередження. Інгібітор може повністю або частково інгібувати мішень, що мається на увазі.

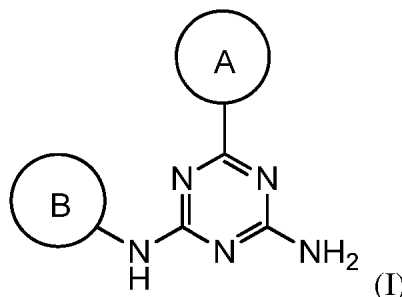
Термін "лікувати" означає зниження, пригнічення, ослаблення, зменшення, уповільнення або стабілізацію розвитку або прогресування захворювання/порушення (наприклад, ракове захворювання), зменшення важкості захворювання/порушення (наприклад, ракове захворювання) або ослаблення симптомів, пов'язаних із захворюванням/порушенням (наприклад, ракове захворювання).

Як використовується в даному контексті, кількість сполуки, ефективна для лікування порушення, або "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки, що є ефективною при введенні разової або множинної дози суб'єкту, при лікуванні клітини, або при лікуванні, полегшенні, ослабленні або поліпшенні позитивної динаміки захворювання в суб'єкта з порушенням, крім очікуваного під час відсутності такого лікування.

Як використовується в даному контексті, термін "суб'єкт" включає людину і тварин, що не належать до людського роду. Типові приклади суб'єктів людського роду включають людину-пацієнта (згадуваного як пацієнт), що має порушення, наприклад, порушення, описане в даному контексті, або нормального суб'єкта. Термін "тварини, що не належать до людського роду" згідно з одним аспектом даного винаходу включає всіх хребетних тварин, наприклад, не ссавців (як наприклад кури, амфібії, рептилії) і ссавців, як, наприклад, примати, що не належать до людського роду, одомашнені і/або використовувані з точки зору сільського господарства тварини, наприклад, вівця, собака, кішка, корова, свиня і т.д.

Сполуки

Передбачуваною сполукою є сполука структурної формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат:



де:

цикл А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил; і

цикл В являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил; де:

а. цикл А і цикл В, обидва, не є необов'язково заміщеними 6-членним моноциклічним арилом;

б. коли цикл А являє собою незаміщений піридил, тоді цикл В не є фенілом, необов'язково заміщеним за допомогою однієї-трьох груп, незалежно обраних із групи, що складається з метилу, етилу, трет-бутилу, метокси, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, Cl, Br, SH і CF_3 ;

с. коли цикл А являє собою 5-членний гетероарил, тоді цикл В не є фенілом, необов'язково заміщеним за допомогою однієї-двох груп, незалежно обраних із групи, що складається з F, Cl, SO_2CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, метилу, етилу, трет-бутилу, метокси, етокси, О-фенілу, CF_3 , OH і NO_2 ;

д. коли цикл А являє собою 2,4-дизаміщений 5-тіазоліл, тоді цикл В не є заміщеним фенілом;

е. сполука не являє собою:

(1) N^2 -2-піридиніл-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(2) 6-(6-метокси-3-піридиніл)- N^2 -(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(3) 6-(2-метокси-3-піридиніл)-N²-(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(4) N²-(3-хлорфеніл)-6-(2-хлор-4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(5) 3-[[4-[4-аміно-6-[(3-хлорфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]-2-піридиніл]аміно]-1-пропанол;

(6) N-[3-[[4-аміно-6-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-4-метилфеніл]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовину;

(7) N⁴,N⁴-дифеніл-[2,2'-бі-1,3,5-триазин]-4,4'',6,6'-тетрамін;

(8) 6,6'-(2,6-піридиндііл)біс[N-феніл-1,3,5-триазин]-2,4-діамін; або

(9) 6,6'-(2,3-піразиндііл)біс[N-феніл-1,3,5-триазин]-2,4-діамін.

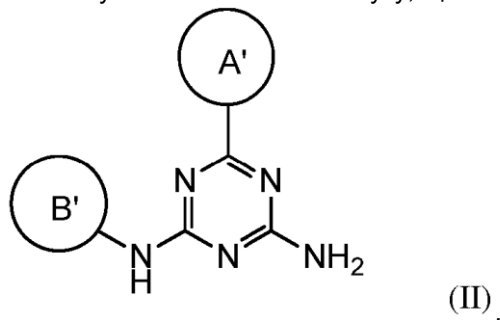
У деяких варіантах здійснення цикл А являє собою необов'язково заміщений 6-членний моноциклічний арил. У деяких варіантах здійснення цикл А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення цикл А являє собою необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

У деяких варіантах здійснення цикл А вибирають із групи, що складається з фенілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу і тіазолілу, де цикл А є необов'язково заміщеним аж до двох замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з галогену, -C₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-галогеналкілу, -C₁-C₄-гідроксіалкілу, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄-алкілу), -S(O)₂NH(C₁-C₄-алкілу), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄-алкілу), C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкілу), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄-алкілу), -C(O)-N(C₁-C₄-алкілу)₂ і циклопропілу, необов'язково заміщеного за допомогою OH.

У деяких варіантах здійснення цикл А вибирають із групи, що складається з фенілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу і тіазолілу, де цикл А є необов'язково заміщеним аж до двох замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з галогену, -C₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-галогеналкілу, -C₁-C₄-гідроксіалкілу, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄-алкілу), -S(O)₂NH(C₁-C₄-алкілу), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄-алкілу), C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкілу), -OH, -CN і -NH₂.

У деяких варіантах здійснення цикл В вибирають із групи, що складається з фенілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піридазинілу і піразинілу, де цикл В є необов'язково заміщеним аж до двох замісниками, що незалежно обираються із групи, що складається з галогену, -C₁-C₄-алкілу, -C₂-C₄-алкінілу, -C₁-C₄-галогеналкілу, -C₁-C₄-гідроксіалкілу, -C₃-C₆-циклоалкілу, -(C₀-C₂-алкілен)-C₁-C₄-алкілу, -O-(C₁-C₄-алкілен)-C₃-C₆-циклоалкілу, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄-алкілу), -S(O)₂NH(C₁-C₄-алкілу), -S(O)₂-NH(C₃-C₆-циклоалкілу), -S(O)₂-(насиченого гетероциклілу), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄-алкілу), -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OH, -C(O)-O-(C₁-C₄-алкілу), насиченого гетероциклілу і -NH₂.

В іншому варіанті здійснення сполука являє собою сполуку, що має структурну формулу II:



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

цикл А" вибирають із групи, що складається з фенілу, піримідин-2-ілу, піримідин-4-ілу, піримідин-5-ілу, оксазол-4-ілу, ізоксазол-3-ілу, тіазол-2-ілу, піридин-3-ілу і піридин-2-ілу, де цикл А" є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з 1-пропенілу, -циклопропіл-OH, хлору, фтору, -CF₃, -CHF₂, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CF₃, OH, OCH₃, OCF₃, OCH₂CH₃, -C(O)-NH₂, CH₂NH₂, NH₂, NH(CH₃), -CN і N(CH₃)₂; і

цикл В" вибирають із групи, що складається з фенілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, піридазин-4-ілу, ізоксазол-4-ілу, ізоксазол-3-ілу, тіазол-5-ілу, піримідин-5-ілу і піразол-4-ілу, де цикл В" є необов'язково заміщеним одним-двома замісниками, незалежно обраними з групи, що складається з галогену, CN; OH; C₁-C₄-алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, CN або OH; -S(O)₂-C₁-C₄-алкілу; -S(O)-C₁-C₄-алкілу; -S(O)₂-NH-C₁-C₄-алкілу; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃; -S(O)₂-N(C₁-C₄-алкілу)₂; -S(O)₂-азетидин-1-ілу; -O-C₁-C₄-алкілу; -CH₂-O-CH₃, морфолін-4-ілу, циклопропілу, циклопропіл-C₁-C₄-алкілу, циклопропіл-C₁-C₄-алкокси, циклопропіл-CN, -S(O)₂-NH-циклопропілу; -S(O)₂-NH-CH₂-циклопропілу; -C(O)-C₁-C₄-алкілу, -C(O)-O-CH₃; де:

а. цикл А" і цикл В", обидва, не є необов'язково заміщеними 6-членним моноциклічним арилом;

б. коли цикл А" являє собою незаміщений піридил, тоді цикл В" не є фенілом, необов'язково заміщеним за допомогою однієї-трьох груп, незалежно обраних із групи, що складається з метилу, етилу, трет-бутилу, метокси, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, Cl , Br , SH і CF_3 ;

с. коли цикл А" являє собою 5-членний гетероарил, тоді цикл В" не є фенілом, необов'язково заміщеним за допомогою однієї-двох груп, незалежно обраних із групи, що складається з F , Cl , SO_2CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, метилу, етилу, трет-бутилу, метокси, етокси, О-фенілу, CF_3 , OH і NO_2 ;

д. сполука не являє собою:

(1) N^2 -2-піридиніл-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(2) 6-(6-метокси-3-піридиніл)- N^2 -(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(3) 6-(2-метокси-3-піридиніл)- N^2 -(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(4) N^2 -(3-хлорфеніл)-6-(2-хлор-4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(5) 3-[[4-(4-аміно-6-[(3-хлорфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]-2-піридиніл)аміно]-1-пропанол;

(6) N -[3-[[4-аміно-6-(2-метил-4-піримідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-4-метилфеніл]- N' -[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовину;

(7) N^4, N^4 -дифеніл-[2,2'-бі-1,3,5-триазин]-4,4'',6,6'-тетраамін;

(8) 6,6'-(2,6-піридиндііл)біс[N-феніл-1,3,5-триазин]-2,4-діамін; або

(9) 6,6'-(2,3-піразиндііл)біс[N-феніл-1,3,5-триазин]-2,4-діамін.

У деяких варіантах здійснення формули II, цикл А" вибирають із групи, що складається з 2-хлорфенілу, 2-фторфенілу, 2-метоксифенілу, 3-гідроксифенілу, 3-амідофенілу, 3-метилсульфінілфенілу, 3-метилсульфонілфенілу, 3-(1-метанол)фенілу, 3-метанамінфенілу, 3-метокси-2-фторфенілу, 5-метокси-2-фторфенілу, 3-гідрокси-2-фторфенілу, 5-гідрокси-2-фторфенілу, 5-гідрокси-3-фторфенілу, 3-метанолфенілу, 3,5-дигідроксифенілу, 3-трифторметил-5-хлорфенілу, 3-(1-гідрокси-2,2,2-трифторетил)фенілу, 3-(1-гідроксietил)фенілу, 3-(1-гідроксициклопропіл)фенілу, 3-гідроксиметил-5-фенолу, піридин-2-ілу, 3-фторпіридин-2-ілу, 3-ціанопіридин-2-ілу, 3,6-дифторпіридин-2-ілу, 3-фтор-6-метоксипіридин-2-ілу, 3-фтор-6-гідроксипіридин-2-ілу, 3-фтор-6-амінопіридин-2-ілу, 4-фтор-6-амінопіридин-2-ілу, 6-пропен-1-ілпіридин-2-ілу, 6-проп-1-ілпіридин-2-ілу, 6-метиламінопіридин-2-ілу, 3-фтор-6-трифторметилпіридин-2-ілу, 4-хлор-6-амінопіридин-2-ілу, 4-фтор-6-амінопіридин-2-ілу, 4-хлор-6-метоксипіридин-2-ілу, 6-амінопіридин-3-ілу, 2-метоксипіридин-3-ілу, 6-амінопіридин-2-ілу, 6-хлорпіридин-2-ілу, 6-трифторметилпіридин-2-ілу, 6-дифторметилпіридин-2-ілу, 4-(CH_2OH)-6-трифторметилпіридин-2-ілу, 4-(CH_2OH)-6-хлорпіридин-2-ілу, 6-(1,1-дифторетил)-4-фторпіридин-2-ілу, 4-трифторметилпіримідин-2-ілу, 4-амінопіримідин-2-ілу, 6-трифторметил-4-амінопіримідин-2-ілу, 4-трифторметил-6-амінопіримідин-2-ілу, 4-амінопіримідин-2-ілу, 2-амінопіримідин-4-ілу, 2-амінопіримідин-5-ілу, 4,6-дихлорпіридин-2-ілу, 3,5-дихлорфенілу, 2,6-дифторфенілу, 2-метилоксазол-4-ілу, 3-метилізоксазол-5-ілу, 4-трифторметилтіазол-2-ілу, 4-метилтіазол-2-ілу і фенілу.

