



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 041 071 B1**

(51)

Int. Cl.

C07C 233/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 213/52 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number:	E009732	(73) Patendiomanik:	Kinex Pharmaceuticals, LLC 701 Ellicott Street, NY Center for Excellence in, Bioinformatics and Life Sciences, Buffalo, NY 14203, US
(11) Patendikirjelduse tõlke number:	EE-EP 2 041 071	(72) Leiutise autor:	HANGAUER, David, G., Jr. 8431 Hidden Oaks Drive, East Amherst, NY 14051, US
(30) Prioriteediandmed:	29.06.2006 US 480174	(74) Patendivolinik:	Lembit Mitt AAA Patendibüroo OÜ Tartu mnt 16, 10117 Tallinn, EE
	13.04.2007 US 923496 P		
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev:	29.06.2007		
(96) Euroopa patendi-taotluse number:	07810102.9		
(97) Euroopa patendi väljaand-misest teatamise kuupäev:	18.06.2014		
(97) Euroopa patendi number:	EP 2 041 071		
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev:	29.09.2014		
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev:	15.12.2014		

(54) **Biarüülkompositsioonid ja meetodid kinaasikaskaadi moduleerimiseks**

TEHNIKA TASE

[0001] Signaaliülekanne on mistahes protsess, milles rakk muundab ühte tüüpi signaali või stiimuli teist tüüpi signaaliks või stiimuliks. Protsessid, mida nimetatakse signaaliülekanneks, hõlmavad sageli biokeemiliste reaktsioonide jada rakus, mida viivad läbi ensüümid ja mis on seotud sekundaarsete sõnumikandjate kaudu. Paljudes ülekandeprotsessides kaasatakse sündmustesse, mis saavad alguse algse stiimuli toimel, üha suurem arv ensüüme ja teisi molekule. Sellistel juhtudel nimetatakse etappide ahelat „signaalikaskaadiks“ ehk „sekundaarseks informatsioonirajaks“ ja sageli kutsub selle tulemusena väike stiimul esile laialdusliku vastuse. Üks molekulide klass, mis osaleb signaalide ülekandes, on ensüümide kinaasiperekond. Kinaaside suurim rühm on proteiinkinaasid, mis mõjutavad ja modifitseerivad konkreetsete rakkude aktiivsust. Neid kasutatakse laialdaselt rakkudes signaalide edastamiseks ja keerukate protsesside kontrolli all hoidmiseks.

15

[0002] Proteiinkinaasid on suur ensüümide klass, mis katalüüsivad γ -fosfaadi ülekannet ATP-st hüdroksüülrühmale valkudes ja peptiidides Ser/Thr või Tyr kõrvalahelal ning osalevad vahetult erinevate tähtsate rakufunktsioonide, võimalik et kõige märkimisväärselt signaalide ülekande, diferentseerumise ja proliferatsiooni kontrolli all hoidmises. Inimorganismis on hinnanguliselt ligikaudu 2000 selgesti eristuvat proteiinkinaasi ja kuigi igaüks neist fosforüülib konkreetset valk/peptiidsubstraati, seonduvad need kõik sama teise substraadiga ATP-ga ülimalt konserveerunud taskus. Proteiinfosfataasid katalüüsivad fosfaadi ülekannet vastassuunas.

25

[0003] Türosiinkinaas on ensüüm, mis suudab kanda fosfaatrühma ATP-st üle türosiinijäägile valgus. Valkude fosforüülimine kinaaside poolt on tähtis mehhanism signaali ülekandes ensüümi aktiivsuse reguleerimiseks. Türosiinkinaasid jaotatakse kahte rühma: tsütoplasmaatilised valgud ja transmembraanse retseptoriga seotud kinaasid. Inimestel on 32 tsütoplasmaatilist proteiin-türosiinkinaasi ja 58 retseptoriga seotud proteiin-türosiinkinaasi. Hormoonid ja kasvufaktorid, mis mõjutavad rakupinna türosiinkinaasiga seotud retseptoreid, on üldjuhul kasvu soodustavad ja nende ülesandeks on stimuleerida rakkude jagunemist (nt insuliin, insuliinisarnane kasvufaktor 1, epidermaalne kasvufaktor).

30

[0004] Erinevate tuntud proteiinkinaaside või proteiinfosfataaside inhibiitoritel on mitmesuguseid raviotstarbelisi rakendusi. Proteiinkinaasi või proteiinfosfataasi üheks paljulubavaks potentsiaalseks raviotstarbeliseks kasutusviisiks on kasutamine vähivastaste ainetena. Ligikaudu 50% tuntud onkogeeni saadustest on proteiin-
5 türosiinkinaasid (PTK-d) ja on näidatud, et nende kinaasile omane toime viib raku transformatsioonini.

[0005] PTK-d on liigitatavad kahte kategooriasse: membraaniretseptori PTK-d (nt kasvufaktori retseptori PTK-d) ja mitteretseptori PTK-d (nt proto-onkogeeni saaduste
10 Src perekond). Mitteretseptori PTK-de Src perekonnas on vähemalt 9 liiget, kusjuures perekonna prototüüpne PTK on pp60^{c-Src} (mida on siin edaspidi nimetatud lihtsalt „Src“), milles on ligikaudu 300 aminohappest koosnevad katalüütilised domeenid ülimalt konserveerunud. Src hüperaktivatsioonist on teatatud paljude inimestel esinevate vähktõbede, sealhulgas käärsoole-, rinna-, kopsu-, põie- ja nahavähi ning ka maovähi,
15 karvrakk-leukeemia ja neuroblastoomi korral. Ülestimuleeritud rakkude proliferatsiooni signaalid transmembraanetelt retseptoritelt (nt EGFR ja p185HER2/Neu) raku sisemusse näivad samuti kulgevad läbi Src. Sellest lähtuvalt on hiljuti pakutatud välja, et Src on vähiravis universaalne sihtmärk, kuna hüperaktivatsioon (ilma mutatsioonita) on seotud kasvaja tekke algatamise, progresseerumise ja metastaasiga paljude tähtsate
20 inimese kasvajatüüpide korral.

[0006] Kuna kinaasid osalevad paljude erinevate normaalsete rakusignaalide ülekanderadade (nt rakkude kasvu, diferentseerumise, ellujäämise, adhesiooni, migreerumise jne reguleerimises, arvatakse kinaasid mängivad rolli erinevates haigustes
25 ja häiretes. Kinaasi signaaliradade moduleerimine võib seega olla nende haiguste ja häirete tähtis ravi- ja ennetusviis. Patendidokumentides WO 03/078404 ja WO 02/079197 avaldatakse erinevate proteiinkinaaside inhibiitorid.

30 LEIUTISE OLEMUS

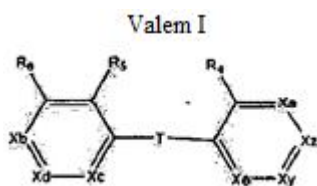
[0007] Leiutisekohased ühendid on kasulikud kinaasi signaalikaskaadi komponendi moduleerimisel. Mõned ühendid võivad olla kasulikud kinaasi signaalikaskaadi rohkem

kui ühe komponendi moduleerimisel. Leiutisekohased ühendid on kasulikud raviainetena. Leiutisekohased komponendid võivad olla kasulikud kinaasi, mis võib olla seotud normaalse rakusignaali ülekanderajaga (nt rakkude kasvu, diferentseerumise, ellujäämise, adhesiooni, migreerumise jne), või kinaasi, mis osaleb haiguses või häires, reguleerimise moduleerimiseks. Selliste haiguste ja häirete seas on, kuid mitte ainult, vähktõved, osteoporoos, südame-veresoonkonna häired, immuunsüsteemi düsfunktsioon, II tüüpi diabeet, rasvtõbi ja transplantaadi hülgamine.

[0008] Leiutisekohased ühendid on kasulikud haiguste ja häirete, mida moduleerib türosiinkinaasi inhibeerimine, ravis. Leiutisekohased ühendid on näiteks kasulikud Src kinaasi poolt moduleeritud haiguste ja häirete ravis. Leiutisekohased ühendid võivad olla ka kasulikud fokaalse adhesiooni kinaasi (*focal adhesion kinase*, FAK) poolt moduleeritud haiguste ja häirete ravis.

[0009] Ühendid võivad näiteks olla kasulikud proliferatsioonivastaste ainetena imetajate ravimiseks nagu inimeste ja loomade ravimiseks. Ühendeid võib kasutada piiranguta näiteks vähivastaste, angiogeneesivastaste, metastaasivastaste, mikroobivastaste, antibakteriaalsete, seenevastaste, parasiidivastaste ja/või viirusevastaste ainetena. Leiutisekohased ühendid on kasulikud näiteks kopsuvähi ravis. Leiutisekohased ühendid on kasulikud ka näiteks käärsoolevähi ravis. Leiutisekohased ravimid on kasulikud ka näiteks rinnavähi ravis.

[0010] Leiutisekohased ühendid sisaldavad ühendeid valemiga I ja nende sooli, solvaate või hüdraate ning vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet või tugiainet ning on kasutatavad kinaasi poolt vahendatava häire, mis on valitud osteoporoosi, kuulmisvõime vähenemise, maakuli turse, südame-veresoonkonna haiguse (eelistatavalt insuldi või ateroskleroosi), II tüüpi diabeedi, rasvtõve, immuunsüsteemi düsfunktsiooni, kroonilise neuropaatilise valu ja transplantaadi hülgamise seast, ravimisel või moduleerimisel, mille korral



milles:

[0011] T on side;

5

[0012] X_y on CY, N või N-O;

[0013] X_z on CZ;

10 [0014] Y on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül- ja O-bensüülrühma seast;

[0015] X_a on CR_a, N või N-O;

15

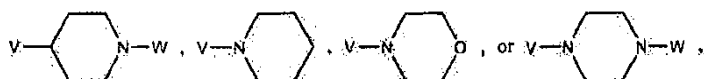
[0016] X_b on CR_b, N või N-O;

[0017] X_c on CR_c, N või N-O;

20 [0018] X_d on CR_d, N või N-O;

[0019] X_e on CR_e, N või N-O;

[0020] R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅ ja R₆ on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, P, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, COOH-, COO-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-, SO₂H-, SO₂-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülrühm või



milles W on H või C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülarüülrühm;

P on SO_3H- , OSO_3H- , PO_3H_2- , OPO_3H_2- , NH_2- , $NHR_{19}-$, $NR_{20}R_{21}-$,



- 5 tetrasool-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-K, O-C(O)-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-L, NH-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-M või O-arüül-Q-rühm, milles omakorda on madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülrühm hargnemata või hargnenud alküülrühm;

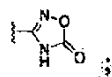
K on $C(O)NH_2-$, $COOH-$, SO_3H- , OSO_3H- , PO_3H_2- , OPO_3H_2- , NH_2- , $NHR_{19}-$, $NR_{19}R_{20}-$,

- 10 $SO_2R_{21}-$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksü-, arüül-, heteroarüülrühm või

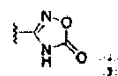


L on arüül-, heteroarüül-, $OH-$, $C(O)NH_2-$, $COOH-$, SO_3H- , OSO_3H- , PO_3H_2- , OPO_3H_2- , NH_2- , $NHR_{19}-$, $NR_{19}R_{20}-$, $SO_2R_{21}-$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$

- 15 alkoksürühm või



M on arüül-, heteroarüül-, $OH-$, $C(O)NH_2-$, $COOH-$, SO_3H- , OSO_3H- , PO_3H_2- , OPO_3H_2- , NH_2- , $NHR_{19}-$, $NR_{19}R_{20}-$, $SO_2R_{21}-$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või



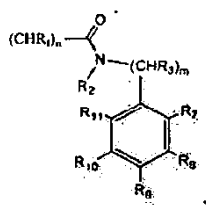
- 20 Q on arüül-, heteroarüül-, $OH-$, $C(O)NH_2-$, $COOH-$, SO_3H- , OSO_3H- , PO_3H_2- , OPO_3H_2- , NH_2- , $NHR_{19}-$, $NR_{19}R_{20}-$, $SO_2R_{21}-$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või



- 25 R_{19}, R_{20} ja R_{21} on sõltumatult C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülrühm või R_{19} ja R_{20} moodustavad koos kinnitatud lämmastikuaatomiga viielülilise tsükli;

[0021] V on side, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ või $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -rühm;

[0022] Z on



5

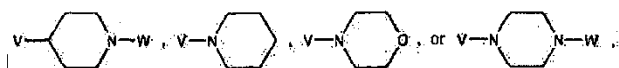
milles

[0023] R_1 on H või C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülrühm; R_2 ja R_3 on kumbki H;

10 [0024] n ja m on kumbki 1;

[0025] R_7, R_8, R_9, R_{10} ja R_{11} on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülarüül-, O-bensüül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-OH, $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alküül-O- C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülrühm

15



milles W on H või C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülarüülrühm;

20 [0026] Teatud leiutisekohased ühendid on valitud ühendite 1–136 ja 137 seast. Leiutisekohane ühend on näiteks ühend 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 või 137.

25

[0027] Leiutisekohased ühendid hõlmavad ühendeid 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 ja 137.

[0028] Teatud leiutisekohased ühendid on valitud ühendite 138–246 ja 247 seast.
5 Leiutisekohane ühend on näiteks ühend 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 või 201.

[0029] Leiutisekohased ühendid hõlmavad ühendeid 146 ja 147.

10

[0030] Teatud leiutisekohased ühendid on valitud ühendite 248–273 ja 274 seast. Leiutisekohane ühend on näiteks ühend 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273 või 274.

15

[0031] Teatud ühendites valemiga I on vähemalt üks rühmadest X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y ja X_z N.

20

[0032] Näiteks ühendis valemiga I, on X_a N ja X_b on CR_b , X_c on CR_c , X_d on CR_d ja X_e on CR_e .

[0033] Teatud ühendites valemiga I on vähemalt üks rühmadest R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} ja R_{11} halogeen, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül- või O-bensüülrühm.

25

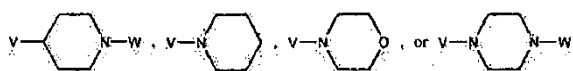
[0034] Teatud ühendites valemiga I on X_y CY.

[0035] Teatud ühendites valemiga I on Y näiteks vesinik.

30

[0036] Teatud ühendites valemiga I on R_b C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksürühm. R_b on näiteks metoksü- või etoksürühm. Teatud ühendites valemiga I on R_b vesinik. Teistes ühendites valemiga I on R_b valitud F, Cl, Br ja I seast.

[0037] Teistes ühendites valemiga I on R_b



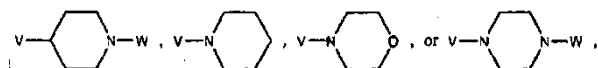
milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüülrühm; ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm. V on näiteks side. Teatud ühendites valemiga I on W vesinik.

5 Teistes ühendites valemiga I on W C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülrühm.

[0038] Teatud ühendites valemiga I on R_c C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksürühm. R_c on näiteks metoksü- või etoksürühm. Teistes ühendites valemiga I on R_c vesinik, F, Cl, Br või I.

10

[0039] Teistes ühendites valemiga I on R_c



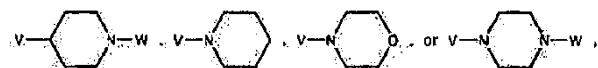
milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüülrühm; ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm.

15

[0040] V on näiteks side. Teatud ühendites valemiga I on W vesinik. Teistes ühendites valemiga I on W C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülrühm.

20 **[0041]** Teatud ühendites valemiga I on R_d C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksürühm. R_d on näiteks metoksü- või etoksürühm. Teistes ühendites valemiga I on R_d vesinik, F, Cl, Br või I.

[0042] Teistes ühendites valemiga I on R_d



25

milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüülrühm; ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm.

30 **[0043]** V on näiteks side. Teatud ühendites valemiga I on W vesinik. Teistes ühendites valemiga I on W C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülrühm.

[0044] Leiutis hõlmab valemi I kohase ühendi solvaadi kasutamist.

[0045] Leiutis hõlmab ka valemi I kohase ühendi hüdraadi kasutamist.

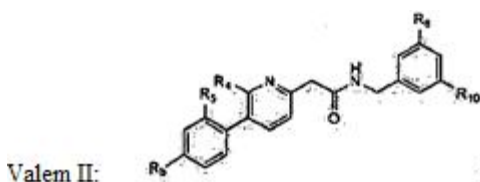
5 [0046] Leiutis hõlmab ka valemi I kohase ühendi happe liitsoola kasutamist, mis on näiteks vesinikkloriidsool, nt divesinikkloriid.

[0047] Leiutis hõlmab ka valemi I kohase ühendi farmatseutiliselt sobiva soola kasutamist.

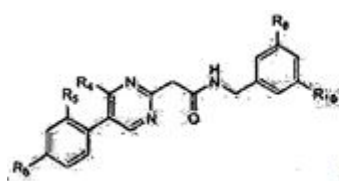
10

[0048] Leiutis hõlmab ka kompositsiooni, mis sisaldab valemi I kohast ühendit ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet, kasutamist.

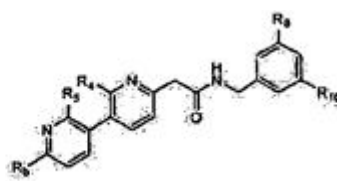
15 [0049] Leiutis käsitleb ühendi valemiga I, millel on ühele valemist II, III, IV, V, VI ja VII vastav struktuur, kasutamist:



; Valem III:

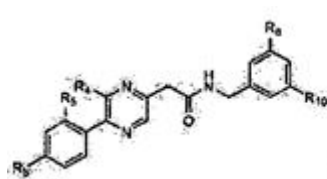


; Valem IV:

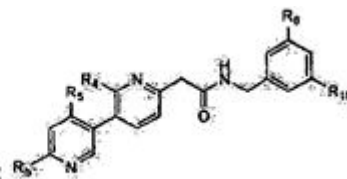


; Valem V:

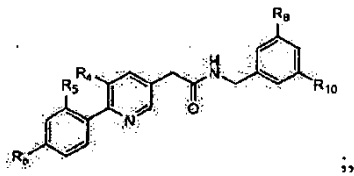
20



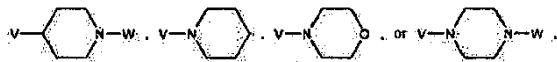
; Valem VI:



; Valem VII:



või selle soola, solvaadi või hüdraadi, milles: R_b , R_4 , R_5 , R_8 ja R_{10} on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, P, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküülarüül-, O-bensüül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-OH-, COOH-, COO-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküül-, SO₂H, SO₂-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküülrühm,



milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüülrühm;

10 P on SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,



tetrasool-, O-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküül-K-, O-C(O)-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküül-L-, NH-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküül-M- või O-arüül-Q-rühm, milles omakorda on madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküülrühm

15 hargnemata või hargnenud alküülrühm;

K on C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 alkoksü-, arüül-, heteroarüülrühm või



20 L on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 alkoksürühm või



M on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 alkoksürühm või



Q on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või



- 5 R₁₉, R₂₀ ja R₂₁ on sõltumatult C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm või R₁₉ ja R₂₀ moodustavad koos nende külge kinnituva lämmastikuaatomiga viielülilise tsükli; ja

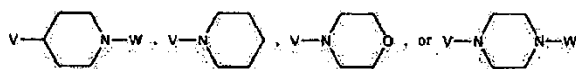
[0050] V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

10

[0051] Näiteks ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R₈ vesinik, F, Cl, Br või I. R₈ on näiteks F. Teatud ühendites on R₈ H.

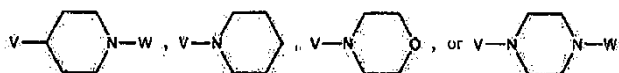
- 15 [0052] Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_b on C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksürühm. R_b on näiteks metoksü- või etoksürühm.

[0053] Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_b vesinik, Cl, Br või I. Teiste ühendite korral on ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII R_b



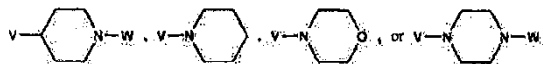
- 20 milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm, ja V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

- 25 [0054] Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI või VII on R₄ vesinik, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksürühm, F, Cl, Br või I. Teiste ühendite korral on ühendis valemiga II, III, IV, V, VI või VII R₄



- 30 milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm; ja V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

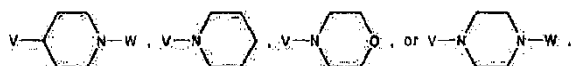
[0055] Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_5 vesinik, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksü, F, Cl, Br või I. Teiste ühendite korral on ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII R_5



5 milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüülrühm; ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm.

[0056] Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_{10} vesinik, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksü-, F, Cl, Br või I. R_{10} on näiteks metoksü-, etoksü- või isobutoksürühm.

[0057] Teistes ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_{10}



15 milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüülrühm; ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm.

[0058] Näiteks ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on W vesinik või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülrühm.

20

[0059] Teatud leiutisekohased ühendid hõlmavad valemile II vastavaid ühendeid.

[0060] Leiutis puudutab ühele valemist II, III, IV, V, VI ja VII vastava ühendi solvaati. Leiutis puudutab ka ühele valemist II, III, IV, V, VI või VII vastava ühendi hüdraati.

25

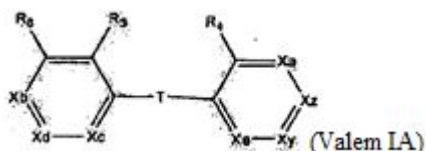
[0061] Leiutis puudutab ka ühele valemist II, III, IV, V, VI ja VII vastava ühendi happe liitsoola, näiteks vesinikkloriidsoola.

[0062] Leiutis puudutab ka ühele valemist II, III, IV, V, VI ja VII vastava ühendi farmatseutiliselt sobivat soola.

30

[0063] Leiutis hõlmab kompositsioone, mis sisaldavad ühele valemitest II, III, IV, V, VI ja VII vastavat ühendit ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet.

[0064] Leiutise veel üks aspekt hõlmab ühendeid valemiga IA ja nende sooli, solvaate või hüdraate:



milles: T puudub (st tsüklid on ühendatud sidemega);

10 [0065] X_y on CY, N või N-O;

[0066] X_z on CZ;

[0067] Y on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, madalama (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülarüül- ja O-bensüülrühma seast;

[0068] X_a on CR_a või N või N-O;

20 [0069] X_b on CR_b , N või N-O;

[0070] X_c on CR_c või N või N-O;

[0071] X_d on CR_d või N või N-O;

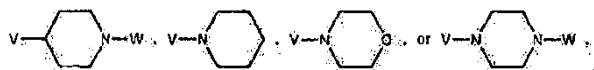
25

[0072] X_e on CR_e , N või N-O;

[0073] $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5$, ja R_6 on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, P, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülarüül-, O-bensüül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-OH-,

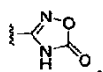
30

COOH, COO-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-, SO₂H-, SO₂-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülrühm,



5 milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm;

[0074] P on SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₂₀R₂₁-,



10 tetrasool-, O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-K-, O-C(O)-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-L-, NH-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-M- või O-arüül-Q-rühm, milles omakorda on madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülrühm hargnemata või hargnenud alküülrühm;

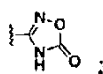
15 [0075] K on C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksü-, arüülrühm või



[0076] L on arüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või

20 ;

[0077] M on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või



[0078] Q on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või

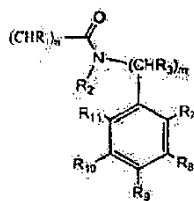


5

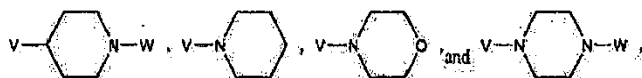
[0079] R₁₉, R₂₀ ja R₂₁ ja sõltumatult C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm või R₁₉ ja R₂₀ moodustavad koos lämmastikuaatomiga, mis kinnitub nende külge, viielülilise tsükli;

[0080] V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või
10 -OCH₂CH₂CH₂-rühm;

[0081] Z on



ja R₇, R₈, R₉, R₁₀, ja R₁₁ on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅
15 või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-O-C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühma seast,



20 milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm; ja

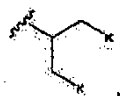
[0082] R₁ on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm; R₂ ja R₃ on kumbki H ning n ja m on kumbki 1, tingimusel et vähemalt üks rühmadest R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅ ja R₆ on P.

25

[0083] Leiutise ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y ja X_z N. Teise teostuse kohaselt on vähemalt kaks rühmadest a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y ja X_z N. Veel ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest X_a ja X_y N. Näiteks on kumbki

rühmadest X_a ja X_y N. Veel ühe teostuse kohaselt ei ole iga üksus X_a , X_b , X_c , X_d ja X_e N või N-O. Veel ühe teostuse kohaselt ei ole iga üksus X_c , X_d ja X_e N või N-O.

- [0084]** Ühe teostuse kohaselt on X_b CR_b. Teise teostuse kohaselt on R_b P. Näiteks on ühe teostuse kohaselt P O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-K-rühm. Ühe teostuse kohaselt on madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülrühm CH₂CH₂CH₂. Ühe teostuse kohaselt on madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülrühm hargnenud alküülrühm. Hargnenud alküülrühm on näiteks

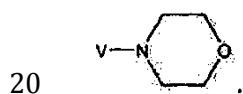


- 10 Teise teostuse kohaselt on K, L, M või Q olemasolu korral madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksürühm. K on näiteks metoksürühm. Ühe teostuse kohaselt on hargnenud alküülrühm

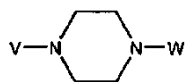


- ja K on metoksürühm. Teise teostuse kohaselt on K, L, M või Q olemasolu korral COOH. Näiteks ühe teostuse kohaselt on K COOH. Teise teostuse kohaselt on K, L, M või Q olemasolu korral arüül- või heteroarüülrühm. Heteroarüülrühm on näiteks tetrasoolrühm.

[0085] Ühe teostuse kohaselt on R_b



Teise teostuse kohaselt on R_b



- Ühe teostuse kohaselt on V -OCH₂CH₂. Teise teostuse kohaselt on V side. Ühe teostuse kohaselt on W C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm. W on näiteks metüül- või etüülrühm.
- 25

[0086] Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü- või O-bensüülrühm. Teise teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R₈ või R₁₀ halogeenrühm. Halogeenrühm on näiteks fluor.

Teise teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R_7 või R_{11} C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksü- või O-bensüülrühm. Näiteks on vähemalt üks rühmadest R_7 või R_{11} etoksürühm või on vähemalt üks rühmadest R_7 või R_{11} O-bensüülrühm. Ühe teostuse kohaselt on R_1 H. Ühe teostuse kohaselt on n 1. Ühe teostuse kohaselt on R_2 H. Ühe teostuse kohaselt on R_3 H. Ühe teostuse kohaselt on m 1. Teise teostuse kohaselt on m ja n kumbki 1 ning R_2 ja R_3 on kumbki H.

[0087] Ühe teostuse kohaselt on R_4 ja R_6 kumbki H. Teise teostuse kohaselt on R_5 valitud halogeenrühma ja C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülrühma seast. Ühe teostuse kohaselt on R_5 halogeenrühm. R_5 on näiteks Cl või F. Teise teostuse kohaselt on R_5 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülrühm. R_5 on näiteks metüül- või etüülrühm.

[0088] Leiutis hõlmab valemile IA vastava ühendi solvaati. Leiutis hõlmab valemile IA vastava ühendi hüdraati. Leiutis hõlmab valemile IA vastava ühendi happe liitsoola. Näiteks vesinikkloriidsoola. Teise teostuse kohaselt hõlmab leiutis farmatseutiliselt sobivat soola. Leiutis hõlmab kompositsiooni, mis sisaldab ühendit valemiga IA ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet.

[0089] Teatud leiutisekohased ühendid hõlmavad ühendeid, mis on valitud ühendite 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273 ja 274 seast.

[0090] Leiutis puudutab ühendeid ja nende kasutamist kinaasi signaaliraja komponendi moduleerimisel. Mõned ühendid võivad olla kasulikud kinaasi signaalikaskaadi rohkem kui ühe komponendi moduleerimisel. Käesoleva leiutise kohased ühendid on kasulikud raviainetena.

[0091] Teatud leiutisekohased ühendid on ATP-ga mittekonkureerivad kinaasi inhibiitorid.

30

[0092] Leiutis puudutab rakkude proliferatiivsete häirete ravis kasutatavaid ühendeid.

[0093] Leiutis hõlmab ka farmatseutilist kompositsiooni, mis sisaldab ühele valemist IA vastavat ühendit või selle soola, solvaati või hüdraati ning vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet kasutamiseks rakkude proliferatiivse häire ennetamiseks või ravimisel.

5

[0094] Leiutis hõlmab käesoleva leiutise kohase ühendi kasutamist rakkude proliferatiivse häire ennetamiseks või ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

[0095] Rakkude proliferatiivne häire on näiteks vähieelne seisundtõbi või vähktõbi. Leiutisekohaste ühenditega ravitav või ennetatav rakkude proliferatiivne häire võib olla vähktõbi, nagu näiteks käärsoolevähk või kopsuvähk.

10

[0096] Leiutisekohaste ühenditega ravitav või ennetatav rakkude proliferatiivne häire võib olla hüperproliferatiivne häire.

15

[0097] Leiutisekohaste ühenditega ravitav või ennetatav rakkude proliferatiivne häire võib olla psoriaas.

20

[0098] Proliferatiivse häire ravimine või ennetamine võib näiteks toimuda türosiinkinaasi inhibeerimise kaudu. Türosiinkinaas võib näiteks olla Src kinaas või fokaalse adhesiooni kinaas (FAK).

25

[0099] Leiutisega avaldatakse meetod türosiinkinaasi inhibeerimise teel moduleeritava haiguse või häire ennetamiseks, manustades farmatseutilist kompositsiooni, mis sisaldab valemile I või IA või ühele valemist II, III, IV, V, VI ja VII vastavat ühendit või selle soola, solvaati või hüdraati ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet. Türosiinkinaasi inhibeerimise teel moduleeritav haigus või häire on näiteks vähktõbi, vähieelne seisund, hüperproliferatiivne häire või mikroobne nakkus ning ühend vastab valemile IA.

30

[0100] Leiutis puudutab käesoleva leiutise kohase ühendi kasutamist ravimi valmistamiseks, et ravida või ennetada türosiinkinaasi inhibeerimise teel moduleeritavat haigust või häiret.

[0101] Leiutisekohane farmatseutiline kompositsioon võib moduleerida kinaasirada. Kinaasirada on näiteks Src kinaasi rada või fokaalse adhesiooni kinaasi rada.

5 **[0102]** Leiutisekohane farmatseutiline kompositsioon võib näiteks moduleerida kinaasi vahetult. Kinaas on näiteks Src kinaas või fokaalse adhesiooni kinaas.

[0103] Teatud leiutisekohased kompositsioonid on ATP-ga mittekonkureerivad kinaasi inhibiitorid.

10 **[0104]** Leiutisekohased valemile IA vastavad ühendid on kasulikud ka mikroobse nakkuse nagu bakteriaalse, seen-, parasiit- või viirusnakkus ravimisel või ennetamisel.

[0105] Teatud leiutisekohased kompositsioonid sisaldavad ühendit, mis on valitud ühendite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24,
15 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47,
48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70,
71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93,
94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103; 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112,
113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130,
20 131, 132, 133, 134, 135, 136 ja 137 seast. Farmatseutiline kompositsioon sisaldab
näiteks ühendit 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 või 137.

[0106] Teatud leiutisekohased kompositsioonid sisaldavad ühendit, mis on valitud ühendite 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153,
25 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190,
191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207,
208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224,
225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241,
242, 243, 244, 245, 246 ja 247 seast. Farmatseutiline kompositsioon sisaldab näiteks
30 ühendit 146 või 147.

[0107] Teatud leiutisekohased ühendid on valitud ühendite 248–274 seast. Leiutisekohane ühend on näiteks ühend 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256,

257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273 või 274.

[0108] Leiutisekohast ühendit võib kasutada raviainena. Leiutisekohast valemile IA
5 vastavat ühendit näiteks kasutatakse proliferatsioonivastase aina inimeste ja/või
loomade ravimiseks nagu inimeste ja/või teiste imetajate ravimiseks ja seda võib
kasutada näiteks, kuid mitte ainult, vähivastase, angiogeneesivastase, antimikroobse,
antibakteriaalse, seenevastase, parasiidivastase ja/või viirusevastase aina. Lisaks võib
10 valemile IA vastavat ühendit kasutada teiste rakkude proliferatsiooniga seotud häirete
nagu diabeetiline retinopaatia, maakuli degeneratsioon ja psoriaas korral. Vähivastaste
ainete seas on metastaasivastased aineid.

[0109] Käesoleva leiutise kohast valemile IA vastavat ühendit võib kasutada
proliferatsioonivastase aina kasutatava ravimi valmistamiseks, näiteks ravimi kui
15 vähivastase, angiogeneesivastase, antimikroobse, antibakteriaalse, seenevastase,
parasiidivastase ja/või viirusevastase aine valmistamiseks või ravimi, mis on mõeldud
teiste rakkude proliferatsiooniga seotud häirete nagu diabeetiline retinopaatia, maakuli
degeneratsioon ja psoriaasi ravimiseks või ennetamiseks, valmistamiseks.

[0110] Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena, hõlmab ühendit, mis on
20 valitud ühendite 1–136 ja 137 seast. Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena,
on näiteks ühend 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,
23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,
46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68,
25 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92,
93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129,
130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 või 137. Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse
raviainena, on näiteks valitud ühendite 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 ja 137 seast.

30

[0111] Teatud raviained hõlmavad ühendit, mis on valitud tabelis 2 loetletud ühendite
seast.

Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena, on näiteks ühend 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 5 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246 või 247. Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena, on näiteks 146 või 147.

[0112] Teatud raviained hõlmavad ühendit, mis on valitud tabelis 3 loetletud ühendite 10 seast. Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena, on näiteks ühend 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273 või 274.

[0113] Leiutise ühe aspekti kohaselt kasutatakse leiutisekohast ühendit, näiteks ühendit 15 valemiga I või ühega valemitest II, III, IV, V, VI või VII kinaasikaskaadi moduleerimiseks. Ühendit näiteks kasutatakse kinaasikaskaadi komponendi, mis põhjustab haiguse või häire avaldumist, komponendi moduleerimiseks.

[0114] Selliste haiguste ja häirete seas on vähktõved, osteoporoos, südame- 20 veresoonkonna haigused, immuunsüsteemi düsfunktsioon, II tüüpi diabeet, rasvtõbi ja transplantaadi hülgamine.

[0115] Leiutisekohast valemile IA vastavat ühendit võib näiteks kasutada ravialusel 25 rakkude proliferatiivse haiguse ravimiseks või ennetamiseks. Selle teostuse ühe aspekti kohaselt on rakkude proliferatiivne häire vähieelne seisund või vähktõbi. Teostuse teise aspekti kohaselt on rakkude proliferatiivne häire hüperprolifatiivne häire. Teise teostuse kohaselt toimub rakkude proliferatiivse häire, vähktõve või hüperprolifatiivse häire ennetamine või ravimine kinaasi inhibeerimise teel. Veel ühe teostuse kohaselt toimub 30 rakkude proliferatiivse häire, vähktõve või hüperprolifatiivse häire ennetamine või ravimine türosiinkinaasi inhibeerimise teel. Veel ühe teostuse kohaselt toimub rakkude proliferatiivse häire, vähktõve või hüperprolifatiivse häire ennetamine või ravimine Src kinaasi või fokaalse adhesiooni kinaasi (FAK) inhibeerimise teel. Veel ühe teostuse kohaselt on ravialune imetaja. Ühe teostuse kohaselt on ravialune inimene.

[0116] Leiutisega avaldatakse ka meetod vähktõve või proliferatiivse häire ravimiseks või ennetamiseks ravialusel, mis hõlmab leiutisekohase ühendi valemiga IA efektiivse koguse manustamist. Leiutisekohane ühend võib näiteks olla kinaasi inhibiitor. Leiutisekohane ühend võib olla ATP-ga mittekonkureeriv kinaasi inhibiitor.

5 Leiutisekohane ühend võib inhibeerida kinaasi otseselt või see võib mõjutada kinaasirada.

[0117] Veel üks leiutisega avaldatud aspekt hõlmab kuulmisvõime vähenemise eest kaitsmist või selle ravi ravialusel, mis hõlmab ühendi valemitega I, IA, II, III, IV, V, VI

10 ja VII manustamist. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Ühe teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt ei inhibeeri ühend ATP seondumist proteiinkinaasiga. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Ühe teostuse kohaselt on Src perekonna

15 proteiinkinaas pp60^{c-src} türosiinkinaas.

[0118] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, nt

20 tilkade manustamise teel kõrva, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega.

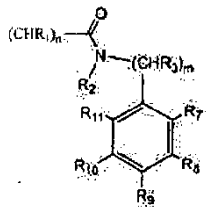
[0119] Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne kuulmisvõime vähenemise

25 algust. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast kuulmisvõime vähenemise algust.

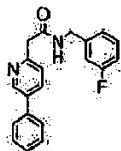
[0120] Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit kombinatsioonis ravimiga, mis põhjustab kuulmisvõime vähenemist, nt tsisplaatina või aminoglükosiid-

30 antibiootikumiga. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit kombinatsioonis ravimiga, mis sihib karvrakke.

[0121] Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y ja X_z N. Teise teostuse kohaselt T puudub, nt side. Teise teostuse kohaselt on X_z CZ ja Z on



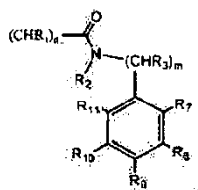
Ühe teostuse kohaselt on m ja n kumbki 1 ning R_2 ja R_3 on kumbki H. Teise teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} ja R_{11} halogeen, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül- või O-bensüülrühm. Ühe teostuse kohaselt on ühend



[0122] Leiutise veel üks avaldatud aspekt hõlmab kaitsmist osteoporoosi vastu või selle ravi ravialusel, mis hõlmab ühendi valemitega I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaaliraja ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

15

[0123] Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y ja X_z N. Teise teostuse kohaselt on X_z CZ ja Z on



Ühe teostuse kohaselt on m ja n kumbki 1 ning R_2 ja R_3 on kumbki H. Teise teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} ja R_{11} halogeen-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül- või O-bensüülrühm. Ühe teostuse kohaselt on ühend kas ühend 25 (KX1-329), ühend 38 (KX2-377), ühend 76 (KX2-361), ühend 133 (KX2-392), ühend 134 (KX2-391) või ühend 137 (KX2-394).

20

[0124] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne osteoporoosi teket. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast osteoporoosi teket.

[0125] Leiutise veel üks avaldatud aspekt hõlmab kaitsmist silmahaiguste, nt maakuli degeneratsiooni, retinopaatia, maakuli turse jne vastu või nende ravi ravialusel, mis hõlmab ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist silmahaiguste vastu kaitsmiseks või nende ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaaliraja ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas. Teise teostuse kohaselt inhibeerib ühend VEGF raja ühte või rohkemat komponenti.

[0126] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel (nt tilkade manustamise teel silma), intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne silmahaiguse algust. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast silmahaiguse algust.

[0127] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab diabeedi vastu kaitsmist ja selle ravi ravialusel, mis hõlmab ühendi valemitega I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist diabeedi vastu kaitsmiseks või selle raviks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse

kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

5 **[0128]** Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva
10 tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne diabeedi teket. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast diabeedi teket.