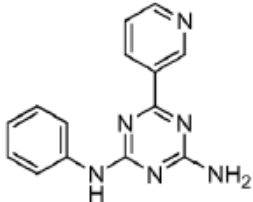
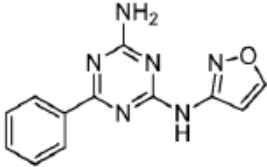
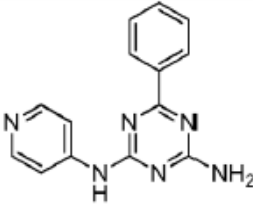
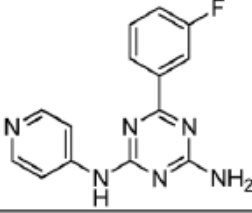
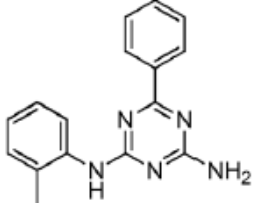
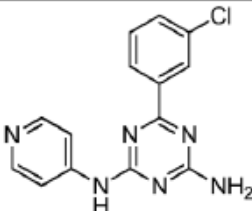
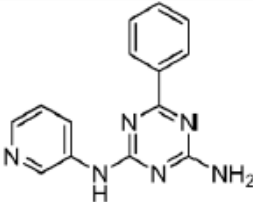
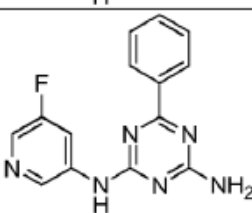
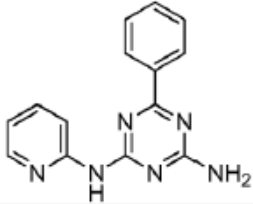
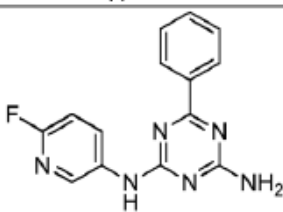
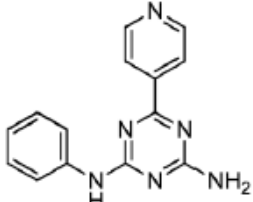
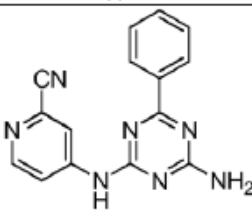
У деяких варіантах здійснення формули II, цикл В' вибирають із групи, що складається з 2-(морфолін-4-іл)піридин-4-ілу, 2-диметиламінопіридин-4-ілу, 3-(2-метилоксietил)фенілу, 3,5-дифторфенілу, 3-хлорфенілу, 3-ціанометилфенілу, 3-ціанофенілу, 3-(циклопропілметил)фенілу, 3-циклопропіламіносульфонілфенілу, 3-диметиламіносульфонілфенілу, 3-етилсульфонілфенілу, 3-фторфенілу, 3-метилсульфонілфенілу, 4-фторфенілу, 3-(1-гідроксіізопропіл)фенілу, 3-метилсульфоніл-5-хлорфенілу, 3-метилсульфоніл-5-фторфенілу, 3-(N-2,2,2-трифторетиламіносульфоніл)фенілу, 3-(N-циклопропіл)бензаміду, 5-хлорпіридин-3-ілу, 5-ціанопіридин-3-ілу, 5-ціанопіридин-3-ілу, 5-ціанопіридин-4-ілу, 5-фторпіридин-3-ілу, 2-(1-гідроксіізопропіл)піридин-4-ілу, 5-трифторметилпіридин-3-ілу, 2-трифторметилпіридин-4-ілу, 2-дифторметилпіридин-4-ілу, 2-хлорпіридин-4-ілу, 6-хлорпіридин-4-ілу, 6-ціанопіридин-4-ілу, 2-ціанопіридин-4-ілу, 6-циклопропілпіридин-4-ілу, 6-етоксипіридин-4-ілу, 6-фторпіридин-3-ілу, 2-фторпіридин-4-ілу, 5,6-дифторпіридин-3-ілу, 6-фторпіридин-4-ілу, 6-метилпіридин-4-ілу, 2-дифторметилпіридин-4-ілу, 6-трифторметилпіридин-4-ілу, 2-(1-метоксициклопропіл)піридин-4-ілу, 2-циклопропілпіридин-4-ілу, 2-(пропан-1-он)піридин-4-ілу, 2-(1-метилциклопропіл)піридин-4-ілу, 2-(1-ціаноциклопропіл)піридин-4-ілу, 2-(1-ціаноізопропіл)піридин-4-ілу, ізоксазол-4-ілу, фенілу, піридин-4-ілу, піколінат-2-ілу, піримідин-5-ілу, 1-пропілпіразол-4-ілу, 6-метилпіридазин-4-ілу і тіазол-5-ілу.

Подальші втілення, передбачені в даному контексті, включають комбінації одного або більше окремих варіантів здійснення, викладених вище.

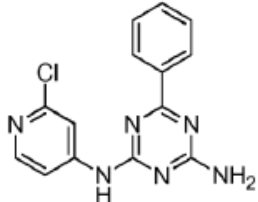
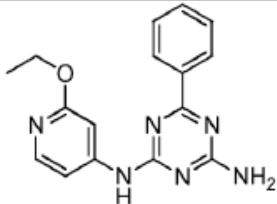
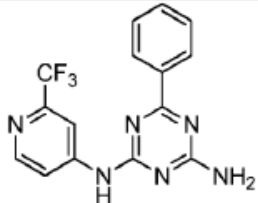
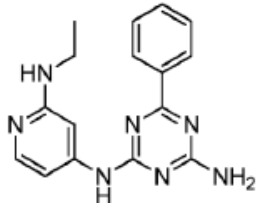
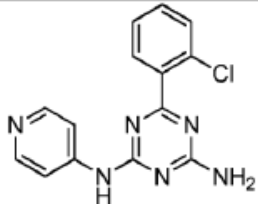
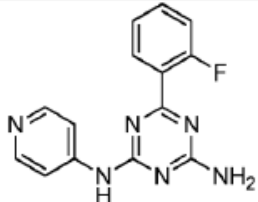
В іншому варіанті здійснення сполуку вибирають з будь-якої однієї зі сполук, представлених у нижченаведеній Таблиці 1.

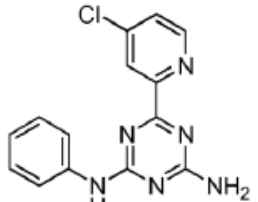
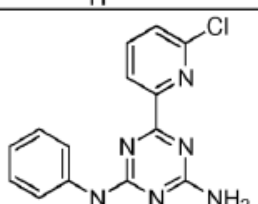
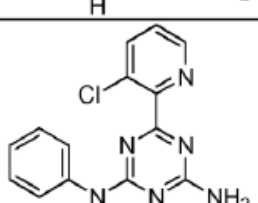
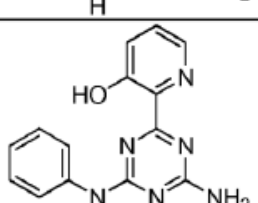
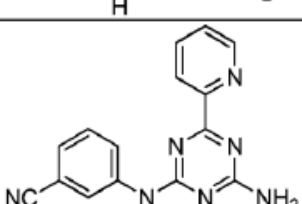
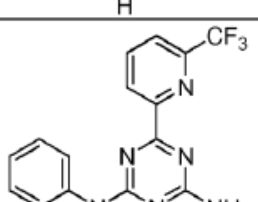
Таблиця 1

Типові сполуки

Сполука, No	Структура	Сполука, No	Структура
114		169	
129		184	
147		185	
154		193	
155		196	
156		197	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
199	
200	
202	
224	
226	
227	

Сполука, №	Структура
228	
229	
230	
231	
246	
247	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
266	
270	
281	
288	
289	
290	

Сполука, №	Структура
292	
293	
298	
299	
301	
302	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
303	
308	
309	
310	
311	
312	

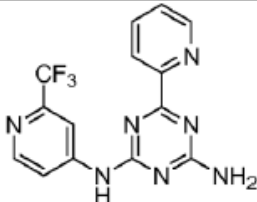
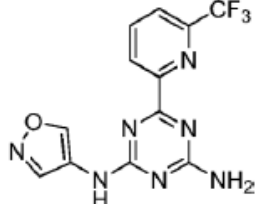
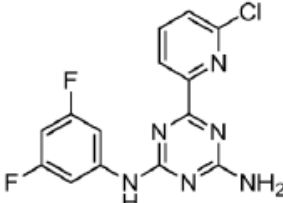
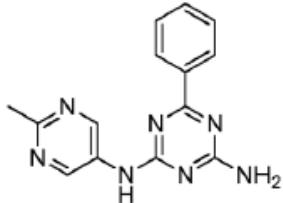
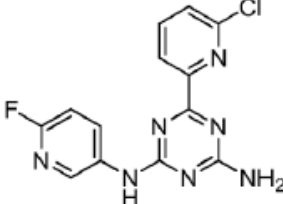
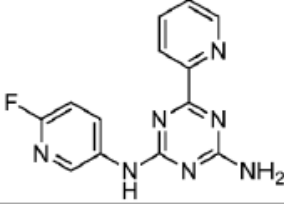
Сполука, №	Структура
313	
314	
315	
316	
318	
319	

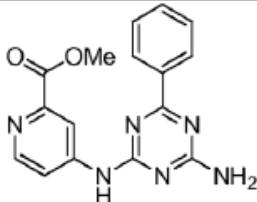
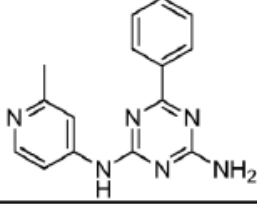
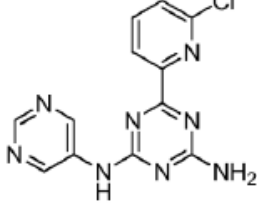
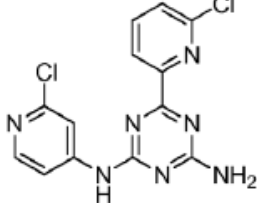
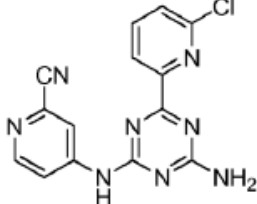
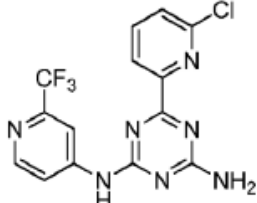
Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
320	
321	
322	
323	
325	
326	

Сполука, №	Структура
327	
328	
329	
330	
331	
332	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
334	
337	
340	
343	
344	
345	

Сполука, №	Структура
346	
350	
353	
354	
355	
356	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
357	
358	
359	
360	
361	
363	

Сполука, №	Структура
364	
365	
366	
367	
368	
369	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
371	
377	
378	
379	
380	
381	

Сполука, №	Структура
382	
383	
386	
387	
388	
389	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
392	
393	
395	
397	
398	
399	

Сполука, №	Структура
400	
401	
403	
410	
450	
454	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
455	
456	
458	
459	
460	
461	

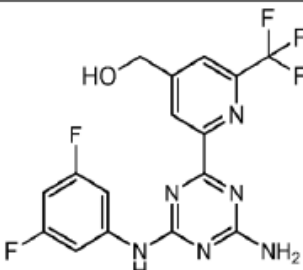
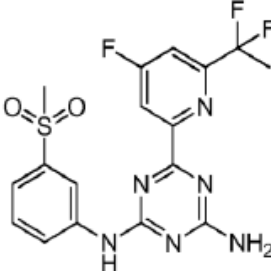
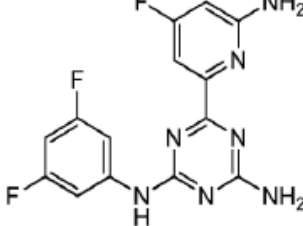
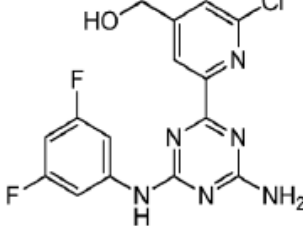
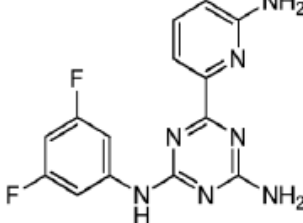
Сполука, №	Структура
462	
463	
464	
467	
468	

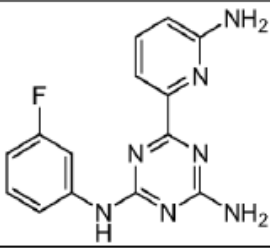
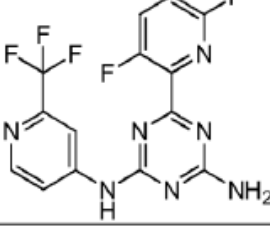
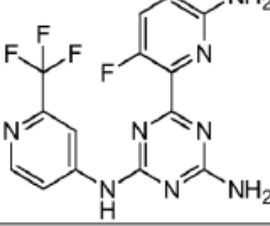
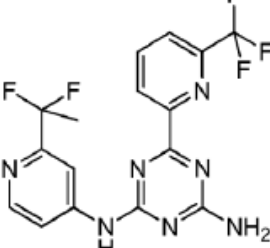
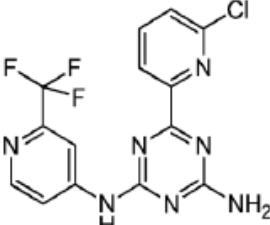
Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
469	
470	
474	
477	
481	

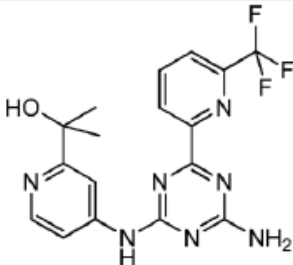
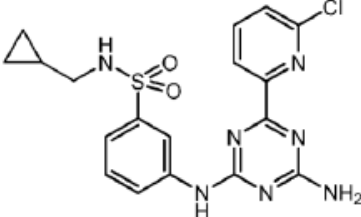
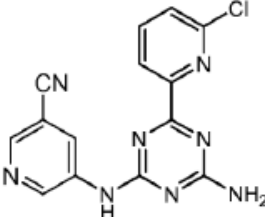
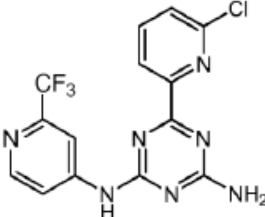
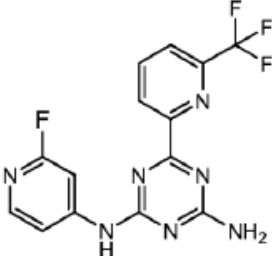
Сполука, №	Структура
482	
483	
484	
485	
486	

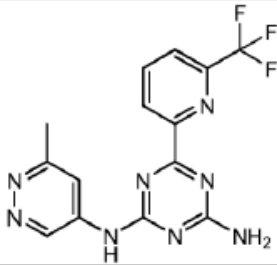
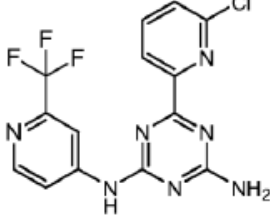
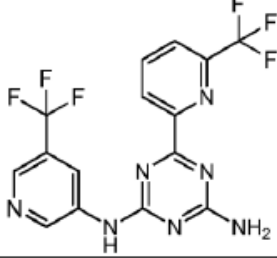
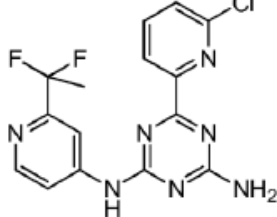
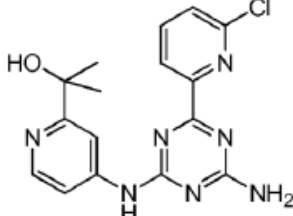
Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
487	
488	
489	
490	
491	

Сполука, №	Структура
492	
493	
494	
495	
496	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
497	
498	
499	
500	
501	

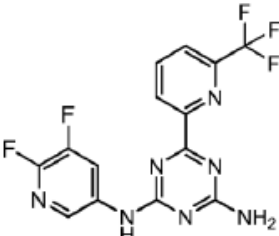
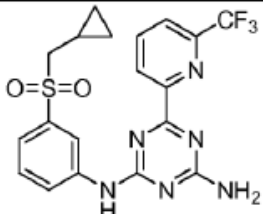
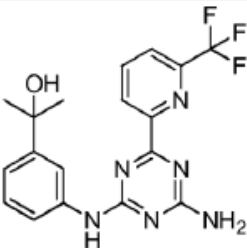
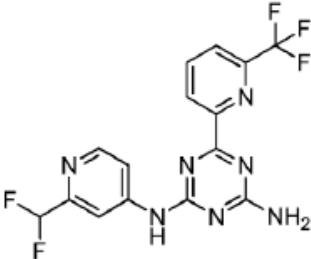
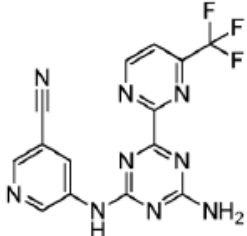
Сполука, №	Структура
502	
503	
511	
514	
515	

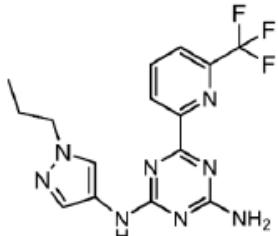
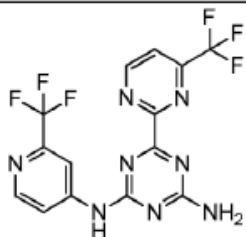
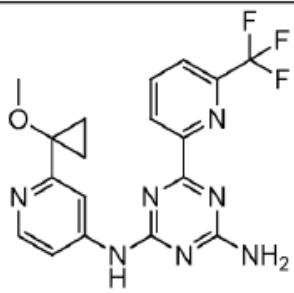
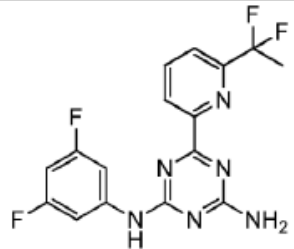
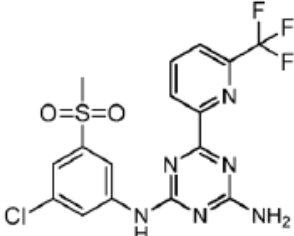
Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
516	
518	
519	
521	
522	

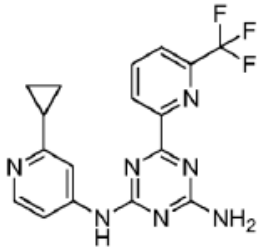
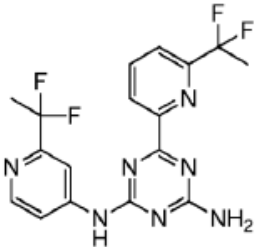
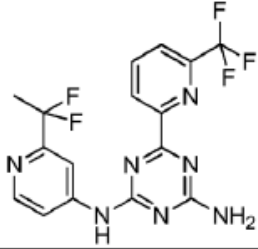
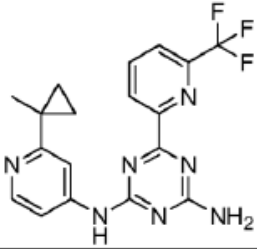
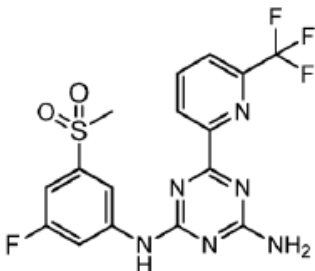
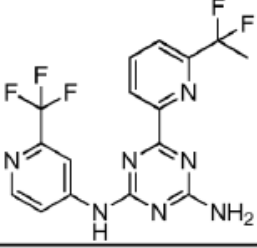
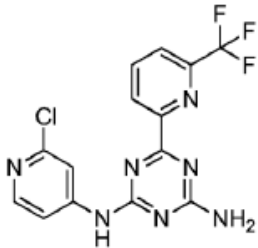
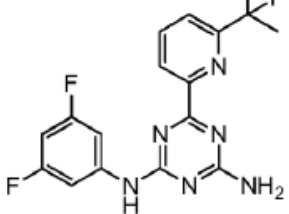
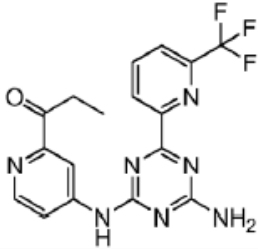
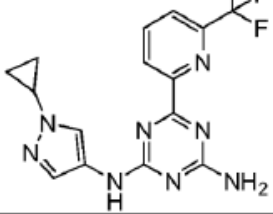
Сполука, №	Структура
528	
535	
536	
537	
538	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
540	
541	
543	
551	
554	

Сполука, №	Структура
555	
557	
559	
560	
561	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура	Сполука, №	Структура
563		576	
567		581	
570		582	
572		583	
574		586	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
592	
594	
596	
598	
599	

Сполука, №	Структура
604	
605	
606	
607	
608	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
609	
610	
611	
612	
614	

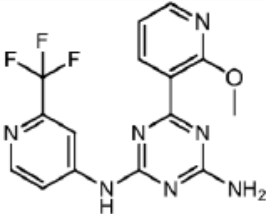
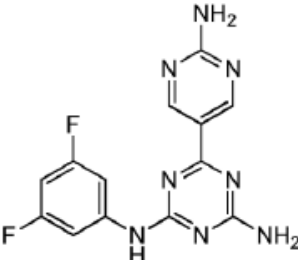
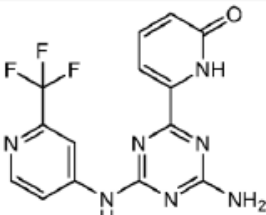
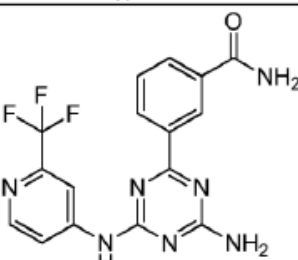
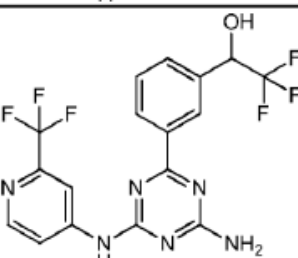
Сполука, №	Структура
618	
621	
622	
623	
624	
627	

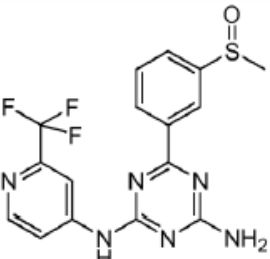
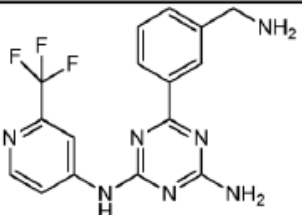
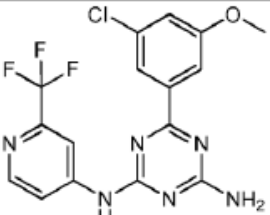
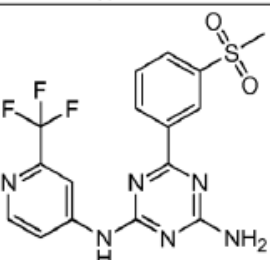
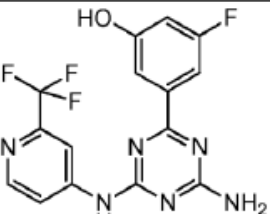
Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
629	
630	
632	
633	
634	
635	

Сполука, №	Структура
639	
640	
644	
645	
647	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
648	
649	
650	
651	
652	

Сполука, №	Структура
653	
654	
655	
657	
658	

Продовження таблиці 1

Сполука, №	Структура
662	
663	
664	
665	
669	

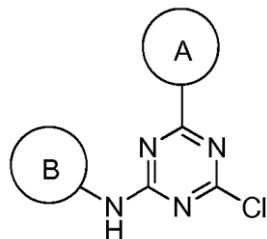
Сполука, №	Структура
670	
671	
672	
673	
674	

Продовження таблиці 1

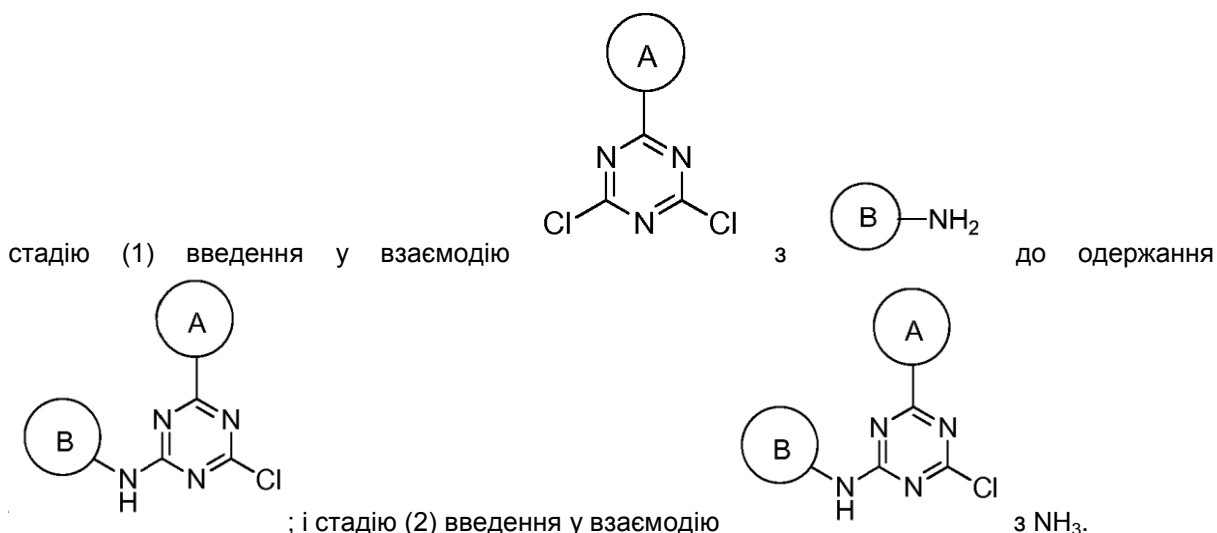
Сполука, №	Структура
675	
676	
678	
682	
683	

Сполука, №	Структура
686	
687	
691	
696	
697	

- 5 Включено способи одержання сполук формули I або сполуки з будь-якого одного з варіантів здійснення, розкритих у даному контексті, що включають введення у взаємодію



з NH_3 . У деяких варіантах здійснення попередні способи включають



Сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу можуть містити один або більше асиметричних центрів і, таким чином, можуть зустрічатися у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, скалемічних сумішей і діастереомерних сумішей, а також у вигляді єдиних енантіомерів або індивідуальних стереоізомерів, що є по суті вільними від іншого можливого енантіомера або стереоізомера. Термін "по суті вільний від інших стереоізомерів", як використовується в даному контексті, означає композицію, збагачену сполукою, що має обрану стереохімію біля одного або більше обраних стереоцентрів, щонайменше, приблизно на 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 %. Термін "збагачений" означає, що, щонайменше, зазначений відсоток у композиції стосується сполуки, що має обрану стереохімію біля одного або більше обраних стереоцентрів. Способи одержання або синтезування індивідуального енантіомера або стереоізомера для даної сполуки є відомими в даній галузі і можуть бути застосовані як здійснені стосовно кінцевих сполук або вихідних речовин або проміжних продуктів.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I або II є збагаченою у відношенні структури або структур, що мають обрану стереохімію біля одного або більше атомів вуглецю. Наприклад, сполука є збагаченою конкретним стереоізомером, щонайменше, приблизно на 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 %.

Сполуки формули I або II також можуть включати одне або більше ізоотопних заміщень. Наприклад, H може бути в будь-якій ізоотопній формі, включаючи ^1H , ^2H (D або дейтерій) і ^3H (T або тритій); C може бути в будь-якій ізоотопній формі, включаючи ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C і ^{14}C ; N може бути в будь-якій ізоотопній формі, включаючи ^{13}N , ^{14}N і ^{15}N ; O може бути в будь-якій ізоотопній формі, включаючи ^{15}O , ^{16}O і ^{18}O ; F може бути в будь-якій ізоотопній формі, включаючи ^{18}F ; і т.п. Наприклад, сполука є збагаченою у відношенні конкретної ізоотопної форми H, C, N, O і/або F, щонайменше, приблизно на 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 %.