[0129] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab rasvtõve vastu kaitsmist või selle ravimist ravialusel, mis hõlmab ühendi valemitega I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII
15 manustamist. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist rasvtõve vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna
20 proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

[0130] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel,
25 intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne ravialusel rasvtõve teket. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast ravialusel rasvtõve teket.

30 **[0131]** Leiutise veel üks aspekt hõlmab insuldi vastu kaitsmist või selle ravi ravialusel, mis hõlmab ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist insuldi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Teise teostuse kohaselt on ühend

allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

- 5 **[0132]** Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt; intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva
10 tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne insuldi teket. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast insuldi teket.

- [0133]** Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab ateroskleroosi vastu kaitsmist või selle ravi ravialusel, mis hõlmab ühendi valemitega I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist.
15 Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist ateroskleroosi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna
20 proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

- [0134]** Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel,
25 intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega.

- [0135]** Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab immuunsüsteemi aktiivsuse reguleerimist ravialusel, mis hõlmab ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist immuunsüsteemi aktiivsuse reguleerimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ühe
30 teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat

komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

5

[0136] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega.

[0137] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab kroonilise neuropaatilise valu vastu kaitsmist või selle ravi ravialusel, mis hõlmab ühendi valemitega I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist kroonilise neuropaatilise valu vastu kaitsmiseks või selle raviks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt, inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

[0138] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne kroonilise neuropaatilise valu teket. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast kroonilise neuropaatilise valu teket.

30

[0139] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab B-hepatiidi vastu kaitsmist või selle ravimist ravialusel, mis hõlmab leiutisekohase ühendi valemiga IA manustamist.

Leituse veel üks aspekt hõlmab leitusekohase ühendi kasutamist B-hepatiidi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

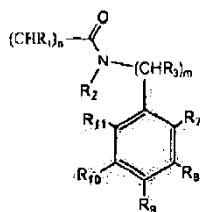
[0140] Ühe teostuse kohaselt, toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne B-hepatiidi teket. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast B-hepatiidi teket.

15

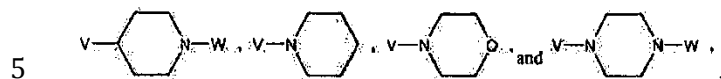
[0141] Veel üks avaldatud leituse aspekt on rakkude proliferatiivse häire ennetamine või ravimine, mis hõlmab seda vajavale ravialusele ühendi valemiga IA manustamist. Leituse veel üks aspekt hõlmab leitusekohase ühendi kasutamist rakkude proliferatiivse häire vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend proteiinkinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Teise teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Teise teostuse kohaselt ei inhibeeri ühend ATP seondumist proteiinkinaasiga. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Teise teostuse kohaselt on Src perekonna proteiinkinaas pp60^{c-src} türosiinkinaas.

25

[0142] Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y ja X_z N. Teise teostuse kohaselt on X_z CZ, milles omakorda Z on



ning R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-O-C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühma,



10 milles W on H, või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühma seast. Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü- või O-bensüülrühm. Ühe teostuse kohaselt on R₄ ja R₆ kumbki H. Leiutise ühe teostuse kohaselt on ühend valitud 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273 või 274 seast.

15 **[0143]** Sellest lähtuvalt on veel üks avaldatud leiutise aspekt leukeemia ravimine peremeesorganismis, mis hõlmab patsiendile ühendi valemiga IA manustamist. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist leukeemia ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

20 **[0144]** Teise teostuse kohaselt pakutakse leukeemia ravimist peremeesorganismil, mis hõlmab patsiendile valemile IA vastava ühendi, nagu on määratletud eespool, ja vähemalt veel ühe raviaine, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad proliferatsioonivastased ained, tsütotoksilised ained, tsütostaatilised ained ja kemoterapeutikumid ning nende soolad ja derivaadid, terapeutiliselt efektiivse koguse manustamist. Teatud teostuste kohaselt võib käesoleva leiutise kohast ühendit kasutada leukeemia ravis kombineeritud ravina koos ühe või rohkema ravimiga, mis on valitud 25 rühmast, kuhu kuuluvad alkaloid, alküüliv aine, kasvajavastane antibiootikum, antimetaboliit, Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitor, nukleosiidanaloog, multiresistentsust kõrvaldav aine, DNA-d siduv aine, mikrotoubuleid siduv aine, toksiin ja DNA antagonist. Valdonna asjatundjad teavad eespool kirjeldatud ühte või rohkemasse konkreetseesse ravimiklassi klassifitseeritud ravimeid.

30

[0145] Ühe teostuse kohaselt pakutakse leukeemia ravimist peremeesorganismil, mis hõlmab valemile IA vastava ühendi terapeutiliselt efektiivse koguse manustamist

patsiendile, keda on eelnevalt ravitud Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitoriga ja kellel on tekkinud resistentsus Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitori ravi suhtes.

5 [0146] Eespool toodud kirjelduses on esitatud käesoleva leiutise tähtsamad tunnused üsna laias mõistes, et muuta järgnev üksikasjalik kirjeldus mõistetavaks ja selle panus tehnika tasemesse paremini hinnatavaks. Leiutise teised objektid ja tunnused ilmnevad järgnevast üksikasjalikust kirjeldusest vaadelduna koos näidetena.

10 JOONISTE LÜHIKIRJELDUS

[0147] Joonisel fig 1A on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet Src autofosforüümimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel fig 1B on graafik, millel on kujutatud

15 AZ28 ja KX2-391 toimet Src autofosforüümimisele HT-29 rakkudes.

Joonisel fig 2A on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet FAK fosforüümimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel fig 2B on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet FAK fosforüümimisele HT-29 rakkudes.

20 Joonisel fig 3A on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet Shc fosforüümimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel 3B on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet Shc fosforüümimisele HT-29 rakkudes.

25 Joonisel fig 4 on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet paksilliini fosforüümimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes.

Joonisel fig 5A on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet kaspas-3 lõhustamisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel 5B on graafik, millel on kujutatud

30 AZ28 ja KX2-391 toimet kaspas-3 lõhustamisele HT-29 rakkudes.

Joonisel fig 6A on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet fosfotürosiini üldtasemetele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel fig 6B on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet fosfotürosiini üldtasemetele HT-29 rakkudes.

- 5 Joonisel fig 7 on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet PDGFR autofosforüülimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes.

- Joonisel fig 8A on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet FAK autofosforüülimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel fig 8B on graafik, millel on
10 kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet FAK autofosforüülimisele HT-29 rakkudes.

- Joonisel fig 9A on graafik, millel on kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet EGFR autofosforüülimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel fig 9B on graafik, millel on
kujutatud AZ28 ja KX2-391 toimet EGFR autofosforüülimisele HT-29 rakkudes.
15

Joonisel fig 10 on tulpdiaagramm, millel on kujutatud keskmise kuulmisläve nihkeid (dB) tšintšiljade sisekõrvades pärast kokkupuudet 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, ja 8 kHz ribalaiusega müraga 1. päeval pärast katselist manipuleerimist.

- 20 Joonisel fig 11 on graafik, millel on kujutatud keskmise kuulmisläve nihkeid (dB) tšintšiljade sisekõrvades pärast kokkupuudet 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ja 8 kHz ribalaiusega müraga 7. päeval pärast katselist manipuleerimist.

- Joonisel fig 12 on graafik, millel on kujutatud keskmise kuulmisläve nihkeid (dB)
25 tšintšiljade sisekõrvades pärast kokkupuudet 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ja 8 kHz ribalaiusega müraga 21. päeval pärast katselist manipuleerimist.

- Joonisel fig 13 on joondiagramm, millel on kujutatud kuulmisläve nihkeid (dB) merisigade sisekõrvades pärast kokkupuudet 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ja
30 20 kHz ribalaiusega müraga pärast ravi tsisplatiiniga.

Joonisel fig 14 on joondiagramm, millel on kujutatud kuulmisläve nihkeid (dB) KX1-004-ga ravitud merisigade sisekõrvades pärast kokkupuudet 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ja 20 kHz ribalaiusega müraga pärast ravi tsisplatiiniga.

- 5 Joonisel fig 15 on joongraafik, millel on kujutatud keskmise kuulmisläve nihkeid (dB) KX1-004-ga ravitud merisigade sisekõrvades ja ravimata kontrollmerisigade sisekõrvades pärast kokkupuudet 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ja 20 kHz ribalaiusega müraga pärast ravimist tsisplatiiniga.
- 10 Joonisel fig 16A on kujutatud taksooli ja doksorubitsiini (need olid efektiivsemad kui eposiid ja tsisplatiin selles kasvajakultuuris) võrdlust kolme Src inhibiitoriga (45, 43-meta ja 49-meta tabelist V), kasutades munasarjakasvaja rakke kasvajast N015. Joonisel 16B on esitatud tulemused, mis saadi Src inhibiitorite katsetes normaalse inimese fibroblastirakkude kasvu korral. Normaalsete rakkude kasvu inhibeerimist (nii
- 15 subkonfluentse kui ka konfluentsete rakkude korral; täheldati hoopis kasvu mõningast intensiivistumist) ei tuvastatud, mis näitab, et need inhibiitorid ei ole normaalsete rakkude suhtes toksilised isegi 10 korda suurema kontsentratsiooni korral. Joonisel 16C on toodud kahe Src inhibiitoriga tehtud katsete tulemused *ts* v-Src stimuleeritud LA25 rakkude kasvu inhibeerimise korral. Joonisel 16D on toodud kahe Src inhibiitoriga
- 20 tehtud katse tulemused normaalsete roti neerurakkude kasvu inhibeerimise korral. Joonisel fig 16E on kujutatud Src inhibiitorite 45, 43-meta ja 49-meta struktuure.

Joonisel fig 16 on illustratsioonide seeria, millel on kujutatud ühendite toimet osteoklastide tekkele.

25

Joonisel fig 17 on tulpdiagramm, millel on kujutatud ühendite toimet osteoklastide tekkele

Joonisel fig 18 on illustratsioonide seeria, millel on kujutatud ühendite toimet

30 osteoklastide ellujäämisele.

Joonisel fig 19 on tulpdiagramm, millel on kujutatud ühendite toimet osteoklastide ellujäämisele.

5 Joonisel fig 20A on tulpdiagramm, millel on kujutatud ühendite toimet luukoe resorbtsioonile *in vitro*.

Joonisel fig 20B on tulpdiagramm, millel on kujutatud ühendite toimet resorbtsiooniõõnte tekkele.

10 Joonisel fig 21A on illustratsioonide seeria, millel on kujutatud ühendite toimet osteoklastide tekkele luulõikudel.

Joonisel fig fig 21B on illustratsioonide seeria, millel on kujutatud ühendite toimet resorbtsiooniõõnte tekkele luulõikudel.

15

Joonisel fig 22 on tulpdiagramm, millel on kujutatud ühendite toimet aluselise fosfataasi ekspressioonile osteoblastide poolt.

20 Joonisel fig 23 on tulpdiagramm, millel on kujutatud ühendite toimet valguekspressioonile osteoblastide poolt.

Joonisel fig 24 on esitatud kasvu inhibeerimise kõverad ja EC_{50}/IC_{50} ühendi 134 (KX2-391) ja dasatiniibi korral COLO-320DM rakkudes. Andmeid normaliseeriti, et esitada protsenti maksimaalsest vastusest. Dasatiniib on BMS-354825.

25

Joonisel fig 25 on esitatud kasvu inhibeerimise kõverad ja EC_{50}/IC_{50} ühendi 134 (KX2-391) ja dasatiniibi korral COLO-320DM rakkudes. Andmed on esitatud puhta OD₅₇₀ signaali vormis.

30 Joonisel fig 26 on esitatud kasvu inhibeerimise kõverad ja EC_{50}/IC_{50} ühendi 134 (K2-391) ja dasatiniibi korral H460 rakkudes. Andmeid normaliseeriti, et esitada protsenti maksimaalsest vastusest.

Joonisel fig 27 on esitatud kasvu inhibeerimise kõverad ja EC_{50}/IC_{50} ühendi 134 (KX2-391) ja dasatiniibi korral H460 rakkudes. Andmed on esitatud puhta OD_{570} signaali vormis.

- 5 Joonisel fig 28 on esitatud kasvu inhibeerimise kõverad ja EC_{50}/IC_{50} ühendi 134 (KX2-391) ja dasatiniibi korral H226 rakkudes. Andmeid normaliseeriti, et esitada protsenti maksimaalsest vastusest.

10 Joonisel fig 29 on esitatud kasvu inhibeerimise kõverad ja EC_{50}/IC_{50} ühendi 134 (KX2-391) ja dasatiniibi korral H226 rakkudes. Andmed on esitatud puhta OD_{570} signaali vormis.

15 Joonisel fig 30 on esitatud kasvu inhibeerimise kõverad ja EC_{50}/IC_{50} ühendi 134 (KX2-391) ja dasatiniibi korral HCT-116 rakkudes. Andmeid normaliseeriti, et esitada protsenti maksimaalsest vastusest.

20 Joonisel fig 31 on esitatud kasvu inhibeerimise kõverad ja EC_{50}/IC_{50} ühendi 134 (KX2-391) ja dasatiniibi korral HCT-116 rakkudes. Andmed on esitatud puhta OD_{570} signaali vormis.

Joonisel fig 32 on graafik, millel on kujutatud dasatiniibi toimet dasatiniibi ja imatiniibi suhtes resistentsetele leukeemiarakkudele.

25 Joonisel fig 33 on graafik, millel on kujutatud ühendi 134 (KX2-391/KXO1) toimet dasatiniibi ja imatiniibi suhtes resistentsetele leukeemiarakkudele.

Joonisel fig 34 on kujutatud ravimi Gemzar ja ühendi 134 (KXO1/KX2-391) kombinatsiooni kasvu inhibeerimise ja kõveraid ning GI_{50} L3.6p1 rakuliinis BrdU analüüsi kasutades.

Joonisel fig 35 on kujutatud ravimi Gemzar ja ühendi 134 (KXO1/KX2-391) kombinatsiooni kasvu inhibeerimise ja kõveraid ning GI₅₀ L3.6p1 rakuliinis BrdU analüüsi kasutades.

- 5 Joonisel fig 36 on kujutatud ühendi 134 (KXO1/KX2-391) kasvu inhibeerimise kõveraid ja GI₅₀ võrreldes dasatiniibiga (BMS354825) HT-29 rakkudes.

Joonisel fig 37 on kujutatud ühendi 134 (KXO1/KX2-391) kasvu inhibeerimise kõveraid ja GI₅₀ võrreldes dasatiniibiga (BMS354825) SKOV-3 rakkudes.

10

Joonisel fig 38 on kujutatud on kujutatud ühendi 134 (KXO1/KX2-391) kasvu inhibeerimise kõveraid ja GI₅₀ võrreldes dasatiniibiga (BMS354825) A549 rakkudes.

- 15 Joonisel fig 39 on kujutatud ühendi 134 (KXO1/KX2-391) kasvu inhibeerimise kõveraid ja GI₅₀ võrreldes dasatiniibiga (BMS354825) K562 rakkudes.

Joonisel fig 40 on kujutatud ühendi 134 (KXO1/KX2-391) kasvu inhibeerimise kõveraid ja GI₅₀ võrreldes dasatiniibiga (BMS354825) MDA-MB-231 rakkudes.

- 20 Joonisel fig 41 on kujutatud kasvaja kaalu, mis pärineb ortotoopse eesnäärme mudelist *in vivo* metastaaside mõõtmiseks ühendi 134 (KXO1/KX2-391) erinevate kontsentratsioonide juures.

- 25 Joonisel fig 42 on HBV-vastase efektiivsuse ja rakulise tsütotoksilisuse skriinimise tulemuste tulpdiaagramm.

Joonisel fig 43A ja fig 43B on rida graafikuid, millel on kujutatud isoleeritud kinaaside Src (joonis fig 43A) ja FAK (joonis fig 43B) inhibeerimist KXO1 ühendi toimel. KXO1 inhibeeris nõrgalt isoleeritud Src (IC₅₀ = 46 µM).

30

Joonistel fig 44A, 44B, 44C ja 44D on rida graafikuid, millel on kujutatud Src kinaasi aktiivsuse inhibeerimist terviklikes rakkudes.

Joonisel fig 44A on graafik, millel on kujutatud KXO1 toimet Src autofosforüülimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel fig 44B on graafik, millel on kujutatud KXO1 toimet Src autofosforüülimisele HT-29 rakkudes; joonisel fig 44C on graafik, millel on kujutatud KXO1 toimet Src transfosforüülimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; ja joonisel
5 fig 44D on graafik, millel on kujutatud KXO1 toimet Src autofosforüülimisele HT-29 rakkudes.

Joonisel fig 45 on illustratsioon, millel on kujutatud KXO1 selektiivsust valgu türosiinkinaaside (PTK-de) suhtes terviklikes rakkudes võrreldes dasatiniibiga, hetkel
10 kliiniliste katsete järgus oleva ATP-ga konkureeriva Src inhibiitoriga.

Joonisel fig 46 on graafik, millel on kujutatud KXO1 suukaudset toimetugevust hiire ksenograaftides. KXO1-l täheldati suuremat suukaudset toimetugevust astmelise HT29-ga (inimese käärsoolevähi rakuliin) hiirel kui dasatiniibil.
15

Joonisel fig 47 on kujutatud teise nädala IVIS järeluuringu järel ravi KXO1-ga annuses 2,5 mg/annus bid, 5,0 mg/annus bid ja dasatiniibiga 7,5 mg/annus bid.

20 LEIUTISE ÜKSIKASJALIK KIRJELDUS

[0148] Alljärgnevas kirjelduses on esitatud leiutise ühe või mitme teostuse üksikasjad. Kuigi käesoleva leiutise teostamisel või katsetamisel võib kasutada ükskõik milliseid siin kirjeldatutega sarnaseid või samaväärseid meetodeid ja materjale, kirjeldatakse
25 alljärgnevas eelistatavaid meetodeid ja materjale. Leiutise teised tunnused, objektid ja eelised ilmnevad kirjeldusest. Leiutise kirjelduses hõlmavad ainsuse vormid ka mitmuse vorme, kui kontekst ei näe selgesti ette teisiti. Kui ei ole määratletud teisiti, on kõigil siin kasutatud tehnilistel ja teaduslikel terminitel leiutise valdkonna asjatundjatele üldmõistetav tähendus. Vasturääkivuste korral on ülimuslik käesolev leiutiskirjeldus.

30

[0149] Kuna kinaasid osalevad paljude erinevate normaalsete rakkude signaaliülekanalite (nt rakkude kasvu, diferentseerumise, ellujäämise, adhesiooni,

migreerumise jne) reguleerimises, arvatakse, et kinaasid mängivad rolli erinevates haigustes ja häiretes. Kinaasi signaalikaskaadide moduleerimine võib seega olla tähtis viis sellise haiguste ja häirete ravimiseks või ennetamiseks. Selliste haiguste ja häirete seas on näiteks vähktõved, osteoporoos, südame-veresoonkonna haigused, immuunsüsteemi düsfunktsioon, II tüüpi diabeet, rasvtõbi ja transplantaadi hülgamine.

[0150] Leiutisekohased ühendid on kasulikud kinaasi signaalikaskaadi komponendi moduleerimisel. Mõned ühendid võivad olla kasulikud kinaasi signaalikaskaadi rohkem kui ühe komponendi moduleerimisel. Väljend „moduleerib proteiinkinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti“ tähendab seda, et mõjutatakse kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti, nii et raku funktsioneerimine muutub. Proteiinkinaasi signaalikaskaadi komponentide seas on mistahes valgud, mis osalevad otseselt või kaudselt kinaasi signaalirajas, sealhulgas sekundaarsed sõnumitoojad ning ülesvoolu ja allavoolu sihtmärgid.

15

[0151] Tuntud on paljud proteiinkinaasid ja fosfataasid ning need on sihtmärkideks ravimite väljatöötamisel. Vt nt Hidaka ja Kobayashi, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1992, 32:377–397; Davies *et al.*, *Biochem. J.*, 2000, 351:95–105, mis mõlemad moodustavad viite kaudu tervikuna osa käesolevast kirjeldusest.

20

[0152] Üks kinaaside perekond valgu türosiinkinaasid jaguneb kaheks suureks perekonnaks: retseptori türosiinkinaasid või RTK-d (nt insuliiniretseptori kinaas (IRK), epidermaalse kasvufaktori retseptor (PDGFR), vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori retseptor (VEGFR-2 või Flk1/KDR) ja närvide kasvufaktori retseptor (NGFR)) ja mitteretseptor-türosiinkinaasid või NRTK-d (nt Src perekond (Src, Fyn, Yes, Blk, Yrk, Fgr, Hck, Lck ja Lyn), Fak, Jak, Abl ja Zap70). Vt näiteks Parang ja Sun, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15:1183–1207, mis viite kaudu moodustab osa käesolevast kirjeldusest.

30

[0153] Lähtuvalt Src kinaaside rollist erinevates vähktõbedes on neid kinaase käsitletud paljudes uuringutes, mis on seotud Src inhibiitorite kui vähiravimite väljatöötamisega, sealhulgas ülimalt metastaatiliste vähirakkude kasvuga. Src inhibiitorid on kasulikud ravimitena erinevate vähktõbede, näiteks käärsoolevähi, prekantseroosete käärsoole

haiguskollete, munasarjavähi, rinnavähi, epiteelivähkide, söögitoruvähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, pankreasevähi ja teiste korral. Vt nt Frame, *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, 1602:114–130 ja Parang ja Sun, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15:1183–1207.

5 [0154] Teiste kinaaside inhibeerimine võib olla kasulik teist tüüpi haiguste ja häirete ravis ning moduleerimisel. Näiteks saab VEGF retseptori türosiinkinaasi inhibiitorite manustamise teel inhibeerida või ennetada erinevaid silmahaigusi. Türosiinfosfataasi PTP-1B ja/või glükogeenfosforülaasi inhibiitorid võivad olla II tüüpi diabeedi või rasvtõve ravivahenditeks. P56lck inhibiitorid võivad olla kasulikud immuunsüsteemi
10 häirete ravimisel. Teiste sihtmärkide seas on HIV pöördtranskriptaas, tromboksaani süntaas, EGFRTK, p55 fyn jne.

[0155] Leiutisekohased ühendid võivad olla Src signaalide inhibiitorid, mis seonduvad Src peptiidsubstraadi piirkonnas. Erinevate leiutisekohaste ühendite aktiivsust on uuritud
15 c-Src (527F, konstitutiivselt aktiivne ja transformeeriv) transformeeritud NIH3T3 rakkudes ja inimese käärsoolevähi rakkudes (HT29). Näiteks näidati, et KX2-391 langetab nendes rakuliinides tuntud Src valgusubstraatide fosforüülimise taset annusest sõltuval viisil ja heas korrelatsioonis kasvu inhibeerivate toimetega. Mõne teostuse kohaselt võivad leiutisekohased ühendid seega otseselt inhibeerida Src-d ja need võivad
20 seda teha peptiidi sidumise piirkonnas seondumise teel (erinevalt allosteerilises piirkonnas seondumisest).

[0156] On tehtud molekulaarse modelleerimise katsed, mis näitavad, et leiutisekohased ühendid sobituvad Src substraadi piirkonna mudelisse (vt nt patente US 7 005 445 ja
25 US 7 070 936). Modelleerimist on kasutatud ka Src kinaasi inhibiitorite toeste töötlemiseks, et sihtida teisi kinaase, kasutades lihtsalt molekulidel paiknevate kõrvalahelate erinevat kogu ja/või modifitseerides toest ennast.

[0157] Lähtumata ühestki konkreetsest teooriast usutakse, et mõnede kinaaside (nt Src)
30 konformatsioon väljaspool rakke võrreldes konformatsiooniga rakkudes on selgelt erinev, kuna rakkudes on paljud kinaasid integreeritud multivalk-signaalikompleksidesse. Seega kuna peptiidsubstraadi sidumise piirkond ei ole isoleeritud kinaasis hästi välja kujunenud (nagu on näidatud Src röntgenstruktuuride

järgi), usutatakse, et isoleeritud kinaasi vastane toime oleks peptiidsubstraati siduva inhibiitori korral nõrk. Selle piirkonnaga seondumiseks isoleeritud kinaasi analüüsis peab inhibiitor haarama väga väikese protsendi isoleeritud ensüümi analüüsis kasutatava valgu üldkogusest, mis on sama konformatsiooniga nagu rakkudes. On vaja inhibiitori suurt liiasust, et eraldada analüüsis katalüütilisest tsüklist olulisi ensüümikoguseid, et neid saaks tuvastada.

[0158] Rakupõhistes analüüsides aga ei ole vaja inhibiitori suurt liiasust, kuna ootustekohaselt tekib peptiidi sidumise piirkond. Rakupõhistes Src analüüsides on SH2 ja SH3 domeeni siduvatel valkudel juba nihkunud Src konformatsioon, nii et peptiidsubstraadi sidumise piirkond on täielikult väljakujunenud. Seega saab inhibiitor väikeste kontsentratsioonide juures eemaldada ensüümi katalüütilisest tsüklist, kuna kogu ensüüm on tihedalt seotud konformatsiooniga.

[0159] Enamik tuntud kinaasi inhibiitoritest on ATP-ga konkureerivad ja neil on isoleeritud kinaasi analüüsides vähene selektiivsus. Paljusid leiutisekohaseid ühendeid aga peetakse peptiidsubstraati siduvateks inhibiitoriteks. Isoleeritud ensüümide nagu Src vastaste ühendite traditsioonilisel suure jõudlusega skriinimisel seega ei avastataks leiutisekohaseid ühendeid.

[0160] pp60c-src (Src) sihtimine on erialakirjanduses viimasel ajal leidnud märkimisväärset kinnitust laialdaselt kasuliku strateegiana vähiravis, mis põhjusta tõsist toksilisust. Näiteks kasvajatel, milles täheldatakse EGF retseptori PTK signaliseerimise suurenemist või mis üleekspressseerivad sarnast Her-2/neu retseptorit, on konstitutiivselt aktiveeritud Src ja suurenenud kasvaja invasiivsus. Src inhibeerimine nendes rakkudes kutsub esile kasvu peatumise, käivitab apoptoosi ja muudab transformeerunud fenotüüpi (Karni *et al.* (1999) *Oncogene* 18(33): 4654–4662). On teada, et ebanormaalselt suurenenud Src aktiivsus võimaldab transformeeritud rakkudel kasvada kasvusubstraadist sõltumatul viisil. Seda põhjustab nähtavasti asjaolu, et rakuvälise maatriksi signaalid suurendavad Src aktiivsust FAK/Src rajal kooskõlas mitogeense signaliseerimisega ja seeläbi blokeerivad apoptoosimehhanismi, mida oleks tavaliselt aktiveeritud. Järelikult võib FAK/Src inhibeerimine kasvajakudedes kutsuda esile apoptoosi, kuna käivitatakse apoptoosimehhanism, mis oleks muidu aktiveeritud

rakuvälisest maatriksist vabanemisel (Hisano, *et al.*, *Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* 38:A1925 (1997)). Lisaks märgati Src inhibeerimisel vähenenud VEGF mRNA ekspressiooni ja kasvajatel, mis pärinesid nendest Src-inhibeeritud rakuliinidest, täheldati angiogeneesi vähenemist (Ellis *et al.*, *Journal of Biological Chemistry* 273 (2):1052–1057 (1998)).

[0161] Näiteks tõi Src geeni väljalülitamine hiirtel kaasa ainult ühe defekti, nimelt osteoklastid, millel ei teki lainelised piirjooned ja mis seega ei resorbeeri luid. Osteoklastide luude resorbeerimise funktsioon aga taastati neil hiirtel kinaasi suhtes puuduliku Src geeni inserteerimise teel (Schwartzberg *et al.*, (1997) *Genes & Development* 11: 2835–2844). See näitas, et Src kinaasi aktiivsust saab inhibeerida *in vivo* ilma ainsat tuntud toksilisust esile kutsumata, kuna Src valgu olemasolust nähtavasti piisab teiste PTK-de (mis on vajalikud osteoklastide funktsiooni säilitamiseks) rekruteerimiseks ja aktiveerimiseks osteoklastide jaoks vajalikus signaalikompleksis.

15

[0162] On pakutud välja, et Src on vähiravi „universaalne“ sihtmärk, kuna selle üleaktiveerimist on leitud järjest suureneva hulga inimkasvajate korral (Levitzki, *Current Opinion in Cell Biology*, 8, 239–244 (1996); Levitzki, *Anti-Cancer Drug Design*, 11, 175–182 (1996)). Vähiravis näib Src inhibeerimise potentsiaalseteks kasudeks olevat autokriinse kasvufaktori *loop*-efektide põhjustatud kontrollimatu rakukasvu neljakordne inhibeerimine, metastaaside inhibeerimine apoptoosi käivitamise teel rakumaatriksist vabanemisel, kasvaja angiogeneesi inhibeerimine langenud VEGF tasemete kaudu, vähene toksilisus.

25 [0163] On teatatud, et eesnäärmevähi rakud üleekspressseerivad nii paksilliini kui ka p130cas ning need on hüperfosforüülitatud (Tremblay *et al.*, *Int. J. Cancer*, 68, 164–171, 1996) ja võivad seega olla Src inhibiitorite üheks peamiseks sihtmärgiks.

[0164] Sellest lähtuvalt puudutab leiutis ühendeid valemiga IA ja nende kasutamist rakkude proliferatiivsete häirete ravimiseks.

30

[0165] Käesoleva leiutise kohased ühendid on kasulikud raviainetena, näiteks raviainetena inimeste ja loomade ravimiseks. Ühendeid valemiga IA võib kasutada

näiteks, kuid mitte ainult, vähivastaste, angiogeneesivastaste, metastaasivastaste, antimikroobsete, antibakteriaalsete, seenevastaste, parasiidivastaste ja/või viirusevastaste ainetena. Ühendeid võib kasutada teiste rakkude proliferatiivsete häirete nagu psoriaasid korral.

5

[0166] Nagu on siin kirjeldatud, võib leiutisekohast ühendit kasutada ravialuse kuulmisvõime vähenemise vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist kuulmisvõime vähenemise vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Kuulmisvõime vähenemise vastu kaitsmiseks võib ühendit manustada enne kokkupuudet müraga või kokkupuudet ravimiga, mis kutsub esile kuulmisvõime vähenemise. Selliste ravimite seas võivad olla kemoterapeutikumid (nt plaatinal põhinevad ravimid, mis sihivad karvrakke) ja aminoglükosiidantibiootikumid. Leiutisekohasel ühendil võib olla sünergiline toime teatud vähiravimitega. Paljulubavaid inhibiitoreid saab näiteks skriinida primaarse inimkasvaja koe analüüsid, eeskätt selleks, et tuvastada sünergiaat teiste tuntud vähivastaste ravimitega. Lisaks võivad proteiinkinaasi inhibiitorid vähendada teatud vähiravimite (nt plaatinal põhinevate ravimite, mis on sisekõrvade ja neerude suhtes toksilised), võimaldades seeläbi suurendada annust.

[0167] Alternatiivselt võib leiutisekohast ühendit kasutada ravialusel kuulmisvõime vähenemise raviks. Selle teostuse kohaselt manustatakse ravialusele ühendit pärast kuulmisvõime vähenemise algust, et langetada kuulmisvõime vähenemise taset. Leiutisekohane ühend võib osaleda kinaasikaskaadi moduleerimises, nt kinaasi inhibiitor, mitte-ATP-ga konkureeriv inhibiitor, türosiinkinaasi inhibiitor, Src inhibiitor või fokaalse adhesiooni kinaasi (FAK) modulaator. Soovimata piirata seda konkreetse teooriaga usutakse, et kinaasi inhibiitorite manustamine ennetab sisekõrva karvrakkude apoptoosi, ennetades seeläbi kuulmisvõime vähenemist. Ühe teostuse kohaselt manustatakse leiutisekohast ühendit vähenenud kuulmisvõimega ravialusele, et taastada vähenenud kuulmisvõimet. Täpsemalt, pärast kokkupuudet müraga on sisekõrva karvrakkude vahelised tihedad rakkude liitmikud ja ka raku-rakuvälise maatriksi interaktsioon katkenud ja pinges. Nende tihedate rakuliitmike pingesse minemine algatab rakkudes apoptoosi kompleksse signaaliraja kaudu, milles türosiinkinaasid toimivad molekulaarsete lülitena, interakteerudes fokaalse adhesiooni kinaasiga, et

30

edastades tuumale raku-maatriksi lõhustumiste signaale. Usutakse, et kinaasi inhibiitorite manustamine ennetab apoptoosi algatamist selles kaskaadis.

5 [0168] Apoptoosi tuvastamine müraga kokku puutunud sisekõrvas on loonud palju uusi võimalusi müra poolt esile kutsutud kuulmisvõime vähenemise (*noise-induced hearing loss*, NIHL) ennetamiseks (Hu, *et al.*; 2000, *Acta. Otolaryngol.*, 120, 19–24). Kõrva saab NIHL-i eest näiteks kaitsta antioksidantsete ravimite manustamise teel kõrva ümaraknasse (Hight, *et al.*; 2003, *Hear. Res.*, 179, 21–32; Hu, *et al.*; *Hear. Res.* 113, 198–206). Täpsemalt on FDA poolt heaks kiidetud antioksidantsete ühendite (N-L-
10 atsetüültsüsteiini (L-NAC) ja salitsülaadi) manustamisel tsintšiljadel NIHL vähenenud (Kopke, *et al.*; 2000, *Hear. Res.*, 149, 138–146). Lisaks on Harris *et al* hiljuti kirjeldanud NIHL-i ennetamist Src-PTK inhibiitoritega (Harris, *et al.*; 2005, *Hear. Res.*, 208, 14–25). Nii on püstitatud hüpotees, et käesoleva leiutise kohase ühendi, mis moduleerib kinaaside aktiivsust, manustamine on kasulik kuulmisvõime vähenemise ravimisel.

15

[0169] Muutused rakkude kinnitumises või rakkude pinges võivad aktiveerida erinevaid signaale integriinide aktiveerimise kaudu ja PTK-de, sealhulgas türosiinkinaaside Src perekonna fosforüülimise kaudu. Src interaktsioone on seostatud signaaliradadega, mis modifitseerivad tsütoskeletoni ja aktiveerivad erinevaid proteiinkinaaside kaskaade, mis
20 reguleerivad rakkude ellujäämist ja geeni transkriptsiooni (nendest on andnud ülevaate Giacotti ja Ruoslahti; 1999, *Science*, 285, 1028–1032). Hiljutised tulemused on tegelikult näidanud, et välistel karvrakkudel (*outer hair cells*, OHC), mis olid irdunud raku alusüksusest pärast kokkupuudet intensiivse müraga, toimus apoptootiline rakusurm. Arvatakse, et just Src PTK signaalikaskaad osaleb nii ainevahetuse poolt kui
25 ka mehaaniliselt esile kutsutud apoptoosi esilekutsumises sisekõrva sensoorsetes rakkudes. Ühes hiljutises uuringus tagasid Src inhibiitorid kaitse 4-tunnise 4 kHz oktaavriba müra eest tasemel 106 dB, näidates, et Src-PTK-d võidakse aktiveerida välistes karvrakkudes pärast kokkupuudet müraga (Harris, *et al.*; 2005, *Hear. Res.*, 208, 14–25). Leiutisekohased ühendid, mis moduleerivad Src aktiivsust, on seega kasulikud
30 kuulmisvõime vähenemise ravimisel.

[0170] Käesolev leiutis puudutab leiutisekohase ühendi kasutamist osteoporoosi eest kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. See hõlmab ravialusele

leiutisekohase, osteoporoosi eest kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi efektiivse koguse manustamist. Osteoporoosi vastu kaitsmiseks võib ühendit manustada enne osteoporoosi teket. Alternatiivselt võib ühendit manustada osteoporoosi ravimiseks ravialusel. Selle teostuse kohaselt manustatakse ravialusele ühendit pärast osteoporoosi teket, et langetada osteoporoosi taset.

[0171] Leiutisekohane ühend võib olla näiteks ATP-ga mittekonkureeriv inhibiitor. Leiutisekohane ühend suudab moduleerida kinaasi signaalikaskaadi sõltuvalt valitud konkreetsetest kõrvalahelatest ja toese modifikatsioonidest. Leiutisekohane ühend võib olla kinaasi inhibiitor. Ühend võib näiteks olla valgu türosiinkinaasi (PTK) inhibiitor. Proliinirikas türosiinkinaas (PYK2; mis on tuntud ka kui raku adhesiooni kinaas β , sarnane adhesiooni fokaalne türosiinkinaas või kaltsiumist sõltuv türosiinkinaas) ja fokaalse adhesiooni kinaas (FAK) on mitteretseptori valgu türosiinkinaaside selgesti eristuva perekonna liikmed, mida reguleerivad erinevad rakuvälised stiimulid (Avraham, *et al.*; 2000, *Cell Signal.*, 12, 123–133; Schlaepfer, *et al.*; 1999, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 71, 435–478). Leiutisekohane ühend võib olla Src inhibiitor. On näidatud, et Src puudulikkus on hiirtel osteoklastide funktsiooni kadumise tõttu seotud osteoporoosiga (Soriano, *et al.*; 1991, *Cell*, 64, 693–702). Alternatiivselt suudab leiutisekohane ühend moduleerida interleukiin-1 retseptoriga seotud kinaasi M (IRAK-M) ekspressiooni. Hiirtel, kellel puudub IRAK-M, tekib raskekujuline osteoporoos, mida seostatakse osteoklastide kiirenenud diferentseerumise, osteoklastide poolväärtusaja (*half-life*) pikenemise ja nende aktiveerimisega (Hongmei, *et al.*; 2005, *J. Exp. Med.*, 20.1, 1169–1177).

[0172] Mitmetuumsed osteoklastid tulenevad mononukleaarsete fagotsüütide liitumisest ja mängivad olulist rolli luude arengus ja remodelleerimises luude resorbtsiooni kaudu. Osteoklastid on mitmetuumsed terminaalset diferentseerunud rakud, mis lagundavad mineraliseerunud maatriksit. Normaalses luukoes on luude moodustamine osteoblastide poolt ja luude resorbtsioon osteoklastide poolt tasakaalus. Kui selle dünaamilise ja ülimalt reguleeritud protsessi tasakaal lõhutakse, võib luude resorbtsioon ületada luude moodustumise, mille tagajärjeks on luukoe kvantitatiivne vähenemine. Kuna osteoklastid on vajalikud luude arenguks ja remodelleerimiseks, tekivad nende arvu ja/või aktiivsuse suurenemisel haigused, mida seostatakse üldise luukoe vähenemisega

(nt osteoporoos), ja teised, mida seostatakse lokaliseerunud luukoe vähenemisega (nt reumatoidartriit, periodontaalne haigus).