За винятком інакше зазначеного, коли розкрити сполуку називають або зображують за допомогою структури без вказування стереохімії, і вона має один або більше хіральних центрів, мають на увазі, що представлено всі можливі стереоізомери сполуки.

Сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу також можуть бути представлені в численних таутомерних формах, у таких випадках, один аспект даного винаходу точно включає всі таутомерні форми сполук, описаних у даному контексті, навіть, якщо може бути представлена тільки одна таутомерна форма (наприклад, алкілування циклічної системи може приводити до алкілування численних ділянок; один аспект даного винаходу точно включає всі такі продукти реакції і кето-енольні таутомери). Усі такі ізомерні форми таких сполук точно включені в даний контекст.

Може бути придатним або бажаним одержувати, очищати і/або маніпулювати з відповідною сіллю активної сполуки, наприклад, фармацевтично прийнятною сіллю. Приклади фармацевтично прийнятних солей наведені Berge і ін., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci., том 66, сс. 1-19.

Наприклад, якщо сполука є аніонною або має функціональну групу, що може бути аніонною (наприклад, $-\text{COOH}$ може бути $-\text{COO}^-$), тоді сіль може бути утворена з прийнятним катіоном. Приклади прийнятних неорганічних катіонів включають, але не обмежуючи цим, іони лужних металів, такі як Na^+ і K^+ , катіони лужноземельних металів, такі як Ca^{2+} і Mg^{2+} , і інші катіони, такі

як Al^{3+} . Приклади прийнятних органічних катіонів включають, але не обмежуючи цим, іон амонію (тобто, NH_4^+) і іони заміщеного амонію (наприклад, NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+}). Приклади деяких прийнятних іонів заміщеного амонію являють собою такі, що походять від етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну і трометаміну, а також від амінокислот, як, наприклад, лізин і аргінін. Приклад звичайного четвертинного амонієвого іона являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Якщо сполука є катіонною або має функціональну групу, що може бути катіонною (наприклад, $-\text{NH}_2$ може бути $-\text{NH}_3^+$), тоді сіль може бути утворена з прийнятим аніоном. Приклади прийнятних неорганічних аніонів включають, але не обмежуючи цим, такі, що походять від наступних неорганічних кислот: соляної, бромоводневої, йодоводневої, сірчаної, сірчистої, азотної, азотистої, фосфорної і фосфористої.

Приклади прийнятних органічних аніонів включають, але не обмежуючи цим, такі, що походять від наступних органічних кислот: 2-ацетилоксibenзойної, оцтової, аскорбінової, аспарагінової, бензойної, камфорсульфонової, коричної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфонової, етансульфонової, фумарової, глюкогептанової, глюконової, глутамінової, гліколевої, гідроксималеїнової, гідроксинафталінкарбонової, ізетінової, молочної, лактобінової, лауринової, малеїнової, яблучної, метансульфонової, слизевої, олеїнової, щавлевої, пальмітинової, памоевої, пантотенової, фенілоцтової, фенілсульфонової, пропіонової, піровиноградної, саліцилової, стеаринової, янтарної, сульфанілової, винної, толуолсульфонової і валеріанової. Мезилати кожної сполуки, зазначеної в Таблиці 1, точно включені в даний контекст. Приклади прийнятних полімерних органічних аніонів включають, але не обмежуючись цим, такі, що походять від наступних полімерних кислот: дубильної кислоти, карбоксиметилцелюлози.

Сполуки, передбачені в даному контексті, отже, включають самі сполуки, а також їхні солі, гідрати і їхні проліки, якщо застосовно. Сполуки, передбачені в даному контексті, можна модифікувати і перетворювати в проліки шляхом приєднання відповідних функціональностей для посилення обраних біологічних властивостей, наприклад, націлювання на конкретну тканину. Такі модифікації (тобто, проліки) є відомими в даній галузі і включають такі, котрі підсилюють біологічну penetрацію в даний біологічний компартмент (наприклад, кров, лімфатична система, центральна нервова система), підвищують пероральну доступність, збільшують розчинність для можливості введення шляхом ін'єкції, змінюють метаболізм і змінюють швидкість екскреції. Приклади проліків включають складні ефіри (наприклад, фосфати, ефіри амінокислот (наприклад, валіну)), карбамати й інші фармацевтично прийнятні похідні, що, після введення суб'єкту, здатні до забезпечення активними сполуками. Фосфати кальцію і натрію кожної сполуки, зазначеної в Таблиці 1, якщо застосовно, точно включені в даний контекст. Ефіри амінокислот (наприклад, валіну) кожної сполуки, зазначеної в Таблиці 1, якщо застосовно, точно включені в даний контекст.

Композиції і шляхи введення

Сполуки, використовувані у випадку способів, описаних у даному контексті, можуть бути використані разом з фармацевтично прийнятим носієм або допоміжним агентом для приготування фармацевтично прийнятних композицій до введення суб'єкту. В іншому варіанті здійснення такі фармацевтично прийнятні композиції, додатково включають додаткові терапевтичні агенти, у кількостях, ефективних для досягнення модулювання захворювання або симптомів захворювання, включаючи такі, описані в даному контексті.

Термін "фармацевтично прийнятний носій або допоміжний агент" стосується носія або допоміжного агента, який можна вводити суб'єкту разом зі сполукою згідно з одним аспектом даного винаходу і який не знищує її фармакологічну активність і є нетоксичним, коли цей носій або допоміжний агент вводять у дозах, достатніх для доставки терапевтичної кількості сполуки.

Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні агенти і наповнювачі, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях згідно з одним аспектом даного винаходу, включають, але не обмежуючи цим, іонообмінну смолу, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самоемальговані системи доставки лікарських засобів (SEDDS), такі як сукцинат d- α -токоферолполіетиленгліколю 1000, поверхнево-активні речовини, використовувані у фармацевтичних лікарських формах, такі як Tweens, або інші подібні полімерні матриці доставки, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буфери, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, неповні гліцериди насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, динатрійгідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрійкарбоксиметилцелюлоза, поліакрилати,

воски, блокспівполімери поліетилену і поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін. Циклодекстрини, такі як α -, β - і γ - циклодекстрин, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, включаючи 2- і 3-гідроксипропіл- β -циклодекстрини, або інші солюбілізуючі похідні також можна переважно використовувати для поліпшення доставки сполук формул, описаних у даному контексті.

Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу можна вводити перорально, парентерально, шляхом інгаляції за допомогою спрею, локально, ректально, назально, буккально, вагінально або за допомогою імплантованого резервуара, переважно, шляхом перорального введення або введення шляхом ін'єкції. Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу можуть містити будь-які стандартні нетоксичні, фармацевтично прийнятні, носії, допоміжні агенти або наповнювачі. У деяких випадках, значення рН готової лікарської форми можна регулювати за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, основ або буферів з метою збільшення стабільності сполуки в композиції або її формі доставки. Термін "парентеральний", як використовується в даному контексті, включає підшкірну, внутрішньошкірну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, інтраартикулярну, внутрішньоартеріальну, внутрішньосуглобову, інтрастенальну, інтратекальну, інтралезіональну і інтракраніальну ін'єкцію або способи інфузії.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильних ін'єкованих фармацевтичних препаратів, наприклад, у виді стерильної ін'єкованої водної або маслянистої суспензії. Цю суспензію можна одержувати у відповідності зі способами, відомими в даній галузі, використовуючи прийнятні диспергуючі або змочувальні агенти (такі як, наприклад, Tween 80) і суспендуючі агенти. Стерильний ін'єкований фармацевтичний препарат також може являти собою стерильний ін'єкований(у) розчин або суспензію в нетоксичному, парентерально прийнятному, розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. У число прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна використовувати, входять маніт, вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. На додаток, стерильні жирні олії звичайно використовують як розчинник або суспендуюче середовище. Для цієї мети, можна використовувати будь-яку м'яку жирну олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, є придатними у фармацевтичному препараті для ін'єкцій, хоча маються натуральні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або касторова олія, особливо, у їхніх поліоксєтиленованих варіантах. Ці масляні розчини або суспензії також можуть містити розріджувач на основі спирту з довгим ланцюгом, або диспергуючий агент, або карбоксиметилцелюлозу, або подібні диспергуючі агенти, що звичайно використовують у складі фармацевтично прийнятних лікарських форм, як наприклад емульсії і/або суспензії. Інші звичайно використовувані поверхнево-активні речовини, такі як Tweens або Spans, і/або інші подібні емульгуючі агенти або підсилювачі біодоступності, що звичайно використовують при одержанні фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм, також можна використовувати для цієї мети одержання готової лікарської форми.

Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу можна вводити перорально в будь-якій перорально прийнятній лікарській формі, включаючи, але не обмежуючи цим, капсули, таблетки, емульсії і водні суспензії, дисперсії і розчини. У випадку таблеток для перорального застосування, носії, що звичайно використовують, включають лактозу і кукурудзяний крохмаль. Також звичайно додають змачувальні агенти, такі як стеарат магнію. Для перорального введення у формі капсули, придатні розріджувачі включають лактозу і сухий кукурудзяний крохмаль. Коли водні суспензії і/або емульсії вводять перорально, активний інгредієнт може бути суспендованим або розчиненим у масляній фазі, комбінований з емульгуючими і/або суспендуючими агентами. Якщо бажано, можна додавати деякі підсолоджувачі і/або смакові агенти і/або барвники.

Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу також можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення. Ці композиції можна одержувати шляхом змішування сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу з прийнятним, що не викликає подразнення, ексципієнтом, що є твердим при кімнатній температурі, однак, рідким при ректальній температурі, і, отже, що розплавляється в прямій кишці з вивільненням активних компонентів. Такі речовини включають, але не обмежуючи цим, олію какао, бджолиний віск або поліетиленгліколі.

Місцеве введення фармацевтичних композицій згідно з одним аспектом даного винаходу є придатним, коли бажане лікування стосується ділянки або органу, без труднощів доступних для місцевого застосування. Для місцевого застосування на шкірі фармацевтичну композицію одержують із прийнятною маззю, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в носії. Носії для місцевого введення, сполук згідно з одним аспектом даного винаходу

включають, але не обмежуючи цим, мінеральну олію, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксіетилен, поліоксипропілен, віск, що емульгується, і воду. Альтернативно, фармацевтичну композицію можна одержувати з прийнятним лосьйоном або кремом, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену в носії з прийнятними емульгуючими агентами. Прийнятні носії включають, але не обмежуючи цим, мінеральну олію, сорбітмоностеарат, полісорбат 60, віск на основі цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду. Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу також можна місцево застосовувати у випадку нижнього відділу шлунково-кишкового тракту за допомогою готової лікарської форми у вигляді ректального супозиторію або в прийнятній готовій лікарській формі у вигляді клізми.

Трансдермальні пластири для місцевого застосування також включені в один аспект даного винаходу.

Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу можна вводити за допомогою назального аерозолю або інгаляції. Такі композиції одержують у відповідності зі способами, добре відомими в галузі готування фармацевтичного препарату, і ці композиції можна одержувати у вигляді розчинів у фізіологічному розчині при використанні бензинового спирту або інших прийнятних консервантів, прискорювачів абсорбції для поліпшення біодоступності, фторвуглеців і/або інших солюбілізуючих або диспергуючих агентів, відомих у даній галузі.

Коли композиції згідно з одним аспектом даного винаходу включають комбінацію зі сполуки формул, описаних у даному контексті, і одного або більше додаткового(их) терапевтичного(их) або профілактичного(их) агентів, як сполука, так і додатковий агент повинні бути присутніми при рівнях дозування в діапазоні приблизно 1-100 %, і, більш переважно, приблизно 5-95 %, у розрахунку на дозування, що вводиться звичайно по схемі прийому при монотерапії. Додаткові агенти можна вводити окремо, як частину схеми прийому множинного дозування, від сполук згідно з одним аспектом даного винаходу. Альтернативно, такі агенти можуть бути частиною форми разового дозування, змішаної разом зі сполуками, згідно з одним аспектом даного винаходу, в однократній композиції.

Сполуки, описані в даному контексті, можна, наприклад, вводити шляхом ін'єкції, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, субдермально, інтраперитонеально, внутрішньом'язово або підшкірно; або перорально, буккально, назально, трансмукозально, місцево, у вигляді офтальмічного фармацевтичного препарату, або шляхом інгаляції, при дозуванні в діапазоні від приблизно 0,5 мг/кг маси тіла до приблизно 100 мг/кг маси тіла, альтернативно, у дозуваннях між 1 мг/дозу і 1000 мг/дозу, кожних 4-120 годин, або відповідно до потреб у конкретному лікарському засобі. Способи, згідно з даним контекстом, припускають введення ефективної кількості сполуки або суміші сполук до досягнення бажаного або певного ефекту. Типово, фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу мають вводиться від приблизно 1 разу до приблизно 6 разів на добу або, альтернативно, у вигляді безперервної інфузії. Таке введення можна застосовувати у вигляді постійної або інтенсивної терапії. Кількість активного інгредієнта, яку можна комбінувати з носіями для одержання разової лікарської форми, варіюється в залежності від реципієнта, що піддається лікуванню, і конкретного способу введення. Типовий фармацевтичний препарат містить від приблизно 5 % до приблизно 95 % активної сполуки (мас./мас.). Альтернативно, такі фармацевтичні препарати містять від приблизно 20 % до приблизно 80 % активної сполуки.

Можуть вимагатися більш низькі або більш високі дозування, ніж такі, що перераховані вище. Конкретне дозування і схеми лікування для будь-якого конкретного суб'єкта залежать від різних факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів, важкість і перебіг захворювання, стан або симптоми, схильність суб'єкта до захворювання, стану або симптомів, і висновок лікуючого лікаря.

Після поліпшення стану суб'єкта, можна вводити підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінації згідно з одним аспектом даного винаходу, якщо необхідно. Потім, дозування або частота введення, або і та й інша, може бути зменшена, як функція симптомів, до рівня, при якому зберігається поліпшений стан, коли симптоми полегшені до бажаного рівня. Суб'єктам, однак, може вимагатися періодичне лікування на довгостроковій основі під час будь-якого повернення симптомів захворювання.

Фармацевтичні композиції, описані вище, що включають сполуку структурної формули I або II, або сполука, описана в будь-якому одному з варіантів здійснення згідно з даним контекстом, додатково можуть включати інший терапевтичний агент, придатний для лікування ракового захворювання.

Способи застосування

Інгібуючі активності сполук, передбачених згідно з даним контекстом, проти мутантів IDH2 (наприклад, IDH2R140Q і IDH2R172K) можна тестувати способами, описаними в Прикладі А, або аналогічними способами.

5 Передбачено спосіб інгібування активності мутантної IDH2, що включає введення в контакт суб'єкта, що потребує цього, зі сполукою структурної формули I або II, сполукою, описаною у будь-якому одному з варіантів здійснення згідно з даним контекстом, або її фармацевтично прийнятною сіллю. В одному варіанті здійснення ракове захворювання, що піддається лікуванню, характеризується мутантним алелем IDH2, де мутація IDH2 приводить до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату в суб'єкта. В одному аспекті цього втілення, мутантна IDH2 має мутацію R140X. В іншому аспекті цього втілення, мутація R140X являє собою мутацію R140Q. В іншому аспекті цього втілення, мутація R140X являє собою мутацію R140W. В іншому аспекті цього втілення, мутація R140X являє собою мутацію R140L. В іншому аспекті цього втілення, мутантна IDH2 має мутацію R172X. В іншому аспекті цього втілення, мутація R172X являє собою мутацію R172K. В іншому аспекті цього втілення, мутація R172X являє собою мутацію R172G.

Також передбачені способи лікування ракового захворювання, що характеризуються наявністю мутантної алелі IDH2, що включають стадію введення суб'єкту, що потребує цього, (а) сполуки структурної формули I або II, сполуки, описаної в будь-якому одному з варіантів здійснення згідно з даним контекстом, або її фармацевтично прийнятної солі, або (b) фармацевтичної композиції, що включає (a) і фармацевтично прийнятний носій.

В одному варіанті здійснення ракове захворювання, що піддається лікуванню, характеризується мутантним алелем IDH2, де мутація IDH2 приводить до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату в пацієнта. В одному аспекті цього втілення, мутантна IDH2 має мутацію R140X. В іншому аспекті цього втілення, мутація R140X являє собою мутацію R140Q. В іншому аспекті цього втілення, мутація R140X являє собою мутацію R140W. В іншому аспекті цього втілення, мутація R140X являє собою мутацію R140L. В іншому аспекті цього втілення, мутантна IDH2 має мутацію R172X. В іншому аспекті цього втілення, мутація R172X являє собою мутацію R172K. В іншому аспекті цього втілення, мутація R172X являє собою мутацію R172G. Ракове захворювання можна аналізувати шляхом секвенування клітинних зразків для визначення наявності і конкретної природи (наприклад, змінена амінокислота, що є присутньою в) мутації у випадку амінокислоти 140 і/або 172 у IDH2.

Не прибігаючи до теорії, заявники думають, що мутантні алелі в IDH2, де мутація IDH2 приводить до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату, і, зокрема, мутації R140Q і/або R172K у IDH2, характеризують субпопуляцію всіх типів ракових захворювань, без відношення до клітинної природи або перебування в організмі. Таким чином, сполуки і способи, згідно з одним аспектом даного винаходу, придатні для лікування будь-якого типу ракового захворювання, що характеризується наявністю мутантного алеля в IDH2, що додає такої активності, і, зокрема, мутації R140Q і/або R172K у IDH2.

В одному аспекті цього втілення, ефективність лікування ракового захворювання контролюють шляхом вимірювання рівнів 2HG у суб'єкта. Типово, рівні 2HG визначають до лікування, де підвищений рівень показаний для застосування сполуки формули I або II або сполуки, описаної в будь-якому одному з варіантів здійснення, наведених у даному контексті, для лікування ракового захворювання. Як тільки підвищені рівні встановлені, рівень 2HG визначають протягом ходу і/або після закінчення лікування для встановлення ефективності. У деяких варіантах здійснення рівень 2HG визначають тільки протягом ходу і/або після закінчення лікування. Зниження рівнів 2HG протягом ходу лікування і після лікування вказує на ефективність. Подібним чином, установлення, що рівні 2HG не підвищені протягом ходу або після лікування, також вказує на ефективність. Типово, ці вимірювання 2HG повинні бути використані разом з іншими добре відомими визначеннями ефективності лікування ракового захворювання, як, наприклад, зменшення кількості і розміру пухлин і/або інших, асоційованих з раковим захворюванням, патологічних змін, поліпшення здоров'я суб'єкта і зміни у випадку інших біомаркерів, що асоційовані з ефективністю лікування ракового захворювання.

2HG може бути детектований у зразку за допомогою LC/MS. Зразок змішують у співвідношенні 80:20 з метанолом і центрифугують зі швидкістю 3000 обертів на хвилину протягом 20 хвилин при температурі 4°C. Отриманий у результаті супернатант можна збирати і зберігати при температурі -80°C до LC-MS/MS для оцінки рівнів 2-гідроксиглутарату. Може бути

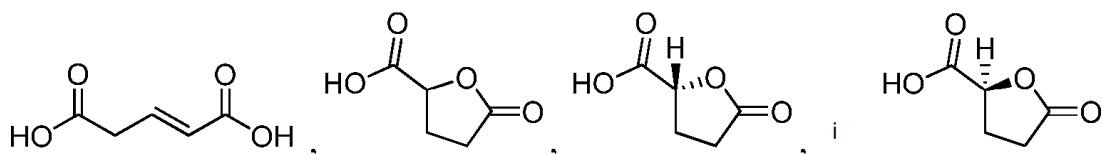
використана безліч різних способів виділення за допомогою рідинної хроматографії (LC). Кожен спосіб може бути зв'язаний за допомогою іонізації електронним розпиленням з утворенням негативних іонів (ESI, -3,0 кв) з потрійними квадрупольними мас-спектрометрами, що функціонують по методу моніторингу множинної реакції (MRM), з мас-спектральними параметрами, оптимізованими по стандартних розчинах метаболіту, що вводяться. Метаболіти можна розділяти шляхом хроматографії з оберненими фазами, використовуючи 10 мм трибутиламіну як іон-кон'югуючого агента у водній рухомій фазі, відповідно до варіанта раніше описаного способу (Luo і ін., J. Chromatogr. A, 1147, 153-164, 2007). Один спосіб дозволяє здійснювати поділ TCA метаболітів: t=0,50 % В; t=5,95 % В; t=7,95 % В; t=8,0 % В, де В стосується органічної рухомої фази з 100 % метанолу. Інший спосіб є специфічним для 2-гідроксиглутарату, дозволяючи пропускати швидкий лінійний градієнт від 50 % В до 95 % В (буфери, як визначені вище) протягом 5 хвилин. Як колонка може бути використана Synergi Hydro-RP, 100 мм × 2 мм, розмір частинки 2,1 мкм (Phenomenex), як описано вище. Метаболіти можуть бути кількісно визначені шляхом порівняння площ піків з чистими метаболітними стандартами у відомій концентрації. Дослідження метаболітного потоку по ¹³C-глутаміну можна здійснювати як описано, наприклад, Munger і ін., Nat. Biotechnol., 26, 1179-1186, 2008.

В одному варіанті здійснення безпосередньо оцінюють 2HG.

В іншому варіанті здійснення оцінюють похідне 2HG, що утворилося в процесі здійснення аналітичного способу. Прикладом такого похідного може бути похідне, що утворилося при MS-аналізі. Похідні можуть включати сольовий аддукт, наприклад, Na-аддукт, гідратаційний варіант або гідратаційний варіант, що є також сольовим аддуктом, наприклад, Na-аддукт, наприклад, як той, що утворився при MS-аналізі.

В іншому варіанті здійснення оцінюють метаболічне похідне 2HG. Приклади включають види, що утворені або збільшені або зменшені в результаті присутності 2HG, як, наприклад, глутарат або глутамат, що має бути співвіднесений до 2HG, наприклад, R-2HG.

Типові 2HG-похідні включають дегідратовані похідні, як, наприклад, сполуки, передбачені нижче, або їхній сольовий аддукт.



В одному варіанті здійснення ракове захворювання являє собою пухлину, де, щонайменше, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % або 90 % пухлинних клітин несуть мутацію IDH2, і, особливо, мутацію R140Q, R140W або R140L і/або R172K або R1720G у IDH2, під час діагнозу або лікування.

В іншому варіанті здійснення один аспект даного винаходу передбачає спосіб лікування ракового захворювання в пацієнта, яке вибирають з групи, що складається з гліобластоми (гліоми), мієлодиспластичного синдрому (MDS), мієлопроліферативної неоплазми (MPN), гострого мієлогенного лейкозу (AML), саркоми, меланому, недрібноклітинного раку легень, хондросаркоми, холангіокарцином або ангіоімунобластичної лімфоми, шляхом введення пацієнту сполуки формули I або формули II у кількості, ефективній для лікування ракового захворювання. У більш конкретному варіанті здійснення ракове захворювання, що піддається лікуванню, являє собою гліому, мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативну неоплазму (MPN), гострий мієлогенний лейкоз (AML), меланому, хондросаркому або ангіоімунобластичну не-ходжкінську лімфому (NHL).

В іншому варіанті здійснення способи, описані в даному контексті, використовують для лікування в суб'єкта гліоми (гліобластоми), гострого мієлогенного лейкозу, саркоми, меланому, недрібноклітинного раку легень (NSCLC), холангіокарцином (наприклад, внутрішньопечінкова холангіокарцинома (IHCC)), хондросаркоми, мієлодиспластичних синдромів (MDS), мієлопроліферативної неоплазми (MPN), раку простати, хронічного мієломоноцитарного лейкозу (CMML), В-гострих лімфобластичних лейкозів (B-ALL), мієлоїдної саркоми, множинної мієломи, лімфоми, раку ободової кишки або ангіо-імунобластичної не-ходжкінської лімфоми (NHL). В іншому варіанті здійснення ракове захворювання, що піддається лікуванню, є прогресуючою гематологічною злоякісністю, що вибирається з лімфоми (наприклад, не-ходжкінська лімфома (NHL), така як В-клітинна лімфома (наприклад, лімфома Беркитта, хронічний лімфоцитарний лейкоз/дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (CLL/SLL), дифузна В-крупноклітинна лімфома, фолікулярна лімфома, імунобластична крупноклітинна лімфома, В-лімфобластична лімфома-попередник і лімфома клітин кори головного мозку) і Т-клітинна

лімфома (наприклад, mycosis fungoides, анапластична крупноклітинна лімфома і Т-лімфобластична лімфома-попередник)).

2HG є відомим по акумуляції при спадковому метаболічному порушенні, 2-гідроксиглутарової ацидурії. Це захворювання викликається дефіцитом 2-гідроксиглутаратдегідрогенази, що конвертує 2HG до α -KG (Straus E.A. і ін., *Am. J. Hum. Genet.*, 76, 358-360 (2005)). Пацієнти з дефіцитами 2-гідроксиглутаратдегідрогенази акумулюють 2HG у головному мозку, як оцінено за допомогою аналізів MRI і CSF, розвиваючи лейкоенцефалопатію, і мають зростаючий ризик розвитку пухлин головного мозку (Aghili M., Zahedi F. and Rafiee, *J. Neurooncol.*, 91, 233-236 (2009); Kolker S., Mayatepek E. and Hoffmann G.F., *Neuropediatrics*, 33, 225-231 (2002); Wajner M., Latini F., Wyse A.T. and Dutra-Filho C.S., *J. Inherit. Metab. Dis.*, 27, 427-448 (2004)). Крім того, підвищені рівні 2HG у головному мозку приводять до підвищених рівнів ROS (Kolker S. і ін., *Eur. J. Neurosci.*, 16, 21-28 (2002); Latini A. і ін., *Eur. J. Neurosci.*, 17, 2017-2022 (2003)), потенційно сприятливому підвищеному ризику ракового захворювання. Здатність 2HG діяти як агоніст рецептора NMDA може сприяти цьому ефекту (Kalker S. і ін., *Eur. J. Neurosci.*, 16, 21-28 (2002)). 2HG також може бути токсичним для клітин за рахунок конкурентно інгібуючих ферментів, що використовують глутамат і/або α -KG. Вони включають трансамінази, що дозволяють використовувати азот глутамату для біосинтезу амінокислоти і нуклеїнової кислоти, і α -KG-залежні пролілгідроксилази, як наприклад такі, котрі регулюють рівні Hif1- α .

Таким чином, згідно з іншим втіленням, один аспект даного винаходу стосується способу лікування 2-гідроксиглутарової ацидурії, особливо D-2-гідроксиглутарової ацидурії, у пацієнта шляхом введення пацієнту сполуки структурної формули I або II або сполуки, описаної в будь-якому одному з варіантів здійснення, наведених у даному контексті.

Способи лікування, описані в даному контексті, додатково можуть включати різні стадії оцінки до і/або після лікування за допомогою сполуки структурної формули I або II або сполуки, описаної в будь-якому одному з варіантів здійснення, наведених у даному контексті.