[0173] Nii osteoklastid kui ka osteoblastid juhivad paljusid rakulisi signaaliradu, milles
5 osalevad proteiinkinaasid. Osteoklastide aktiveerimise algatab adhesioon luudega, tsütoskeleti ümberpaigutumine, tihendava tsooni teke ja polariseerunud lainelise membraani teke. Usutakse, et valgu türosiinkinaas 2 (PYK2) osaleb signaalide ülekandes rakupinnalt tsütoskeletile, kuna see fosforüülib türosiini ja aktiveeritakse adhesiooni poolt käivitatud signaalidega osteoklastides (Duong, *et al.*; 1998, *J. Clin. Invest.*, 102,
10 881–892). Hiljutised tõendid on näidanud, et PYK2 valgu tasemete vähenemise tulemusena inhibeeritakse osteoklastide teket ja luude resorbtsiooni *in vitro* (Duong, *et al.*; 2001, *J. Bio. Chem.*, 276, 7484–7492). Seega võib PYK2 või teiste valgu türosiinkinaaside inhibeerimine langetada osteoporoosi taset osteoklastide tekke ja luude resorbtsiooni vähendamise teel. Seega, soovimata seda piirata konkreetse teooriaga, on
15 püstitatud hüpotees, et käesoleva leiutise kohase ühendi manustamine moduleerib kinaasi (nt PTK) aktiivsust ja seega inhibeeritakse osteoklastide teket ja/või luude resorbtsiooni, ravides seeläbi osteoporoosi.

[0174] Src türosiinkinaas paistab silma kui paljulubav luuhaiguse terapeutiline
20 sihtmärk, nagu on valideeritud Src-puudulike hiirte uuringute ja *in vitro* rakuliste katsetega, mis näitavad Src reguleerivat rolli nii osteoklastides (positiivne) kui ka osteoblastides (negatiivne). Osteoklastides mängib Src olulisi rolle motiilsuses, polariseerumises, ellujäämises, aktiveerimises (lainelise piirjoone teke) ja adhesioonis, vahendades erinevaid signaalide ülekanderadu eeskätt tsütokiinide ja integriinide
25 signaliseerimisel (Parang ja Sun; 2005, *Expert Opin. Ther. Patents*, 15, 1183–1207). Lisaks kutsub *src* geeni sihitud lõhustamine hiirtel esile osteopetroosi ehk häire, mida iseloomustab vähenenud luude resorbtsioon ilma mistahes ilmsete morfoloogiliste või funktsionaalsete kõrvalekalleteta teistes kudedes või rakkudes (Soriano, *et al.*; 1991, *Cell*, 64, 693–702). *src*^{-/-} hiirte osteopetrootiline fenotüüp on raku osas autonoomne ja
30 tuleneb defektidest küpsetes osteoklastides, mis tavaliselt ekspresseerivad kõrgetel tasemetel Src valku (Horne, *et al.*; 1991, *Cell*, 119, 1003–1013). Arvatakse, et piirates Src türosiinkinaasi, mis käivitab osteoklastide aktiivsuse ja inhibeerib osteoblaste, efektiivsust, vähendavad Src inhibiitorid luude lagunemist ja soodustavad luukoe teket.

Kuna osteoklastid ekspresseerivad tavaliselt kõrgetel tasemetel Src-d, võib Src kinaasi inhibeerimine olla kasulik osteoporoosi ravis (Missbach, *et al.*; 1999, *Bone*, 24, 437–449). Käesoleva leiutise kohased PTK inhibiitorid, mis moduleerivad Src aktiivsust, on seega kasulikud osteoporoosi ravis.

5

[0175] Nagu on siin kirjeldatud, võib leiutisekohast ühendit kasutada ravialusel rasvtõve vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist rasvtõve vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Rasvtõve vastu kaitsmiseks võib ühendit manustada enne rasvtõve teket ravialusel. Alternatiivselt võib ühendit kasutada ravialusel rasvtõve ravimiseks. Käesoleva leiutise kohane ühend võib osaleda kinaasi signaalikaskaadi moduleerimisel, nt kinaasi inhibiitor, ATP-ga mittekonkureeriv inhibiitor, türosiinkinaasi inhibiitor, proteiin-türosiinfosfataasi inhibiitor või proteiin-türosiinfosfataasi 1B inhibiitor.

15 **[0176]** Rasvtõbe on seostatud diabeedi ja suurenenud insuliiniresistentsusega insuliinile reageerivates kudedes nagu skeletilihase, maksa ja valge rasvkude (Klaman, *et al.*; 2000, *Mol. Cell. Biol.*, 20, 5479–5489). Insuliin mängib ülitähtsat rolli glükoosi homeostaasis, lipiidide ainevahetuses ja energia tasakaalus. Insuliini signaalid algatab insuliini seondumine insuliinireseptoriga (IR), retseptori türosiinkinaasiga. Insuliin kutsub esile
20 fosforüülimissündmuste kaskaadi alates IR autofosforüülimisest paljudel türosüüljääkidel. Autofosforüülimine suurendab IR kinaasi aktiivsust ja käivitab allavoolu signaliseerimise sündmused. Valgu türosiinkinaaside stimuleerivad toimed ja proteiin-türosiinfosfataaside inhibeerivad toimed suuresti määratlevad insuliini toime. Sobiv insuliini signaliseerimine minimeerib glükoosi kontsentratsioonide suuri
25 kõikumisi veres ja tagab rakkude piisava varustamise glükoosiga. Kuna insuliini stimuleerimine toob kaasa paljud türosüüli fosforüülimise sündmused, võib ühe või rohkema proteiin-türosiinfosfataasi (PTP) suurenenud aktiivsus tekitada insuliiniresistentsuse, mille tagajärjel võib tekkida rasvtõbi. Nii on mitme insuliiniresistentsuse seisundi, sealhulgas rasvtõve korral teatatud suurenenud PTP
30 aktiivsusest (Ahmad, *et al.*; 1997, *Metabolism*, 46, 1140–1145). Seega, piiramata seda konkreetse teooriaga, moduleerib käesoleva leiutise kohase ühendi manustamine kinaasi (nt PTP) aktiivsust, ravides seeläbi ravialusel rasvtõbe.

[0177] Insuliini signaliseerimine algab IR aktiveerimisega türosiini fosforüülimise kaudu ja jõuab haripunkti glükoosi haardega rakkudesse glükoosi transporteri GLUT4 poolt (Saltiel ja Kahn; 2001, *Nature*, 414, 799–806). Aktiveeritud IR tuleb seejärel deaktiveerida ja taastada selle algseisund, protsess, mis on usutatavasti seotud proteiin-
5 türosiinfosfataasiga 1B (PTP-1B) (Ahmad, *et al.*; 1997, *J. Biol. Chem.*, 270,20503–20508). PTP-1B kodeeriva geeni katkestamine hiirtel tekitab tundlikkuse insuliini suhtes ja suurenenud resistentsuse toitumisviisi poolt tekitatud rasvtõve suhtes (Elchebly, *et al.*; 1999, *Science*, 283, 1544–1548; Klamann, *et al.*; 2000, *Mol. Cell. Biol.*, 20, 5479–5489). Vähenenud rasvumine PTP-1B-puudulikel hiirtel tulenes rasvarakkude
10 massi märkimisväärsest vähenemisest, millega ei kaasnenud adipotsüütide arvu vähenemist (Klamann, *et al.*; 2000, *Mol. Cell. Biol.*, 20, 5479–5489). PTP-1B-puudulikel hiirtel kaasnes saledusega suurenenud baasainevahetuse kiirus ja energia üldkulu ilma märkimisväärse muutuseta soojendus (*uncoupling*)- mRNA ekspressioonis. PTP-1B katkestamine näitas, et PTP-1B aktiivsuse muutmise teel saab moduleerida insuliini
15 signaliseerimist ja toitumisest põhjustatud rasvtõbe *in vivo*. Seega on, soovimata piirata seda konkreetse teooriaga, käesoleva leiutise kohase ühendi, mis moduleerib insuliini signaliseerimist (nt PTP-1B aktiivsust), manustamine kasulik ravialusel rasvtõve ravis.

[0178] Nagu on siin kirjeldatud, võib leiutisekohast ühendit kasutada ravialusel diabeedi
20 vastu kaitsmiseks või selle ennetamiseks. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist diabeedi vastu kaitsmiseks või selle ennetamiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Diabeedi vastu kaitsmiseks võib ühendit manustada enne diabeedi tekkimist ravialusel. Alternatiivselt võib ühendit kasutada diabeedi ravimiseks ravialusel. Käesoleva leiutise kohane ühend võib olla seotud kinaasi signaalikaskaadi
25 moduleerimisega, nt kinaasi inhibiitor, ATP-ga mittekonkureeriv inhibiitor, türosiinkinaasi inhibiitor, fosfataasi ja tensiini homoloogi kromosoomil 10 (PTEN) inhibiitor või SHIP2 (*sequence homology 2-containing inositol 5'-phosphatase 2*) inhibiitor.

30 [0179] 2. tüüpi *diabetes mellitus* (T2DM) on düsreguleeritud energiavahetuse häire. Energiavahetust kontrollib suuresti hormoon insuliin, tugevatoimeline anaboolne aine, mis soodustab valkude, süsivesikute ja rasvade sünteesi ning talletamist ning inhibeerib nende lagunemist ja uuesti vabanemist vereringesse. Insuliini toime käivitab selle

seondumine türosiinkinaasi retseptoriga, mille tulemuseks on kinaasi autofosforüülimine ja suurenenud katalüütiline toime (Patti, *et al.*; 1998, *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 9, 89–109). Türosiini fosforüülimise tulemusena hakkavad insuliini retseptori substraadi (IRS) valgud interakteeruma fosfatidüülinositol 3-kinaasi (PI3K) p85 reguleeriva alaühikuga, mille tulemusel aktiveeritakse see ensüüm ja hakatakse seda sihtima konkreetse subtsellulaarsesse asukohta sõltuvalt rakutüübist. Ensüüm tekitab lipiidsaaduse fosfatidüülinositol-3,4,5-trisfosfaadi (PtdIns(3,4,5)P₃), mis reguleerib paljude valkude lokaliseerumist ja aktiivsust (Kido, *et al.*; 2001, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86,972–979). PI3K-l on tähtis roll insuliini poolt stimuleeritud glükoosi imendumises ja talletamises, lipolüüsi inhibeerimises ja maksa geeniekspressioonis (Saltiel, *et al.*; 2001, *Nature*, 414, 799–806). PI3K dominantsete-interfeerivate vormide üleekspressioon võib blokeerida glükoosi imendumise ja glutamaadi transporteri neli GLUT4 translokeerumise plasmamembraanile (Quon, *et al.*; 1995, *Mol. Cell. Biol.*, 15, 5403–5411). Käesoleva leiutise kohase ühendi, mis moduleerib kinaasi (nt PI3K) aktiivsust ja seega põhjustab glükoosi imendumise vähenemist, manustamine on seega kasulik diabeedi ravis.

[0180] PTEN on paljudes rakutüüpides PI3K üks peamistest reguleerijatest ja see toimib kasvaja supressorina tulenevalt antagonismist PI3K raja apoptoosivastaste, proliferatiivsete ja hüpertroofsete toimete suhtes (Goberdhan, *et al.*; 2003, *Hum. Mol. Genet.*, 12, R239–R248; Leslie, *et al.*; 2004, *J. Biochem.*, 382, 1–11). Soovimata seda piirata konkreetse teooriaga usutakse, et PTEN nõrgendab PI3K rada PtdIns(3,4,5)P₃ molekuli defosforüülimise teel, lagundades selle tähtsa lipiidse sekundaarse sõnumitooja üksuseks PtdIns(4,5)P₂. Ühes hiljutises uuringus suurendas endogeense PTEN valgu vähendamise 50% võrra väikest interfereerivat RNA (siRNA-d) kasutades insuliinist sõltuvaid PtdIns(3,4,5)P₃ tasemete ja glükoosi imendumise kasvu (Tang, *et al.*; 2005, *J. Biol. Chem.*, 280, 22523–22529). Soovimata seda piirata konkreetse teooriaga on nõnda püstitatud hüpotees, et käesoleva leiutise kohane ühendi, mis moduleerib PTEN aktiivsust ja seeläbi suurendab glükoosi imendumist, manustamine on kasulik diabeedi ravis.

[0181] PtdIns(3,4,5)P₃ tasemeid hoiab kontrolli all ka SRC homoloogiat 2 (SH2) sisaldavate inositol 5'-fosfataasi (SHIP) valkude SHIP1 ja SHIP2 perekond (Lazar ja

Saltiel; 2006, *Nature Reviews*, 5, 333–342). SHIP2, mida on teiste insuliini suhtes tundlike kudede seas ekspresseeritud skeletilihases, katalüüsib PtdIns(3,4,5)P₃ muundamist PtdIns(3,4)P₂-ks (Pesesse, *et al.*; 1997; *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 239, 697–700; Backers, *et al.*; 2003, *Adv. Enzyme Regul.*, 43, 15–28; Chi, *et al.*; 2004, *J. Biol. Chem.*, 279, 44987–44995; Sleeman, *et al.*; 2005, *Nature Med.*, 11, 199–205). SHIP2 üleekspresseerimine langetas märkimisväärselt insuliini poolt stimuleeritud PtdIns(3,4,5)P₃ tasemeid, mis on kooskõlas SHIP2 oletatava võimega nõrgendada PI3K allavoolu retseptorite aktiveerimist (Ishihara, *et al.*; 1999, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 260, 265–272). Soovimata seda piirata konkreetse teooriaga on nõnda püstitatud hüpotees, et käesoleva leiutise kohase ühendi, mis moduleerib SHIP2 aktiivsust ja seeläbi toob kaasa glükoosi imendumise suurenemise, manustamine on kasulik diabeedi ravis.

[0182] Nagu on siin kirjeldatud, võib leiutisekohast ühendit kasutada ravialusel silmahaiguse vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist silmahaiguse vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Silmahaiguse vastu kaitsmiseks võib ühendit manustada enne silmahaiguse teket ravialusel. Alternatiivselt võib ühendit kasutada ravialusel silmahaiguse, nt maakuli degeneratsiooni, retinopaatia ja maakuli turse ravimiseks. Leiutisekohane ühend võib osaleda kinaasi kaskaadi moduleerimises, nt kinaasi inhibiitor, ATP-ga mittekonkureeriv inhibiitor, türosiinkinaasi inhibiitor, nt vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori (VEGF) retseptori türosiinkinaasi inhibiitor.

[0183] Võib esineda füsioloogiliselt avaskulaarse sarvkesta neovaskularisatsiooni, mis ohustab nägemist. Proliferatiivsetele retinopaatiatele, peamiselt diabeetilisele retinopaatiale ja ealisele maakuli degeneratsioonile on iseloomulik veresoonte suurenenud läbilaskvus, mille tagajärjel tekib võrkkesta turse ja vedeliku kogunemine võrkkesta alla ning uute, hemorraagia suhtes vastuvõtlike veresoonte proliferatsioon. Angiogenees ehk uute veresoonte teke olemasolevatest kapillaaridest on lahutamatu osa nii normaalsest arengust kui ka paljudest patoloogilistest protsessidest. VEGF, mis on angiogeneesi keeruka kaskaadi keskne vahendaja ja mõjus läbilaskvuse faktor, on atraktiivseks sihtmärgiks uutele ravimitele. VEGF on kahe membraaniga seotud

- türosiinkinaasi retseptori VEGFR-1 ja VEGFR-2 ligand. Ligandi sidumine käivitab VEGFR dimeriseerumise ja transforforüülimise, millele järgneb rakusiseses türosiinkinaasi domeeni aktiveerimine. Järgnev rakusisene signaalitelg põhjustab vaskulaarsete endoteelirakkude proliferatsiooni, migreerumist ja ellujäämist. Soovimata
- 5 seda piirata konkreetse teooriaga on nõnda püstitatud hüpotees, et käesoleva leiutise kohase ühendi, mis moduleerib kinaasi aktiivsust, nt türosiinkinaasi aktiivsust ja toob kaasa angiogeneesi ja/või neovaskularisatsiooni inhibeerimise, manustamine on kasulik silmahaiguse, nt maakuli degeneratsiooni, retinopaatia ja/või maakuli turse ravis.
- 10 **[0184]** Maakuli degeneratsiooni iseloomustab VEGF-i poolt vahendatud võrkkesta leke (veresoonte läbilaskvuse suurenemine) ja väikeste veresoonte ebanormaalne kasv silmapõhjal (angiogenees). VEGF-i on tuvastatud neovaskulaarsetes membraanides nii diabeetilise retinopaatia kui ka ealise maakuli degeneratsiooni korral ja selle faktori silmasisesed tasemed on korrelatsioonis neovaskularisatsiooniga diabeetilise retinopaatia
- 15 korral (Kvanta, *et al.*; 1996, *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, 37, 1929–1934.; Aiello, *et al.*; 1994, *N. Engl. J. Med.*, 331, 1480–1487). Nendes mudelites viib VEGF-i terapeutiline antagonism nii võrkkesta kui ka soonkesta neovaskularisatsiooni olulise inhibeerimiseni ning ka veresoonte läbilaskvuse vähenemiseni (Aiello, *et al.*; 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 92, 10457–10461; Krzystolik, *et al.*; 2002, *Arch. Ophthalm.*, 120, 338–346;
- 20 Qaum, *et al.*; 2001, *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, 42, 2408–2413). Soovimata seda piirata konkreetse teooriaga on nõnda püstitatud hüpotees, et käesoleva leiutise kohane ühend, mis moduleerib VEGF aktiivsust ja toob kaasa angiogeneesi ja/või neovaskularisatsiooni inhibeerimise, on kasulik silmahaiguse, nt maakuli degeneratsiooni, retinopaatia ja/või
- 25 maakuli turse ravis.
- [0185]** Leiutisekohaseid ühendeid kasutatakse insuldi ravi-, ennetus- või leevendusmeetoditel ravialusel, kellel on insuldi tekke oht või kellel on tekkinus insult. Leiutisekohased meetodid on kasulikud ravimeetoditena patsientide jaoks, kellel on käimas insuldijärgne taastusravi. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi
- 30 kasutamist insuldi ravimiseks, ennetamiseks või leevendamiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

- [0186]** Insult, mis on tuntud ka kui tserebrovaskulaarne sündmus (*cerebrovascular accident, CVA*), on akuutne neuroloogiline vigastus, millel korral katkeb verevarustus osas ajust kas arteri ummistumise või veresoone rebendi tõttu. Häiritud verevarustusega ajuossa ei jõua enam vere poolt kantav hapnik ja/või toitained. Ajurakud kahjustuvad või
- 5 muutuavad nekrootiliseks, halvendades selle ajuosa või sellest ajuosast lähtuvat funktsiooni. Ajukude kaotab funktsionaalsuse, kui see jääb rohkem kui 60 kuni 90 sekundiks hapnikuta ja mõne minuti pärast tekib pöördumatu kahjustus, mille tagajärjeks võib olla koesurm, st infarkt.
- 10 **[0187]** Insuldid liigitatakse kaheks peamiseks tüübiks: isheemilised, st aju varustava veresoone ummistus, ja hemorraagilised, st verejooks ajju ja aju ümbruses. Enamik kõigist insultidest on isheemilised insuldid. Isheemiline insult jaotatakse tavaliselt trombootiliseks insuldiks, emboolseks insuldiks, süsteemseks hüpofusiooniks („veelahkme“ insult) või veenitromboosiks. Trombootilise insuldi korral tekib haigusest
- 15 haaratud arteris trombi tekkeprotsess, tromb, st vereklomp muudab arteri valendiku järkjärgult kitsamaks, takistades seeläbi verevoolu distaalsesse koesse. Need klombid tekivad tavaliselt aterosklerootiliste naastude ümbruses. Trombootilisi insulde on kahte tüüpi ja neid liigitatakse veresoone, millele tromb on tekkinud, tüübi põhjal. Suurte veresoonte trombootiline insult hõlmab ühiseid ja sisemisi uneartereid, lüliarterit ja
- 20 Willise ringi (*Circle of Willis*) harusid. Väikeste veresoonte trombootiline insult hõlmab ajusiseseid artereid, keskmise ajuarteri tüve ja artereid, mis saavad alguse distaalsest lüliarterist ja basilaararterist.
- [0188]** Trombi, isegi kui see on mitteummistav, tagajärjel võib tekkida emboolne insult,
- 25 kui tromb rebeneb lahti ja muutub seeläbi emboliks. Emboliks nimetatakse arteriaalses vereringes liikuvat osakest või jääke, mis pärinevad mujalt. Emboolseks insuldiks nimetatakse arteri ja aju osa vahelise ühenduskoha ummistumist emboliga. Embol on sageli vereklomp, kuid see võib olla ka aterosklerootilisest veresoonest lahti rebenenud naast või paljud teised ained, sealhulgas rasv, õhk või isegi vähirakud. Kuna embol
- 30 pärineb mujalt, lahendab paikne ravi probleemi vaid ajutiselt. Seega tuleb tuvastada emboli allikas. Emboolne insult jaguneb nelja kategooriasse: need, millel on teadaolevat südamega seotud päritolu; need, millel on potentsiaalselt südame või aordiga seotud

päritolu (transtorakaalse või transösofageaalse ehokardiogrammi põhjal); need, millel on arteriaalne päritolu; ja need, mille päritolu ei ole teada.

[0189] Süsteemne hüperfusioon on verevoolu vähenemine kõigisse kehaosadesse. See on kõige sagedamini tingitud südamepumba rikkest südameseisaku või rütmihäirete tõttu või südame vähenenud väljutusfraktsioonist, mis tuleneb müokardi infarktist, kopsuembooliast, perikardi efusioonist või verejooksust. Hüperfusiooni võib esile kutsuda hüpokseemia (st väike hapnikusisaldus veres). Kuna verevoolu vähenemine on üldine, võivad haaratud olla kõik ajuosad, eriti „veelahkme“ alad, mis on piirialad, mida varustavad suured ajuarterid. Verevool nendele aladele ei ole tingimata lõppenud, kuid see võib olla vähenenud sedavõrd, et tekib ajukahjustus.

[0190] Ajus paiknevate veenide ülesandeks on suunata veri kehasse tagasi. Kui veenid on tromboosi tõttu ummistunud, on verevool blokeeritud ja veri koondub, põhjustades ajuturset. Selline ajuturse võib viia nii isheemilise kui ka hemorraagilise insuldi tekkeni. Seda juhtub tavaliselt harvaesineva haiguse nimega aju venoosete siinuste tromboos korral.

[0191] Insulti diagnoositakse ravialusel või patsiendil ühe või rohkemaga valdkonnas tuntud meetoditest, nagu näiteks neuroloogilise uuringu, vereanalüüside, KT-skaneeringute (ilma kontraste suurendamata), MRI skaneeringute, Doppleri ultraheli ja arteriograafia (st arterite röntgenograafiaga pärast radioopaakse materjali süstimist vereringesse) abil. Kui insult on pildinduse abil leidnud kinnitust, tehakse erinevaid teisi uuringuid, et määrata, kas embolid on perifeerset päritolu. Nende uuringute seas on näiteks unearterite ultraheli/Doppleri uuring (et tuvastada unearteri stenoosi); elektrokardiogramm (ECG) ja ehokardiogramm (et tuvastada südame rütmihäireid ja südames tekkinud klompe, mis võivad levida vereringe kaudu aju veresoontesse); holtermonitooring, et tuvastada vahelduvaid südame rütmihäireid ja aju veresoonte angiogramm (kui arvatakse, et verejooks pärineb aneurüsmist või tuleneb arteriovenoossest väärarengust).

[0192] Ühendid, mis on kasulikud insuldi või insuldiga seotud sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel, on ühendid, mis moduleerivad kinaasi

signaalikaskaadi insuldi eelselt, ajal või järgselt. Mõne teostuse kohaselt on ühend kinaasi inhibiitor. Ühend on näiteks türosiinkinaasi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on türosiinkinaasi inhibiitor Src inhibiitor. Ühend, mida kasutatakse siin kirjeldatud insuldi või insuldiga seotud sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetodil, on eelistatavalt kinaasi signaalikaskaadi allosteeriline inhibiitor insuldi eelselt, ajal või järgselt.

[0193] On näidatud, et Src aktiivsus tagab insuldi ajal aju kaitse (vt Paul *et al.*, *Nature Medicine*, vol. 7(2):222–227 (2001), mis moodustab viite alusel tervikuna osa käesolevast kirjeldusest). On näidatud, et endoteliaalne kasvufaktor (VEGF), mida toodetakse vastusena isheemilisele vigastusele, soodustab veresoonte läbilaskvust. Uuringud on näidanud, et Src kinaas reguleerib pärast insulti VEGF poolt vahendatud VP-d ajus ning Src inhibiitori manustamine enne ja pärast insulti vähendas turset, parandas aju perfusiooni ja vähendas infarkti ulatust pärast vigastuse teket (Paul *et al.*, 2001). Src inhibeerimine seega võib olla kasulik insuldijärgse sekundaarse kahjustuse ennetamisel, ravis ja leevendamisel.

[0194] Leiutisekohased ühendid ennetavad, ravivad või leevendavad insulti või insuldiga seotud sümptomit. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist insuldi või insuldiga seotud sümptomi ennetamiseks, ravimiseks või leevendamiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Insuldi sümptomite seas on äkiline tundetus või nõrkus eriti ühes kehapooles; äkiline segadustunne või kõnelemisraskused või raskused kõnest arusaamisel; äkilised nägemisraskused ühes või mõlemas silmas; äkilised käimisraskused, peapööritus või tasakaalu- või koordineerimiskaotus; või tundmatu põhjusega äkiline peavalu.

[0195] Insuldi korral on üldiselt kolm ravietappi: ennetamine, insuldile vahetult järgnev ravi ja insuldijärgne taastusravi. Ravivõimalused esimese või korduva insuldi ennetamiseks põhinevad insulti põhjustavate riskifaktorite, nagu näiteks hüpertensiooni, kõrge kolesteroolitaseme, atrialse fibrillatsiooni ja diabeedi ravimisel. Akuutse insuldi ravivõimaluste korral püütakse tekkinud insulti peatada isheemilist insulti põhjustava vereklombi kiire lahustamise teel või hemorraagilisele insuldile omase verejooksu peatamise teel. Insuldijärgne taastusravi aitab inimestel tulla toime insuldi kahjustusest

tulenevate puuetega. Insuldi korral on kõige sagedasem medikamentoosne ravi või ravimteraapia. Kõige levinumad ravimite klassid, mida kasutatakse insuldi ennetamiseks või ravimiseks, on tromboosivastased ravimid (nt trombotsüütide vastased ained ja antikoagulandid) ja trombolüütikumid. Ühendeid manustatakse patsiendile, kellel on 5 insuldi tekke risk, kellel on insult või kellel on olnud insult, teatud ajahetkel enne insuldi teket, selle ajal, selle järgselt või mistahes kombinatsioonis. Leiutisekohaseid ühendeid manustatakse üksi, farmatseutiliste kompositsioonidena või kombinatsioonis mistahes ravimiga erinevatest tuntud ravimitest, nagu näiteks trombotsüütide vastase ravimiga (nt aspiriini, klopidogreeli, dipüridamooliga), antikoagulandiga (nt varfariiniga) või 10 trombolüütilise ravimiga (nt koe plasminogeeni aktivaatori (t-PA), reteplaasi, urokinaasi, streptokinaasi, tenektaplaasi, lanoteplaasi või anistreplaasiga).

[0196] Leiutisekohaseid ühendeid kasutatakse ateroskleroosi või selle sümptomi ravimiseks, ennetamiseks, leevendamiseks ravialusel, kellel on ateroskleroosi tekke risk 15 või kes põeb seda. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist ateroskleroosi ravimiseks, ennetamiseks või leevendamiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

[0197] Ateroskleroos on haigus, mis haarab arteriaalset veresoont ja tavaliselt 20 nimetatakse seda arterite „kõvenemiseks“. Seda põhjustab hulga naastude teke arterites. Aterosklerootilised naastud – kuigi nende olemasolu korvab arterite laienemine – viivad lõpuks naastude rebenemise ja arteri stenoosini (st kitsenemiseni), mille tagajärjel omakorda muutub verevool arteri poolt verega varustatavasse elundisse ebapiisavaks. Teise võimalusena tekib liigse kompenseeriva arteri laienemisprotsessi tagajärjel tõeline 25 aneurüsm. Need tüsistused on kroonilised, aeglaselt progresseeruvad ja kumulatiivsed. Kõige tavalisem on pehme naastu äkiline rebenemine, mille tagajärjel tekib vereklomp (st tromb), mis kiiresti aeglustab või peatab verevoolu, mis omakorda põhjustab arteri poolt verega varustatavate kudede surma. See on äärmiselt ohtlik sündmus, mida nimetatakse infarktiks. Koronaararteri koronaartromboos näiteks põhjustab müokardi 30 infarkti, mis on üldiselt tuntud kui südameatakk. Müokardi infarkt tekib siis, kui aterosklerootiline naast suureneb aeglaselt koronaararterit vooderdavas sisekihis ja seejärel rebeneb äkiliselt, ummistades täielikult arteri ja takistades verevoolu allapoole.

[0198] Ateroskleroosi ja akuutset müokardi infarkti diagnoositakse patsiendil erinevatest kliiniliste ja/või laboratoorsete analüüsidega nagu füüsiline läbivaatus, radioloogiline või ultraheli uuring ja vereanalüüs. Arst või klinitsist saab näiteks kuulata raviaaluse artereid, et tuvastada ebanormaalset kahisevat heli, mida nimetatakse kahinaks (i.k. *bruit*). Kahisevat heli saab kuulata haigusest haaratud arterile asetatud stetoskoobiga. Alternatiivselt või lisaks saab klinitsist või raviarst kontrollida näiteks jala või jalalaba pulssi, et tuvastada kõrvalekaldeid nagu selle nõrkus või puudumine. Raviarst või klinitsist võib kõrvalekallete avastamiseks teha vereanalüüse, et kontrollida kolesterooli taset või kontrollida südame ensüümide nagu kreatiinkinaas, troponiin ja laktaatdehüdrogenaas tasemeid. Näiteks tõuseb enne jäädava vigastuse teket troponiini alaühikute I või T, mis on väga spetsiifilised müokardi suhtes, tase. Rindkere valu korral võib positiivne troponiin täpselt ennustada müokardi infarkti suurt tõenäosust lähitulevikus. Teised analüüsid ateroskleroosi ja/või müokardi infarkti diagnoosimiseks hõlmavad näiteks EKG-d (elektrokardiogrammi) raviaaluse südame löögikiiruse ja regulaarsuse mõõtmiseks; rindkere röntgenanalüüsi, vererõhu pahklul/vererõhu õlavarrel indeksi mõõtmist, mille korral võrreldakse vererõhku pahkluu piirkonnas vererõhuga õlavarres; arterite ultrahelianalüüsi; huvipakkuvate alade KT-skaneeringut; angiograafiat; liikumisega seotud pinge analüüsi, südame tuumaskaneerimist; ja südame magnetresonantspildindust (MRI) ja positronemissioon-tomograafilist (PET) skaneerimist.

[0199] Ühendid, mis on kasulikud ateroskleroosi või selle sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel, on ühendid, mis moduleerivad patsiendil, kellel on ateroskleroosi risk või kes põevad seda, kinaasi signaalikaskaadi. Mõne teostuse kohaselt on see ühend kinaasi inhibiitor. Ühend on näiteks türosiinkinaasi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on türosiinkinaasi inhibiitor Src inhibiitor. Ühend, mida kasutatakse siin kirjeldatud ateroskleroosi või selle sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel, on eelistatavalt ateroskleroosiga seotud kinaasi signaalikaskaadi allosteeriline inhibiitor. Ühend, mida kasutatakse siin kirjeldatud ateroskleroosi või selle sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel, on eelistatavalt ATP mittekonkureeriv ateroskleroosiga seotud kinaasi signaalikaskaadi inhibiitor.

- [0200] Usutakse, et rakusignaali ülekanne Src poolt mängib ühte peamist rolli veresoonte läbilaskvuses, mis on tuntud kui vaskulaarne läbilaskvus (VP). On näidatud, et vaskulaarne endoteliaalne kasvufaktor (VEGF), mida toodetakse vastusena isheemilisele vigastusele, nt müokardi infarktile, soodustab vaskulaarset läbilaskvust.
- 5 Uuringud on näidanud, et Src kinaasi inhibeerimine vähendab VEGF-i poolt vahendatud VP-d (vt Parang ja Sun, *Expert Opin. Ther. Patents*, vol. 15(9): 1183–1206 (2005), mis moodustab viite alusel tervikuna osa käesolevast kirjeldusest). Hiirtel, keda oli ravitud Src inhibiitoriga, täheldati võrreldes ravimata hiirtega pärast müokardi infarkti veresoonte trauma või vigastusega seotud koekahjustuse vähenemist (vt nt USA
- 10 patendipublikatsioon nr 20040214836 ja 20030130209, Cheresch *et al.*, mille sisu moodustab viite alusel tervikuna osa käesolevast kirjeldusest). Src inhibeerimine seega võib olla kasulik ateroskleroosi tõttu tekkinud vigastuse järgselt tekkinud sekundaarse kahjustuse, nagu näiteks müokardi infarkti ennetamisel, ravis või leevendamisel.
- 15 [0201] Leiutisekohased ühendid ennetavad, ravivad või leevendavad insulti või ateroskleroosiga seotud sümptomit. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist insuldi või ateroskleroosiga seotud sümptomi ennetamiseks, ravimiseks või leevendamiseks mõeldud ravimi valmistamiseks. Ateroskleroos tavaliselt ei tekita sümptomeid enne, kui see kitsendab oluliselt arterit ja piirab verevoolu või kuni
- 20 see põhjustab äkilise ummistuse. Sümptomid sõltuvad naastude ja kitsenemise tekke asukohast, nt südames, ajus, teistes elutähtsates elundites või peaaegu ükskõik millises kehaosas. Ateroskleroosi esialgsed sümptomid võivad olla valu ja krambid ajal, kui organism vajab rohkem hapnikku, näiteks kehalise tegevuse ajal, kui inimene võib tunda valu rindkeres (rinnaangiin), mis on tingitud südamesse jõudva hapniku vähesusest, või
- 25 jalakrampe, mis on tingitud jalgadesse jõudva hapniku vähesusest. Aju verega varustavate arterite kitsenemine võib põhjustada peapööritust või transitoorseid isheemilisi atakke (TIA-d), mille korral püsivad insuldi sümptomid ja ilmingud vähem kui 24 tundi. Tüüpiliselt tekivad need sümptomid järkjärgult.
- 30 [0202] Müokardi infarkti sümptomitele on iseloomulik erineva raskusastmega valu rindkeres, ebamugavustunne, higistamine, nõrkus, iiveldus, oksendamine ja südame rütmihäired, vahel teadvuse kaotus. Valu rindkeres on akuutse müokardi infarkti kõige levinum sümptom ja sageli kirjeldatakse seda pitsitus-, surve- või pigistustundena. Valu

võib kiirguda lõuapiirkonda, kaela, käsivartesse, selga ja ülakõhtu, kõige sagedamini vasakusse käsivarde või kaela. Müokardi infarkt põhjustab suurema tõenäosusega valu rindkeres, kui see kestab kauem kui 30 minutit. Müokardi infarktiga patsientidel võib esineda hingeldamist (düsüpnöa), eriti kui infarktist tingitud müokardi kokkutõmbevõime vähenemisest piisab vasaku vatsakese puudulikkuse ja sellega kaasneva kopsuümbruse või isegi kopsuturse tekitamiseks.

[0203] Leiutisekohaseid ühendeid manustatakse üksi, farmatseutiliste kompositsioonidena või kombinatsioonis mistahes ravimiga erinevatest tuntud ateroskleroosi ravimitest, nagu näiteks kolesteroolitaset langetavate ravimitega (nt statiinidega), trombotsüütidevastaste ravimite või antikoagulantidega.

[0204] Leiutisekohaseid ühendeid kasutatakse neuropaatilise valu nagu kroonilise neuropaatilise valu või selle sümptomi ravimise, ennetamise, leevendamise meetoditel patsiendil, kellel on neuropaatilise valu tekke risk, kellel on või kellel on esinenud neuropaatilist valu. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist neuropaatilise valu ravimiseks, ennetamiseks või leevendamiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

[0205] Neuropaatiline valu, mis on tuntud ka kui neuralgia, erineb kvalitatiivselt tavapärasest notsitseptiivsest valust. Neuropaatiline valu avaldub tavaliselt kestva põletustundena ja/või „nõelatorgetele“ ja/või „elektrišokile“ omaste aistingutena. Notsitseptiivse ja neuropaatilise valu erinevus on tingitud asjaolust, et „tavapärane“ notsitseptiivne valu stimuleerib ainult valunärve, samas kui neuropaatia tuleneb sageli nii valu- kui ka sensorsete mittevalunärvide (nt närvide, mis reageerivad puudutusele, soojusele, jahedusele) stimuleerimisest samas piirkonnas, tekitades seeläbi signaale, mida seljaaju ja aju tavaliselt ei oota.

[0206] Neuropaatiline valu on kompleksne krooniline valu, millega tavaliselt kaasneb koevigastus. Neuropaatilise valu korral võivad närvikiud ise olla kahjustatud, düsfunktsionaalsed või vigastatud. Need kahjustatud närvikiud saavad teistesse valukeskustesse valesid signaale. Närvikiudude kahjustuse mõju hõlmab muutust närvide funktsioonis nii vigastatud kohas kui ka vigastust ümbritsevatel aladel.

[0207] Neuropaatilist valu diagnoositakse ravialusel või patsiendil ühel või rohkemal valdkonnas tuntud laboratoorsel ja/või kliinilisel meetodil, nagu näiteks füüsilise läbivaatuse teel.

5 [0208] Ühendid, mis on kasulikud neuropaatilise valu nagu krooniline neuropaatilise valu või sellega seotud sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel, on ühendid, mis moduleerivad neuropaatilise valuga seotud kinaasi signaalikaskaadi. Mõne teostuse kohaselt on ühend kinaasi inhibiitor. Ühend on näiteks türosiinkinaasi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on türosiinkinaasi inhibiitor Src inhibiitor. Neuropaatilise valu või
10 selle sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel kasutatav ühend on eelistatavalt neuropaatilise valuga seotud kinaasi signaalikaskaadi allosteeriline inhibiitor. Neuropaatilise valu või selle sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel kasutatav ühend on eelistatavalt neuropaatilise valuga seotud kinaasi signaalikaskaadi ATP-ga mittekonkureeriv inhibiitor.

15

[0209] On näidatud, et c-Src reguleerib N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorite aktiivsust (vt Yu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 96:7697–7704 (1999), mis moodustab viite alusel tervikuna osa käesolevast kirjeldusest). Uuringud on näidanud, et PP2, mis on väikese molekulmassiga Src kinaasi inhibiitor, vähendab NMDA retseptori
20 NM2 alaühiku fosforülimist (vt Guo *et al.*, *J. Neuro.*, vol. 22:6208–6217 (2002), mis moodustab viite alusel tervikuna osa käesolevast kirjeldusest). Src inhibeerimine, mis omakorda inhibeerib NMDA retseptorite aktiivsust, võib seega olla kasulik neuropaatilise valu nagu krooniline neuropaatiline valu ennetamisel, ravis või leevendamisel.

25

[0210] Leiutisekohased ühendid ennetavad, ravivad või leevendavad neuropaatilist valu nagu krooniline neuropaatiline valu või neuropaatilise valuga seotud sümptomit. Neuropaatilise valu sümptomite seas on valusööstud ja põletav valu, pakitsus ja tundetus.

30

[0211] Leiutisekohaseid ühendeid manustatakse üksi, farmatseutiliste kompositsioonidena või kombinatsioonis erinevate tuntud ravimite nagu näiteks

valuvaigistite, opioidide, kolmetsükliliste antidepressantide, antikõnulsantide ja serotoniini norepinefriini tagasihaarde inhibiitoritega.