В одному з варіантів здійснення, до і/або після лікування за допомогою сполуки структурної формули I або II або сполуки, описаної в будь-якому одному з варіантів здійснення, наведених у даному контексті, спосіб, додатково включає стадію оцінки росту, розміру, маси, інвазивності, фази і/або іншого фенотипу раку.

В одному варіанті здійснення до і/або після лікування за допомогою сполуки формули I або II або сполуки, описаної в будь-якому одному з варіантів здійснення, наведених у даному контексті, спосіб, додатково включає стадію оцінки IDH2-генотипу ракового захворювання. Це може бути досягнуто звичайними способами рівня техніки, як, наприклад, секвенування ДНК, імунний аналіз і/або оцінка присутності, або розподілу рівня 2HG.

В одному варіанті здійснення до і/або після лікування за допомогою сполуки формули I або II або сполуки, описаної в будь-якому одному з варіантів здійснення, наведених у даному контексті, спосіб додатково включає стадію визначення рівня 2HG у суб'єкта. Це може бути досягнуто шляхом спектроскопічного аналізу, наприклад, аналізу на основі магнітного резонансу, наприклад, MRI- і/або MRS-вимірювання, аналізу зразка рідини організму, як наприклад шляхом аналізу сироватки, кісткового мозку, крові, сечі або цереброспінальної рідини, або шляхом аналізу хірургічного матеріалу, наприклад, за допомогою мас-спектрометрії.

Комбіновані терапії

У деяких варіантах здійснення способи, описані в даному контексті, включають додаткову стадію спільного застосування для суб'єкта, що потребує цього, другої терапії, наприклад, додаткового протиракового терапевтичного агенту або додаткового лікування ракового захворювання. Типові додаткові протиракові терапевтичні агенти включають, наприклад, хіміотерапію, цілеспрямовану терапію, терапії з використанням антитіл, імунотерапію і гормональну терапію. Додаткові лікування ракового захворювання включають, наприклад, хірургію і променеви терапію. Приклади кожного з цих лікувань представлені нижче.

Термін "спільне застосування", як використовуваний у даному контексті, що стосується додаткових протиракових терапевтичних агентів, означає, що додатковий протираковий терапевтичний агент можна вводити разом зі сполукою згідно з одним аспектом даного винаходу у вигляді частини разової лікарської форми (як, наприклад, композиція згідно з одним аспектом даного винаходу, що включає сполуку згідно з одним аспектом даного винаходу і другий терапевтичний агент, як описаний вище) або у вигляді окремих, множинних лікарських форм. Альтернативно, додатковий протираковий терапевтичний агент можна вводити до, послідовно з або після введення сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу. При лікуванні за допомогою такої комбінованої терапії, як сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу, так і другий(і) терапевтичний(і) агент(и) вводять звичайними способами. Введення

суб'єкту композиції згідно з одним аспектом даного винаходу, що включає як сполуку згідно з одним аспектом даного винаходу, так і другий терапевтичний агент, не заважає окремому введенню того ж самого терапевтичного агента, будь-якого іншого другого терапевтичного агента або сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу вищевказаному суб'єкту в інший час протягом лікування. Термін "спільне застосування", як використовуваний у даному контексті, у тому, що стосується додаткового лікування ракового захворювання, означає, що додаткове лікування ракового захворювання можна здійснювати до, послідовно з, конкурентно з або після введення сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу.

У деяких варіантах здійснення додатковий протираковий терапевтичний агент являє собою хіміотерапевтичний агент. Приклади хіміотерапевтичних агентів, використовуваних у протираковій терапії, включають, наприклад, антиметаболіти (як наприклад фолієва кислота і піримідинові похідні), алкілюючі агенти (як наприклад азотистий іприт, платиновий комплекс нітрозосечовини, алкілсульфонати, гідазини, триазини, азириди, веретенна отрута, цитотоксичні агенти, інгібітори топоізомери й інші) і гіпометилуючі агенти (як наприклад децитабін (5-аза-деоксцитидин), зебуларин, ізотіоціанати, азацитидин (5-азацитидин), 5-фтор-2-деоксцитидин, 5,6-дигідро-5-азацитидин і інші). Типові агенти включають акларубіцин, актиноміцин, алітретиноїн, алтретамін, аміноптерин, амінолевулінову кислоту, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, триоксид миш'яку, аспарагіназу, атрасентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеомицин, бортезоміб, бісульфан, камптотецин, капецитабін, карбоплатин, карбоквіон, кармофур, кармустин, целекоксіб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клофарабін, кризантаспаз, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, демецелейт, доцетаксел, доксорубіцин, етапроксирал, елескломол, елсамітруцин, еноцитрабін, епірубіцин, естрамустин, етоглуцид, етопозид, флоксурин, флударабін, флуороурацил (5FU), фотемустин, гемцитабін, гліаделімплатин, гідроксикарбамід, гідроксисечовину, ідарубіцин, іфостамід, іринотекан, ірофульвен, іксабепілон, ларотаксел, лейковорин, ліпосомалдоксорубіцин, ліпосомалдаунорубіцин, лонідамін, лорнустин, лукантон, манноссульфан, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метиламінолевулінат, мітобронітол, мітогуазон, мітотан, мітоміцин, мітоксантрон, недаплатин, німустин, облімерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксаліплатин, паклітаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пірарубіцин, піксантрон, плікаміцин, портимер-натрій, преднімустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранімустан, рубітекан, сапаситабін, семустин, ситимаген-цераденовек, стратаплатин, стрептозоцин, талапортин, тегафур-урацил, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тезетаксел, тестолактон, тетранітрат, тіотепу, тіазофуридин, тіогуанін, типіфарніб, топотекан, трабектидин, триазіквон, триетиленмеламін, триплатин, третиноїн, треосульфат, трофосфамід, урамустин, валрубіцин, вертепорфін, вінбластин, вінкрисин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін, вориностат, зорубіцин і інші цитостатичні або цитотоксичні агенти, описані в даному контексті.

Тому що деякі лікарські засоби діють краще разом, ніж індивідуально, два або більше лікарських засобів часто вводять у той самий час. Часто два або більше терапевтичних агентів використовують у вигляді комбінованої хіміотерапії.

У деяких варіантах здійснення додатковий протираковий терапевтичний агент являє собою диференціювальний агент. Такий диференціювальний агент включає ретиноїди (як, наприклад, повністю транс-ретиноева кислота (ATRA), 9-цис-ретиноева кислота, 13-цис-ретиноева кислота (13-cRA) і 4-гідроксифенретиномід (4-HPR)); триоксид миш'яку; інгібітори гістондеацетилази HDACs (як, наприклад, азацитидин (Відаза) і бутирати (як, наприклад, фенолбутират натрію); гібридні полярні сполуки (як, наприклад, гексаметиленбісацетамід (HMBA)); вітамін Д; і цитокіни (як, наприклад, колонієстимулюючі фактори, що включають C-CSF і GM-CSF, і інтерферони).

У деяких варіантах здійснення додатковий протираковий терапевтичний агент являє собою агент цілеспрямованої терапії. Цілеспрямована терапія заснована на використанні агентів, специфічних для дерегульованих білків ракових клітин. Лікарські засоби цілеспрямованої терапії у вигляді малих молекул звичайно є інгібіторами ферментативних доменів у мутованих, надекспресованих або іншим чином критичних білках у раковій клітині. Відомими прикладами є інгібітори тирозинкінази, як, наприклад, акситиніб, бозутиніб, сидіраніб, дазатиніб, ерлотиніб, іматиніб, гефітиніб, лапатиніб, лестауртиніб, нілотиніб, семаксаніб, сорафеніб, сунітімід і вандетаніб, а також інгібітори циклін-залежної кінази, як наприклад авосидіб і селіцикліб. Терапія з використанням моноклональних антитіл є іншою стратегією, при якій терапевтичним агентом є антитіло, що специфічно зв'язується з білком на поверхні ракових клітин. Приклади включають анти-HER2/neu антитіло трастузумаб (HERCEPTIN®), типово використовуване при раковому захворюванні молочної залози, і анти-CD20-антитіло ритуксимаб і тозитуломаб, типово використовувані в безлічі В-клітинних злоякісностей. Інші типові антитіла включають

цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, едреколомаб і гемтузумаб. Типові гібридні білки включають афліберсепт і денілейкін-дифтитокс. У деяких варіантах здійснення цілеспрямовану терапію можна використовувати в комбінації з описаною у даному контексті сполукою, наприклад, бігуанідом, таким як метформін або фенформін, переважно, фенформін.

Цілеспрямована терапія також може включати невеликі пептиди як "пристрої самонаведення", що можуть зв'язуватися з рецепторами клітинної поверхні або ушкодженим позаклітинним матриксом, що оточує пухлину. Радіонукліди, що прикріплені до цих пептидів (наприклад, RGDs), зрештою, убивають ракову клітину, якщо нуклід руйнується навколо клітини. Приклад такої терапії включає BEXXAR®.

У деяких варіантах здійснення додатковий протираковий терапевтичний агент являє собою імунотерапевтичний агент. Протиракова імунотерапія стосується іншого ряду терапевтичних стратегій, призначених для стимулювання в суб'єктів своєї імунної системи для боротьби з пухлиною. Сучасні способи генерування імунної відповіді проти пухлин включають інтравезикулярну BCG імунотерапію для поверхневого раку сечового міхура, і використання інтерферонів і інших цитокінів для стимулювання імунної відповіді при гіпернефродній пухлині нирки і меланомі в суб'єктів.

Трансплантацію алогенних гематопоетичних стовбурових клітин можна вважати формою імунотерапії, тому що донорські імунні клітини часто атакують пухлину з ефектом "трансплантат проти пухлини". У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичні агенти можна використовувати в комбінації з сполукою або композицією, розкритою в даному контексті.

У деяких варіантах здійснення додатковий протираковий терапевтичний агент являє собою гормональний терапевтичний агент. Ріст деяких ракових утворень можна інгібувати шляхом забезпечення деякими гормонами або блокування деяких гормонів. Звичайні приклади чутливих до гормонів пухлин включають деякі типи ракових захворювань молочної залози і передміхурової залози. Видалення або блокування естрогену або тестостерону часто являє собою важливе додаткове лікування. При деяких видах ракових захворювань, введення агоністів гормонів, таких як прогестогени, може бути терапевтично корисним. У деяких варіантах здійснення агенти гормональної терапії можна використовувати в комбінації з сполукою або композицією, розкритою в даному контексті.

Інші можливі додаткові способи терапевтичного впливу включають іматиніб, генну терапію, вакцини на основі пептиду і дендритних клітин, синтетичні хлортоксини і мічені радіоактивними ізотопами лікарські засоби й антитіла.

Приклади

Абревіатури

anh₂ (безводн.) – безводний

aq. (водн.) – водний

min (хв.) – хвилина(и)

m (мл) – мілілітр

mmol (ммоль) – мілімоль(i)

mol (моль) - моль(i)

MS – мас-спектрометрія

NMR (ЯМР) – ядерний магнітний резонанс

TLC (ТШХ) – тонкошарова хроматографія

HPLC (ВЕРХ) – вискоєфективна рідинна хроматографія

Hz (Гц) – Герц

δ – хімічний зсув

J – константа спин-спінової взаємодії

s (с) - синглет

d (д) – дублет

t (т) – триплет

q (кв) – квартет

m (м) – мультиплет

br (розш.) – розширений

qd (кд) – квартет дублетів

dquin (дквін) – дублет квінтетів

dd (дд) – дублет дублетів

dt (дт) – дублет триплетів

CHCl₃ – хлороформ

DCM – дихлорметан

DMF (ДМФА) – диметилформа́мід

Et₂O – діетиловий ефір

EtOH – етиловий спирт

EtOAc – етилацетат

5 MeOH – метиловий спирт

MeCN – ацетонітрил

PE – петролейний ефір

THF (ТГФ) – тетрагідрофуран

AcOH – оцтова кислота

10 HCl – соляна кислота

H₂SO₄ – сірчана кислота

NH₄Cl – хлорид амонію

KOH – гідроксид калію

NaOH – гідроксид натрію

15 K₂CO₃ – карбонат калію

Na₂CO₃ – карбонат натрію

TFA (ТФОК) – трифтороцтова кислота

Na₂SO₄ – сульфат натрію

NaBH₄ – боргідрид натрію

20 NaHCO₃ – бікарбонат натрію

LiHMDS – гексаметилдисиліламід літію

NaHMDS – гексаметилдисиліламід натрію

LAH - літійалюмінійгідрид

NaBH₄ – боргідрид натрію

25 LDA – діізопропіламід літію

Et₃N - триетиламін

DMAP – 4-(диметиламіно)піридин

DIPEA-N, N-діізопропілетиламін

NH₄OH – гідроксид амонію

30 EDCI – 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід

HOBt – 1-гідроксибензотриазол

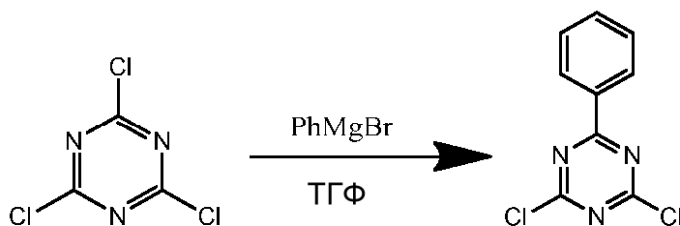
HATU – O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'- тетраметилуроній

BINAP – 2,2'-біс(дифенілфосфаніл)-1,1'-бінафтил

Реагенти, які можна використовувати згідно з даним контекстом, здобували з комерційних джерел і ці реагенти можна використовувати без подальшого очищення. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) одержували на спектрометрі Bruker AMX 400 NMR (Bruker, Швейцарія). Хімічні зсуви представляли в мільйонних частках (ppm, δ), виходячи із сигналу тетраметилсилану. Мас-спектри одержували при іонізації електророзпиленням (ESI), за допомогою мас-спектрометра Waters LCT TOF (Waters, США).