5 [0212] Leiutisekohaseid ühendeid valemiga IA kasutatakse B-hepatiidi või selle sümptomi ravimisel, ennetamisel, leevendamisel ravialusel, kellel on B-hepatiidi tekke risk või kes põeb B-hepatiiti. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist B-hepatiidi ravimiseks, ennetamiseks või leevendamiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

10 [0213] B-hepatiidi viirus, mis on hepnaviiruste perekonna liige, koosneb valgulisest tuumaosakesest, mis sisaldab viiruse genoomi kaheahelalise DNA vormis koos üheahelaliste piirkondadega ja välise lipiidipõhise ümbrisega, milles on integreeritud valgud. Ümbrisega valgud osalevad viiruse sidumises ja vabanemises vastuvõtlikesse rakkudesse. Sisemine kapsiid relokeerib DNA genoomi rakutuuma, kus
15 transskribeeritakse viiruse mRNA-sid. Valmistatakse kolm subgenoomset transkripti, mis kodeerivad ümbrisega valke, ja transkript, mis kodeerib X valku. Transkribeeritakse neljandat pregenoomset RNA-d, mis eksporditakse tsütosooli ja mis transleerib viiruse polümeraasi ja tuumavalke. Polümeraas ja pregenoomne RNA kapseldatakse kokkupandavatesse tuumaosakesesse, kus toimub polümeraasi valgu toimel pregenoomse
20 RNA pöördtranskriptaas genoomseks DNA-ks. Küps tuumaosake väljub seejärel normaalsete sekretoorsete radade kaudu rakust, omandades sellel teekonnal ümbrise.

[0214] B-hepatiit on üks mitmetest teadaolevatest mitteretroviirustest, mis kasutavad pöördtranskriptaasi osana replikatsiooniprotsessist. Teiste viiruste seas, mis kasutavad
25 pöördtranskriptaasi, on näiteks HTLV ja HIV.

[0215] HBV nakkuse ajal põhjustab peremehe immuunvastus nii maksarakkude kahjustust kui ka viiruse kliirensit. Kuigi loomulik immuunvastus ei mängi nendes protsessides olulist rolli, aitab adaptiivne immuunvastus, eriti viirusespetsiifilised
30 tsütotoksilised T-lümfotsüüdid (CTL-id) kaasa peaaegu kogu maksakahjustusele, mis on seotud HBV nakkusega. Hävitades nakatunud rakke ja tootes viirusevastaseid tsütokiine, millel on võime puhastada HBV-d elujõulistest hepatotsüütidest, kõrvaldavad CTL-id ka viiruse. Kuigi CTL-id algatavad ja vahendavad maksakahjustust, võivad antigeeni suhtes

mittespetsiifilised põletikulised rakud halvendada CTL-i poolt esilekutsutud immunopatoloogiat ja trombotsüüdid võivad soodustada CTL-ide kuhjumist maksas.

5 [0216] B-hepatiiti diagnoositakse patsiendil erinevate kliiniliste ja/või laboratoorsete analüüsidega nagu füüsiline läbivaatus ja vere- või seerumianalüüs. Verd või seerumit analüüsitakse näiteks viiruse antigeenide ja/või peremeesorganismi toodetud antikehade olemasolu suhtes. Ühes tavapärasel B-hepatiidi analüüsis kasutatakse nakkuse olemasolu skriinimiseks B-hepatiidi pinnaantigeeni tuvastamist (HbsAg). See on esimene tuvastatav viiruse antigeen, mis tekib selle viirusega nakatumise ajal; 10 nakatumise algjärgus aga võib see antigeen puududa ja see võib olla nakatumise hilisemas järgus tuvastamatu, kuna see väljutatakse peremeesorganismist. Ajavahemikus, mille jooksul peremeesorganism jääb nakatunuks, kuid väljutab edukalt viirust, võivad B-hepatiidi tuumaantigeeni vastased IgM antikehad (anti-HBc IGM) olla haiguse ainsaks seroloogiliseks tunnuseks.

15

[0217] Peagi pärast HbsAg teket tekib veel üks antigeen nimega B-hepatiidi e-antigeen (HBeAg). HBeAg olemasolu peremeesorganismi seerumis on traditsiooniliselt seostatud viiruse replikatsiooni palju suuremate kiirustega; B-hepatiidi mõned variandid aga ei tooda üldse „e“-antigeeni. Nakkuse loomuliku kulu korral võib HBeAg organismist 20 väljuda, millele järgneb kohe „e“-antigeeni vastaste antikehade (anti-HBe) teke. Seda muundumist seostatakse tavaliselt viiruse replikatsiooni väga olulise vähenemisega. Kui peremeesorganism suudab nakkust väljutada, muutub HBsAg lõpuks tuvastamatuks ja selle järgselt tekivad B-hepatiidi pinnaantigeeni vastased antikehad (anti-HB-d). Inimesel, kes on HbsAg suhtes negatiivne, kuid anti-HB-de suhtes positiivne, on kas 25 viirus organismist väljunud või teda on eelnevalt vaktsineeritud. Paljudel inimestel, kes on HbsAg suhtes positiivsed, võib esineda väga vähe viiruse paljunemist ja seega on neil väike risk pikaajaliste tüsistuste tekkeks või nakkuse teistele edasiandmiseks.

30 [0218] Ühendid, mis on kasulikud B-hepatiidi või selle sümptomi nendel ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel, on ühendid, mis moduleerivad kinaasi signaalikaskaadi patsiendil, kellel on B-hepatiidi tekke risk või kes põeb B-hepatiiti. Mõne teostuse kohaselt on see ühend kinaasi inhibiitor. Selline ühend on näiteks türosiinkinaasi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on türosiinkinaasi inhibiitor Src

inhibiitor. Ühend, mida kasutatakse B-hepatiidi või selle sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel, eelistatavalt on B-hepatiidiga seotud kinaasi signaalikaskaadi allosteeriline inhibiitor. Ühend, mida kasutatakse siin kirjeldatud B-hepatiidi või B-hepatiidiga seotud sümptomi ravimise, ennetamise või leevendamise meetoditel, eelistatavalt on B-hepatiidiga seotud kinaasi signaalkaskaadi ATP-ga mittekonkureeriv inhibiitor.

[0219] Src mängib rolli B-hepatiidi viiruse replikatsioonis. Viiruse poolt kodeeritud transkriptsioonifaktor HBx aktiveerib Src etapis, mida on vaja HBV viiruse levimiseks (vt nt Klein *et al.*, *EMBO J.*, vol. 18:5019–5027 (1999); Klein *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, vol. 17:6427–6436 (1997), mis kõik moodustavad viite alusel tervikuna osa käesolevast kirjeldusest). Src inhibeerimine, mis omakorda inhibeerib HBV viiruse Src poolt vahendatud paljunemist, võib olla kasulik B-hepatiidi või selle sümptomi ennetamisel, ravis või leevendamisel.

15

[0220] Leiutisekohased ühendid ennetavad, ravivad või leevendavad B-hepatiiti või B-hepatiidiga seotud sümptomit. B-hepatiidi sümptomid tüüpiliselt tekivad 30–180 päeva jooksul pärast viirusega kokkupuudet. Kuni pooltel kõigist B-hepatiidiga nakatunud inimestel sümptomid puuduvad. B-hepatiidi sümptomeid võrreldakse sageli gripiga ja nende seas on näiteks isutus; väsimus; iiveldus ja oksendamine, kogu keha sügelus; valu maksa kohal (nt alakõhu parempoolses osas, alumiste ribide all), kollatõbi ja muutused väljutusfunktsioonides.

[0221] Leiutisekohaseid ühendeid manustatakse üksi, farmatseutilistes kompositsioonides või kombinatsioonis mistahes ravimisega erinevate tuntud B-hepatiidi ravimite nagu näiteks alfa-interferooni, lamivudiini (epiviir-HBV) ja barakluudiga (entekaviir).

[0222] Nagu on siin kirjeldatud, võib leiutisekohaseid ühendeid kasutada ravialusel immuunsüsteemi reguleerimiseks, kaitstes seeläbi autoimmuunhaiguse, nt reumatoidartriidi, hulgiskleroosi, sepsise ja luupuse ja ka transplantaadi hülgamise ja allergiliste haiguste vastu või ennetades seda. Leiutise veel üks aspekt hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist immuunsüsteemi reguleerimiseks mõeldud ravimi

30

valmistamiseks. Alternatiivselt võib ühendit kasutada ravialusel autoimmuunhaiguse ravimiseks. Ühend võib näiteks vähendada ravialusel sümptomite tõsidust või peatada autoimmuunhaiguse tulevase progresseerumise. Leiutisekohane ühend võib osaleda kinaasi signaalikaskaadi moduleerimisel, nt kinaasi inhibiitor, mitte-ATP konkureeriv inhibiitor, türosiinkinaasi inhibiitor, nt Src inhibiitor, p59fyn (Fyn) inhibiitor või p56lck (Lck) inhibiitor.

[0223] Autoimmuunhaigused on haigused, mida põhjustab talumisvõime kadumine, nii et adaptiivne immuunsüsteem reageerib omaantigeenidele ja vahendab rakkude ja kudede kahjustumist. Autoimmuunhaigused võivad olla elundispetsiifilised (nt türoidiit või diabeet) või süsteemsed (nt süsteemne erütematoosne luupus). T-rakud moduleerivad rakkude poolt vahendatud immuunvastust adaptiivses immuunsüsteemis. Normaalses tingimustes ekspresseerivad antigeeni retseptoreid (T-raku retseptoreid), mis tunnevad ära oma peamise koosobivuskompleksi molekulidega seondunud võõrvalkude peptiidfragmente. Kõige varasemate äratuntavate sündmuste seas pärast T-raku retseptori (TCR) stimuleerimist on Lck ja Fyn aktiveerimine, mille tulemuseks on TCR fosforüülimine türosiinijääkidel immunoretseptori türosiinipõhistes aktiveerimismotiivides (Zamoyska, *et al.*; 2003, *Immunol. Rev.*, 191, 107–118). Türosiinkinaasid nagu Lck (mis on valgu türosiinkinaaside Src perekonna liige) mängivad olulist rolli rakusignaalide ja rakkude proliferatsiooni reguleerimises peptiidide ja valkude türosiinijääkide fosforüülimise teel (Levitzki; 2001, *Top. Curr. Chem.*, 211, 1–15; Longati, *et al.*; 2001, *Curr. Drug Targets*, 2, 41–55; Qian, ja Weiss; 1997, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 9, 205–211). Soovimata seda piirata konkreetse teooriaga on nõnda püstitatud hüpotees, et käesoleva leiutise kohase ühendi, mis moduleerib türosiinkinaasi (nt Src) aktiivsust, manustamine on kasulik autoimmuunhaiguse ravis.

[0224] Mõlemad türosiinkinaasid lck ja fyn aktiveeritakse TCR rajal: lck ja/või fyn inhibiitorid seega on potentsiaalselt kasulikud autoimmuunhaiguste vastaste ainetena (Palacios ja Weiss; 2004, *Oncogene*, 23, 7990–8000). Lck ja Fyn ekspresseerivad peamiselt T-rakud kogu oma eluea jooksul. Lck ja Fyn rolle T-rakkude arengus, homöostaasis ja aktiveerimisel on näidatud loom- ja rakuliinide uuringutes (Parang ja Sun; 2005, *Expert Opin. Ther. Patents*, 15, 1183–1207). Lck aktiveerimine on seotud autoimmuunhaiguste ja transplantaadi hülgamisega (Kamens, *et al.*; 2001, *Curr. Opin.*

Investig. Drugs, 2, 1213–1219). Tulemused on näidanud, et lck (-) Jurkati rakuliinid ei suuda proliferereeruda, toota tsütokiine ja viia rakusisese kaltsiumi, inositoolfosfaadi ja türosiini fosforüülimise taseme tõusmiseni vastusena T-raku retseptorite stimuleerimisele (Straus ja Weiss; 1992, *Cell.*, 70, 585–593; Yamasaki, et al.; 1996, *Mol. Cell. Biol.*, 16, 7151–7160). lck-d inhibeeriv aine blokeeriks seega efektiivselt T-rakkude funktsiooni, toimib immunosupresseeriva ainaena ja on potentsiaalselt kasulik autoimmuunhaiguste nagu reumatoidartriit, hulgiskleroos ja luupus ning ka transplantaadi hülgamise ja allergiliste haiguste korral (Hanke ja Pollok; 1995, *Inflammation Res.*, 44, 357–371). Soovimata seda piirata konkreetse teooriaga on nõnda püstitatud hüpotees, et käesoleva leiutise kohase ühendi, mis moduleerib valgu türosiinkinaaside Src perekonna ühte või rohkemat liiget (nt lck ja/või fyn), manustamine on kasulik autoimmuunhaiguse ravis.

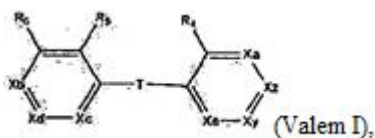
[0225] Leiutisekohased ühendid hõlmavad ühendeid, mille korral on ühendi külge kinnitatud vees solubiliseeruvaid rühmi (Wermuth, C.G., *The Practice of Medicinal Chemistry* 2003, lk 617), nt SO_3H , OSO_3H , PO_3H_2 , OPO_3H_2 , amiinid,



tetrasool jne.

[0226] Leiutisekohased ühendid hõlmavad ühendeid valemiga I ja nende sooli ning vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet või tugiainet kasutamiseks kinaasi poolt vahendatud häire korral, mis on valitud osteoporoosi, kuulmisvõime vähenemise, maakuli turse, südame-veresoonkonna häire (eelistatavalt insuldi või ateroskleroosi), II tüüpi diabeedi, rasvtõve, immuunsüsteemi düsfunktsiooni, kroonilise neuropaatilise valu ja transplantaadi hülgamise ravimiseks või moduleerimiseks, mille korral

25



milles:

[0227] T puudub (st tsüklid on ühendatud sidemega);

30

[0228] X_y on CY, N või N-O;

[0229] X_z on CZ;

- 5 [0230] Y on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, madalama (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalama (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülarüül- ja O-bensüülrühma seast;

[0231] X_a on CR_a or N või N-O;

10

[0232] X_b on CR_b , N või N-O;

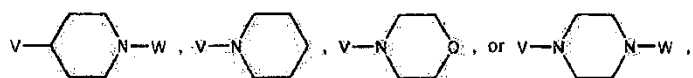
[0233] X_c on CR_c or N või N-O;

- 15 [0234] X_d on CR_d or N või N-O;

[0235] X_e on CR_e , N või N-O;

- $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5$, ja R_6 on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, P, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülarüül-, O-bensüül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-OH, COOH-, COO-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-, SO₂H, SO₂-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülrühm,

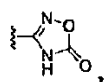
20



25

milles W on H või C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülarüülrühm;

[0236] P on SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₂₀R₂₁-,



- tetrasool-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-K, O-C(O)-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-L, NH-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-M- või O-

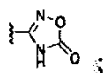
30

arüül-Q-rühm, milles omakorda on madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülrühm hargnemata või hargnenud alküülrühm;

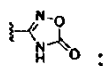
- 5 [0237] K on $C(O)NH_2-$, $COOH-$, SO_3H- , OSO_3H- , PO_3H_2- , OPO_3H_2- , NH_2- , $NHR_{19}-$, $NR_{19}R_{20}-$, $SO_2R_{21}-$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksü-, arüül-, heteroarüülrühm või



- 10 [0238] L on arüül-, heteroarüül-, $OH-$, $C(O)NH_2-$, $COOH-$, SO_3H- , OSO_3H- , PO_3H_2- , OPO_3H_2- , NH_2- , $NHR_{19}-$, $NR_{19}R_{20}-$, $SO_2R_{21}-$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksü- või



M on arüül-, OH , $C(O)NH_2$, $COOH$, SO_3H , OSO_3H , PO_3H_2 ; OPO_3H_2 , NH_2 , NHR_{19} , $NR_{19}R_{20}$, SO_2R_{21} , glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või



- 15 [0239] Q on arüül-, heteroarüül-, $OH-$, $C(O)NH_2-$, $COOH-$, SO_3H- , OSO_3H- , PO_3H_2- , OPO_3H_2- , NH_2- , $NHR_{19}-$, $NR_{19}R_{20}-$, $SO_2R_{21}-$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või

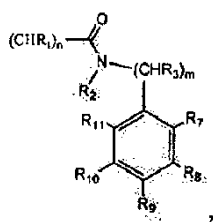


- 20 [0240] R_{19} , R_{20} ja R_2 on sõltumatult C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülrühm or R_{19} ja R_{20} moodustavad koos lämmastikuaatomiga, mis kinnitub nende külge, viielülilise tsükli ;

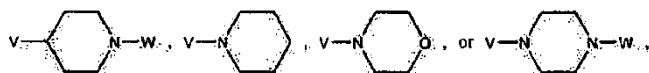
[0241] V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm;

25

[0242] Z on



- 5 milles R_1 on H või C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülrühm; R_2 ja R_3 on kumbki H; n ja m on kumbki 1; R_7, R_8, R_9, R_{10} ja R_{11} on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülarüül-, O-bensüül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-OH, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 or C_6 alküül-O- C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülrühm,



milles W on H või C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülarüülrühm;

10

- [0243]** Teatud leiutisekohased ühendid on valitud ühendite 1–136 ja 137 seast. Leiutisekohane ühend on näiteks ühend 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 või 137.

- 20 **[0244]** Leiutisekohased ühendid hõlmavad ühendeid 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 ja 137.

- [0245]** Teatud leiutisekohased ühendid on valitud ühendite 138–246 ja 247. Leiutisekohane ühend on näiteks ühend 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 või 201.

[0246] Leiutisekohased ühendid hõlmavad ühendeid 146 ja 147.

[0247] Teatud leiutisekohased ühendid on valitud ühendite 248-273 ja 274 seast. Leiutisekohane ühend on näiteks ühend 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273 või 274.

5

[0248] Teatud ühendites valemiga I on vähemalt üks rühmadest X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y ja X_z N.

10

[0249] Näiteks ühendis valemiga I, on X_a N ja iga üksus X_b on CR_b , X_c on CR_c , X_d on CR_d ja X_e on CR_e .

[0250] Teatud ühendites valemiga I on X_y CY ja X_z CZ.

15

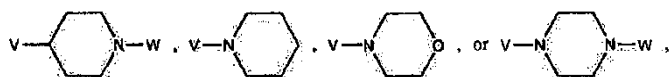
[0251] Näiteks teatud ühendites valemiga I on Y vesinik.

20

[0252] Leiutisekohased ühendid suudavad taluda paljusid erinevaid funktsionaalseid rühmi, nii et nende sünteesimiseks saab kasutada erinevaid asendatud lähtematerjale. Siin kirjeldatud sünteesides saadakse soovitud bi-arüül-lõppühend üldprotsessi lõpus või peaaegu lõpus, kuigi teatud juhtudel võib olla soovitav muundada ühend edasi ühendi farmatseutiliselt sobivaks soolaks, estriks või eelravimiks.

25

[0254] Teistes ühendites valemiga I on R_b



30

milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüülrühm; ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm. V on näiteks side. Teatud ühendites valemiga I on V $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ või $-CH_2CH_2CH_2-$ rühm. Teistes ühendites on V $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm.

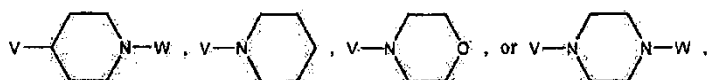
[0255] Teatud ühendites valemiga I on W vesinik. Teistes ühendites on W C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm. Mõnes ühendis on W metüülrühm.

[0256] Teatud ühendites valemiga I on R_c halogeen, R_c on näiteks F, Cl, Br või I. Mõnes ühendis on R_c F. Teistes ühendites on R_c Cl.

[0257] Mõnes ühendis on R_c C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksürühm. Mõnes ühendis on R_c metoksü- või etoksürühm. Mõne teostuse kohaselt on R_c etoksürühm.

10 [0258] Teistes ühendites valemiga I on R_c vesinik.

[0259] Teistes ühendites valemiga I on R_c

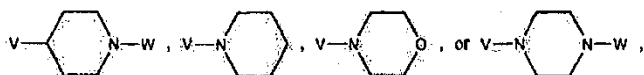


15 milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm; V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm. Mõnes ühendis on V side. Teistes ühendites on V -CH₂-, -CH₂CH₂- või -CH₂CH₂CH₂-rühm. Teistes ühendites on V -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

20 [0260] Mõnes ühendis valemiga I on W vesinik. Teistes ühendites on W C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm. Teatud ühendites on W metüülrühm.

[0261] Teatud ühendites valemiga I on R_b C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksürühm. R_b on näiteks metoksü- või etoksürühm. Teatud ühendites valemiga I on R_b vesinik. Teistes ühendites valemiga I on R_b on valitud F, Cl, Br ja I seast. R_b on näiteks F.

[0262] Teistes ühendites valemiga I on R_b



30 milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm; ja V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm. V on näiteks side. Teatud ühendites valemiga I on V -CH₂-,

-CH₂CH₂- või -CH₂CH₂CH₂-rühm. Teistes ühendites on V -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

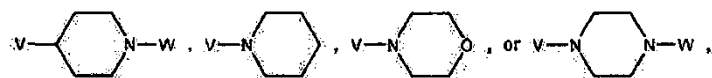
[0263] Teatud ühendites valemiga I on W vesinik. Teistes ühendites on W C₁, C₂, C₃,
5 C₄, C₅ või C₆ alküülrühm. Mõnes ühendis on W metüülrühm.

[0264] Teatud ühendites valemiga I on R_d halogeen, R_d on näiteks F, Cl, Br või I. Mõnes ühendis on R_d F. Teistes ühendites on R_d Cl.

10 [0265] Mõnes ühendis on R_d C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksürühm. Mõnes ühendis on R_d metoksü- või etoksürühm. Mõne teostuse kohaselt on R_d etoksürühm.

[0266] Teistes ühendites valemiga I on R_d vesinik.

15 [0267] Teistes ühendites valemiga I on R_d



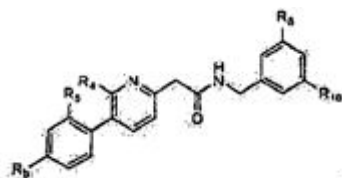
milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm; V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm. Mõnes ühendis on V side. Teistes ühendites on V -CH₂-, -
20 CH₂CH₂- või -CH₂CH₂CH₂-rühm. Teistes ühendites on V -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

[0268] Mõnes ühendis valemiga I on W vesinik. Teistes ühendites on W C₁, C₂, C₃, C₄,
25 C₅ või C₆ alküülrühm. Teatud ühendites on W metüülrühm.

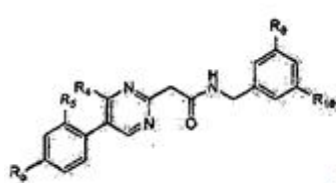
[0269] Leiutis puudutab ühendit valemiga I, millel on ühele valemitest II, III, IV, V, VI ja VII vastav struktuur:

30

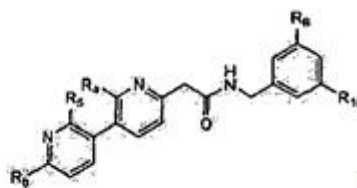
Valem II:



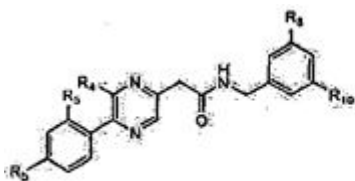
; Valem III:



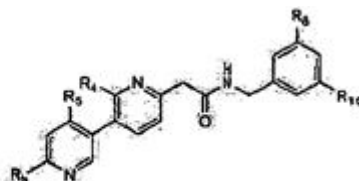
; Valem IV:



; Valem V:

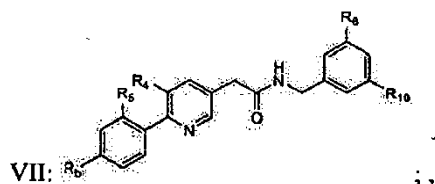


; Valem VI:



; Valem

5



VII. ; ,

või selle soola, solvaati või hüdraati, milles:

- 10 [0270] R_b , R_4 , R_5 , R_8 , ja R_{10} on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksü-, a-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküülarüül-, O-bensüül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-OH-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-O-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküül-, COOH-, COO-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküül-, SO₂H-, SO₂-madalam (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6) alküülrühm,

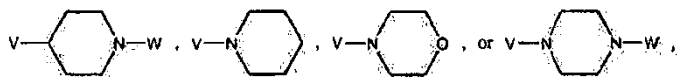


milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüülrühm ja V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

- 20 [0271] Näiteks ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_8 vesinik, F, Cl, Br või I. R_8 on näiteks F. Teatud ühendites on R_8 H.

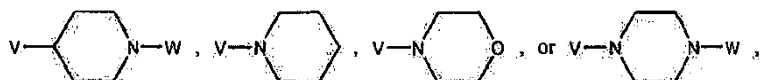
[0272] Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_b C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksürühm. R_b on näiteks metoksü- või etoksürühm. Teatud ühendites on R_b etoksürühm. Teatud ühendites on R_b vesinik.

- 5 **[0273]** Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_b Cl, Br või I. R_b on näiteks F või Cl. Teiste ühendite korral on ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII R_b



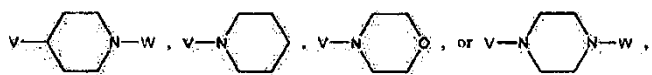
- 10 milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüürühm, ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm. Mõnes ühendis on V $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm. Teatud ühendites on W H. Teistes ühendites on W C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülrühm. W on näiteks metüülrühm.

- 15 **[0274]** Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_4 vesinik, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksü, F, Cl, Br või I. Mõnes ühendis on R_4 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksürühm. R_4 on näiteks metoksü- või etoksürühm. Teatud ühendites on R_4 etoksürühm. Teiste ühendite korral on ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII R_4



- 20 milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüürühm; ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm. Teatud ühendites on V side. Teistes ühendites on V $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ või $-CH_2CH_2CH_2-$ rühm. Teistes ühendites on V $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm.

- 25 **[0275]** Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R_5 vesinik, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alkoksürühm, F, Cl, Br või I. R_5 on näiteks vesinik. Mõnes ühendis on R_5 etoksürühm. Teatud ühendites on R_5 F. Teiste ühendite korral on ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII R_5



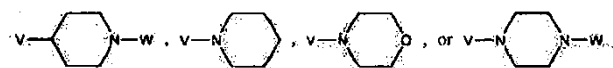
- 30 milles W on H või C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül-, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküülarüürühm; ja V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$

või -OCH₂CH₂CH₂-rühm. Teatud ühendites, V on side. Teistes ühendites, V on -CH₂-, -CH₂CH₂- või -CH₂CH₂CH₂-rühm. Teistes ühendites, V on -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

- 5 [0276] Teatud ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R₁₀ vesinik, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksürühm, F, Cl, Br või I. Mõnes ühendis on R₁₀ C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksürühm. R₁₀ on näiteks metoksü- või etoksürühm. Mõnes ühendis on R₁₀ isobutoksürühm. Mõnes ühendis on R₁₀ vesinik. Teatud ühendites on R₁₀ halogeen. R₁₀ on näiteks F või Cl.

10

[0277] Teistes ühendites valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on R₁₀



milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüühm; ja V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂-

- 15 või -OCH₂CH₂CH₂-rühm. Teatud ühendites on V side. Teistes ühendites on V -CH₂-, -CH₂CH₂- või -CH₂CH₂CH₂-rühm. Teistes ühendites on V -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm.

- [0278] Näiteks ühendis valemiga II, III, IV, V, VI ja VII on W vesinik või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm. Mõnes ühendis on W metüülrühm.

20

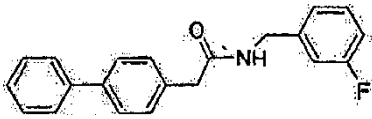
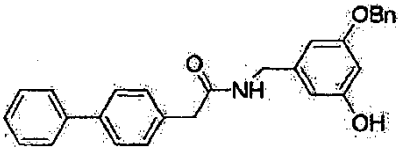
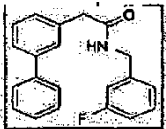
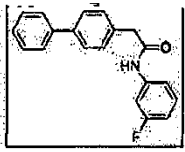
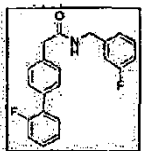
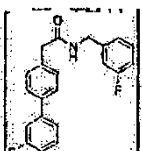
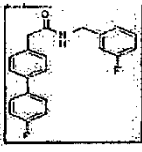
[0279] Teatud leiutisekohased ühendid hõlmavad valemi II kohaseid ühendeid.

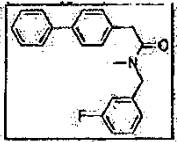
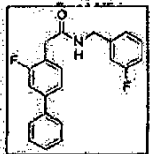
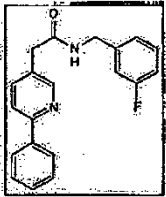
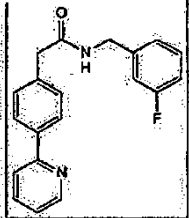
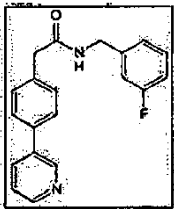
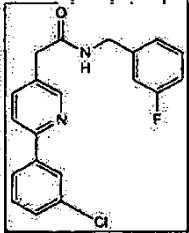
[0280] Leiutisekohased ühendid hõlmavad tabelis 1 loetletud ühendeid:

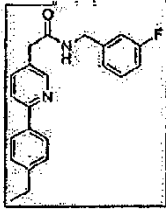
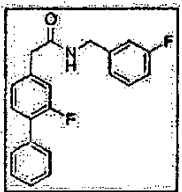
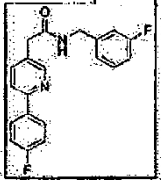
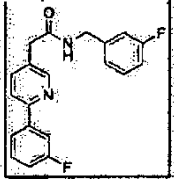
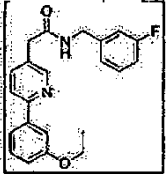
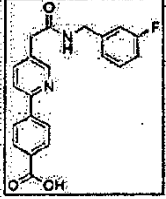
25

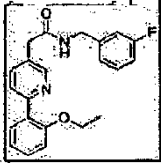
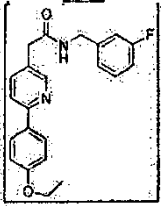
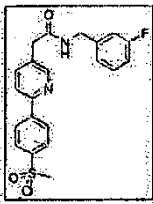
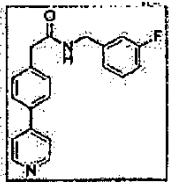
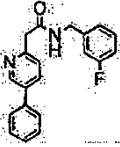
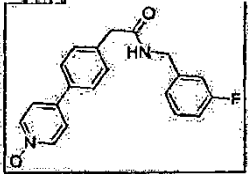
Tabel 1

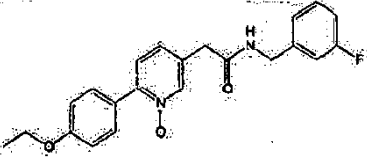
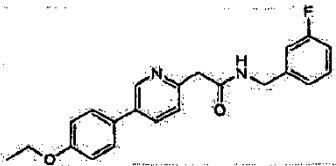
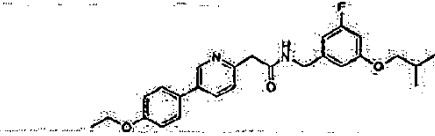
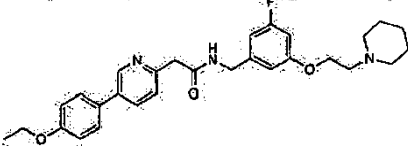
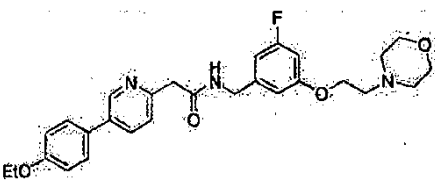
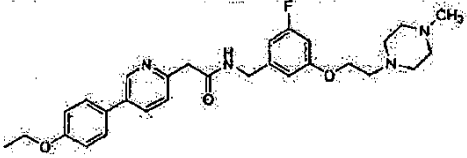
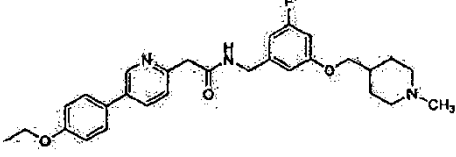
Ühend #	KX #	Ühend
1	1-136	

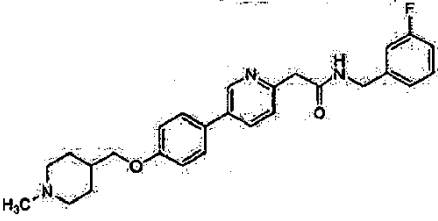
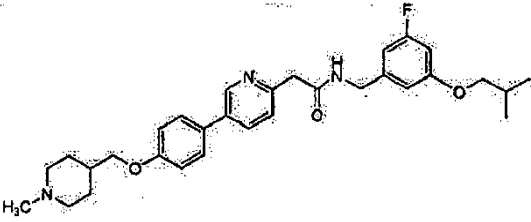
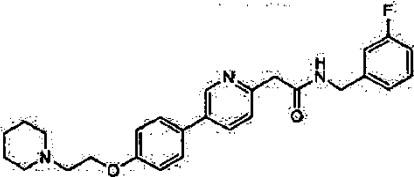
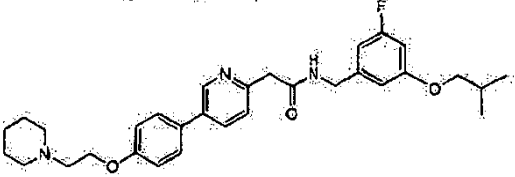
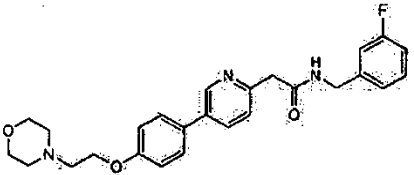
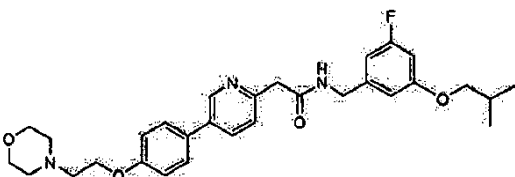
Ühend #	KX #	Ühend
2	1-305	 <chem>Nc(=O)CCc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>
3	1-306	 <chem>Nc(=O)CCc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>
4	1-307	 <chem>Nc(=O)CCc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>
5	1-308	 <chem>Nc(=O)CCc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>
6	1-309	 <chem>Nc(=O)CCc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>
7	1-310	 <chem>Nc(=O)CCc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>
8	1-311	 <chem>Nc(=O)CCc1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>

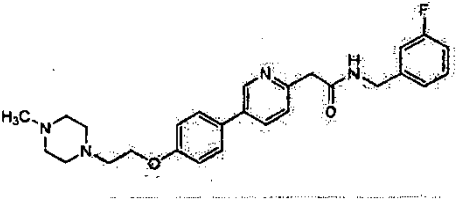
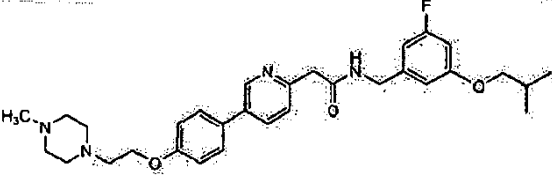
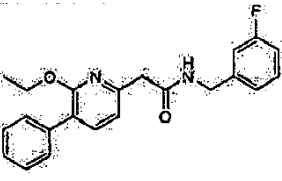
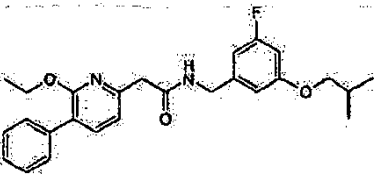
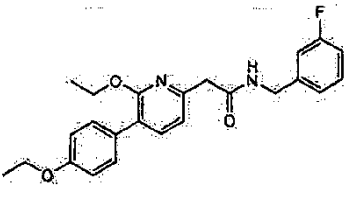
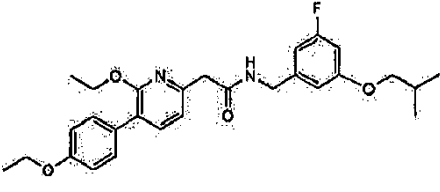
Ühend #	KX #	Ühend
9	1-312	
10	1-313	
11	1-314	
12	1-315	
13	1-316	
14	1-317	

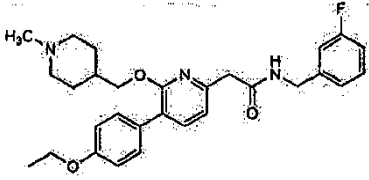
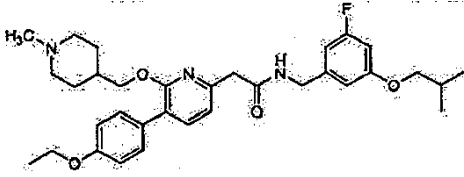
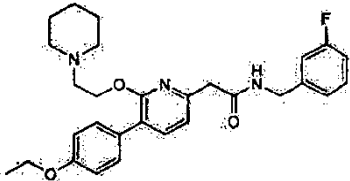
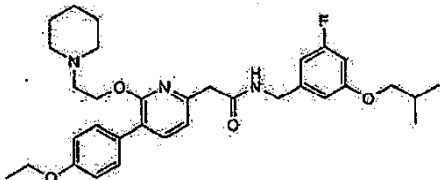
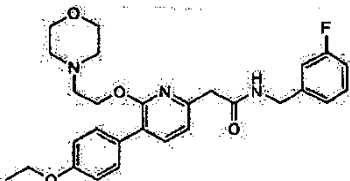
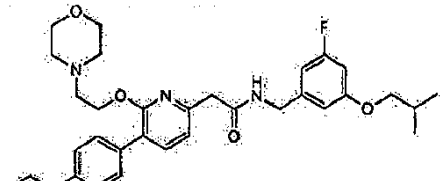
Ühend #	KX #	Ühend
15	1-318	
16	1-319	
17	1-320	
18	1-321	
19	1-322	
20	1-323	

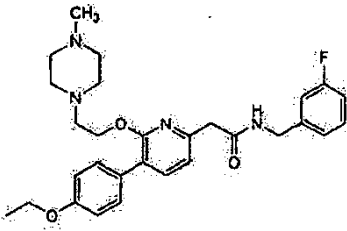
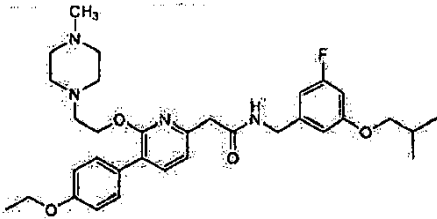
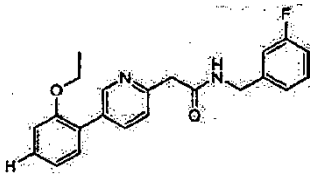
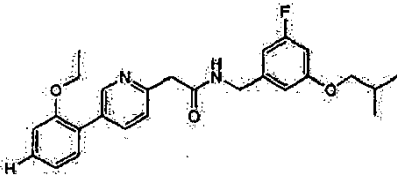
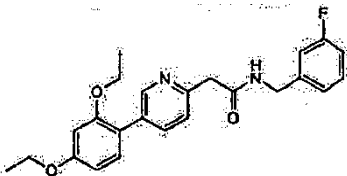
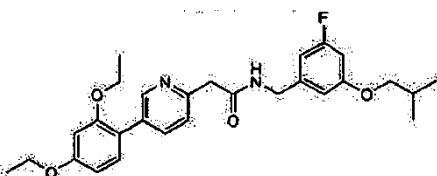
Ühend #	KX #	Ühend
21	1-324	
22	1-325	
23	1-326	
24	1-327	
25	1-329	
26	1-357	

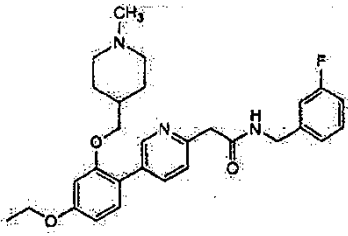
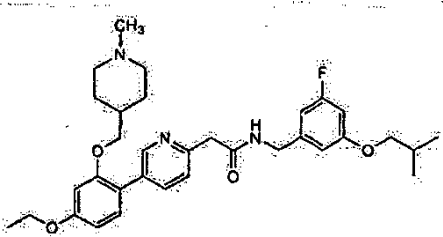
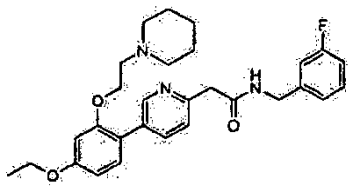
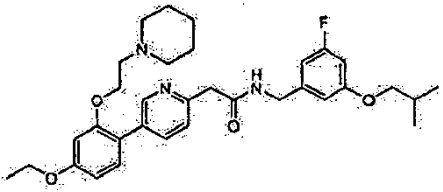
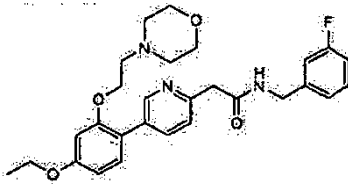
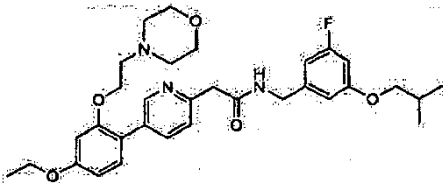
Ühend #	KX #	Ühend
27	1-358	
28	2-359	
29	2-368	
30	2-380	
31	2-378	
32		
33	2-381	

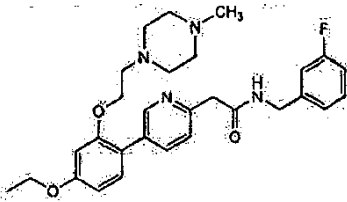
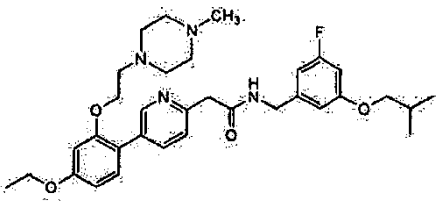
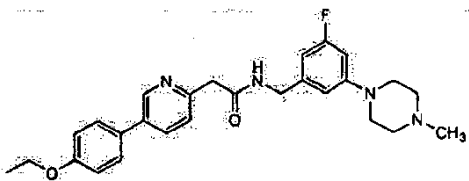
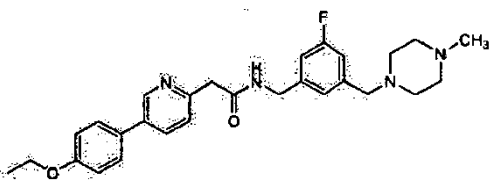
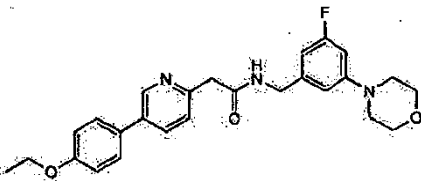
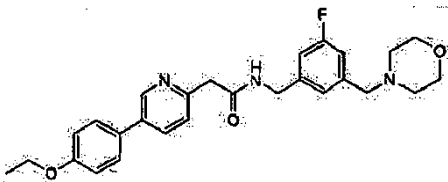
Ühend #	KX #	Ühend
34		 <chem>CN1CCCCC1COc2ccc(cc2)c3ccncc3CC(=O)NCCc4ccc(F)cc4</chem>
35		 <chem>CN1CCCCC1COc2ccc(cc2)c3ccncc3CC(=O)NCCc4cc(OC(C)C)c(F)c4</chem>
36	2-375	 <chem>CN1CCOC1COc2ccc(cc2)c3ccncc3CC(=O)NCCc4ccc(F)cc4</chem>
37	2-386	 <chem>CN1CCOC1COc2ccc(cc2)c3ccncc3CC(=O)NCCc4cc(OC(C)C)c(F)c4</chem>
38	2-377	 <chem>CN1CCOC1COc2ccc(cc2)c3ccncc3CC(=O)NCCc4ccc(F)cc4</chem>
39	2-387	 <chem>CN1CCOC1COc2ccc(cc2)c3ccncc3CC(=O)NCCc4cc(OC(C)C)c(F)c4</chem>

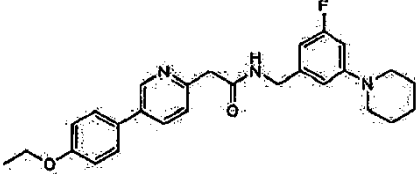
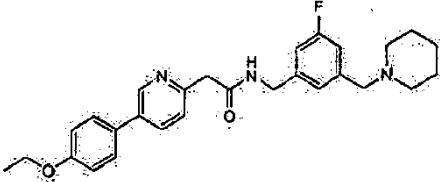
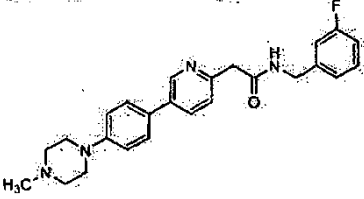
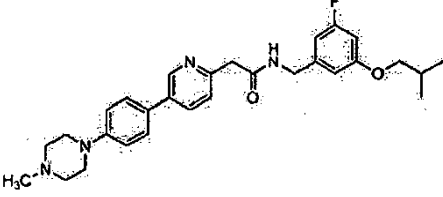
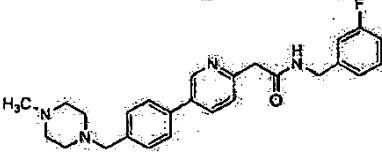
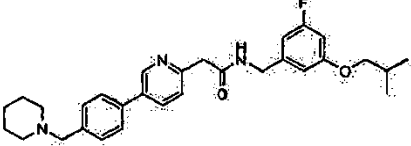
Ühend #	KX #	Ühend
40	2-365	
41	2-367	
42		
43		
44		
45		

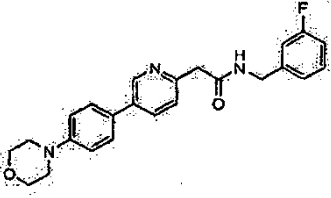
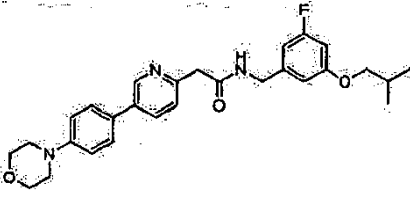
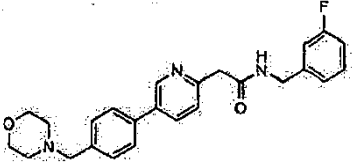
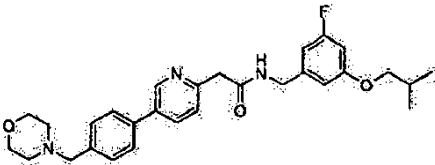
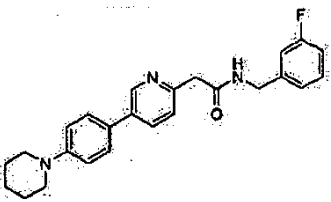
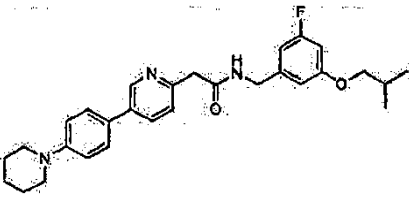
Ühend #	KX #	Ühend
46		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CNC(=O)CC3=CC=C(F)C=C3)nc2COC4CCN(C)CC4</chem>
47		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CNC(=O)CC3=CC(=C(C=C3)F)OC(C)C)nc2COC4CCN(C)CC4</chem>
48		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CNC(=O)CC3=CC=C(F)C=C3)nc2COC4CCNCC4</chem>
49		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CNC(=O)CC3=CC(=C(C=C3)F)OC(C)C)nc2COC4CCNCC4</chem>
50		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CNC(=O)CC3=CC=C(F)C=C3)nc2COC4CCN(C)CC4</chem>
51		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CNC(=O)CC3=CC(=C(C=C3)F)OC(C)C)nc2COC4CCN(C)CC4</chem>

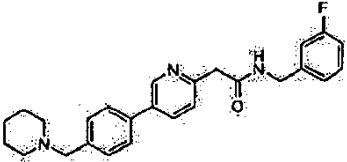
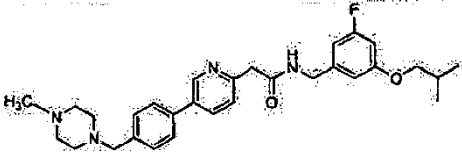
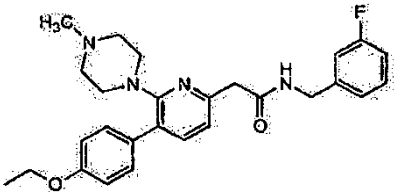
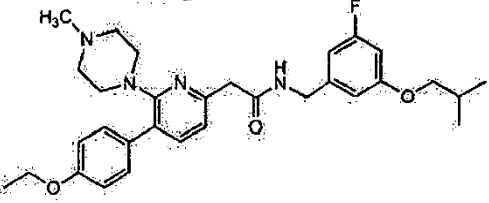
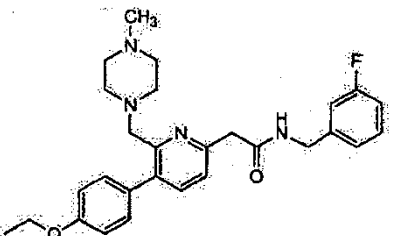
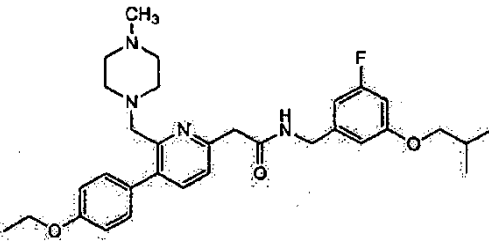
Ühend #	KX #	Ühend
52		
53		
54	2-360	
55	2-369	
56		
57		

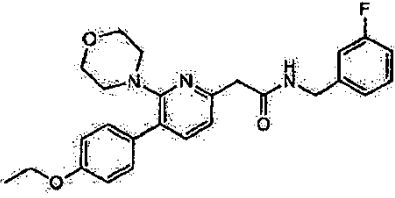
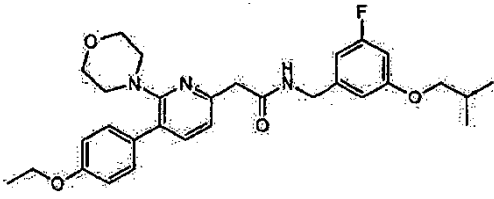
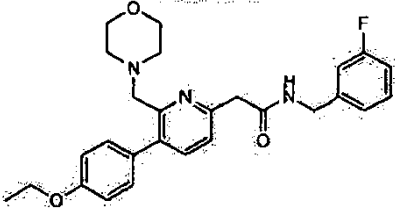
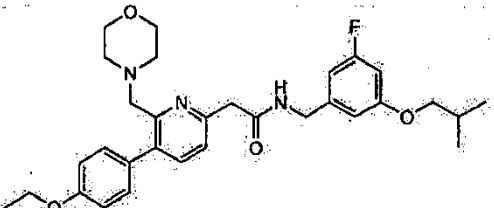
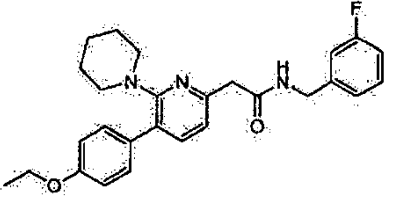
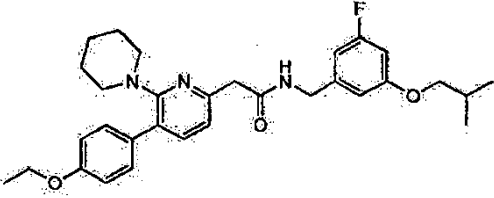
Ühend #	KX #	Ühend
58		
59		
60	2-389	
61		
62		
63		

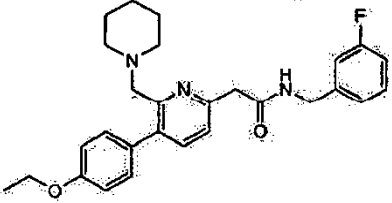
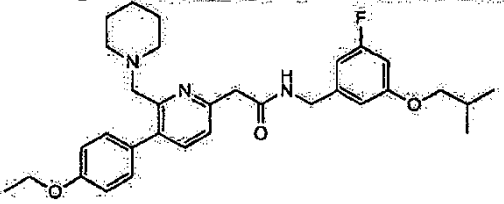
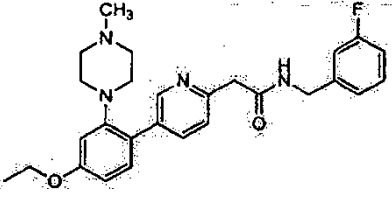
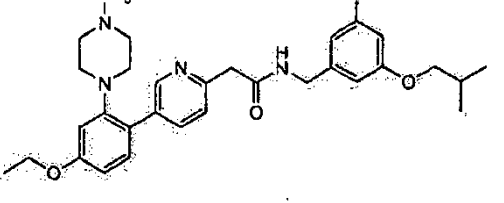
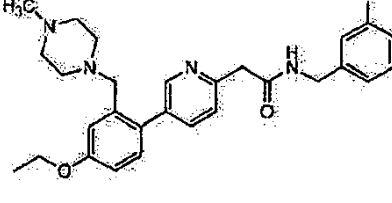
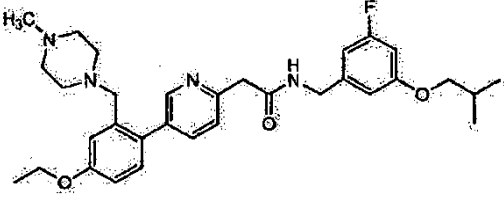
Ühend #	KX #	Ühend
64	2-384	
65		
66	2-388	
67		
68	2-382	
69		

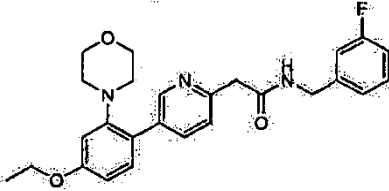
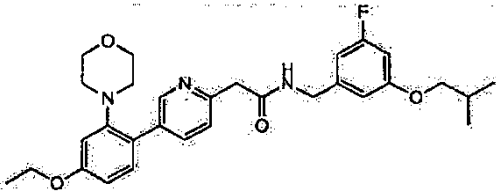
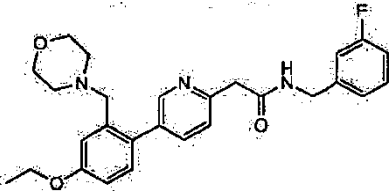
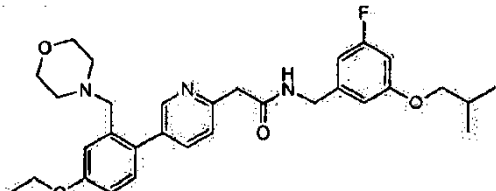
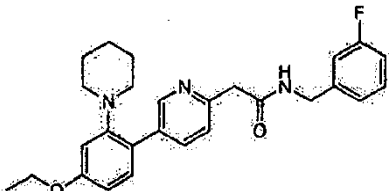
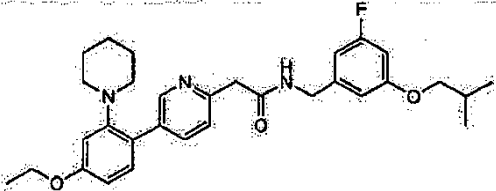
Ühend #	KX #	Ühend
70	2-379	
71		
72	2-373	
73		
74	2-376	
75	2-366	

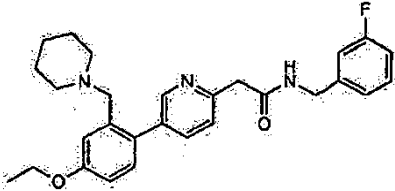
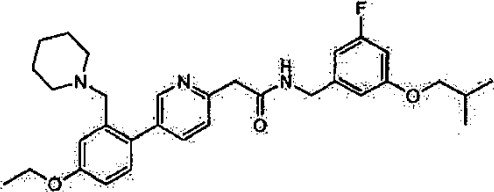
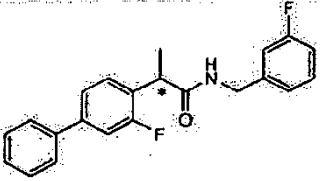
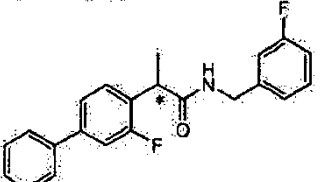
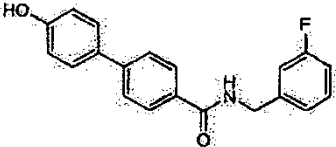
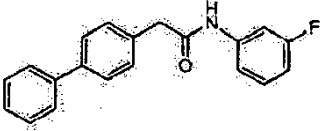
Ühend #	KX #	Ühend
76	2-361	
77	2-370	
78	2-362	
79	2-363	
80	2-372	
81	2-371	

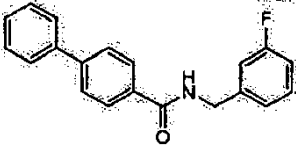
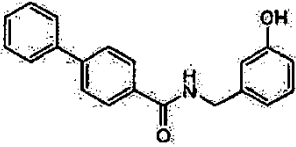
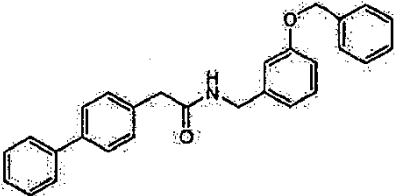
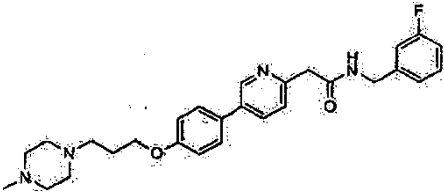
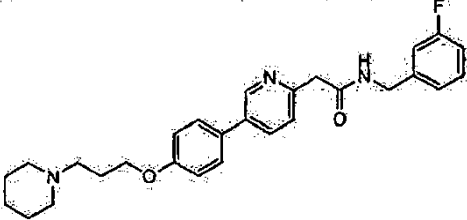
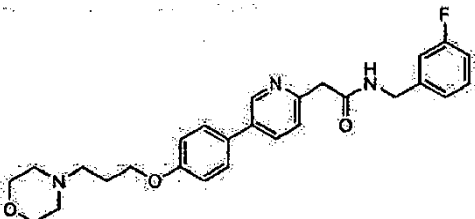
Ühend #	KX #	Ühend
82	2-364	
83	2-385	
84		
85		
86		
87		

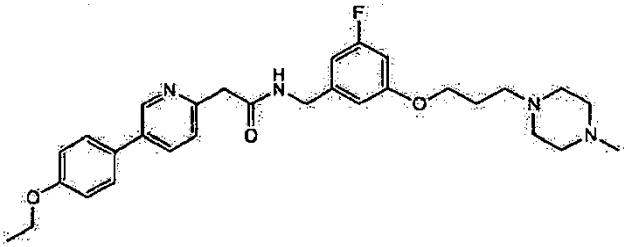
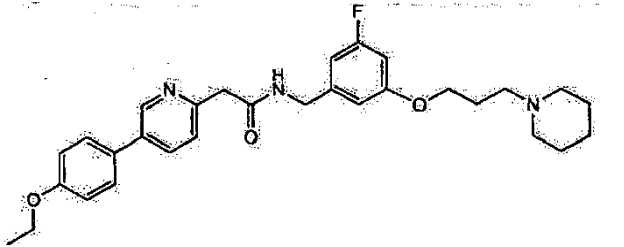
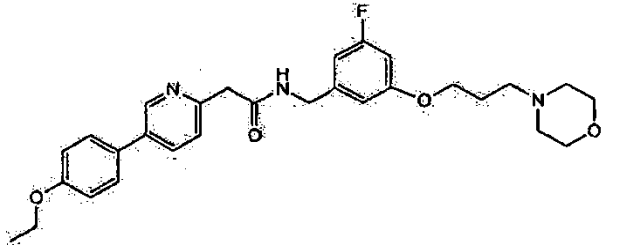
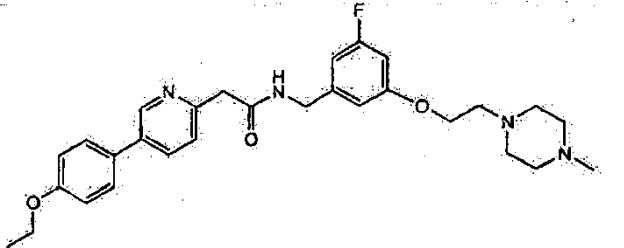
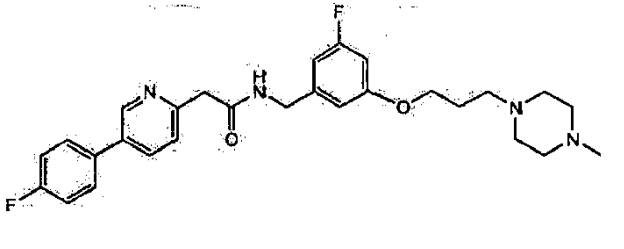
Ühend #	KX #	Ühend
88		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCOCC3)c(CNC(=O)CC4=CC=C(F)C=C4)c2</chem>
89		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCOCC3)c(CNC(=O)CC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C)c2</chem>
90		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCOCC3)c(CNC(=O)CC4=CC=C(F)C=C4)c2</chem>
91		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCOCC3)c(CNC(=O)CC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C)c2</chem>
92		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCOCC3)c(CNC(=O)CC4=CC=C(F)C=C4)c2</chem>
93		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCOCC3)c(CNC(=O)CC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C)c2</chem>

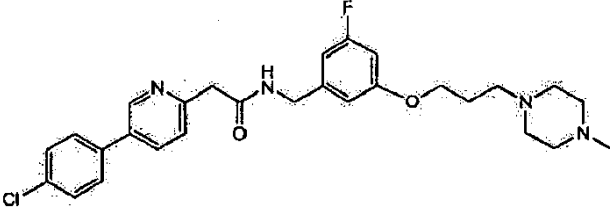
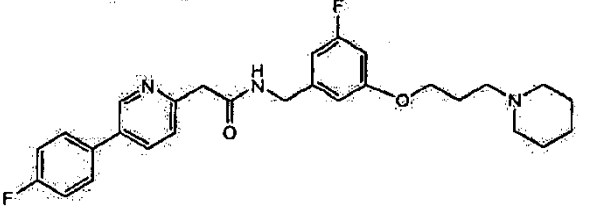
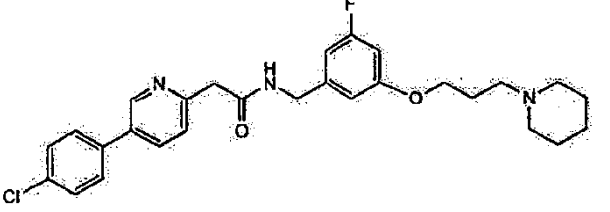
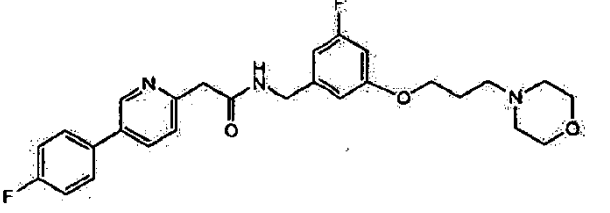
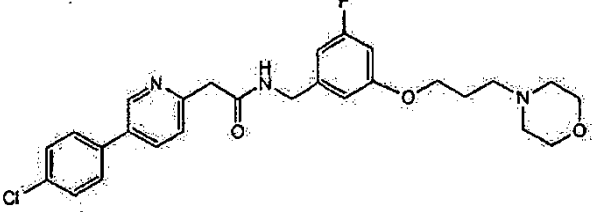
Ühend #	KX #	Ühend
94		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCCCC3)c(CCN(C)C)cc2</chem>
95		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCCCC3)c(CCN(C)C)cc2C(=O)NCC1=CC=C(C=C1)F</chem>
96		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C)CCN)cc2C(=O)NCC1=CC=C(C=C1)F</chem>
97		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C)CCN)cc2C(=O)NCC1=CC=C(C=C1)F</chem>
98		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C)CCN)cc2C(=O)NCC1=CC=C(C=C1)F</chem>
99		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C)CCN)cc2C(=O)NCC1=CC=C(C=C1)F</chem>

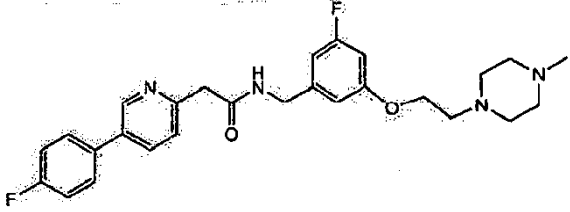
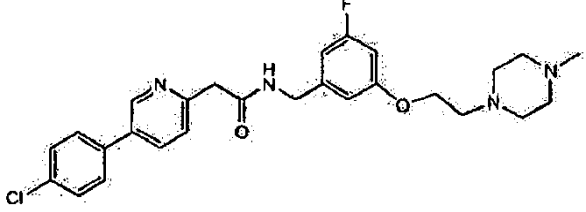
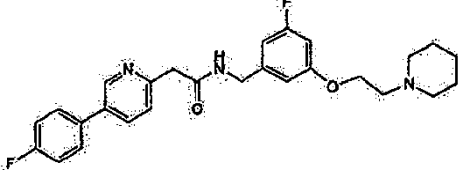
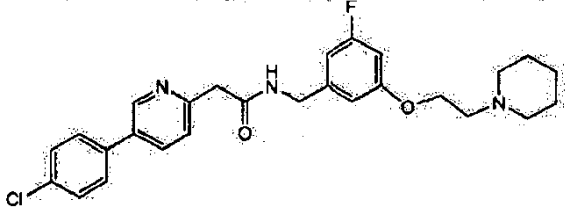
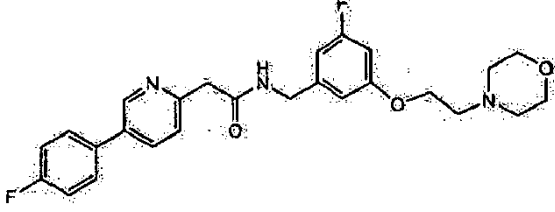
Ühend #	KX #	Ühend
100		
101		
102		
103		
104		
105		

Ühend #	KX #	Ühend
106		
107		
108A	1-072 (kiraalne kese)	
108B	1-121 (108A vastasenantiomeer)	
109	1-75	
110	1-62	

Ühend #	KX #	Ühend
111	1-64	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(F)cc1-c2ccc(cc2)-c3ccccc3</chem>
112	1-117	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(O)cc1-c2ccc(cc2)-c3ccccc3</chem>
113		 <chem>CC(=O)Nc1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1-c3ccc(cc3)-c4ccccc4</chem>
114	2-390	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2-c3ccncc3-c4ccc(OCCN5CCN(C)CC5)cc4</chem>
115	2-374	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2-c3ccncc3-c4ccc(OCCN5CCNCC5)cc4</chem>
116	2-383	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(F)cc1-c2ccc(cc2)-c3ccncc3-c4ccc(OCCN5CCNCC5)cc4</chem>

Ühend #	KX #	Ühend
117		
118		
119		
120		
121		

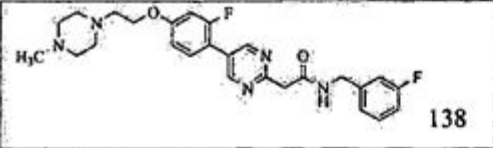
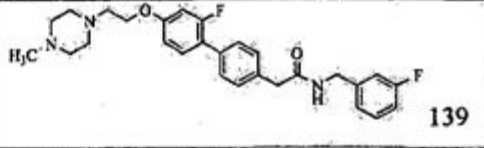
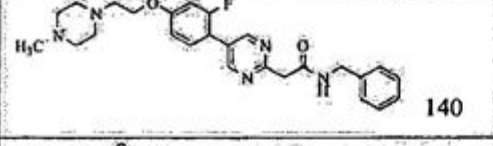
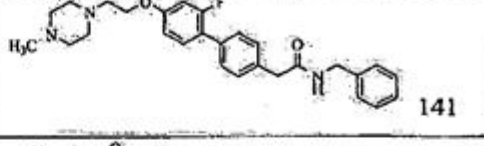
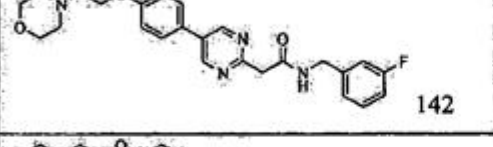
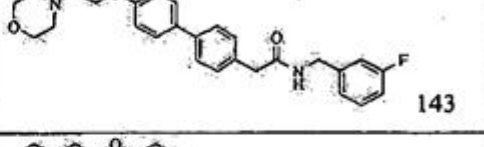
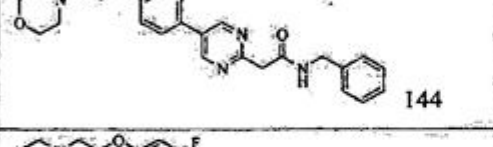
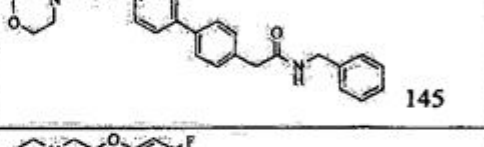
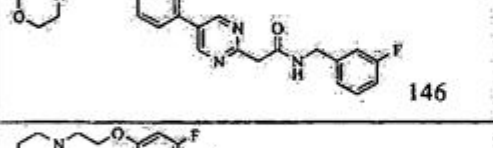
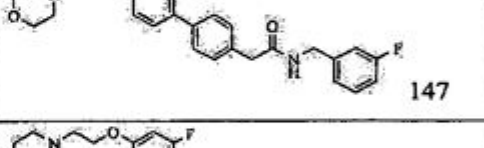
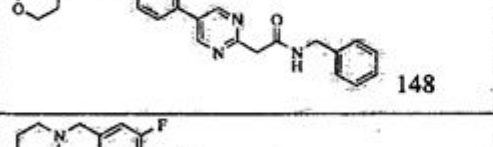
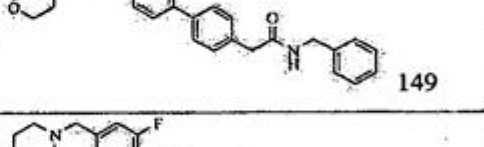
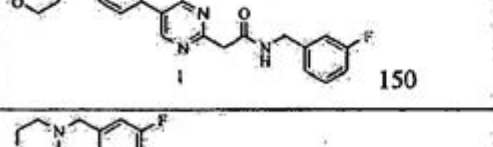
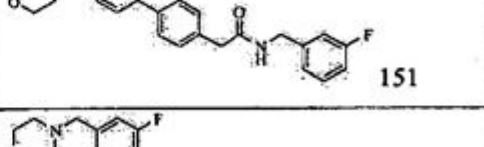
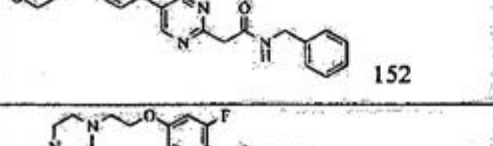
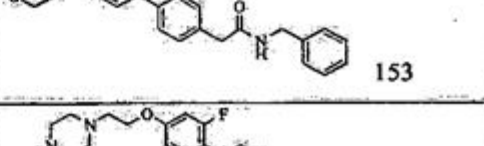
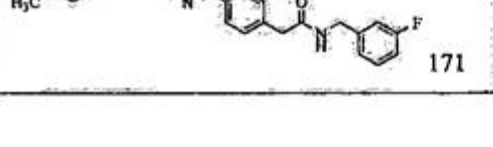
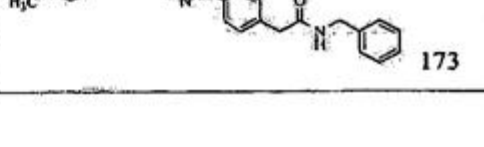
Ühend #	KX #	Ühend
122		 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)cc(OCCCN4CCN(C)CC4)c3</chem>
123		 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)cc(OCCCN4CCNCC4)c3</chem>
124		 <chem>Clc1cc(Cl)cc(c1)-c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)cc(OCCCN4CCNCC4)c3</chem>
125		 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)cc(OCCCN4CCOCC4)c3</chem>
126		 <chem>Clc1cc(Cl)cc(c1)-c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)cc(OCCCN4CCOCC4)c3</chem>

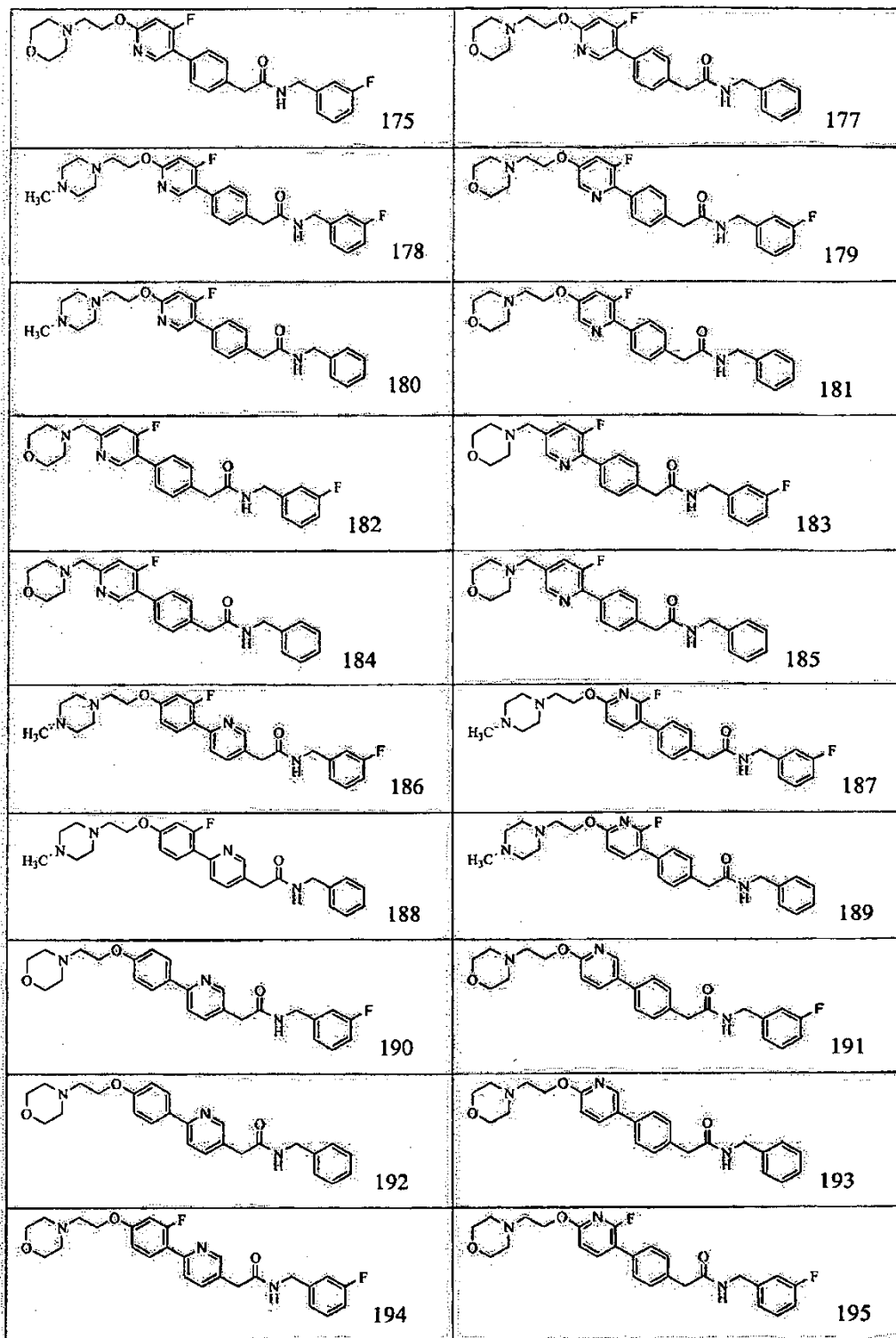
Ühend #	KX #	Ühend
127		 <chem>CN1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)NC(=O)CC3=CN=CC=C3C4=CC=C(C=C4)F</chem>
128		 <chem>CN1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)NC(=O)CC3=CN=CC=C3C4=CC=C(C=C4)Cl</chem>
129		 <chem>C1CCNCC1OC2=CC=C(C=C2)NC(=O)CC3=CN=CC=C3C4=CC=C(C=C4)F</chem>
130		 <chem>C1CCNCC1OC2=CC=C(C=C2)NC(=O)CC3=CN=CC=C3C4=CC=C(C=C4)Cl</chem>
131		 <chem>C1CCOC1OC2=CC=C(C=C2)NC(=O)CC3=CN=CC=C3C4=CC=C(C=C4)F</chem>

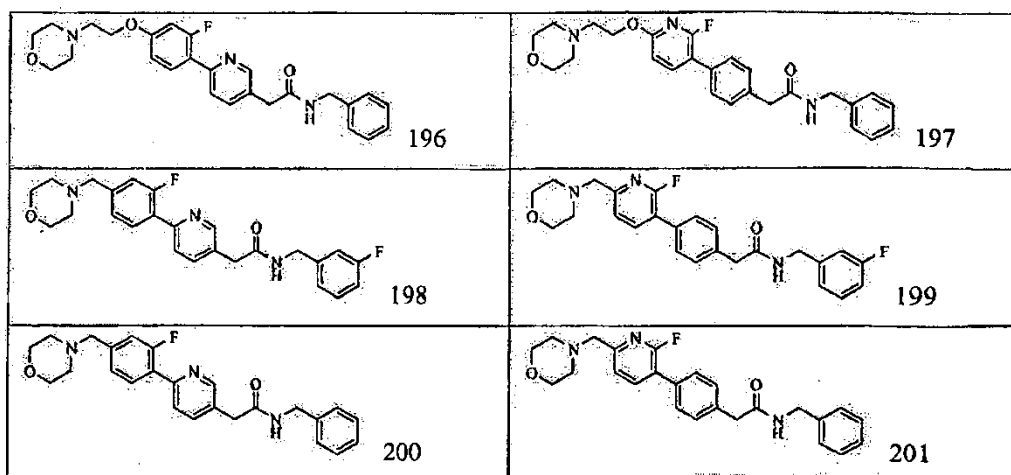
Ühend #	KX #	Ühend
132		
133	2-392	
134	2-391	
135	329-N oksiid	
136	2-393	
137	2-394	

[0281] Teised ühendid on loetletud tabelis 2.