40 Для типових сполук, розкритих у цьому розділі, позначення стереоізомера (наприклад, (R)- або (S)-стереоізомер) вказує на одержання такої сполуки, що є збагаченою у визначеному стереоцентрі, щонайменше, на приблизно 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 %. Хімічну назву кожної типової сполуки, описаної нижче, одержували за допомогою програмного забезпечення ChemDraw. Сполуки формули I можна одержувати за допомогою способів, відомих у даній галузі, наприклад, за допомогою наступних аналогічних методик, описаних у Міжнародній заявці на патент під номером PCT/CN2013/000009 і заявці на патент США під номером 13/735,467.

Приклад 1. Одержання проміжних продуктів для одержання сполук формули I, де A означає феніл



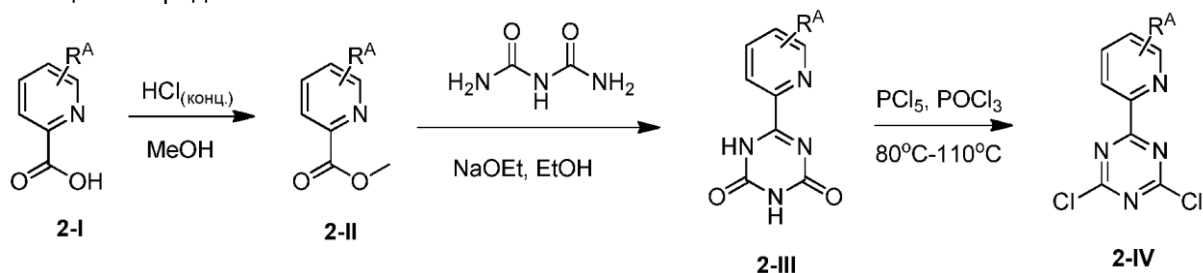
50 Одержання 2,4-дихлор-6-феніл-1,3,5-триазину

До розчину 2,4,6-трихлор-[1,3,5]триазину (120 г, 0,652 моль), у безводному ТГФ (1200 мл), по краплях, додають фенілмагнійбромід (217 мл, 0,651 моль, 3 М розчин у діетиловому ефірі), при температурі від -10°C до 0°C, в атмосфері азоту. Після додавання, суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш прохолоджують до

температури 0°C і гасять шляхом додавання насиченого розчину NH_4Cl (200 мл), потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать, концентрують і очищають за допомогою колонкової хроматографії (елюють петролейним ефіром), одержуючи 2,4-дихлор-6-феніл-1,3,5-триазин, у вигляді твердої речовини білого кольору.

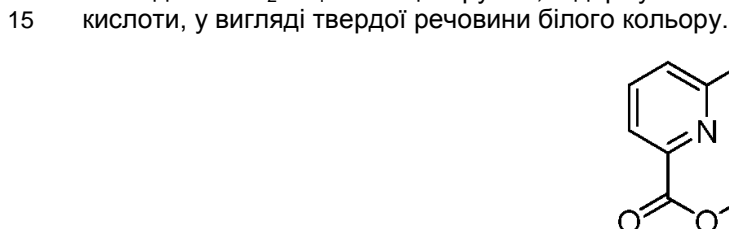
5 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,51-7,55 (м, 2H), 7,64-7,67 (м, 1H), 8,49-8,63 (м, 2H).

Приклад 2. Одержання проміжних продуктів для одержання сполук формули I, де цикл А заміщений піридином-2-ілом



Стадія 1: Одержання метилового ефіру 6-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (2-II)

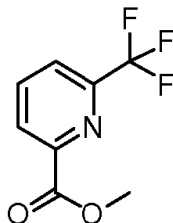
10 До розчину 6-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (48 г, 0,31 моль), у метанолі (770 мл), додають концентровану HCl (6 мл). Суміш перемішують при температурі 80°C, протягом 48 годин, потім концентрують для видалення летких речовин. Сирий продукт розбавляють етилацетатом і промивають насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушать над безводним Na_2SO_4 і концентрують, одержуючи метиловий ефір 6-хлорпіридин-2-карбонової



LC MS: m/z 172,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Методику, викладену на стадії 1, використовують для одержання наступних проміжних продуктів (2-III), при використанні прийнятної вихідної речовини 2-I.

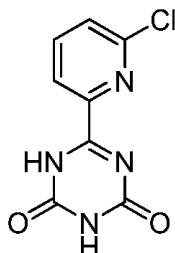
20 Метиловий ефір 6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти



LC MS: m/z 206 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадія 2: Одержання 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діону

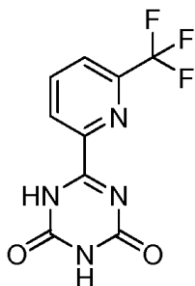
25 До розчину Na (32 г, 0,16 моль) в етанолі (500 мл), додають метил-6-хлорпіколінат (32 г, 0,16 моль) і біурет (5,3 г, 0,052 моль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Потім концентрують, одержуючи залишок, що виливають у воду, і додають насичений розчин NaHCO_3 до доведення значення pH до 7, осаджену тверду речовину збирають шляхом фільтрації і висушують, одержуючи 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діон.



30 LC MS: m/z 225 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

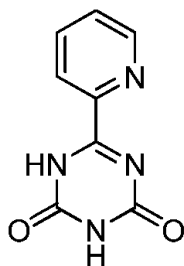
Стадію 2 використовують для одержання наступних проміжних продуктів (2-III), виходячи з відповідного проміжного продукту 2-II.

6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1H-1,3,5-триазин-2,4-діон одержують у вигляді твердої речовини тьмяного білого кольору.



LC MS: m/z 259 (M+H)⁺.

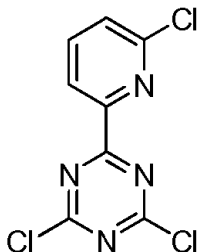
5 6-піридин-2-іл-1H-1,3,5-триазин-2,4-діон



¹H-ЯМР (DMC d4): δ 11,9-12,5 (с, 1H), 11,3-11,6 (с, 1H), 8,7-8,9 (м, 1H), 8,2-8,4 (м, 1H), 8,0-8,2 (м, 1H), 7,6-7,8 (м, 1H).

Стадія 3: Одержання 2,4-дихлор-6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину

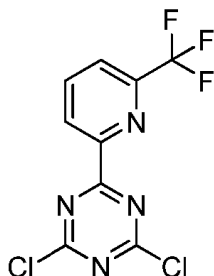
10 До розчину 6-(піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4(1H, 3H)-діону (3,0 г, 0,13 моль), у POCl₃ (48 мл), додають PCl₅ (23 г, 0,1 моль). Суміш перемішують при температурі 100°C, протягом 2 годин, потім концентрують для видалення летких речовин. Залишок розбавляють етилацетатом і промивають насиченим розчином NaHCO₃. Органічний шар сушать над безводним Na₂SO₄ і концентрують, одержуючи 2,4-дихлор-6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин, у вигляді твердої речовини коричневого кольору.



LC MS: m/z 260,9 (M+H)⁺.

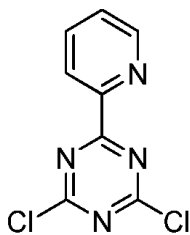
Методику, викладену на стадії 3, поряд з відповідним вихідним проміжним продуктом 2-III, використовують для одержання наступних проміжних продуктів (2-IV).

20 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин одержують у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.



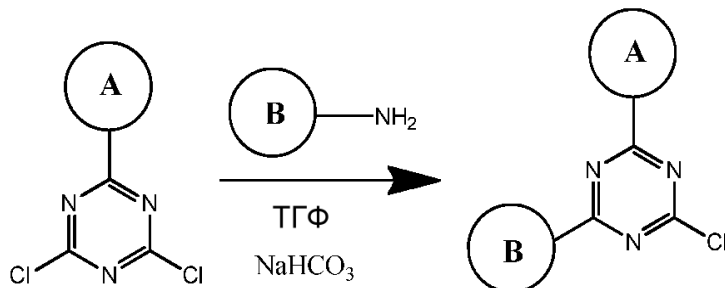
LC MS: m/z 294,9 (M+H)⁺.

25 2,4-дихлор-6-піридин-2-іл-[1,3,5]триазин (1,0 г, вихід 80 %) одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору.



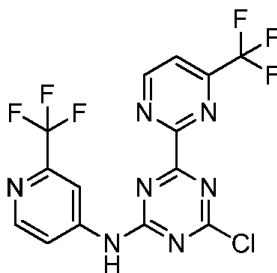
LC MS: m/z 227,0 ($M+H$)⁺.

Приклад 3. Одержання сполук формули I, де цикл А заміщений арилом або гетероарилом



5 Одержання 4-хлор-6-(4-(трифторметилпіримідин-2-іл)-[1,3,5]триазин-2-іл)-(2-трифторметилпіридин-4-іл)аміну

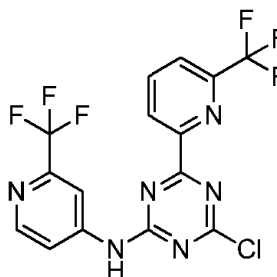
До розчину 2,4-дихлор-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазину (981 мг, 3,31 ммоль), у ТГФ (80 мл), додають 2-(трифторметил)піридин-4-амін (590 мг, 3,64 ммоль) і NaHCO_3 (556 мг, 6,6 ммоль). Суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш концентрують і виливають у воду, екстрагують етилацетатом, сушать над сульфатом натрію, відфільтровують і концентрують, одержуючи залишок, що очищають за допомогою хроматографії на Si_2 , одержуючи 4-хлор-6-(4-(трифторметилпіримідин-2-іл)-[1,3,5]триазин-2-іл)-(2-трифторметилпіридин-4-іл)амін.



15 LCMS: m/z 422,2 ($M+H$)⁺.

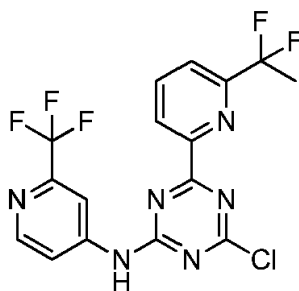
Наступний проміжний продукт одержують подібним чином:

4-хлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-амін



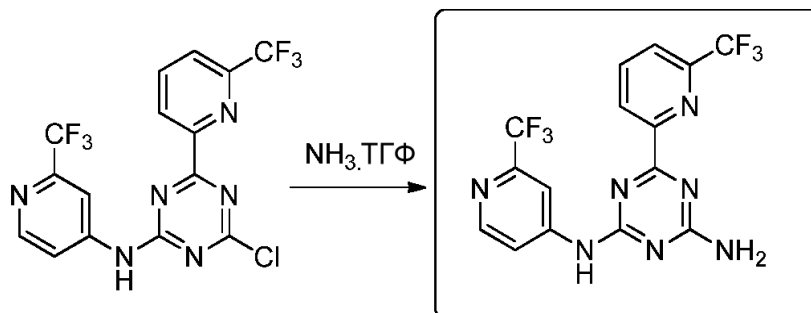
20 LCMS: m/z 421,2 ($M+H$)⁺.

4-хлор-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-амін



LCMS: m/z 416,3 ($M+H$)⁺.

Приклад 4. Одержання 6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N2-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (Сполука 378)



5

До NH_3 у ТГФ (10 %-ний розчин, 15 мл) додають 4-хлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-амін (2,0 г, 4,76 ммоль), одночасно випадає осад. Після перемішування протягом наступних 2 годин, тверду речовину відфільтровують і висушують, одержуючи 1,6 г бажаного продукту (вихід 82 %). Молекулярна маса (402,2, $M+1$).

10

1H -ЯМР (400 МГц, $MeOH-d$): δ 8,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,38 (розш.с., 1H), 8,24 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,18 (розш.с., 1H), 8,01 (д, $J=7,8$ Гц, 1H).

Приклад А. Ферментативний і клітинний тести
Ферментативний тест

Сполуки тестували у відношенні інгібуючої активності IDH2 R172K за допомогою тесту по елімінації кофактора. Сполуки попередньо інкубували з ферментом, потім реакцію ініціювали шляхом додавання NADPH і α -KG і залишали продовжуватися протягом 60 хвилин при умовах, попередньо показаних лінійними у відношенні часу витрати як кофактора, так і субстрату. Реакцію припиняли шляхом додавання другого ферменту, діафрази, і відповідного субстрату, резазурину. Діафраза відновлює резазурин до високофлуоресцентного резорурфіну із супутнім окислюванням NADPH до NADP, як припиняючи реакцію IDH2 за допомогою елімінації наявного в розпорядженні пулу кофактора, так і полегшуючи визначення кількості кофактора, що залишається через визначений період часу, по кількісному одержанню флуорофору, що легко визначається.

15

Конкретно, у кожну з 12 ямок 384-ямкового планшета поміщали 1 мкл послідовного ряду 100-кратного розведення сполуки з наступним додаванням 40 мкл буфера (50 мМ фосфату калію (K_2HPO_4), $pH=7,5$, 150 мМ NaCl, 10 мМ $MgCl_2$, 10 % гліцерину, 0,05 % бичачого сироваткового альбуміну, 2 мМ бета-меркаптоетанолу), що містить 1,25 мкг/мл IDH2 R172K. Тестовану сполуку разом з ферментом потім інкубували протягом однієї години при кімнатній температурі; до початку реакції IDH2 у вищеописаний буфер додавали 10 мкл субстратної суміші, що містить 50 мкм NADPH і 6,3 мМ α -KG. Після інкубації протягом наступної однієї години при кімнатній температурі, реакцію припиняли і NADPH, що залишився, визначали по конверсії резазурину в резорурфін шляхом додавання 25 мкл стоп-суміші (30 мкг/мл ферменту діафрази і 60 мкм резазурину; у буфері). Після інкубації протягом однієї хвилини, планшет читували на планшет-рідері при довжині хвилі збудження 544 нм і довжині хвилі емісії 590 нм.