Tabel 2

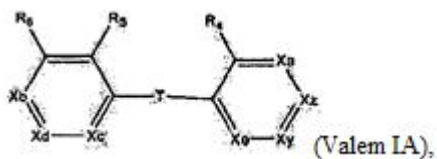
 138	 139
 140	 141
 142	 143
 144	 145
 146	 147
 148	 149
 150	 151
 152	 153
 171	 173





[0282] Leitudisekohased ühendid hõlmavad ühendeid valemiga IA ja nende sooli, solvaate või hüdraate:

5



milles: T puudub (st tsüklid on ühendatud sidemega);

10 [0283] X_y on CY, N või N-O;

[0284] X_z on CZ;

[0285] Y on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül- ja O-bensüülrühma seast;

[0286] X_a on CR_a või N või N-O;

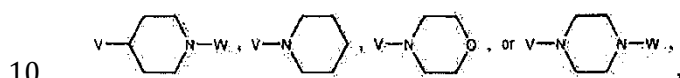
20 [0287] X_b on CR_b, N või N-O;

[0288] X_c on CR_c või N või N-O;

[0289] X_d on CR_d või N või N-O;

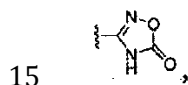
[0290] X_c on CR_e , N või N-O;

- 5 [0291] $R_8, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5$, ja R_6 on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, P, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülarüül-, O-bensüül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-OH-, COOH-, COO-madalama (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-, SO_2H, SO_2 -madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülrühm,



milles W on H või C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülarüülrühm;

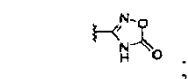
[0292] P on $SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{20}R_{21}$,



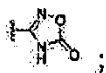
tetrasool-, O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-K-, O-C(O)-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-L-, NH-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-M- või O-arüül-Q-rühm, milles omakorda on madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülrühm hargnemata või hargnenud alküülrühm;

20

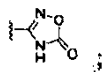
[0293] K on $C(O)NH_2-, COOH-, SO_3H-, OSO_3H-, PO_3H_2-, OPO_3H_2-, NH_2-, NHR_{19-}, NR_{19}R_{20-}, SO_2R_{21-}$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksü-, arüül-, heteroarüülrühm või



[0294] L on arüül-, heteroarüül-, OH-, $C(O)NH_2-, COOH-, SO_3H-, OSO_3H-, PO_3H_2-, OPO_3H_2-, NH_2-, NHR_{19-}, NR_{19}R_{20-}, SO_2R_{21-}$, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või



[0295] M on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või



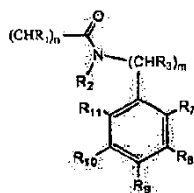
5 [0296] Q on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või



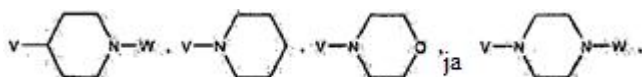
[0297] R₁₉, R₂₀ ja R₂₁ on sõltumatult C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülühm või R₁₉ ja R₂₀ moodustavad koos lämmastikuaatomiga, mis kinnitub nende külge, viielülilise tsükli ;

[0298] V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm; ja

15 [0299] Z on



ja R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂; C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-O-C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühma seast,

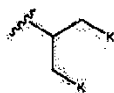


milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülühm; ja R₁ on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülühm, R₂ ja R₃ on kumbki H ning n ja m on kumbki 1;

[0300] tingimusel et vähemalt üks rühmadest $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5$ ja R_6 on P.

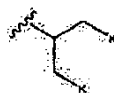
[0301] Leiutise ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest $X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y$ ja X_z N. Teise teostuse kohaselt on vähemalt kaks rühmadest $X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y$ ja X_z N. Veel ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest X_a ja X_y N. Näiteks mõlemad üksused X_a ja X_y on N. Veel ühe teostuse kohaselt ei ole üksused X_a, X_b, X_c, X_d ja X_e kõik N või N-O. Teise teostuse kohaselt ei ole kõik üksused X_c, X_d ja X_e N või N-O.

10 [0302] Ühe teostuse kohaselt on X_b CR_b . Teise teostuse kohaselt on R_b P. Näiteks ühe teostuse kohaselt on P O-madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküül-K-rühm. Ühe teostuse kohaselt on madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülrühm $CH_2CH_2CH_2$. Ühe teostuse kohaselt on madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülrühm hargnenud alküülrühm. Hargnenud alküülrühm on näiteks



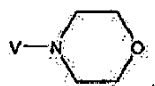
15

Teise teostuse kohaselt on K, L, M või Q olemasolu korral madalam C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksürühm. K on näiteks metoksürühm. Ühe teostuse kohaselt on hargnenud alküülrühm

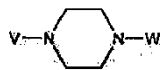


20 ja K on metoksürühm. Teise teostuse kohaselt on K, L, M või Q olemasolu korral COOH-rühm. Näiteks ühe teostuse kohaselt on K COOH-rühm. Teise teostuse kohaselt on K, L, M, või Q olemasolu korral arüül- või heteroarüülrühm. Heteroarüülrühm on näiteks tetrasoolrühm.

25 [0303] Ühe teostuse kohaselt on R_b



Teise teostuse kohaselt on R_b



Ühe teostuse kohaselt on V -OCH₂CH₂. Teise teostuse kohaselt on V side. Ühe teostuse kohaselt on W C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm. W on näiteks metüül- või etüülrühm.

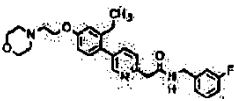
- 5 [0304] Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü- või O-bensüülrühm. Teise teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R₈ või R₁₀ halogeen. Halogeen on näiteks fluor. Teise teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R₇ või R₁₁ C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü- või O-bensüülrühm. Näiteks on vähemalt üks rühmadest R₇ või R₁₁ etoksürühm
10 või on vähemalt üks rühmadest R₇ või R₁₁ O-bensüülrühm. Ühe teostuse kohaselt on R₁ H.

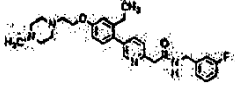
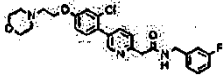
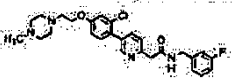
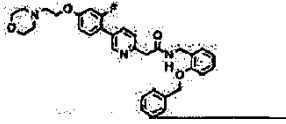
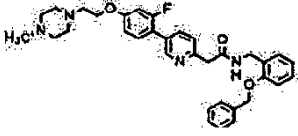
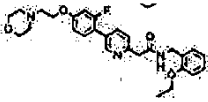
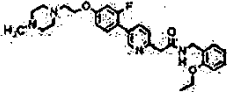
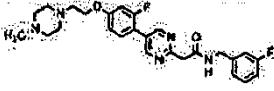
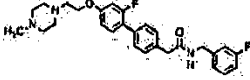
- [0305] Ühe teostuse kohaselt on R₄ ja R₆ kumbki H. Teise teostuse kohaselt R₅ on valitud halogeeni ja C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühma seast. Ühe teostuse kohaselt
15 on R₅ halogeen. R₅ on näiteks Cl või F. Teise teostuse kohaselt on R₅ C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm. R₅ on näiteks metüül- või etüülrühm.

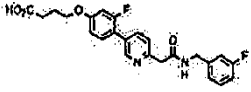
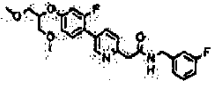
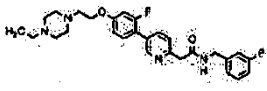
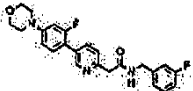
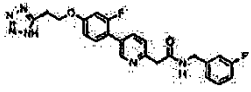
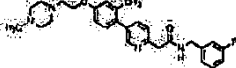
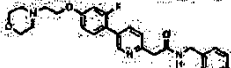
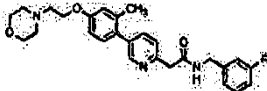
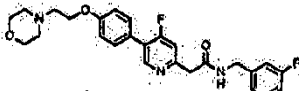
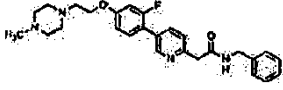
- [0306] Leiutis hõlmab valemi IA kohase ühendi solvaati. Leiutis hõlmab valemi IA kohase ühendi hüdraati. Leiutis hõlmab valemi IA kohase ühendi happe liitsoola.
20 Näiteks vesinikkloriidsoola. Teise teostuse kohaselt hõlmab leiutis farmatseutiliselt sobivat soola. Leiutis hõlmab kompositsiooni, mis sisaldab ühendit valemiga IA ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet.

- [0307] Teatud leiutisekohased ühendid hõlmavad ühendeid, mis on valitud tabelist 3.
25

Tabel 3

Ühend	Struktuur
248	

Ühend	Struktuur
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	

Ühend	Struktuur
	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	

Ühend	Struktuur
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	

[0308] Leiutis puudutab ühele valemist I, IA, II, III, IV, V, VI või VII vastava ühendi solvaati. Leiutis puudutab ka ühele valemist I, IA, II, III, IV, V, VI või VII vastava ühendi hüdraati.

5

[0309] Leiutis puudutab ka ühele valemist I, IA, II, III, IV, V, VI või VII vastava ühendi happe liitsoola. Näiteks vesinikkloriidsoola, näiteks divesinikkloriidsoola.

- [0310] Leiutis puudutab ka ühele valemitest I, IA, II, III, IV, V, VI või VII vastava ühendi farmatseutiliselt sobivat soola.
- [0311] Leiutis hõlmab kompositsioone, mis sisaldavad ühele valemitest I, IA, II, III, IV, V, VI või VII vastavat ühendit ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet.
- [0312] Teatud leiutisekohased ühendid on ATP-ga mittekonkureerivad kinaasi inhibiitorid.
- [0313] Leiutisega avaldatakse ka rakkude proliferatiivse häire ennetamine või ravimine, manustades seda vajavale ravialusele farmatseutiliselt kompositsiooni, mis sisaldab valemile IA vastavat ühendit või selle soola, solvaati või hüdraati ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet. Leiutis hõlmab ühendi valemiga IA kasutamist rakkude proliferatiivse häire ennetamiseks või ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.
- [0314] Rakkude proliferatiivne häire on vähieelne seisund või vähktõbi. Leiutisekohaste ühenditega valemiga IA ravitav või ennetatav rakkude proliferatiivne häire võib olla vähktõbi, nagu näiteks käärsoolevähk või kopsuvähk.
- [0315] Leiutisekohaste ühenditega valemiga IA ravitav või ennetatav rakkude proliferatiivne häire võib olla hüperproliferatiivne häire.
- [0316] Leiutisekohaste ühenditega valemiga IA ravitav või ennetatav rakkude proliferatiivne häire võib olla psoriaas.
- [0317] Proliferatiivse häire ravi või ennetamine võib näiteks toimuda türosiinkinaasi inhibeerimise kaudu. Türosiinkinaas võib näiteks olla Src kinaas või fokaalse adhesiooni kinaas (FAK).
- [0318] Leiutisega avaldatakse kinaasi inhibeerimise teel moduleeritava haiguse või häire ravimine või ennetamine, manustades farmatseutilist kompositsiooni, mis sisaldab valemile I või IA või ühele valemitest II, III, IV, V, VI või VII vastavat ühendit või selle soola, solvaati või hüdraati ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat abiainet. Näiteks

haigus või häire, mida moduleerib türosiinkinaasi inhibeerimine, on näiteks vähktõbi, vähieelne seisund, hüperproliferatiivne häire või mikroobnakkus ning ühend on valemile IA vastav ühend.

5 **[0319]** Leiutisekohane farmatseutiline kompositsioon võib moduleerida kinaasirada. Kinaasirada on näiteks Src kinaasi rada või fokaalse adhesiooni kinaasi rada.

[0320] Leiutisekohane farmatseutiline kompositsioon võib moduleerida vahetult kinaasi. Kinaas on näiteks Src kinaas või fokaalse adhesiooni kinaas.

10

[0321] Teatud leiutisekohased kompositsioonid on ATP-ga mittekonkureerivad kinaasi inhibiitorid.

15 **[0322]** Ühendid valemiga IA on näiteks kasulikud mikroobse nakkuse nagu bakteriaalse, seen-, parasiit- või viirusnakkuse ravis või ennetamisel. Leiutis hõlmab ka ühendi valemiga IA kasutamist mikroobnakkuse ennetamiseks või ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

20 **[0323]** Teatud leiutisekohased kompositsioonid sisaldavad ühendit, mis on valitud ühendite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 25 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 ja 137 seast. Farmatseutiline kompositsioon sisaldab näiteks ühendit 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 või 137.

30 **[0324]** Teatud leiutisekohased kompositsioonid sisaldavad ühendit, mis on valitud ühendite 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 või 201 seast. Farmatseutiline kompositsioon näiteks sisaldab ühendit 146 või 147.

[0325] Teatud leiutisekohased kompositsioonid sisaldavad ühendit, mis on valitud ühendite 248–274 seast. Leiutisekohane ühend on näiteks ühend 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, või 274.

5

[0326] Leiutisekohast ühendit võib kasutada raviainena. Ühendit valemiga IA näiteks kasutatakse proliferatsioonivastaste ainenäiteks loomade ja/või inimeste ravimiseks nagu inimeste ja/või teiste imetajate ravimiseks. Ühendeid võib kasutada näiteks, kuid mitte ainult, vähivastaste, angiogeneesivastaste, antimikroobsete, antibakteriaalsete, seenevastaste, parasiidivastaste ja/või viirusevastaste ainetena. Lisaks võib ühendeid kasutada teiste proliferatsiooniga seotud häirete nagu diabeetiline retinopaatia, maakuli degeneratsioon ja psoriaas korral. Vähivastaste ainete seas on metastaasivastased ained.

[0327] Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena, võib olla valitud ühendite 1–136 ja 137 seast. Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena, on näiteks ühend 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 või 137. Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena, on näiteks valitud ühendite 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 ja 137 seast.

[0328] Teatud raviained hõlmavad ühendit, mis on valitud ühendite 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 või 201 seast. Leiutisekohane ühend, mida kasutatakse raviainena, on näiteks valitud ühendite 146 ja 147 seast.

30

[0329] Teatud raviained hõlmavad ühendit, mis on valitud ühendite 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273 või 274 seast.

[0330] Leiutise ühe aspekti kohaselt kasutatakse leiutisekohast ühendit, näiteks ühendit valemiga IA, ravialusel rakkude proliferatiivse häire ravimiseks. Selle teostuse ühe aspekti kohaselt on rakkude proliferatiivne häire vähieelne seisund või vähktõbi. Selle teostuse teise aspekti kohaselt on rakkude proliferatiivne häire hüperproliferatiivne häire.

5 Teise teostuse kohaselt toimub rakkude proliferatiivse häire, vähktõve või hüperproliferatiivse häire ennetamine või ravi kinaasi inhibeerimise kaudu. Veel ühe teostuse kohaselt toimub rakkude proliferatiivse häire, vähktõve või hüperproliferatiivse häire ennetamine või ravi türosiinkinaasi inhibeerimise kaudu. Veel ühe teostuse kohaselt toimub rakkude proliferatiivse häire, vähktõve või hüperproliferatiivse häire ennetamine või ravi Src kinaasi või fokaalse adhesiooni kinaasi (FAK) inhibeerimise kaudu. Veel ühe teostuse kohaselt on ravialune imetaja. Ühe teostuse kohaselt on ravialune inimene.

10

[0331] Leiutisega avaldatakse meetod kuulmisvõime vähenemise vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks ravialusel, mis hõlmab ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI või VII manustamist. Leiutis hõlmab ka leiutisekohase ühendi kasutamist kuulmisvõime vähenemise vastu kaitsmiseks või selle raviks mõeldud ravimi valmistamiseks.

15

[0332] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Ühe teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt ei inhibeerii ühend ATP seondumist proteiinkinaasiga. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Ühe teostuse kohaselt on Src perekonna proteiinkinaas pp60^{c-src} türosiinkinaas.

20

[0333] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, nt tilkade manustamise teel kõrva, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või

25

30 limaskestadele kandmise teel. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega.

- [0334] Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne kuulmisvõime vähenemise algust. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast kuulmisvõime vähenemise algust.
- 5 [0335] Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit kombinatsioonis ravimiga, mis põhjustab kuulmisvõime vähenemist, nt tsisplatiini või aminoglükosiidantibootikumiga. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit kombinatsioonis ravimiga, mis sihib karvrakke.
- 10 [0336] Ühe teostuse kohaselt, on vähemalt üks rühmadest X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y ja X_z N. Teise teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} ja R_{11} halogeen, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül- või O-bensüülrühm. Ühe teostuse kohaselt on ühendiks ühend 25 (KX1-329).
- 15 [0337] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab osteoporoosi vastu kaitsmist või selle ravi ravialusel, mis hõlmab ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutis hõlmab leiutisekohase ühendi kasutamist osteoporoosi ennetamiseks või ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.
- 20 [0338] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.
- 25 [0339] Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y ja X_z N. Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} ja R_{11} halogeen, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 või C_6 alküül- või O-bensüülrühm. Ühe teostuse kohaselt on ühendiks ühend 25 (KX1-329), ühend 38 (KX2-377), ühend 76 (KX2-361), ühend 133 (KX2-392),
- 30 ühend 134 (KX2-391) või ühend 137 (KX2-394).
- [0340] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse

instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paikset, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne osteoporoosi algust. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast osteoporoosi algust.

[0341] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab meetodit silmahaiguste, nt maakuli degeneratsiooni, retinopaatia, maakuli turse vastu kaitsmiseks või nende raviks ravialusel, mis hõlmab ühendi valemitega I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist.

10 Leiutis hõlmab ka leiutisekohase ühendi kasutamist silmahaiguste ennetamiseks või ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

[0342] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas. Teise teostuse kohaselt inhibeerib ühend VEGF raja ühte või rohkemat komponenti.

20 **[0343]** Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paikset (nt tilkade manustamise teel silma), intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos

25 farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne silmahaiguse algust. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast silmahaiguse algust.

[0344] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab meetodit diabeedi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks ravialusel, mis hõlmab leiutisekohase ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutis hõlmab ka leiutisekohase ühendi kasutamist diabeedi vastu kaitsmiseks või selle raviks mõeldud ravimi valmistamiseks.

- 5 [0345] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.
- 10 [0346] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne diabeedi algust. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast haiguse algust.
- 15 [0347] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab meetodit rasvtõve vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks ravialusel, mis hõlmab leiutisekohase ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutis hõlmab ka leiutisekohase ühendi kasutamist rasvtõve vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.
- 20 [0348] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.
- 25 [0349] Ühe teostuse kohaselt, toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne ravialusel rasvtõve teket. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast ravialusel rasvtõve teket.
- 30

[0350] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab meetodit insuldi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks ravialusel, mis hõlmab leiutisekohase ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutis hõlmab ka leiutisekohase ühendi kasutamist insuldi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

5

[0351] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

10

[0352] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne insuldi teket. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast insuldi teket.

15

[0353] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab meetodit ateroskleroosi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks ravialusel, mis hõlmab leiutisekohase ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutis hõlmab ka leiutisekohase ühendi kasutamist ateroskleroosi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

20

[0354] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

25

[0355] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse

instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega.

5

[0356] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab meetodit immuunsüsteemi aktiivsuse reguleerimiseks ravialusel, mis hõlmab ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist. Leiutis hõlmab ka leiutisekohase ühendi kasutamist immuunsüsteemi aktiivsuse reguleerimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

10

[0357] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

15

[0358] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega.

20

[0359] Veel üks avaldatud leiutise aspekt hõlmab B-hepatiidi vastu kaitsmist või selle ravimist ravialusel, mis hõlmab leiutisekohase ühendi valemiga IA manustamist. Leiutis hõlmab ka leiutisekohase ühendi kasutamist B-hepatiidi vastu kaitsmiseks või selle ravimiseks mõeldud ravimi valmistamiseks.

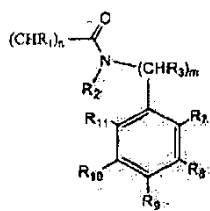
25

[0360] Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor. Ühe teostuse kohaselt, inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Src perekonna proteiinkinaas on näiteks pp60^{c-src} türosiinkinaas.

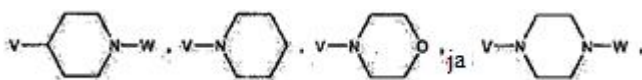
30

- [0361] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva tugiainega. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit enne ravialuse nakatumist B-hepatiidiga. Teise teostuse kohaselt manustatakse ühendit pärast ravialuse nakatumist B-hepatiidiga.
- 10 [0362] Leiutisega veel üheks avaldatud aspektiks on meetod rakkude proliferatiivse häire ennetamiseks või ravimiseks, mis hõlmab seda vajavale ravialusele ühendi valemiga IA manustamist. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend proteiinkinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti. Teise teostuse kohaselt on ühend allosteeriline inhibiitor. Teise teostuse kohaselt on ühend peptiidsubstraadi inhibiitor.
- 15 Teise teostuse kohaselt ei inhibeeri ühend ATP seondumist proteiinkinaasiga. Ühe teostuse kohaselt inhibeerib ühend Src perekonna proteiinkinaasi. Teise teostuse kohaselt on Src perekonna proteiinkinaas pp60^{c-src} türosiinkinaas.

- [0363] Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y ja X_z N.
- 20 Teise teostuse kohaselt, X_z on CZ, milles omakorda Z on



- ja R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-O-C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühma seast,



- milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm. Ühe teostuse kohaselt on vähemalt üks rühmadest R₇, R₈, R₉, R₁₀, ja R₁₁ halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü- või O-bensüülrühm. Teise teostuse

kohaselt on m ja n kumbki 1 ning R_2 ja R_3 on kumbki H. Ühe teostuse kohaselt on R_4 ja R_6 kumbki H. Leiutise ühe teostuse kohaselt on ühend valitud 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273 või 274 seast.

5

[0364] Leiutis puudutab ka vähktõve või proliferatiivse häire ravimist või ennetamist ravialusel, mis hõlmab ühendi IA efektiivse koguse manustamist. Leiutisekohane ühend võib näiteks olla kinaasi inhibiitor. Leiutisekohane ühend võib olla mitte-ATP-ga konkureeriv kinaasi inhibiitor. Leiutisekohane ühend võib inhibeerida kinaasi otseselt või see võib mõjutada kinaasirada.

10

[0365] Teatud teostustes hõlmab rakkude proliferatiivne häire mistahes vähitüüpi, sealhulgas soliidseid kasvajaid ja mitesoliidseid kasvajaid. Konkreetsetes teostustes on soliidsed kasvajak valitud CNS (kesknärvisüsteemi) kasvajate, maksavähi, kolorektaalvähi, rinnavähi, maovähi, pankreasevähi, põiekartsinoomi, emakakaelakartsinoomi, pea- ja kaelapiirkonna kasvajate, häbemevähi ja dermatoloogiliste neoplasmide, sealhulgas melanoomi, lamerakk-kartsinoomi ja basaarakuliste kartsinoomide seast. Teises teostuses hõlmavad mitesoliidsed kasvajak lümfoproliferatiivseid häireid, sealhulgas leukeemiaid ja lümfoome. Teiste teostuste kohaselt on häire metastaatiline haigus.

15

[0366] Käesoleva leiutise kohastel ühenditel on laiaulatuslik soliidsete kasvajate vastane toime, nagu on avaldatud allpool tabelis 4.

20

Tabel 4

<u>Inimkasvaja rakuliin</u>	<u>KXO1 GI50 (nM)</u>	<u>Dasatiniib GI50 (nM)</u>
HT29 (käärsool)	25	20
SKOV-3 (munasarjad)	9,8	3,2
PC3-MM2 (eesnääre)	8,9	8,9

<u>Inimkasvaja rakuliin</u>	<u>KXO1 GI50 (nM)</u>	<u>Dasatiniib GI50 (nM)</u>
L3.6pl (pankreas)	25 (n=3)	3,9
MDA231 (rind)	20	6,9
A549 (kops)	9,4	13

[0367] Käesoleva leiutise kohast ühendit võib kasutada ka vähktõve või rakkude proliferatiivse häire ravis kombineeritud ravina koos ühe või rohkema vähiraviga nagu kiiritusravi ja/või ühe või rohkema vähivastase ainega, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad proliferatsioonivastased ained, tsütotoksilised ained, tsütostaatilised ained ja kemoterapeutikumid ning nende soolad ja derivaadid. Teatud teostuste kohaselt võib käesoleva leiutise kohast ühendit kasutada vähktõve või rakkude proliferatiivse häire ravis kombineeritud ravina koos mistahes ühe ravimiga ravimitest, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad alkaloid, alküüliv aine, kasvajakavastane antibiootikum, antimetaboliit, Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitor, nukleosiidi analoog, multiresistentsust kõrvaldav aine, DNA-d siduv aine, mikrotoubuleid siduv aine, toksiin ja DNA antagonist. Vastava valdkonna asjatundjad teavad eespool kirjeldatud kemoterapeutikumide ühte või rohkemasse konkreetseesse klassi liigitatud kemoterapeutikume.

[0368] Eelistatavate teostuste kohaselt võib leiutisekohast ühendit kasutada vähktõve või rakkude proliferatiivse häire ravis kombineeritud ravina koos ühe või mitme ainega, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad antimetaboliidid (nt gemtsitabiin), topoisomeraasi I ja II inhibiitorid, alküülivad ained ja mikrotoubulite inhibiitorid (nt taksool) ning ka türosiinkinaasi inhibiitorid (nt surafeniib), EGF kinaasi inhibiitorid (nt tartseva või erlotiniib), plaatina kompleksid (nt oksaliplatiin); ja ABL kinaasi inhibiitorid (nt Gleevec või imatiniib)

[0369] Alkaloidide seas on, kuid mitte ainult, dotsetakseel, etoposiid, irinotekaan, paklitakseel (taksool), temposiid, topotekaan, vinblastiin, vinkristiin, vindesiin.

- [0370]** Alkүүлivate ainete seas on näiteks, kuid mitte ainult, busulfaan, improsulfaan, piposulfaan, bensodepa, karbokvoon, meturedpa, uredepa, altretamiin, tnetüleenmelamiin, trietüleenfosforamiid, trietüleentiofosforamiid, kloorambutsiil, klooranafasiin, tsüklofosfamiid, östramustiin, ifosfamiid, meklooretamiin, meklooretamiinoksiid HCl, melfalaan novemebihhiin, perfosfamiidfenesteriin, prednimustiin, trofosfamiid, uratsiilsinep, karmustiin, klorosototsiin, fotemustiin, lomustiin, nimustiin, semustiin ranimustiin, dakarbasiin, mannomustiin, mitobronitool, mitolaktool, pipobromaan, temosolomiid.
- 5
- [0371]** Antibiootikumide ja nende analoogide seas on, kuid mitte ainult, aklakmomütsiinid, aktinomütsiinid, antramütsiin, asaseriin, bleomütsiinid, kaktomütsiin, karubitsiin, karsinofiliin, kromomütsiinid, daktinomütsiinid, daunirubitsiin, 6-diaso-5-okso-1-norleutsiin, doksorubitsiin, epirubitsiin, idarubitsiin, menogariil, mitomütsiinid, mükofenoolhape, nogalamütsiin, olivomütsiinid, peplomütsiin, pirarubitsiin, plikamütsiin, porfiromütsiin, puromütsiin, streptonigriin, streptosotsiin, tubertsidiin, sinostatiin, sorubitsiin.
- 10
- 15
- [0372]** Antimetaboliitide seas on, kuid mitte ainult, denopteriin, edatreksaat, merkaptopuriin (6-MP), metotreksaat, piritreksiim, pteropteriin, pentostatiin (2'-DCF), tomudeks, trimetreksaat, kladridiin, fludarabiin, tiamipriin, antsitabiin, asatsitidiin, 6-asaundiin, karmofuur, tsütarabiin, doksifluridiin, emitefuur, floksuridiin, fluorouratsiil, gemtsitabiin, tegafuur, hüdroksüüurea ja uretaan.
- 20
- [0373]** Plaatina komplekside seas on, kuid mitte ainult, karoplatiin, tsisplatiin, miboplatiin, oksaliplatiin.
- 25
- [0374]** Mitoosivastaste ainete või mikrotoubuleid siduvate ainete seas on, kuid mitte ainult, vinkristiin ja vinblastiin ning taksool.
- [0375]** Kui neid kasutatakse kombinatsioonis täiendavate proliferatsioonivastaste ainetega, võivad leiutisekohased ühendid võimendada (nt sünergiliselt) nende ainete toimet. Lisaks võib selline sünergia võimaldada kasutada leiutisekohaseid ühendeid, täiendavaid proliferatsioonivastaseid aineid või mõlemat väiksemates annustes ja/või see
- 30

võib oluliselt võimendada ühendite proliferatsioonivastaseid omadusi mistahes konkreetse annuse korral. Tabelis 5 on esitatud kombineeritud ravi, milles on kasutatud leiutisekohaseid ühendeid ja täiendavaid proliferatsioonivastaseid aineid, tulemused.

5

Tabel 5

Rakuliin	Ravim 1-GI ₅₀ (nM)	KXO1-GI ₅₀ (nM)	Ravim 1:KXO1 GI ₅₀ suhe	Ravimi 1+KXO1 kombinatsioon GI ₅₀ (nM)	Tulemused
HT29 (käärsool)	1,480 (n=2) oksaliplatiin	25 (n=5)	59	180+1,8 (kasutati 100 ×)	Sünergia, ca 10 ×
SKOV-3 (munasarjad)	3,9 (n=2) taksool	9,8 (n=1)	0,40	3,9+11	Interferents puudus
A549 (kops)	1,735 (n=2) tartseva	13 (n=3)	134	2 500+11 (kasutati 233 ×)	Interferents puudus
L3.6p1 (pankreas)	2,0 (n=2) gemtsitabiin	32 (n=4)	1/13	0,09+1,15	Sünergia, ca 25 ×

10 [0376] Veel ühe teostuse kohaselt pakutakse leukeemia ravi peremeesorganismis, mis hõlmab patsiendile ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII manustamist.

[0377] Teise teostuse kohaselt pakutakse leukeemia ravi peremeesorganismis, mis hõlmab patsiendile ühendi valemiga I, IA, II, III, IV, V, VI ja VII terapeutiliselt efektiivse koguse, nagu on määratletud eespool ja vähemalt ühe täiendava raviaine manustamist, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad proliferatsioonivastased ained, tsütotoksilised ained, tsütostaatilised ained ja kemoterapeutikumid ning nende soolad ja derivaadid. Teatud teostuste kohaselt võib leiutisekohast ühendit kasutada leukeemia ravis kombineeritud ravina koos ühe või rohkema ravimiga, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad alkaloid, alküüliv aine, kasvjavastane antibiootikum, antimetaboliit,

15

20

Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitor, nukleosiidi analoog, multiresistentsust kõrvaldav aine, DNA-d siduv aine, mikrotoobileid siduv ravim, toksiin ja DNA antagonist. Vastava valdkonna asjatundjad teavad eespool kirjeldatud kemoterapeutikumide ühte või rohkemasse konkreetseesse klassi liigitatud kemoterapeutikume.

5

[0378] Leukeemia on luuüdi ja vere pahaloomuline vähk ja seda iseloomustab vererakkude kontrollimatu kasv. Leukeemia tavapärased tüübid jaotatakse nelja kategooriasse: äge või krooniline müelogeenne leukeemia, mis hõlmab luuüdi müeloidseid elemente (valgeid vererakke, punaseid vererakke, megakarüotsüüte) ning
10 äge või krooniline lümfotsüütne leukeemia, mis hõlmab lümfoidse liini rakke. Leukeemia ravi üldjuhul sõltub leukeemia tüübist. Leukeemia standardne ravi tavaliselt hõlmab keemiaravi ja/või luuüdi siirdamist ja/või kiiritusravi. Vt nt patenti US 6645972.

[0379] Keemiaravi võib leukeemia korral hõlmata kahe või rohkema vähivastase ravimi
15 kombinatsiooni. Praegu kasutatakse leukeemia ravis kas üksi või kombinatsioonis ligikaudu 40 erinevat ravimit. Leukeemia teiste ravivõimaluste seas on ka multiresistentsuse kõrvaldamine, mis hõlmab ainete, mis vähendavad mehhanisme, mis võimaldavad pahaloomulistel rakkudel vältida kemoterapeutikumi kahjulikke toimeid (ja mis viib refraktoorsuse või relapsideni), kasutamist; ja bioloogilist ravi, mille korral
20 kasutatakse monoklonaalseid antikehi, milles on toksiinid kinnitatud antikehade külge, mis reageerivad pahaloomuliste rakkude poolt kantud komplementaarse antigeeniga; ja tsütokiine (nt interferoone, interleukiine, kolooniaid stimuleerivaid faktoreid, CSF-id), mis on looduslikult esinevad kemikaalid, mis stimuleerivad vererakkude tootmist ja aitavad taastada pärast ravi kiiremini vererakkude arvu. Nende ravimite näidete seas on
25 multiresistentsust kõrvaldav aine PSC 833, monoklonaalne antikeha rituksaan ja järgmised tsütokiinid: erütropoetiin ja epoetiin, mis stimuleerivad punaste vererakkude tootmist; G-CSF, GM-CSF, filgrastiim ja sargramostiim, mis stimuleerivad valgete vererakkude tootmist; ja trombopoietiin, mis stimuleerib trombotsüütide tootmist.

30 **[0380]** On avastatud, et paljudel nukleosiidi analoogidel on vähivastane toime. Tsütarabiin, fludarabiin, gemtsitabiin ja kladriibiin on mõned näited nukleosiidi analoogidest, mis on praegu tähtsad ravimid leukeemia ravis. β -L-OddC ((-)- β -L-dioksolaan-tsütidiin, Troksatyl® ettevõttelt Shire BioChem Inc.) on samuti

nukleosiidanaloog, mida kirjendasid viirusevastase ravimina esimesena Belleau *et al.* (EP 337713, mis viite alusel moodustab tervikuna käesolevast kirjeldusest) ja millel on näidatud tugevat kasvajavastast toimet (K. L. Grove *et al.*, *Cancer Res.*, 55(14), 3008–11, 1995; K. L. Grove *et al.*, *Cancer Res.*, 56(18), 4187–4191, 1996, K. L. Grove *et al.*, *Nucleosides Nucleotides*, 16:1229–33, 1997; S. A. Kadhim *et al.*, *Can. Cancer Res.*, 57(21), 4803–10, 1997). Kliiniliste uuringute põhjal on teatatud, et β -L-OddC on oluline toime kaugelearenenud leukeemiaga patsientidel (Giles *et al.*, *J. Clin. Oncology*, Vol 19, No 3, 2001).

10 **[0381]** On näidatud, et Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitoritel nagu STI-571 (Gleevec®, imatiniibmesülaad, ettevõttelt Novartis Pharmaceuticals Corp.) on oluline leukeemiavastane toime ja seda eriti kroonilise müelogeense leukeemia korral. STI-571 on näiteks muutunud selles patsiendirühmas paljulubavaks ravimiks, sihtides Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibeerimist. Vaatamata olulistele hematoloogilistele ja tsütogeensetele
15 vastustele tekib resistentsus Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitorite suhtes, eriti kroonilise müelogeense leukeemia kaugelearenenud järkudes. Sellist resistentsust on näidatud Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitorite imatiniibi, dasatiniibi, AZD0530 korral.

[0382] Sellest lähtuvalt on suur vajadus ainete täiendava väljatöötamise järele
20 leukeemiahaigete jaoks, keda on varem ravitud Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitoriga ja kellel on tekkinud resistentsus Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitori suhtes. Sellest lähtuvalt pakutakse leiutise teise teostuse kohaselt meetodit leukeemia ravimiseks peremeesorganismis, mis hõlmab patsiendile, keda on varem ravitud Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitoriga ja kellel on tekkinud resistentsus Bcr-Abl türosiinkinaasi
25 inhibiitori ravi suhtes, valemile IA vastava ühendi terapeutiliselt efektiivse koguse manustamist. Lisaks pakutakse meetodit leukeemia kombineeritud raviks peremeesorganismis, mis hõlmab patsiendile Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitori manustamist kombinatsioonis valemile IA vastava ühendi terapeutiliselt efektiivse kogusega. Ühe eelistatava teostuse kohaselt manustatakse seda kombinatsiooni
30 patsiendile, kellel on tekkinud resistentsus Bcr-Abl türosiinkinaasi inhibiitori ravi suhtes.

[0383] Käesoleva leiutise kohastel ühenditel on leukeemiavastane toime võrreldes olemasolevate raviainetega, nagu on näidatud alljärgnevas tabelis 6.

Tabel 6

Inimese leukeemia rakuliin	KXO1 GI50 (nM)	Dasatiniib GI50 (nM)
K562 (Cml)	13 (n=2)	0,37 (n=1-2)
K562R (ravimi Gleevec suhtes resistentne Cml)	0,64 (n=1-2)	0,81 (n=2)
MOLT-4 (täiskasvanute lümfoblastne leukeemia)	13 (n=1)	644 (n=1)
CCRF-HSB-2 (täiskasvanute lümfoblastne leukeemia)	12 (n=1)	Inaktiivne (n=1)
Jurkat (täiskasvanute T-rakuline leukeemia)	10 (n=1)	8 (n=1)
Ba/F3 (IL-3 poolt esilekutsutud)	35	Inaktiivne
Ba/F3 + WT BCR-Abl	85	1
Ba/F3 + BCR-Abl E225K mutant	80	1
Ba/F3 + BCR-Abl T315I mutant	35	> 10 000

- 5 [0384] Ühe teostuse kohaselt toimub ühendi manustamine suu kaudu, parenteraalselt, subkutaanselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt, intraperitoneaalselt, intranasaalse instillatsiooni teel, intrakavitaarse või intravesikaalse instillatsiooni teel, paiksel, intraarteriaalselt, intralesionaalselt, dosaatorpumba abil või limaskestadele kandmise teel. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit koos farmatseutiliselt sobiva
- 10 tugiainega.

Määratlused

- 15 [0385] Ülevaatlikkuse huvides on järgnevalt kokku koondatud teatavad leiutise kirjelduses, näidetes ja kaasasolevas patendinõudluses kasutatud teatud terminid.

[0386] Proteiinkinaasid on suur ensüümide klass, mis katalüüsivad γ -fosfaadi ülekannet ATP-lt hüdroksüülrühmale Ser/Thr või Tyr kõrvalahelal valkudes ja peptiidides ning mis on vahetult seotud erinevate tähtsate rakufunktsioonide, kõige olulisemana ehk aga signaalide ülekande, diferentseerumise ja proliferatsiooni kontrollimisega. Inimese kehas on hinnanguliselt ligikaudu 2000 selgesti eristuvat kinaasi ja kuigi igaüks neist fosforüülib konkreetseid valk-/peptiidsubtraate, seonduvad need kõik sama sekundaarse subtraadi ATP-ga ülimalt konserveerunud taskus. Ligikaudu 50% tuntud onkogeeni saadustest on valgu türosiinkinaasid (PTK-d) ja on näidatud, et nende kinaasi aktiivsus põhjustab rakkude transformatsiooni.

10

[0387] PTK-d saab liigitada kahte kategooriasse ehk membraani retseptori PTK-deks (nt kasvufaktori retseptori PTK-d) ja mitteretseptor-PTK-deks (nt protoonkogeeni saaduste Src perekond ja fokaalse adhesiooni kinaas (FAK)). Src hüperaktiveerimisest on teatatud paljude inimese vähktõbede, sealhulgas käärsoole-, rinna-, kopsu-, põie- ja nahavähi ning ka maovähi, karvrakk-leukeemia ja neuroblastoomi korral.

15

[0388] Väljend „inhibeerib proteiinkinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti“ tähendab seda, et mõjutatakse kinaasi signaalikaskaadi ühte või rohkemat komponenti, nii et muutub raku funktsioneerimine. Valgu signaalikaskaadi komponendid hõlmavad mistahes valke, mis on otseselt või kaudselt seotud kinaasi signaalirajaga, sealhulgas sekundaarseid sõnumitoojaid ning ülesvoolu ja allavoolu sihtmärke.

20

[0389] „Ravimine“ hõlmab mistahes toimet, nt leevendamist, vähendamist, moduleerimist või kõrvaldamist, mille tulemuseks on seisundi, haiguse, häire jne paranemine. Haigusseisundi „ravimine“ või „ravi“ hõlmab: (1) haigusseisundi ennetamist, st haigusseisundi kliiniliste sümptomite tekke ärahoidmist ravialusel, kellel võib olla kokkupuude selle haigusseisundiga või eelsoodumus selleks, kuid kellel ei ole veel tekkinud ega avaldunud haigusseisundi sümptomeid; (2) haigusseisundi inhibeerimist, st haigusseisundi või selle kliiniliste sümptomite tekke peatamist; või (3) haigusseisundi leevenemist, st haigusseisundi või selle kliiniliste sümptomite ajutist või alalist regressiooni esilekutsumist.

30

[0390] „Haiguseisund“ tähendab mistahes haigust, häiret, seisundit, sümptomit või näidustust.

[0391] Siin kasutatuna viitab termin „rakkude proliferatiivne häire“ seisunditele, mille korral võib rakkude reguleerimata ja/või ebanormaalne kasv viia soovimatu seisundi või haiguse tekkeni, mis võib olla kantseroosne või mittekantseroosne, näiteks psoriaatiline seisund. Siin kasutatuna viitavad terminid „psoriaatiline seisund“ või „psoriaas“ häiretele, mis hõlmavad keratinotsüütide hüperprolifereerumist, põletikuliste rakkude infiltratsioonist ja tsütokiinide muutmist.

10

[0392] Ühe teostuse kohaselt on rakkude proliferatiivne häire vähktõbi. Siin kasutatuna hõlmab termin „vähktõbi“ soliidseid tuumoreid nagu kopsu-, rinna-, käärsoole-, munasarja-, aju-, maksa-, pankrease-, eesnäärmevähk, pahaloomuline melanoom, mittemelanoomsed nahavähid ja ka hematoloogilised kasvaja- ja/või pahaloomulised seisundid nagu laste leukeemia ning lümfoomid, hulgemüeloom, Hodgkini tõbi, lümfotsütaarsed ja kutaanset päritolu lümfoomid, äge ja krooniline leukeemia nagu äge lümfoblastne, äge müelotsüütiline või krooniline müelotsüütiline leukeemia, plasmarakkude neoplasm, lümfoidne neoplasm ja vähktõved, mis on seotud AIDS-iga.

20

[0393] Lisaks psoriaatilistele seisunditele on proliferatiivsete haiguste tüübid, mida võib ravida käesoleva leiutise kohaste kompositsioonidega, epidermise ja dermise tsüstid, lipoomid, adenoomid, kapillaaride ja naha (kutaansed) hemangioomid, lümfangioomid, neevuste kolded, teratoomid, nefroomid, müofibromatoos, osteoplastilised kasvaja- ja teised düsplastilised massid ning sarnased. Proliferatiivsed haigused võivad hõlmata düsplaasiaid ja sarnaseid häireid.

25

[0394] Avaldatud leiutise kohase ühendi „efektiivne kogus“ on kogus, mis kutsub haiguse või häirega ravialusele manustamise korral ravialusel esile haiguse või häire regressiooni. Avaldatud leiutise kohase ühendi efektiivne kogus on seega kogus, mis kutsub haiguse või häirega ravialusele manustamise korral ravialusel esile rakkude kasvu regressiooni. Ravialusele manustatava avaldatud ühendi kogus sõltub konkreetsest häirest, manustamise viisist, samaaegselt manustatavatest ühenditest (kui neid manustatakse) ja ravialuse omadustest nagu üldtervislik seisund, teised haigused, vanus,

30

sugu, genotüüp, kehakaal ja ravimitaluvus. Valdkonna asjatundja oskab nende ja teiste faktorite põhjal määrata sobivaid annuseid.

[0395] Siin kasutatuna viitab termin „efektiivne kogus“ käesoleva leiutise kohase
5 ühendi või ühendite kombinatsiooni kogusele, mis on efektiivne üksi või kombinatsioonis proliferatsioonivastase aine manustamise korral. Efektiivne kogus viitab näiteks seda saavale patsiendile või ravialusele antavas preparaadis või meditsiinivahendil olevale ühendi kogusele, millest piisab bioloogilise toime, näiteks proliferatsioonivastase toime, nagu näiteks vähivastase toime või antineoplastilise toime
10 esilekutsumiseks. Ühendite kombinatsioon on valikuliselt sünergiline kombinatsioon. Sünergia, nagu on kirjeldanud näiteks Chou ja Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* vol. 22, lk 27–55 (1984), tekib siis, kombinatsioonis manustatud ühendite toime on tugevam kui nende ühendite aditiivne toime üksi või üksiku aine manustamise korral. Sünergiline toime avaldub üldjuhul kõige selgemini ühendite suboptimaalsete kontsentratsioonide
15 juures. Sünergia võib esineda kombinatsiooni väiksema tsütotoksilisusena või suurenenud proliferatsioonivastase toimena või mõne muu kasuliku toimena võrreldes eri koostisosadega.

[0396] „Terapeutiliselt efektiivne kogus“ tähendab ühendi kogust, millest piisab
20 imetajale haiguse ravimiseks manustamise korral haiguse sellise ravi saavutamiseks. „Terapeutiliselt efektiivne kogus“ varieerub sõltuvalt ühendist, haigusest ja selle raskusastmest ning ravitava imetaja vanusest, kehakaalust jne.

[0397] Ühe või rohkema ühendi terautiliselt efektiivse koguse saab segada
25 farmatseutiliselt sobiva tugiainega inimesele või loomale manustamiseks. Sellest lähtuvalt saab ühendeid või preparaate manustada näiteks suu kaudu, parenteraalselt või paikset, et tagada ühendi efektiivset kogust. Alternatiivsetes teostustes saab leiutisekohaselt valmistatud ühendeid kasutada meditsiinivahendi, nt stenti katmiseks või immutamiseks.

30

[0398] Termin „profülaktiliselt efektiivne kogus“ tähendab käesoleva leiutise kohase ühendi või ühendite efektiivset kogust, mida manustatakse soovimatu rakkude proliferatsiooni ennetamiseks või selle riski vähendamiseks.

[0399] Siin kasutatuna hõlmab „farmakoloogiline toime“ ravialusel tekitatud toimeid, millega saavutatakse ravi sihtotstarve. Ühe teostuse kohaselt tähendab farmakoloogiline toime seda, et ravitakse, leevendatakse või vähendatakse ravialuse primaarseid näidustusi. Farmakoloogiline toime on näiteks toime, mille tulemuseks on primaarsete

5 näidustuste ennetamine, leevendamine või vähendamine ravitud ravialusel. Teise teostuse kohaselt tähendab farmakoloogiline toime seda, et ennetatakse, leevendatakse või vähendatakse ravialuse häireid või primaarsete näidustuste sümptomeid. Üks farmakoloogiline toime on näiteks toime, mille tulemuseks on primaarsete näidustuste ennetamine või vähendamine ravitud ravialusel.

10

[0400] Käesoleva leiutise jaoks kasulikke keemilisi ühendeid võivad kirjeldada järgmised terminid:

[0401] Termin „asendatud“ tähendab siin kasutatuna seda, et märgitud aatomil on üks

15 või rohkem vesinikuaatomit asendatud näidatud rühmast tehtud valikuga, tingimusel et ei ületata märgitud aatomi normaalset valentsust ja et asendamise tulemuseks on stabiilne ühend. Kui asendaja on ketorühm ($st = O$), on aatomil kaks vesinikuaatomit asendatud. Ketoasendajaid ei ole aromaatsedel fragmentidel. Rõngastsükli kaksiksidemed on siin kasutatuna kaksiksidemed, mis tekivad kahe kõrvuti asetseva

20 tsükli aatomi vahel (nt $C=C$, $C=N$ või $N=N$).

[0402] Käesolev leiutis hõlmab käesolevates ühendites esinevate aatomite kõiki isotoope. Isotoobid hõlmavad neid aatomeid, millel on sama aatomnumber, kuid erinevad massinumbrid. Üldise näitena ja mittepiiravalt hõlmavad vesiniku isotoobid

25 tritiumit ja deuteriumit ning süsiniku isotoobid hõlmavad C-13 ja C-14.

[0403] Siin kirjeldatud ühenditel võivad olla asümmeetrilised keskmed. Leiutisekohaseid ühendeid, mis sisaldavad asümmeetriliselt asendatud aatomit, võib isoleerida optiliselt aktiivsetes või ratseemilistes vormides. Optiliselt aktiivsete vormide

30 valmistamise meetodid, näiteks ratseemiliste vormide lahutamise teel või optiliselt aktiivsetest lähtematerjalidest sünteesimise teel, on valdkonnas üldtuntud. Siin kirjeldatud ühendid võivad sisaldada ka olefiinide paljusid geomeetrilisi isomeere, $C=N$ kaksiksidemeid ja sarnast ning kõik selliseid stabiilseid isomeere peetakse käesoleva

leiutise korral võimalikuks. On kirjeldatud leiutisekohaste ühendite geomeetrilisi *cis*- ja *trans*-isomeere ja neid võib isoleerida isomeeride seguna või eraldatud isomeersete vormidena. Ette on nähtud struktuuri kõiki kiraalseid, diastereomeerseid, ratseemilisi ja geomeetrilisi isomeerseid vorme, kui konkreetset stereokeemiat või isomeerset vormi ei ole konkreetselt näidatud. Näidatud või kirjeldatud ühendite kõiki tautomeere peetakse samuti osaks käesolevast leiutisest.

[0404] Kui mistahes muutuja (nt R_1) esineb ühendi mistahes koostisosas või valemis rohkem kui üks kord, on selle määratlus igal üksikul juhul sõltumatu selle määratlusest igal teisel juhul. Seega näiteks, kui on näidatud, et rühm on asendatud 0–2 R_1 fragmendiga, võib see rühm olla valikuliselt asendatud kuni kahe R_1 fragmendiga ning R^1 on iga esinemise korral valitud sõltumatult R_1 määratluse seast. Lisaks on lubatud asendajate ja/või muutujate kombinatsioonid, kuid ainult siis, kui selliste kombinatsioonide tulemuseks on stabiilsed ühendid.

15

[0405] Kui on näidatud, et asendaja side ristub sidemega, mis ühendab rõngastsükklis olevat kahte aatomit, võib see asendaja olla seotud tsükklis oleva mistahes aatomiga. Kui loetletud asendaja korral ei ole näidatud aatomit, mille kaudu see asendaja on seotud ülejäänuga konkreetsele valemile vastavast ühendist, võib selline asendaja olla seotud sellise asendaja mistahes aatomi kaudu. Lubatud on asendajate ja/või muutujate kombinatsioonid, kuid ainult siis, kui selliste kombinatsioonide tulemuseks on stabiilsed ühendid.

20

[0406] Leiutisekohaseid ühendeid, mis sisaldavad lämmastikuaatomeid, saab oksüdeeriva ainega (nt 3-kloroperoksübensoehappega (*m*-CPBA) ja/või vesinikperoksiididega) töötlemise teel muundada N-oksiidideks, mille tulemusel saadakse teised käesoleva leiutise kohased ühendid. Seega nähakse ette kõiki näidatud ja nõueldud lämmastikku sisaldavaid ühendeid, kui seda lubab valentsus ja struktuur, hõlmates nii näidatud ühendit kui ka selle O-oksiid-derivaati (mis võib olla tähistatud kui $N \rightarrow O$ või N^+-O). Lisaks saab teistel juhtudel muundada käesoleva leiutise kohastes ühendites sisalduvad lämmastikuaatomid N-hüdroksü- või N-alkoksüühenditeks. N-hüdroksüühendeid näiteks saab valmistada vanemamiini oksüdeerimise teel oksüdeerijaga nagu *m*-CPBA. Lisaks on silmas peetud kõiki näidatud ja nõueldud

30

lämmastikku sisaldavaid ühendeid, kui seda lubab valentsus ja struktuur, hõlmates nii näidatud ühendit kui ka selle N-hüdroksü- (nt N-OH) ja N-alkoksü- (st N-OR, milles R on asendatud või asendamata C₁₋₆ alküül-, C₁₋₆ alkenüül-, C₁₋₆ alkünüül-, C₃₋₁₄ karbotsükkel või 3–14-lüliline heterotsükkel) derivaate.

5

[0407] Kui aatomile või keemilisele fragmendile järgneb allindeksina arvude vahemik (nt C₁₋₆), on peetud silmas seda, et leiutis hõlmab iga sellesse vahemikku jäävat arvu ja ka kõiki vahepealseid vahemikke. Näiteks „C₁₋₆ alküül“ hõlmab alküülrühmi, milles on 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1–6, 1–5, 1–4, 1–3, 1–2, 2–6, 2–5, 2–4, 2–3, 3–6, 3–5, 3–4, 4–6, 4–5, ja 5–6 süsinikuaatomit.

10

[0408] Siin kasutatuna hõlmab „alküülrühm“ nii hargnenud kui hargnemata ahelaga küllastunud alifaatseid süsivesinikrühmi, milles on määratletud arv süsinikuaatomeid. Näiteks hõlmab C₁₋₆ alküülrühm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ ja C₆ alküülrühmi. Alküülrühmade näidete seas on, kuid mitte ainult, metüül-, etüül-, n-propüül-, i-propüül-, n-butüül-, s-butüül-, t-butüül-, n-pentüül-, s-pentüül- ja n-heksüülrühm. „Alküülrühm“ hõlmab lisaks alküülrühmi, milles asendavad ühte või rohkemat selgroo süsinikuaatomit hapniku-, lämmastiku-, väävli- või fosforiaatomid. Teatud teostuste kohaselt on hargnemata ahelaga või hargnenud ahelaga alküülrühma selgroos 6 või vähem süsinikuaatomit (nt hargnemata ahela korral C₁–C₆ või hargnenud ahela korral C₃–C₆) ja teise teostuse kohaselt on hargnemata ahelaga või hargnenud ahelaga alküülrühmas neli või vähem süsinikuaatomit. Tsükloalküülrühmade rõngastsükli struktuuris on samamoodi kolm kuni kaheksa süsinikuaatomit ja teise teostuse kohaselt on tsükloalküülrühmade rõngastsükli struktuuris viis või kuus süsinikuaatomit.

25

[0409] Kui süsinikuaatomite arv ei ole muul viisil määratletud, hõlmab „madalam alküülrühm“ alküülrühma, nagu on eespool määratletud, kuid mille selgroo struktuuris on üks kuni kümme või teise teostuse kohaselt üks kuni kuus süsinikuaatomit. „Madalama alkenüülrühma“ ja „madalama alkünüülrühma“ ahela pikkus on näiteks 2–5 süsinikuaatomit.

30

[0410] Termin „asendatud alküülrühmad“ tähistab alküülrühmi, milles asendavad süsivesinikselgroo ühel või rohkemal süsinikuaatomil vesinikuaatomit asendajad.

Selliste asendajate seas võivad olla näiteks alküül-, alkenüül-, alkünüül-, halogeen-, hüdroksüül-, alküülkarbonüüloksü-, arüülkarbonüüloksü-, alkoksükarbonüüloksü-, arüüloksükarbonüüloksü-, karboksülaad-, alküülkarbonüül-, arüülkarbonüül-, alkoksükarbonüül-, aminokarbonüül-, alküülaminokarbonüül-, dialküülaminokarbonüül-, alküültiokarbonüül-, alkoksüül-, fosfaat-, fosfonato-, fosfinato-, tsüano-, amino (sealhulgas alküülamino-, dialküülamino-, arüülamino-, diarüülamino- ja alküülarüülamino), atsüülamino- (sealhulgas alküülkarbonüülamino-, arüülkarbonüülamino-, karbamüül ja ureido-), amidino-, imino-, sulfhüdrüül-, alküültio-, arüültio-, tiokarboksülaad-, sulfaatide, alküülsulfinüül-, sulfonato-, sulfamoüül-, sulfonamido-, nitro-, trifluorometüül-, tsüano-, asido-, heterotsükliül-, alküülarüül või aromaadne või heteroaromaadne fragment. Tsükloalküülrühmad saavad olla lisaks asendatud näiteks eespool kirjeldatud asendajatega. „Alküülarüülfragment“ või „aralküülfragment“ on alküülrühm, mis on asendatud arüülrühmaga (nt fenüülmetüül (bensüülrühmaga)).

15

[0411] „Alkenüülrühm“ hõlmab küllastumata alifaatseid rühmi, mis on pikkuse ja võimliku asendamise poolest analoogsed eespool kirjeldatud alküülrühmadele, kuid mis sisaldavad vähemalt ühte kaksiksidet. Termin „alkünüülrühm“ hõlmab näiteks hargnemata ahelaga alkenüülrühmi (nt etenüül-, propenüül-, butenüül-, pentenüül-, heksenüül-, heptenüül-, oktenüül-, nonenüül-, detsenüülrühma), hargnenud ahelaga alkenüülrühmi, tsükloalkenüül (nt alitsükliisi) rühmi (nt tsüklopropenüül-, tsüklopentenüül-, tsükloheksenüül-, tsükloheptenüül-, tsüklooktenüül), alküül- või alkenüülrühmaga asendatud tsükloalkenüülrühmi ja tsükloalküül- või tsükloalkenüülrühmaga asendatud alkenüülrühmi. Termin „alkenüülrühm“ hõlmab lisaks alkenüülrühmi, milles asendavad ühte või rohkemat süsivesinikselgroo süsinikuaatomit hapniku-, lämmastiku-, väävl- või fosforiaatomid. Teatud teostuste kohaselt on hargnemata ahelaga või hargnenud ahelaga alkenüülrühma selgroos kuus või vähem süsinikuaatomit (nt hargnemata ahela korral C₂–C₆, hargnenud ahela korral C₃–C₆). Tsükloalkenüülrühmade rõngastsükli struktuuris võib samamoodi olla kolm kuni kaheksa süsinikuaatomit ja ühe teostuse kohaselt on tsükloalkenüülrühmade tsükli struktuuris viis või kuus süsinikuaatomit. Termin „C₂–C₆“ hõlmab alkenüülrühmi, mis sisaldavad kahte kuni kuut süsinikuaatomit. Termin „C₃–C₆“ hõlmab alkenüülrühmi, mis sisaldavad kolme kuni kuut süsinikuaatomit.

30

[0412] Termin „asendatud alkenüülrühmad“ tähistab alkenüülfragmente, milles on ühel või rohkemal süsivesinikselgroo süsinikuaatomil vesinikuaatomit asendavad asendajad. Selliste asendajate seas võivad olla näiteks alküülrühmad, alkünüülrühmad, halogeenid, hüdroksüül-, alküülkarbonüüloksü-, arüülkarbonüüloksü-, alkoksükarbonüüloksü-, arüüloksükarbonüüloksü-, karboksülaad-, alküülkarbonüül-, arüülkarbonüül-, alkoksükarbonüül-, aminokarbonüül-, alküülaminokarbonüül-, dialküülaminokarbonüül-, alküültiokarbonüül-, alkoksüül-, fosfaat-, fosfonato-, fosfinato-, tsüano-, amino- (sealhulgas alküülamino-, dialküülamino-, arüülamino-, diarüülamino- ja alküülarüülamino-), atsüülamino (sealhulgas alküülkarbonüülamino-, arüülkarbonüülamino-, karbamoüül- ja ureidorühm), amidino-, imino-, sulfhüdrüül-, alküültio-, arüültio-, tiokarboksülaad-, sulfaatide, alküülsulfinüül-, sulfonato-, sulfamoüül-, sulfonamido-, nitro-, trifluorometüül-, tsüano-, asido-, heterotsükliül-, alküülarüül- või aromaadne või heteroaromaadne fragment.

[0413] „Alküünüülrühm“ hõlmab küllastumata alifaatseid rühmi, mis on pikkuse ja võimalike asenduste poolest analoogsed eespool kirjeldatud alküülrühmadega, kuid mis sisaldavad vähemalt ühte kolmiksidet. Näiteks „alkünüülrühm“ hõlmab hargnemata ahelaga alkünüülrühmi (nt etünüül-, propünüül-, butünüül-, pentünüül-, heksünüül-, heptünüül-, oktünüül-, nonünüül-, detsünüül), hargnenud ahelaga alkünüülrühmi ja tsükloalküül- või tsükloalkenüülrühmaga asendatud alkünüülrühmi. Termin „alkünüülrühm“ hõlmab lisaks alkünüülrühmi, millel asendavad ühte või rohkemat süsivesinikselgroo süsinikuaatomit hapniku-, lämmastiku-, väävli- või fosforiaatomid. Teatud teostuste kohaselt on hargnemata ahelaga või hargnenud ahelaga alkünüülrühma selgroos kuus või vähem süsinikuaatomit (nt hargnemata ahela korral C_2-C_6 , hargnenud ahela korral C_3-C_6). Termin „ C_2-C_6 “ hõlmab alkünüülrühmi, mis sisaldavad kahte kuni kuut süsinikuaatomit. Termin „ C_3-C_6 “ hõlmab alkünüülrühmi, mis sisaldavad kolme kuni kuut süsinikuaatomit.

[0414] Termin „asendatud alkünüülrühmad“ tähistab alkünüülrühmi, millel asendavad ühte või rohkemat süsivesinikselgroo süsinikuaatomil olevat vesinikuaatomit asendajad. Selliste asendajate seas võivad olla näiteks alküülrühmad, alkünüülrühmad, halogeenid, hüdroksüül-, alküülkarbonüüloksü-, arüülkarbonüüloksü-, alkoksükarbonüüloksü-, arüüloksükarbonüüloksü-, karboksülaad-, alküülkarbonüül-, arüülkarbonüül-,

- alkoksükarbonüül-, aminokarbonüül-, alküülaminokarbonüül-, dialküülaminokarbonüül-, alküültiokarbonüül-, alkoksüül-, fosfaat-, fosfonato-, fosfinato-, tsüano-, amino- (sealhulgas alküülamino-, dialküülamino-, arüülamino-, diarüülamino- ja alküülarüülamino-), atsüülamino- (sealhulgas alküülkarbonüülamino-,
- 5 arüülkarbonüülamino-, karbamoüül- ja ureido-), amidino-, imino-, sulfhüdrüül-, alküültio-, arüültio-, tiokarboksülaad-, sulfaatide, alküülsulfinüül-, sulfonato-, sulfamoüül-, sulfonamido-, nitro-, trifluorometüül-, tsüano-, asido-, heterotsükliid-, alküülarüül- või aromaadne või heteroaromaadne fragment.
- 10 **[0415]** „Arüülrühm“ hõlmab rühmi, mis on aromaatsed, sealhulgas 5- ja 6-lülilisi „konjugeerimata“ või ühetsüklilisi aromaatsed rühmi, milles võib olla null kuni neli heteroaatomit, aga ka „konjugeeritud“ mitmetsüklilisi süsteeme, milles on vähemalt üks rõngastsükkel. Arüülrühmade näidete seas on benseen-, fenüül-, pürrool-, furaan-, tiofeen-, tiasool-, isotiasool-, imidasool-, triasool-, tetrasool-, pürasool-, oksasool-,
- 15 isooksasool-, püridiin-, pürasiin-, püridasiin- ja pürimidiinrühmad ja muud sarnased rühmad. Lisaks hõlmab termin „arüülrühm“ mitmetsüklilisi arüülrühmi, nt kolmetsüklilisi, kahetsüklilisi rühmi, nt naftaleen-, benoksasool-, bensodioksasool-, bensotiasool-, bensoimidiasool-, bensotiofeen-, metüleendioksüfenüül-, kinoliin-, isokinoliin-, nafridiin-, indool-, bensofuraan-, puriin-, bensofuraan-, deasapuriin- või
- 20 indolisiinrühmi. Neid arüülrühmi, millel on rõngastsükli struktuuris heteroaatomid, võib nimetada ka „arüülheterotsükliiteks“, „heterotsükliiteks“, „heteroarüülrühmadeks“ või „heteroaromaatseteks rühmadeks (*heteroaromatics*)“. Aromaadne rõngastsükkel võib olla ühes või rohkemas rõngastsükli positsioonis asendatud eespool kirjeldatud asendajatega, nagu näiteks halogeeni, hüdroksüül-, alkoksü-, alküülkarbonüüloksü-,
- 25 arüülkarbonüüloksü-, alkoksükarbonüüloksü-, arüüloksükarbonüüloksü-, karboksülaad-, alküülkarbonüül-, alküülaminokarbonüül-, aralküülaminokarbonüül-, alkenüülaminokarbonüül-, alküülkarbonüül-, aralküülkarbonüül-, alkenüülkarbonüül-, alkoksükarbonüül-, aminokarbonüül-, alküültiokarbonüül-, fosfaat-, fosfonato-, fosfinato-, tsüano-, amino (sealhulgas alküülamino-, dialküülamino-,
- 30 arüülamino-, diarüülamino- ja alküülarüülamino-), atsüülamino- (sealhulgas alküülkarbonüülamino-, arüülkarbonüülamino-, karbamoüül- ja ureido-), amidino-, imino-, sulfhüdrüül-, alküültio-, arüültio-, tiokarboksülaad-, sulfaatide, alküülsulfinüül-, sulfonato-, sulfamoüül-, sulfonamido-, nitro-, trifluorometüül-, tsüano-, asido-,

heterotsükliül-, alküülarüül- või aromaatses või heteroaromaatses fragmendiga. Arüülrühmad võivad olla kondenseeritud või sillatud alitsükliiliste või heterotsükliiliste rõngastsükliitega, mis ei ole aromaatsed, moodustades mitmetsükliilise süsteemi (nt tetraliin, metüleendioksiüfenüül).

5

[0416] Siin kasutatuna tähistab „halo-“ või „halogeenrühm“ fluoro-, kloro-, bormo- ja jodorühma. Termin „perhalogeenitud“ viitab üldjuhul fragmendile, milles on kõik vesinikuaatomid asendatud halogeeniaatomitega.

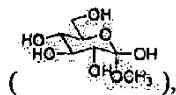
10 **[0417]** Terminit „vastasioon“ on kasutatud väikese, negatiivse laenguga tüübi nagu kloriid, bromiid, hüdroksiid, atsetaat ja sulfaat tähistamiseks.

[0418] Termin „mittevesinikasendaja“ viitab asendajatele, mis ei ole vesinik. Mittepiiravate näidete seas on alküülrühmad, alkoksürühmad, halogeenrühmad, 15 hüdroksüülrühmad, arüülrühmad jne.

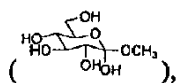
[0419] Siin kasutatuna tähendab „karbotsükkel“ või „karbotsükliiline rõngastsükkel“ mistahes stabiilset ühetsükliilist, kahetsükliilist või kolmetsükliilist rõngastsükliit, milles on määratletud arv süsinikuaatomeid, millest igaüks võib olla küllastunud, küllastumata või 20 aromaatses. Näiteks C_{3-14} karbotsükkel tähendab ühe-, kahe- või kolmetsükliilist rõngastsükliit, milles on 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 või 14 süsinikuaatomit. Karbotsükliite näidete seas on, kuid mitte ainult, tsüklopropüül-, tsüklobutüül-, tsüklobutenüül-, tsüklopentüül-, tsüklopentenüül-, tsükloheksüül-, tsükloheptenüül-, tsükloheptüül-, tsükloheptenüül-, adamantüül-, tsüklooktüül-, tsüklooktenüül-, 25 tsüklooktadienüül-, fluorenüül-, fenüül-, naftüül-, indanüül-, adamantüül- ja tetrahüdronaftüülrühmad. Karbotsükli määratlusse kuuluvad ka sillatud rõngastsükliid, sealhulgas näiteks [3.3.0]bitsüklooktaan, [4.3.0]bitsüklononaan, [4.4.0]bitsüklodekaan ja [2.2.2]bitsüklooktaan. Sillatud rõngastsükkel tekib siis, kui üks või rohkem süsinikaatomsidemeid ühendab kahte süsinikuaatomit, mis ei asetse kõrvuti. Ühe 30 teostuse kohaselt on sillatud ringis üks või kaks süsinikuaatomit. On täheldatud, et sild muudab alati ühetsükliilise rõngastsükli kolmetsükliiliseks rõngastsükliiks. Kui rõngastsükkel on sillatud, võivad ka sillal olla rõngastsükli puhul loetletud asendajad.

Lisaks kuuluvad siia ka kondenseeritud (nt naftüül- ja tetrahüdronaftüül-) ja spiro-rõngastsüklid.

- 5 **[0420]** Siin kasutatuna tähendab termin „glükosiid“ mistahes molekuli, milles on suhkrurühm seotud oma anomeerse süsinikuaatomi kaudu teise rühmaga. Glükosiidide näidete seas on näiteks metüül- α -D-glükopüranosiid



metüül- β -D-glükopüranosiid



- 10 glükosiid, galaktosiid, laktosiid, laktosidoglükosiid, maltosiid jne. Kuna glükosiid on seotud oma anomeerse süsinikuaatomi kaudu teise rühmaga, on see tuntud ka mitteredutseeriva suhkruna (nt ei allu see karbonüülrühmi ründavate reagentide rünnakule).
- 15 **[0421]** Siin kasutatuna tähendab termin „heterotsükkel“ või „heterotsükkliline“ mistahes stabiilset ühetsüklilist, kahetsüklilist või kolmetsüklilist rõngastsükli, mis on küllastunud, küllastumata või aromaadne ja sisaldab süsinikuaatomeid ja ühte või rohkemat rõngastsükli heteroaatomit, nt 1 või 1–2 või 1–3 või 1–4 või 1–5 või 1–6 heteroaatomit, mis on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad lämmastik, hapnik ja
- 20 väävel. Kahetsüklilisel või kolmetsüklilisel heterotsükklil võib olla ühes tsükliks üks või rohkem heteroaatomit või heteroaatomid võivad paikneda rohkem kui ühes tsükliks. Lämmastiku ja väävli heteroaatomid võivad valikuliselt olla oksüdeeritud (st $N \rightarrow O$ ja $S(O)_p$, milles $p = 1$ või 2). Kui rõngastsükkel sisaldab lämmastikuaatomit, on see kas N või NH , sõltuvalt sellest, kas see kinnitub rõngastsükli kaksiksideme külge (st see
- 25 sisaldab vesinikuaatomit, kui on vaja säilitada lämmastikuaatomi kolmevalentsust). Lämmastikuaatom võib olla asendatud või asendamata (st N või NR , milles R on H või muu asendaja, nagu on määratletud). Heterotsükkliline rõngassüsteem võib kinnituda oma rippuva rühma külge mistahes heteroaatomi või süsinikuaatomi juures, mis tagab stabiilse struktuuri. Siin kirjeldatud heterotsükklilised rõngastsüklid võivad olla süsiniku-
- 30 või lämmastikuaatomil asendatud, kui saadud ühend on stabiilne. Heterotsükklisse kuuluv lämmastikuaatom võib valikuliselt olla kvaterneeritud. Ühe teostuse kohaselt kehtib

põhimõtte, et kui S ja O aatomite üldarv on suurem kui 1, ei paikne need heteroaatomid üksteise kõrval. Heterotsükli määratlus hõlmab ka sillatud rõngastsükleid. Sillatud rõngastsükkel tekib siis, kui üks või rohkem aatomit (st C, O, N või S) seovad kahte süsiniku- või lämmastikuaatomit, mis ei asetse kõrvuti. Sildade seas on, kuid mitte

5 ainult, üks süsinikuaatom, kaks süsinikuaatomit, üks lämmastikuaatom, kaks lämmastikuaatomit ja süsinik-lämmastikrühm. On täheldatud, et sild muudab monotsükllilise rõngastsükli alati kolmetsüklliliseks rõngastsükliks. Kui rõngastsükkel on sillatud, võivad sillal paikneda ka rõngastsükli korral toodud asendajad. Käesolev hõlmab ka spiro- ja kondenseeritud rõngastsükleid.

10

[0422] Siin kasutatuna tähendab „aromaatne heterotsükkel“ või „heteroarüülsükkel“ stabiilset 5-, 6- või 7-lülilist ühetsükllilist või kahetsükllilist aromaatsset heterotsükllilist rõngastsükli või 7-, 8-, 9-, 10-, 11- või 12-lülilist kahetsükllilist aromaatsset heterotsükllilist rõngastsükli, mis koosneb süsinikuaatomitest ja ühest või rohkemast

15 heteroaatomist, nt 1 või 1–2 või 1–3 või 1–4 või 1–5 või 1–6 heteroaatomist, mis on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad lämmastik, hapnik ja väävel. Kahetsüklliliste heterotsüklliliste aromaatsete rõngastsükllite korral peab ainult üks kahest rõngastsüklist olema aromaatne (nt 2,3-divesinikindool), kuigi mõlemad võivad olla aromaatsed (nt kinoliin). Teine rõngastsükkel võib samuti olla kondenseeritud või sillatud, nagu on

20 määratletud eespool heterotsükllite korral. Lämmastikuaatom võib olla asendatud või asendamata (st N või NR, milles R on H või muu asendaja, nagu on määratletud). Lämmastiku ja väävli heteroaatomid võivad valikuliselt olla oksüdeeritud (st N→O ja S(O)_p, milles p = 1 või 2). Tuleb märkida, et S ja O aatomite üldarv aromaatses heterotsükllis ei ole suurem kui 1.

25

[0423] Heterotsükllite näidete seas on, kuid mitte ainult, akridinüül-, asotsinüül-, bensimidazolüül-, bensofuranüül-, bensotiofuranüül-, bensotiofenüül-, bensoksasolüül-, bensoksasolinüül-, benstiasolüül-, benstriasolüül-, benstetrasolüül-, bensisoksasolüül-, bensisotiasolüül-, bensimidasolinüül-, karbasolüül-, 4aH-karbasolüül-, karbolinüül-,

30 kromanüül-, kromenüül-, tsinnolinüül-, dekahüdrokinolinüül-, 2H,6H-1,5,2-ditiasinüül-, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuraan-, furanüül-, furasanüül-, imidasolidinüül-, imidasolinüül-, imidasolüül-, 1H-indasolüül-, indolenüül-, indolinüül-, indolisinüül-, indolüül-, 3H-indolüül-, isatinoüül-, isobensofuranüül-, isokromanüül-, isoindasolüül-,

isoindolinüül-, isoindolüül-, isokinolinüül-, isotiasolüül-, isoksasolüül-,
 metüleendioksüfenüül-, morfolinüül-, naftüridinüül-, oktahüdroisokinolinüül-,
 oksadiazolüül-, 1,2,3-oksadiazolüül-, 1,2,4-oksadiazolüül-, 1,2,5-oksadiazolüül-, 1,3,4-
 oksadiazolüül-, 1,2,4-oksadiazol5(4H)-oon-, oksasolidinüül-, oksasolüül-, oksindolüül-,
 5 pürimidinüül-, fenantridinüül-, fenantrolinüül-, fenasinüül-, fenotiasinüül-,
 fenoksatinüül-, fenoksasinüül-, ftalasinüül-, piperasinüül-, piperidinüül-, piperidonüül-,
 4-piperidonüül-, piperonüül-, pteridinüül-, purinüül-, püranüül-, pürasinüül-,
 pürasolidinüül-, pürasolinüül-, pürasolüül-, püridasinüül-, püridooksasool-,
 püridoimidiasool-, püridotiasool-, püridiinüül-, püridüül-, pürimidinüül-, pürrolidinüül-,
 10 pürrolinüül-, 2H-pürrolüül-, pürrolüül-, kinasolinüül-, kinolinüül-, 4H-kinolisinüül-,
 kinoksalinüül-, kinuklidinüül-, tetrahüdrofuranüül-, tetrahüdroisokinolinüül-,
 tetrahüdrokinolinüül-, tetrasolüül-, 6H-1,2,5-tiadiasinüül-, 1,2,3-tiadiazolüül-, 1,2,4-
 tiadiazolüül-, 1,2,5-tiadiazolüül-, 1,3,4-tiadiazolüül-, tiantrenüül-, tiasolüül-, tienüül-,
 tienotiasolüül-, tienooksasolüül-, tienoimidiasolüül-, tiofenüül-, triasinüül-, 1,2,3-
 15 triazolüül-, 1,2,4-triazolüül-, 1,2,5-triazolüül-, 1,3,4-triazolüül- ja ksantenüültsükkel.

[0424] „Atsüülrühm“ hõlmab ühendeid ja fragmente, mis sisaldavad atsüülradikaali
 (CH₃CO-) või karbonüülrühma. „Asendatud atsüülrühm“ hõlmab atsüülrühmi, milles on
 üks või rohkem vesinikuaatomit asendatud näiteks alküül-, alküünüül-, halogeen-,
 20 hüdroksüül-, alküülkarbonüüloksü-, arüülkarbonüüloksü-, alkoksükarbonüüloksü-,
 arüüloksükarbonüüloksü-, karboksülaat-, alküülkarbonüül-, arüülkarbonüül-,
 alkoksükarbonüül-, aminokarbonüül-, alküülaminokarbonüül-,
 dialküülaminokarbonüül-, alküültiokarbonüül-, alkoksül-, fosfaat-, fosfonato-, fosfinato-,
 tsüano-, amino (sealhulgas alküülamino-, dialküülamino-, arüülamino-, diarüülamino- ja
 25 alküülarüülamino-), atsüülamino (sealhulgas alküülkarbonüülamino-,
 arüülkarbonüülamino-, karbamoüül- ja ureido-), amidino-, imino-, sulfhüdrüül-,
 alküültio-, arüültio-, tiokarboksülaat-, sulfates-, alküülsulfinüül-, sulfonato-,
 sulfamoüül-, sulfonamido-, nitro-, trifluorometüül-, tsüano-, asido-, heterotsükliül-,
 alküülarüülrühm või aromaadne või heteroaromaadne fragment.

30

[0425] „Atsüülaminorühm“ hõlmab fragmente, milles on atsüülfragment seotud
 aminorühmaga. See termin näiteks hõlmab alküülkarbonüülamino-,
 arüülkarbonüülamino-, karbamoüül- ja ureidorühmi.