20

Для визначення інгібуючої ефективності сполук проти IDH2 R140Q у форматі тестування, подібного до вищевказаного, здійснювали подібні процедури, за винятком того, що кінцева тестована концентрація складала 0,25 мкг/мл білка IDH2 R140Q, 4 мкМ NADPH і 1,6 мМ α -KG і час попередньої інкубації складав одну годину або шістнадцять годин.

35

Для визначення інгібуючої ефективності сполук проти IDH2 R140Q у форматі скринінгу високої пропускну здатності, здійснювали подібну процедуру, за винятком того, що на стадії попередньої інкубації використовували 0,25 мкг/мл білка IDH2 R140Q і реакцію ініціювали за допомогою додавання 4 мкМ NADPH і 8 мкМ α -KG.

40

Тест, що базується на клітині U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo

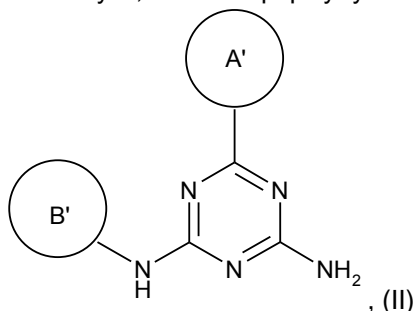
Клітини U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo культивували на T125-матрацах у DMEM, що містить 10 % FBS, 1x пеніцилін/стрептоміцину і 500 мкг/мл G418. Їх збирали за допомогою трипсину і висівали в 96-ямкові планшети з прозорим дном при густині 5000 клітин на ямку в 100 мкл на ямку DMEM з 10 % FBS. У колонки 1 і 12 клітини не поміщали. Клітини інкубували протягом ночі при температурі 37°C в атмосфері з 5 % CO₂. Наступного дня сполуки доводили до 2-кратної концентрації і додавали по 100 мкл у кожну ямку, що містить клітини. Кінцева концентрація ДМСО складала 0,2 %, і контрольні ямки, що містять ДМСО, поміщали в ряд G. Планшети потім поміщали в інкубатор на 48 годин. Після закінчення 48 годин, з кожної ямки видаляли 100 мкл середовища і аналізували за допомогою LC-MS у відношенні концентрацій 2-HG. Клітинний планшет поміщали назад в інкубатор на наступні 24 години. Через 72 години після додавання сполуки, 10 мл/планшет реагенту Promega Cell Titer Glo відтавали і перемішували. Клітинний планшет видаляли з інкубатора і залишали врівноважуватися до кімнатної температури. Потім у кожну ямку із середовищем додавали 100 мкл реагенту. Клітинний планшет потім поміщали на орбітальний шейкер на 10 хвилин і після цього витримували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Планшети потім зчитували у відношенні люмінесценції при часі інтеграції 500 мілісекунд для визначення ефективності сполуки у відношенні інгібування росту.

Типову сполуку 378 тестували за R140Q ферментативним тестом (час попередньої інкубації 16 годин) і тестом, що базується на R140Q-клітині, як описаний вище або подібний до нього, одержуючи IC₅₀ менше, ніж 50 нм в обох тестах.

Маючи, таким чином, описані окремі аспекти окремих варіантів здійснення, повинно бути зрозумілим, що різні зміни, модифікації й удосконалення без складнощів повинні бути розв'язувані кваліфікованим фахівцем у даній галузі. Мають на увазі, що такі зміни, модифікації й удосконалення є частиною даного розкриття, і мають на увазі, що вони знаходяться в межах сутності й об'єму винаходу. Відповідно, вищенаведений опис і графічний матеріал є тільки прикладом.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка має формулу II:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

цикл A' вибирають з фенілу, піримідин-2-ілу, піримідин-5-ілу, ізоксазол-3-ілу, піридин-3-ілу і піридин-2-ілу, де цикл A' є необов'язково зміщеним одним або двома замісниками, які незалежно вибирають з -циклопропіл-ОН, хлору, фтору, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CF₃, -OH, -OCH₃, -C(O)-NH₂, -CH₂NH₂ і -NH(CH₃); і

цикл B' вибирають з фенілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, піридазин-4-ілу, ізоксазол-4-ілу, тіазол-5-ілу, піримідин-5-ілу і піразол-4-ілу, де цикл B' є необов'язково зміщеним одним-двома замісниками, які незалежно вибирають із галогену, -CN; -OH; C₁-C₄-алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, CN або -OH; -S(O)₂-NH-C₁-C₄-алкілу; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃; -S(O)₂-азетидін-1-ілу; -O-C₁-C₄-алкілу; морфолін-4-ілу, циклопропілу, циклопропіл-C₁-C₄-алкілу, циклопропіл-C₁-C₄-алкокси, циклопропіл-CN; S(O)₂-NH-CH₂-циклопропілу; -C(O)-C₁-C₄-алкілу та -C(O)-O-CH₃; де:

a) цикл A' і цикл B', обидва, не є необов'язково заміщеним фенілом;

b) коли цикл A' являє собою незаміщений піридил, тоді цикл B' не є фенілом, необов'язково заміщеним однією-трьома групами, незалежно вибраними з метилу, етилу, трет-бутилу, метокси, CH(OH)CH₃, Cl, Br і CF₃;

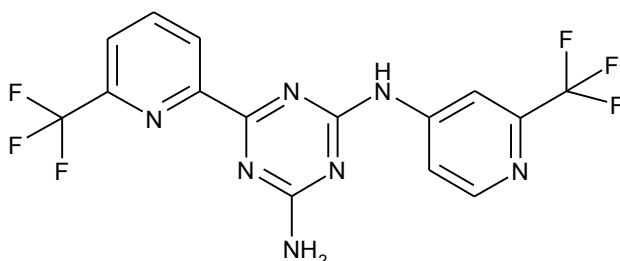
c) коли цикл A' являє собою 5-членний гетероарил, тоді цикл B' не є фенілом, необов'язково заміщеним однією-двома групами, незалежно вибраними з F, Cl, SO₂CH₃, C(O)OCH₃, метилу, етилу, трет-бутилу, метокси, етокси і CF₃;

d) сполука не являє собою:

(1) N²-2-піридиніл-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

- (2) 6-(6-метокси-3-піридиніл)-N²-(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
 (3) 6-(2-метокси-3-піридиніл)-N²-(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
 (4) 3-[[4-[4-аміно-6-[(3-хлорфеніл)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл]-2-піридиніл]аміно]-1-пропанол.

2. Сполука за п. 1, де цикл А' вибирають з 2-хлорфенілу, 2-фторфенілу, 2-метоксифенілу, 3-гідроксифенілу, 3-амідофенілу, 3-метилсульфінілфенілу, 3-метилсульфонілфенілу, 3-(1-метанол)фенілу, 3-метанамінфенілу, 3-метокси-2-фторфенілу, 5-метокси-2-фторфенілу, 3-гідрокси-2-фторфенілу, 5-гідрокси-2-фторфенілу, 5-гідрокси-3-фторфенілу, 3-метанолфенілу, 3,5-дигідроксифенілу, 3-трифторметил-5-хлорфенілу, 3-(1-гідрокси-2,2,2-трифторетил)фенілу, 3-(1-гідроксietил)фенілу, 3-(1-гідроксициклопропіл)фенілу, 3-гідроксиметил-5-фенолу, піридин-2-ілу, 3-фторпіридин-2-ілу, 3,6-дифторпіридин-2-ілу, 3-фтор-6-метоксипіридин-2-ілу, 3-фтор-6-гідроксипіридин-2-ілу, 6-метиламінопіридин-2-ілу, 3-фтор-6-трифторметилпіридин-2-ілу, 4-хлор-6-метоксипіридин-2-ілу, 2-метоксипіридин-3-ілу, 6-хлорпіридин-2-ілу, 6-трифторметилпіридин-2-ілу, 6-дифторметилпіридин-2-ілу, 4-(CH₂OH)-6-трифторметилпіридин-2-ілу, 4-(CH₂OH)-6-хлорпіридин-2-ілу, 6-(1,1-дифторетил)-4-фторпіридин-2-ілу, 4-трифторметилпіримідин-2-ілу, 4-амінопіримідин-2-ілу, 6-трифторметил-4-амінопіримідин-2-ілу, 4-трифторметил-6-амінопіримідин-2-ілу, 4,6-дихлорпіридин-2-ілу, 3,5-дихлорфенілу, 2,6-дифторфенілу і фенілу.
3. Сполука за п. 1, де цикл В' вибирають з 2-(морфолін-4-іл)піридин-4-ілу, 3,5-дифторфенілу, 3-хлорфенілу, 3-ціанометилфенілу, 3-ціанофенілу, 3-(циклопропілметил)фенілу, 3-фторфенілу, 4-фторфенілу, 3-(1-гідроксіізопропіл)фенілу, 3-(N-2,2,2-трифторетиламіносальфоніл)фенілу, 5-хлорпіридин-3-ілу, 5-ціанопіридин-3-ілу, 5-ціанопіридин-4-ілу, 5-фторпіридин-3-ілу, 5-трифторметилпіридин-3-ілу, 2-трифторметилпіридин-4-ілу, 2-дифторметилпіридин-4-ілу, 2-хлорпіридин-4-ілу, 6-хлорпіридин-4-ілу, 6-ціанопіридин-4-ілу, 2-ціанопіридин-4-ілу, 6-циклопропілпіридин-4-ілу, 6-етоксипіридин-4-ілу, 6-фторпіридин-3-ілу, 2-фторпіридин-4-ілу, 5,6-дифторпіридин-3-ілу, 6-фторпіридин-4-ілу, 6-метилпіридин-4-ілу, 2-дифторметилпіридин-4-ілу, 6-трифторметилпіридин-4-ілу, 2-(1-метоксициклопропіл)піридин-4-ілу, 2-циклопропілпіридин-4-ілу, 2-(пропан-1-он)піридин-4-ілу, 2-(1-метилциклопропіл)піридин-4-ілу, 2-(1-ціаноциклопропіл)піридин-4-ілу, 2-(1-ціаноізопропіл)піридин-4-ілу, ізоксазол-4-ілу, фенілу, піридин-4-ілу, піколінат-2-ілу, піримідин-5-ілу, 1-пропілпіразол-4-ілу, 6-метилпіридазин-4-ілу і тiazол-5-ілу.
4. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль.

5. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.
6. Композиція за п. 5, яка додатково містить другий терапевтичний агент, придатний для лікування ракового захворювання.
7. Спосіб лікування ракового захворювання, яке характеризується присутністю мутації IDH2, де мутація IDH2 приводить до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у пацієнта, який включає стадію введення пацієнту, що потребує цього, композиції за п. 5.
8. Спосіб за п. 7, де мутація IDH2 являє собою мутацію IDH2 R140Q або R172K.
9. Спосіб за п. 8, де мутація IDH2 являє собою мутацію IDH2 R140Q.
10. Спосіб за п. 7, де ракове захворювання вибирають із гліобластоми (або гліоми), мієлодиспластичного синдрому (МДС), мієлопроліферативної неоплазми (MPN), гострого мієлогенного лейкозу (AML), саркоми, меланоми, недрібноклітинного раку легень, хондросаркоми, холангіокарциноми або ангіоімунобластичної неходжкінської лімфоми (NHL).
11. Спосіб за п. 7, який додатково включає введення пацієнту, що потребує цього, другого терапевтичного агента, придатного для лікування ракового захворювання.
12. Композиція за п. 5, призначена для лікування ракового захворювання, яке характеризується присутністю мутації IDH2, де мутація IDH2 приводить до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у пацієнта.
13. Композиція за п. 12, де мутація IDH2 являє собою мутацію IDH2 R140Q або R172K.
14. Композиція за п. 13, де мутація IDH2 являє собою мутацію IDH2 R140Q.

15. Композиція за п. 12, де ракове захворювання вибирають з гліобластоми (або гліоми), мієлодиспластичного синдрому (МДС), мієлопроліферативної неоплазми (MPN), гострого мієлогенного лейкозу (AML), саркоми, меланоми, недрібноклітинного раку легень, хондросаркоми, холангіокарциноми або ангіоімунобластичної неходжкінської лімфоми (NHL).
- 5 16. Композиція за п. 12, яка додатково містить другий терапевтичний агент, придатний для лікування ракового захворювання.
17. Спосіб лікування гострого мієлогенного лейкозу, який характеризується присутністю мутації IDH2, де мутація IDH2 приводить до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у пацієнта, який включає стадію
- 10 введення пацієнту, що потребує цього, сполуки за п. 4.
18. Спосіб за п. 17, де мутація IDH2 являє собою мутацію IDH2 R140Q або R172K.
19. Спосіб за п. 17, де мутація IDH2 являє собою мутацію IDH2 R140Q.
20. Спосіб за п. 17, який додатково включає введення пацієнту, що потребує цього, другої терапії, придатної для лікування лейкозу, де другу терапію вибирають з агента для хіміотерапії,
- 15 цілеспрямованої терапії, терапії з використанням антитіл, імунотерапії і гормональної терапії.
21. Спосіб за п. 20, де агент для хіміотерапії вибирають з антиметаболіту, алкілюючого агента і гіпометилюючого агента.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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