- [0426] „Aroüülrühm“ hõlmab ühendeid ja fragmente, milles on arüül- või heteroaromaatne fragment seotud karbonüülrühmaga. Aroüülrühmade näidete seas on fenüülkarboksü-, naftüülkarboksü- jne rühmad.
- 5 [0427] „Alkoksüalküül-“, „alküülaminoalküül-“ ja „tioalkoksüalküülrühm“ hõlmavad alküülrühmi, nagu on eespool kirjeldatud, mis sisaldavad lisaks hapniku-, lämmastiku- või väävliaatomeid, mis asendavad ühte või rohkemat süsivesinikselgroo süsinikuaatomit, nt hapniku-, lämmastiku- või väävliaatomit.
- 10 [0428] Termin „alkoksürühm“ või „alkoksürühm“ hõlmab asendatud ja asendamata alküül-, alkenüül- ja alkünüülrühmi, mis on kovalentselt seotud hapnikuaatomiga. Alkoksürühmade (või alkoksüülradikaalide) näidete seas on metoksü-, etoksü-, isopropüüloksü-, propoksü-, butoksü- ja pentoksürühmad. Asendatud alkoksürühmade näidete seas on halogeenitud alkoksürühmad. Alkoksürühmad võivad olla asendatud
- 15 rühmadega nagu alkenüül-, alkünüül-, halogeen-, hüdroksüül-, alküülkarbonüüloksü-, arüülkarbonüüloksü-, alkoksükarbonüüloksü-, arüüloksükarbonüüloksü-, karboksülaat-, alküülkarbonüül-, arüülkarbonüül-, alkoksükarbonüül-, aminokarbonüül-, alküülaminokarbonüül-, dialküülaminokarbonüül-, alküültiokarbonüül-, alkoksüül-, fosfaat-, fosfonato-, fosfinato-, tsüano-, amino- (sealhulgas alküülamino-,
- 20 dialküülamino-, arüülamino-, diarüülamino- ja alküülarüülaminorühm), atsüülamino- (sealhulgas alküülkarbonüülamino-, arüülkarbonüülamino-, karbamoüül- ja ureidorühm), amidino-, imino-, sulfhüdrüül-, alküültio-, arüültio-, tiokarboksülaat-, sulfates, alküülsulfinüül-, sulfonato-, sulfamoüül-, sulfonamido-, nitro-, trifluorometüül-, tsüano-, asido-, heterotsükliül-, alküülarüülrühm või aromaatsed või heteroaromaatsed
- 25 fragmendid. Halogeenrühmaga asendatud alkoksürühmade seas on, kuid mitte ainult, fluorometoksü-, difluorometoksü-, trifluorometoksü-, klorometoksü-, diklorometoksü- ja triklorometoksürühm.
- [0429] Termin „tiokarbonüülrühm“ või „tiokarboksürühm“ hõlmab ühendeid ja
- 30 fragmente, mis sisaldavad süsinikuaatomit, mis on ühendatud kaksiksidemega väävliaatomi külge.

[0430] Termin „eeterrühm“ või „alkoksürühm“ hõlmab ühendeid või fragmente, mis sisaldavad hapnikuaatomit, mis on seotud kahe erineva süsinikuaatomiga või heteroaatomiga. See termin näiteks hõlmab „alkoksüalküülrühma“, mis viitab alküül-, alkenüül- või alkünüülrühmale, mis on kovalentselt seotud hapnikuaatomiga, mis on

5 kovalentselt seotud teise alküülrühmaga.

[0431] Termin „esterrühm“ hõlmab ühendeid ja fragmente, mis sisaldavad süsiniku- või heteroaatomit, mis on seotud hapnikuaatomiga, mis on seotud karbonüülrühma süsinikuaatomiga. Termin „esterrühm“ hõlmab alkoksükarboksürühmi nagu

10 metoksükarbonüül-, etoksükarbonüül-, propoksükarbonüül-, butoksükarbonüül-, pentoksükarbonüül- jne rühmad. Alküül-, alkenüül- või alkünüülrühmad vastavad eespool määratletule.

[0432] Termin „tioeeterrühm“ hõlmab ühendeid ja fragmente, mis sisaldavad

15 väävliaatomit, mis on seotud kahe erineva süsinikuaatomi või heteroaatomiga. Tioeeterrühmade näidete seas on, kuid mitte ainult, alktioalküülrühmad, alktioalkenüülrühmad ja alktioalkünüülrühmad. Termin „alktioalküülrühmad“ hõlmab ühendeid, milles on alküül-, alkenüül- või alkünüülrühm seotud väävliaatomiga, mis on seotud alküülrühmaga. Sarnaselt viitab termin „alktioalkenüülrühmad“ ja

20 „alktioalkünüülrühmad“ ühenditele või fragmentidele, milles on alküül-, alkenüül- või alkünüülrühm seotud väävliaatomiga, mis on kovalentselt seotud alkünüülrühmaga.

[0433] Termin „hüdrosürühm“ või „hüdrosüülrühm“ hõlmab rühmi, milles on -OH või -O-.

25

[0434] „Polütsükliülrühm“ või „polütsükline radikaal“ viitab kahele või rohkemale tsükliilisele rõngastsükliile (nt tsükloalküül-, tsükloalkenüül-, tsükloalkünüül-, arüül- ja/või heterotsükliülrühmad), milles on kahes kõrvutiasetsevas tsükliis kaks või rohkem ühist süsinikuaatomit. Rõngastsükleid, mis on ühendatud aatomite kaudu, mis ei paikne

30 kõrvuti, nimetatakse „sillatud“ rõngastsükliiteks. Polütsükli iga rõngastsükkel saab olla asendatud asendajatega, nagu on kirjeldatud eespool, näiteks halogeen-, hüdrosüül-, alküülkarbonüüloksü-, arüülkarbonüüloksü-, alkoksükarbonüüloksü-, arüüloksükarbonüüloksü-, karboksülaat-, alküülkarbonüül-, alkoksükarbonüül-,

alküülaminokarbonüül-, aralküülaminokarbonüül-, alkenüülaminokarbonüül-,
 alküülkarbonüül-, arüülkarbonüül-, aralküülkarbonüül-, alkenüülkarbonüül-,
 aminokarbonüül-, alküültiokarbonüül-, alkoksüül-, fosfaat-, fosfonato-, fosfinato-,
 tsüano-, amino- (sealhulgas alküülamino-, dialküülamino-, arüülamino-, diarüülamino-
 5 ja alküülarüülamino), atsüülamino (sealhulgas alküülkarbonüülamino-,
 arüülkarbonüülamino-, karbamoüül- ja ureido), amidino-, imino-, sulfhüdrüül-,
 alküültio-, arüültio-, tiokarboksülaat-, sulfates, alküülsulfinüül-, sulfonato-, sulfamoüül-,
 sulfoonamido-, nitro-, trifluorometüül-, tsüano-, asido-, heterotsüklüül-, alküül-,
 alküülarüül- või aroomaatne või heteroaromaatne fragment.

10

[0435] Siin kasutatuna tähistab „anioonne rühm“ rühma, mis on füsioloogilise pH
 juures negatiivselt laetud. Anioonsete rühmade seas on karboksülaat-, sulfaat-, sulfonaat-
 , sulfinaat-, sulfamaat-, tetrasolüül-, fosfaat-, fosfonaat-, fosfinaat- või fosforotioaatrühm
 või nende funktsionaalsed ekvivalendid. Anioonsete rühmade „funktsionaalsed
 15 ekvivalendid“ hõlmavad bioisosteere, nt karboksülaatrühma bioisosteere. Bioisosteerid
 hõlmavad nii klassikalisi bioisosteerseid ekvivalente kui ka mitteklassikalisi
 bioisosteerseid ekvivalente. Klassikalised ja mitteklassikalised bioisosteerid on tehnika
 tasemes tuntud (vt nt Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug
 Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, lk 19–23). Ühe teostuse kohaselt
 20 on anioonne rühm karboksülaatrühm.

25

[0436] Käesolevas leiutiskirjelduses tähistab ühendi struktuurivalem mõnel juhul
 mugavuse huvides konkreetset isomeeri, kuid käesolev leiutis hõlmab kõiki isomeere
 nagu geomeetiline isomeer, asümmeetrilisel süsinikuaatomil põhinev optiline isomeer,
 stereomeer, tautomeer ja muu sarnane, mis esineb struktuurselt ja isomeeride seguna
 ning ei ole piiratud mugavuse huvides toodud valemi kirjeldusega ja võib olla mistahes
 isomeer või segu. Molekul võib nõnda sisaldada asümmeetrilist süsinikuaatomit ja
 käesolev ühend võib sisaldada optiliselt aktiivset ühendit ja ratseemilist ühendit, kuid
 käesolev leiutis ei piirdu nendega ja hõlmab kõiki võimalusi. Lisaks võib esineda
 30 kristalli polümorfismi, kuigi see ei ole piirav; mistahes kristalli vorm võib olla üksik või
 kristalli vormide segu või anhüdriid või hüdraat. Lisaks kuulub käesoleva leiutise
 ulatusse nn metaboliit, mis on tekkinud käesoleva leiutise lagunemisel *in vivo*.

- [0437] „Isomeeria“ tähendab ühendeid, millel on identsed molekulaarsed valemid, kuid mis erinevad aatomite sidumise olemuse või järjestuse poolest või aatomite ruumilise asetuse poolest. Isomeeride, mis erinevad aatomite ruumilise asetuse poolest, kohta on kasutatud mõistet „stereoisomeerid“. Stereoisomeeride, mis ei ole üksteise peegelkujutised, kohta on kasutatud mõistet „diastereomeerid“ ja stereomeeride, mis ei ole kattuvad peegelkujutised, kohta on kasutatud terminit „enantiomeerid“ või vahel optilised isomeerid. Süsinikuaatomi, mis on seotud nelja mitteidentse asendajaga, kohta on kasutatud terminit „kiraalne kese“.
- 10 [0438] „Kiraalne isomeer“ tähendab ühendit, millel on vähemalt üks kiraalne kese. Selle on kaks vastastikuse kiraalsusega enantiomeerset vormi ja see võib olla kas eri enantiomeerina või enantiomeeride seguna. Segu kohta, mis sisaldab vastastikuse kiraalsusega eri enantiomeersete vormide võrdseid koguseid, on kasutatud terminit „ratseemiline segu“. Ühendil, millel on rohkem kui üks kiraalne kese, on 2^{n-1}
- 15 enantiomeeride paari, milles n on kiraalsete keskmete arv. Ühendid, millel on rohkem kui üks kiraalne kese, võivad esineda eri diastereomeerina või diastereomeeride seguna, mille kohta kasutatakse terminit „diastereomeeride segu“. Stereoisomeeri, millel on üks kiraalne kese, võib iseloomustada selle kiraalse keskmee absoluutse konfiguratsiooni (R või S) järgi. Absoluutne konfiguratsioon viitab kiraalse keskmee külge kinnitatud asendajate ruumilisele asetusele. Vaatluseluse kiraalse keskmee külge kinnitatud
- 20 asendajad järjestatakse vastavalt Cahni, Ingoldi ja Prelogi järjestamisreeglitele (*Sequence Rule*) (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn ja Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J., Chem. Educ.* 1964, 41, 116).
- 25
- [0439] „Geomeetrilised isomeerid“ tähendavad diastereomeere, mille olemasolu tuleneb takistatud pöörlemisest ümber kaksiksidemete. Neid konfiguratsioone eristatakse nende nimetustes eesliidete *cis*- ja *trans*- või *Z* ja *E* järgi, mis näitavad, et need rühmad paiknevad Cahn-Ingold-Frelogi reeglite järgi molekulis kaksiksidemega samal poolel või
- 30 vastaspoolel.
- [0440] Selles taotluses käsitletud struktuurid ja teised ühendid hõlmavad lisaks oma kõiki atropilisi isomeere. „Atropilised isomeerid“ on stereoisomeeri tüüp, milles on

kahe isomeeri aatomid ruumiliselt erinevalt paigutatud. Atroopiliste isomeeride olemasolu tuleneb piiratud pöörlemisest, mida põhjustab suurte rühmade pöörlemise tõkestamine ümber keskse sideme. Sellised atroopilised isomeerid esinevad tüüpiliselt seguna, kuid tänu hiljutistele edusammudele kromatograafiliste meetodite valdkonnas on 5 õnnestunud kahe atroopilise isomeeri segusid valitud juhtudel lahutada.

[0441] Terminid „kristallpolümorfid“ või „polümorfid“ või „kristalli vormid“ tähendavad kristallstruktuure, mille korral võib ühend (või selle sool või solvaat) kristalliseeruda erinevates kristallilistesse paigutustesse, millel kõigil on sama 10 elemendiline koostis. Erinevatel kristalli vormidel on tavaliselt erinevad röntgendifraktsioonimustrid, infrapunasppektrid, sulamispunktid, tihedus, kõvadus, kristalliline kuju, optilised ja elektrilised omadused, stabiilsus ja lahustuvus. Ümberkristalliseerimislahusti, kristalliseerumiskiiruse, säilitustemperatuuri ja teiste faktorite tõttu võib üks kristallivorm olla ülekaalus. Ühendite kristallpolümorfe saab 15 valmistada erinevates tingimustes kristalliseerimise teel.

[0442] Käesoleva leiutisekohased ühendid, näiteks ühendite soolad võivad lisaks olla hüdreeritud või hüdreerimata (veevabas) vormis või solvaatidena koos teise lahusti molekulidega. Hüdraatide mittepiiravate näidete seas on monohüdraadid, dihüdraadid 20 jne. Solvaatide mittepiiravate näidete seas on etanoolsolvaadid, atsetoonsolvaadid jne.

[0443] Termin „solvaadid“ tähendab lahustiga liidetud vorme, mis sisaldavad kas stõhhiomeetriselises või mittestõhhiomeetriselises koguses lahustit. Mõnel ühendil on kalduvus kristallilises tahkes olekus lukustada lahustimolekule kindla molaarsuhtega, 25 tekitades seeläbi solvaadi. Kui lahusti on vesi, on tekkinud solvaat hüdraat; kui lahusti on alkohol, on tekkinud solvaat alkoholaat. Hüdraadid tekivad ühe või rohkema veemolekuli kombineerimisel ühega ainetest, milles vesi säilitab oma molekulaarse oleku kui H₂O, nii et selline kombinatsioon saab moodustada ühe või rohkema hüdraadi.

[0444] „Tautomeerid“ viitavad ühenditele, mille struktuurid erinevad tunduvalt aatomite 30 asetuse poolest, kuid mis eksisteerivad kergesti ja kiiresti saavutatavas tasakaalus. Lugeja mõistab, et leiutisekohaseid ühendeid võib kujutada erinevate tautomeeridena. Lisaks on mõistetav, et kui ühenditel on tautomeersed vormid, kuuluvad kõik

tautomeersed vormid leiutise ulatusse ja ühendite nimetamisel ei ole välistatud mistahes tautomeerne vorm.

5 [0445] Mõned käesoleva leiutise kohased ühendid võivad olla tautomeersed vormis, mis kuuluvad samuti käesoleva leiutise ulatusse.

10 [0446] Käesoleva leiutise kohased ühendid ja soolad võivad olla mitmes tautomeersed vormis, sealhulgas enooli ja imiini vormis ning keto- ja enamiini vormis ning geomeetriliste isomeeridena ja nende segudena. Kõik sellised tautomeersed vormid kuuluvad käesoleva leiutise ulatusse. Tautomeerid esinevad tautomeeride kogu segudena lahuses. Tahkes vormis on üks tautomeer tavaliselt ülekaalus. Kuigi võib olla kirjeldatud ühte tautomeeri, hõlmab käesolev leiutis käesolevate ühendite kõiki tautomeere.

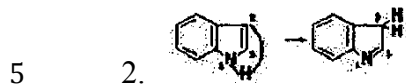
15 [0447] Tautomeer on üks kahest või rohkemast struktuursest isomeerist, mis on tasakaaluseisundis ja mis muunduvad kergesti ühest isomeerist teiseks. Selle reaktsiooni tulemuseks on vesinikuaatomi vormiline migratsioon, millega kaasneb kõrvutiasetsevate konjugeeritud kaksiksidemete muutus. Lahustes, milles on võimalik tautomerisatsioon, tekib tautomeeride keemiline tasakaal. Tautomeeride täpne suhe sõltub mitmest faktorist, sealhulgas temperatuurist, lahustist ja pH-st. Tautomeeride mõistet, mis on 20 tautomerisatsioonide teel üksteiseks muudetavad, nimetatakse tautomeeriaks.

[0448] Võimalike erinevate tautomeeria tüüpidest täheldatakse tavaliselt kahte. Keto-enool-tautomeeria korral tekib elektronide ja vesinikuaatomi samaaegne nihe. Rõngastsükli-ahela tautomeeriat esineb glükoosis. See tekib siis, kui suhkruahela 25 molekuli aldehüüdrühm (-CHO) reageerib samas molekulis ühega hüdroksürühmadest (-OH), mille tulemusel tekib tsükiline (rõngakujuline) vorm.

[0449] Tautomerisatsioone katalüüsivad: alus: 1. deprotonatsioon; 2. delokaliseeritud aniooni (nt enolaadi) teke; 3. protonatsioon aniooni erinevas positsioonis; hape: 1: 30 protonatsioon; 2. delokaliseeritud katiooni teke; 3. deprotonatsioon erinevas positsioonis katiooni kõrval.

[0450] Tavapärased tautomeeride paarid on: ketoon – enool, amiid – nitril, laktaam – laktiim, amiid – imiidhappe tautomeeria heterotsükliilistes rõngastes (nt nukleoalused guaniin, tümiin ja tsütosiin), amiin – enamiin ja enamiin – enamiin. Näidete seas on:

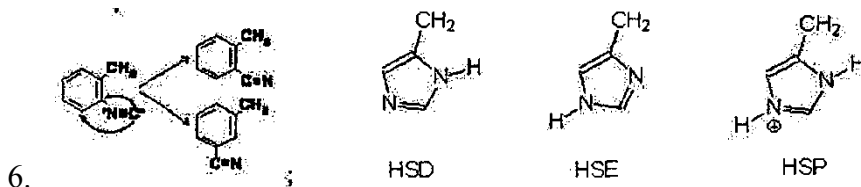
1. 1)



3. 2)



5. 3)



10

[0451] Märgime, et mõne leiutisekohase ühendi struktuur sisaldab asümmeetrilisi süsinikuaatomeid. Sellest lähtuvalt tuleb mõista, et ka sellisest asümmeetriast tulenevad isomeerid (nt kõik enantiomeerid ja diastereomeerid) kuuluvad leiutise ulatusse, kui ei ole näidatud teisiti. Selliseid isomeere saab üldjoontes puhtas vormis klassikalistel lahustamise meetoditel ja stereomeetriliselt kontrollitud sünteesi teel. Lisaks hõlmavad selles taotluses käsitletud struktuurid ning teised ühendid ja fragmendid nende kõiki tautomeere. Alkeenid võivad sobivuse korral hõlmata kas E- või Z-geomeetriat. Selle leiutise kohased ühendid võivad olla stereoisomeeri vormis, seega saab neid valmistada eri stereoisomeeridena või segudena.

15

20

[0452] Siin kasutatuna tähistab „analoog“ keemilist ühendit, mis on teisega struktuuri poolest sarnane, kuid erineb veidi koostise poolest (nagu ühe aatomi asendamise poolest erineva elemendi aatomiga või konkreetse funktsionaalse rühma olemasolu poolest või ühe funktsionaalse rühma asendamise poolest teise funktsionaalse rühmaga). Analoo on seega ühend, mis on referentsühendiga funktsiooni ja välimuse poolest sarnane või võrreldav, kuid struktuuri ja päritolu poolest mitte.

25

[0453] Siin määratletuna viitab termin „derivaat“ ühenditele, millel on ühine põhistruktuur ja mis on asendatud erinevate siin kirjeldatud rühmadega. Näiteks kõik ühendid valemiga I on indooli derivaadid ja valem I tähistab nende põhistruktuuri.

5 [0454] Termin „bioisosteer“ viitab ühendile, mis tuleneb aatomi või aatomite rühma asendamisest teise, üldjoontes sarnase aatomi või aatomite rühmaga. Bioisosteerse asendamise eesmärgiks on luua ühend, millel on vanemühendiga sarnased bioloogilised omadused. Bioisosteerne asendamine võib olla füüsikalis-keemilisel baasil või topoloogial põhinev. Karboksüülhappe bioisosteeride seas on atsüülsulfonimiidid, 10 tetrasoolid, sulfonaadid ja fosfonaadid. Vt nt Patani ja LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147–3176 (1996).

[0455] „Farmatseutiline kompositsioon“ on preparaat, mis sisaldab avaldatud ühendeid vormis, mis sobib ravialusele manustamiseks. Ühe teostuse kohaselt on farmatseutiline 15 kompositsioon mitteüheosalise (*bulk*) või üheosalise ravimvormina. Üheosaline ravimvorm võib olla erineva kujuga, sealhulgas näiteks kapsel, IV kott, tablett, aerosoolinhalaatori ühekordne vajutus või vial. Toimeaine kogus (nt avaldatud ühendi või selle soola, hüdraadi, solvaadi või isomeeri preparaadi) kompositsiooni ühikannuses on efektiivne kogus ja see varieerub vastavalt konkreetsele kasutatavale ravile. Vastava 20 valdkonna asjatundja teab, et vahel on vaja annust sõltuvalt patsiendi vanusest ja seisundist rutiinselt muuta. Annus sõltub ka manustamise viisist. Peetakse võimalikuks erinevaid viise, sealhulgas suu kaudu, pulmonaarset, rektaalselt, parenteraalset, transdermaalset, subkutaanset, intravenooset, intramuskulaarset, intraperitoneaalset, inhaleerimise teel, bukaalset, sublinguaalset, intrapleuraalset, intratekaalset, 25 intranasaalset ja sarnast manustamist. Ravimvormid selle leiutise kohase ühendi paikseks või transdermaalseks manustamiseks hõlmavad pulbreid, spreisid, salve, pastasid, kreeme, losjoone, geele, lahuseid, plaastreid ja inhalante. Ühe teostuse kohaselt segatakse toimeaine steriilsetes tingimustes farmatseutiliselt sobiva tugiaine ja mistahes vajalike säilitusainete, puhvrite või propellantidega.

30

[0456] Termin „kiirannus“ viitab ühendi preparaatidele, mis on kiiresti disperseeruvates ravimvormides.

[0457] Termin „kohene vabastamine“ on määratletud ühendi vabastamisena ravimvormist suhteliselt lühikese aja, üldjuhul kuni ligikaudu 60 sekundi jooksul. Termin „modifitseeritud vabastamine“ hõlmab määratluse järgi hilinevad vabastamist, pikemaajalist vabastamist ja impulssidena vabastamist. Termin „impulssidena vabastamine“ on määratletud ravimi ravimvormist vabastamise seeriatena. Termin „pidev vabastamine“ või „pikaajaline vabastamine“ on määratletud ühendi pideva vabastamisena ravimvormist pikema perioodi jooksul.

[0458] „Ravialune“ hõlmab imetajaid, nt inimesi, seltsiloomi (nt koeri, kasse, linde ja sarnaseid loomi), põllumajandusloomi (nt lehmi, lambaid, sigu, hobuseid, kodulinde ja sarnaseid loomi) ja laboratoorseid loomi (nt rotte, hiiri, merisigu, linde ja sarnaseid loomi). Ühe teostuse kohaselt on ravialune inimene.

[0459] Siin kasutatuna viitab „farmatseutiliselt sobiv“ ühenditele, materjalidele, kompositsioonidele, tugiainetele ja/või ravimvormidele, mis on meditsiinilise loogika järgi sobivad kasutamiseks kokkupuutes inimeste ja loomade kudedega, ilma et sellega kaasneks liigset toksilisust, ärritust, allergilist vastust või muud probleemi või tüsistust ja sellel on mõistlik kasu ja riski suhe.

[0460] „Farmatseutiliselt sobiv abiaine“ tähendab abiainet, mis on kasulik farmatseutilise kompositsiooni valmistamisel, mis on üldiselt ohutu, mittetoksiline ja ei ole bioloogiliselt ega muul viisil soovimatu ning hõlmab abiainet, mis sobib kasutamiseks veterinaarias kui ka inimestele mõeldud ravimis. „Farmatseutiliselt sobiv abiaine“ hõlmab leiutiskirjelduses ja patendinõudluses kasutatuna ühte või rohkemat sellist abiainet.

[0461] Leiutisekohased ühendid võivad lisaks moodustada sooli. Kõik need vormid kuuluvad samuti taotletava leiutise ulatusse.

[0462] Ühendi „farmatseutiliselt sobiv sool“ tähendab soola, mis on farmatseutiliselt sobiv ja millel on vanemühendile omane soovitud farmakoloogiline toime.

[0463] Siin kasutatuna tähendavad „farmatseutiliselt sobivad soolad“ avaldatud ühendite derivaate, milles on vanemühendit modifitseeritud selle happe või aluse soolade valmistamise teel. Farmatseutiliselt sobivate soolade näidete seas on, kuid mitte ainult, aluseliste jääkide nagu amiinid mineraal- või orgaanilise happe soolad, happeliste jääkide nagu karboksüülhapete aluselised või orgaanilised soolad ja muud sarnased soolad. Farmatseutiliselt sobivad soolad hõlmavad vanemühendi tavapäraseid mittetoksilisi sooli või kvaternaarseid ammooniumsooli, mis on valmistatud näiteks mittetoksilistest anorgaanilistest või orgaanilistest hapetest. Selliste tavapäraste mittetoksiliste soolade seas on, kuid mitte ainult, soolad, mis on saadud anorgaanilistest ja orgaanilistest hapetest, mis on valitud 2-atsetoksübensoe-, 2-hüdroksüetaansulfoon-, äädik-, askorbiin-, benseensulfoon-, bensoe-, bisüsi-, süsi-, sidrun-, edetiin-, etaandisulfoon-, 1,2-etaansulfoon-, fumaar-, glükoheptoon-, glükoon-, glutamiin-, glükool-, glükolüülarsaniil-, heksüülresortsiin-, hüdrabamiin-, vesinikbromiidbromiid-, vesinikkloriid-, vesinikjodiid-, hüdroksümaleiin-, hüdroksünafto-, isetioon-, piim-, laktobioon-, laurüülsulfoon-, maleiin-, õun-, mandel-, metaansulfoon-, napsüül-, lämmastik-, oksaal-, pamoe-, pantoteen-, fenüüläädik-, fosfor-, polügalakturoon-, propioon-, salitsüül-, steariin-, subäädik-, merevaik-, sulfaam-, sulfaniil-, väävel-, tanniin-, viin-, tolueensulfoonhappe ja teiste levinud amiinhapete, näiteks glütsiini,alaniini, fenüülalaniini, arginiini jne seast.

20

[0464] Teiste näidete seas on heksaanhape, tsüklopentaanpropioonhape, püruuvhape, maloonhape, 3-(4-hüdroksübensoüül)bensoehape, kaneelhape, 4-klorobenseensulfoonhape, 2-naftaleensulfoonhape, 4-tolueensulfoonhape, kampersulfoonhape, 4-metüülbitsüklo-[2.2.2]-okt-2-een-1-karboksüülhape, 3-fenüülpropioonhape, trimetüüläädikhape, tertsiarne butüüläädikhape, limahape ja sarnased happed. Leiutis hõlmab ka sooli, mis on saadud, kui vanemühendis sisalduv happeline prooton on asendatud metalliooniga, nt leelismetalliooni, leelismuldmetalliooni või alumiiniumiooniga; või koordineeritakse orgaanilise alusega nagu etanoolamiin, dietanoolamiin, trietanoolamiin, trometamiin, N-metüülglükamiin jms.

30

[0465] Lugeja mõistab, et kõik viited farmatseutiliselt sobivatele sooladele hõlmavad sama soola lahusti liitsooli (solvaate) või kristallivorme (polümorfe), siin määratletud tähenduses.

[0466] Käesoleva leiutise kohaseid farmatseutiliselt sobivaid sooli saab sünteesida tavapärasel keemilistel meetoditel vanemühendist, mis sisaldab aluselist või happelist fragmenti. Selliseid sooli üldjuhul valmistatakse nende ühendite vaba happe või aluse vormide reageerimise teel sobiva aluse või happe stõhhiomeetrilise kogusega vees või orgaanilises lahustis või nimetatud kahe segus; kasutada võib etüülatsetaati, etanooli, isopropanooli või atsetonitriili. Sobivate soolade loetelud on toodud allikas Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990). Soolade seas näiteks võivad olla käesoleva leiutise kohaste alifaatset amiini sisaldavate, hüdroksüülamiini sisaldavate ja imiini sisaldavate ühendite vesinikkloriid- ja atsetaatsoolad.

[0467] Leiutisekohaseid ühendeid saab valmistada ka estritena, näiteks farmatseutiliselt sobivate estritena. Näiteks ühendis saab funktsionaalse karboksüülhapperühma muundada vastavaks estriks, nt metüül-, etüül- või teiseks estriks. Lisaks saab ühendis oleva alkoholrühma muundada vastavaks estriks, nt atsetaat-, propionaat- või teiseks estriks.

[0468] „Kaitserühm“ viitab aatomite rühmale, mis maskeerib, vähendab või ennetab molekulis reaktsioonivõimelise rühma külge kinnitatuna selle reaktsioonivõimet. Kaitserühmade näiteid leidub allikates Green ja Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry. (Wiley, 2nd ed. 1991); Harrison ja Harrison *et al.*, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vol. 1–8 (John Wiley and Sons, 1971–1996); ja Kocienski, Protecting Groups, (Verlag, 3rd ed. 2003).

[0469] Termin „amiini kaitserühm“ tähendab funktsionaalset rühma, mis muundab amiin-, amiid- või muu lämmastikku sisaldava fragmendi teistsuguseks keemiliseks rühmaks, mis on konkreetse keemilise reaktsiooni tingimustes üldjoontes inertne. Amiini kaitserühmi saab kergesti ja selektiivselt hea saagisega eemaldada tingimustes, mis ei mõjuta molekuli teisi funktsionaalseid rühmi. Amiini kaitserühmade näidete seas on, kuid mitte ainult, formüül-, atsetüül-, bensüül-, *t*-butüüldimetüülsilüül-, *t*-butüüldifenüülsilüül-, *t*-butüüloksükarbonüül- (Boc), *p*-metoksübensüül-, metoksümetüül-, tosüül-, trifluoroatsetüül-, trimetüülsilüül- (TMS), fluorenüül-, metüüloksükarbonüül-, 2-trimetüülsilüül-etoksükarbonüül-, 1-metüül-1-(4-

bifenüül)etoksükarbonüül-, allüüloksükarbonüül-, bensüüloksükarbonüül- (CBZ), 2-trimetüülsilüül-etaansulfonüül- (SES), tritüül- ja asendatud tritüülrühmad, 9-fluorenüülmetüüloksükarbonüül (FMOC), nitro-veratrüüloksükarbonüül- (NVOC) ja teised sarnased rühmad. Valdkonna asjatundjad oskavad teisi sobivaid amiini kaitserühmi hõlpsasti tuvastada.

[0470] Näitlike hüdroksürühma kaitserühmade seas on rühmad, mille korral on hüdroksürühm kas atsüülitud või alküülitud nagu bensüül- ja tritüüleetrid ning alküüleetrid, tetrahüdropüranüüleetrid, trialküülsilüüleetrid ja allüüleetrid.

10

[0471] „Stabiilne ühend“ ja „stabiilne struktuur“ viitavad ühendile, mis on piisavalt tugev, et pidada vastu isoleerimisele reaktsioonisegust kasuliku puhtusastmeni ja sellest efektiivse ravimi valmistamisele.

15 [0472] Leiutiskirjelduses hõlmavad ainsuse vormid ka mitmuse vorme, kui kontekst ei näe selgelt ette teisiti. Kui ei ole määratletud teisiti, on kõigil siin kasutatud tehnilistel ja teaduslikel terminitel leiutise valdkonna asjatundjatele tuntud tavapärane tähendus. Vastuolude korral on ülimuslik käesolev leiutiskirjeldus.

20 [0473] Kui ei ole näidatud teisiti, on kõik siin kasutatud osakaalud ja suhted massi järgi.

[0474] „Kombineeritud ravi“ (inglise keeles ka „co-therapy“) hõlmab leiutisekohase ühendi ja vähemalt veel ühe aine manustamist osana konkreetsest ravirežiimist, mille eesmärgiks on saavutada kasulik toime, mis põhineb nende kahe raviaine koostoimel.

25 Kombinatsiooni kasulik toime hõlmab, kuid mitte ainult, farmakokineetilist või farmakodünaamilist koostoimet, mis tuleb raviainete kombinatsioonist. Nende raviainete kombinatsiooni manustatakse tüüpiliselt konkreetse perioodi jooksul (tavaliselt minutite, tundide, päevade või nädalate jooksul sõltuvalt valitud kombinatsioonist).

„Kombineeritud ravi“ võib hõlmata, kuid üldjuhul ei hõlma kahe või rohkema nendest

30 raviainetest manustamist osana eraldi monoterapia režiimidest, mille korral tekivad juhuslikult ja kokkusattumusena käesoleva leiutise kohased kombinatsioonid.

[0475] „Kombineeritud ravi“ hõlmab nende raviainete manustamist järjestikusel viisil, see tähendab seda, et iga raviainet manustatakse erineval ajal, ja ka nende raviainete või vähemalt kahe raviaine nendest raviainetest manustamist üldjoontes samaaegselt. Üldjoontes samaaegne manustamine võib toimuda näiteks ravialusele ühe kapsli, mis sisaldab kindla suhtega iga raviainet, või mitme, iga raviaine üksikkapslite manustamise teel. Iga raviainet saab järjestikuselt või üldjoontes samaaegselt manustada mistahes sobival viisil, sealhulgas, kuid mitte ainult, suukaudsetel manustamisviisidel, intravenoossetel manustamisviisidel, intramuskulaarsetel manustamisviisidel ja otsese imendumise teel läbi limaskestade kudede. Raviaineid saab manustada samal viisil või erinevatel viisidel. Näiteks võib kombinatsiooni kuuluvat esimest raviainet manustada intravenoosse süstimise teel, samas kui teisi kombinatsiooni kuuluvaid raviaineid võib manustada suu kaudu. Alternatiivselt võib kõiki raviaineid näiteks manustada suu kaudu või kõiki raviaineid võib manustada intravenoosse süstimise teel. Raviainete manustamise järjekord ei ole rangelt kriitilise tähtsusega.

15

[0476] „Kombineeritud ravi“ hõlmab ka eespool kirjeldatud raviainete manustamist täiendavas kombinatsioonis koos teiste bioloogiliselt aktiivsete koostisosade ja mittemedikamentoosete raviviisidega (nt kirurgilise ravi või kiiritusraviga). Kui kombineeritud ravi hõlmab lisaks mittemedikamentooset ravi, võib mittemedikamentoosse ravi läbi viia mistahes sobival ajal, tingimusel et saavutatakse raviainete ja mittemedikamentoosse ravi kombinatsiooni kasulik toime. Sobivatel juhtudel näiteks saavutatakse kasulik toime ka siis, kui mittemedikamentoosne ravi jäetakse ajutiselt, võimalik et päevadeks või isegi nädalateks režiimist välja.

[0477] Kui kompositsioonid käesolevas kirjelduses sisaldavad või hõlmavad kirjelduse järgi konkreetseid koostisosi, peetakse võimalikuks ka seda, et kompositsioonid koosnevad üldjoontes või koosnevad nimetatud koostisosadest. Sarnaselt, kui protsessides on, need sisaldavad või hõlmavad kirjelduse järgi konkreetseid protsessi etappe, siis need protsessid ka koosnevad üldjoontes või koosnevad nimetatud protsessi etappidest. Lisaks tuleks mõista, et etappide järjekord või teatud tegevuste tegemise järjekord ei ole oluline, tingimusel et säilib leiutise funktsionaalsus. Lisaks võib kaks või rohkem etappi või tegevust läbi viia üheaegselt.

30

- [0478]** Ühendeid või nende farmatseutiliselt sobivaid sooli manustatakse suu kaudu, nina kaudu, transdermaalselt, pulmonaarselt, inhaleerimise teel, bukaalselt, sublinguaalselt, intraperitoneaalselt, subkutaanselt, intramuskulaarselt, intravenoosselt, rektaalselt, intrapleuraalselt, intratekaalselt ja parenteraalselt. Ühe teostuse kohaselt manustatakse ühendit suu kaudu. Valdkonna asjatundja teab teatud manustamisviiside eeliseid.
- [0479]** Annustamisrežiim, milles kasutatakse kõnealuseid ühendeid, valitakse erinevate faktorite, sealhulgas patsiendi tüübi, liigi, vanuse, kehakaalu, soo ja meditsiinilise seisundi; ravitava seisundi raskusastme; manustamise viisi; patsiendi neerude ja maksa talitluse; ja kasutatava konkreetse ühendi või selle soola järgi. Tavaoskustega raviarst või loomaarst oskab kergesti määrata ja välja kirjutada ravimi efektiivset kogust, mis on vajalik seisundi ennetamiseks, leevendamiseks või selle progresseerumise peatamiseks.
- [0480]** Meetodeid avaldatud leiutisekohaste ühendite ravimpreparaatide valmistamiseks ja manustamiseks leidub allikas Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Ühe teostuse kohaselt kasutatakse siin kirjeldatud ühendeid ja nende farmatseutiliselt sobivaid sooli ravipreparaatides kombinatsioonis farmatseutiliselt sobiva tugiaine või lahjendiga. Sobivate farmatseutiliselt sobivate tugiainete seas on inertsed tahked täiteained või lahjendid ja steriilsed vesi- või orgaanilised lahused. Sellised farmatseutilised kompositsioonid sisaldavad ühendeid kogustes, millest piisab soovitud annuse suuruse tagamiseks siin kirjeldatud vahemikus.
- [0481]** Ühe teostuse kohaselt valmistatakse ühend suu kaudu manustamiseks, mille korral kombineeritakse avaldatud ühendid või nende soolad sobiva tahke või vedela tugiaine või lahjendiga, saades kapslid, tabletid, pillid, pulbrid, siirupid, lahused, suspensioonid ja sarnased vormid.
- [0482]** Tabletid, pillid, kapslid ja sarnased vormid sisaldavad ligikaudu 1 kuni ligikaudu 99 massiprotsenti toimeainet ja sideainet nagu tragantkummi, akaatsiad, maisitärklis või želatiin; abiaineid nagu dikaltsiumfosfaat; desintegreerivat ainet nagu maisitärklis, kartulitärklis või alginiinhape; lubrikanti nagu magneesiumstearaat; ja/või magusainet

nagu sahharoos, laktoos, sahhariin, ksülitool ja sarnased ained. Kui üheosaline ravimvorm on kapsel, sisaldab see sageli lisaks eespool nimetatud materjalidele vedelat tugiainet nagu fikseeritud õli (*fatty oil*).

5 **[0483]** Mõne teostuse kohaselt on teisi materjale kasutatud katetena või ravimvormi füüsikalise vormi modifitseerimiseks. Näiteks mõne teostuse kohaselt kaetakse tabletid šellakiga, suhkruga või mõlemaga. Mõne teostuse kohaselt sisaldab siirup või eliksiir lisaks toimeainele magusainena sahharoosi, säilitusainetena metüül- või propüülparabeene, värvainet ning lõhna- ja maitseainet nagu kirsi või apelsini lõhna- ja
10 maitseaine ja sarnast.

[0484] Mõne parenteraalse manustamisega seotud teostuse korral saab avaldatud ühendeid või nende sooli, solvaate, tautomeere või polümorfe kombineerida steriilsete vesi- või orgaaniliste keskkondadega, saades süstelahused või -suspensioonid. Ühe
15 teostuse kohaselt on süstekompositsioonid isotoonilised vesilahused või -suspensioonid. Kompositsioonid võivad olla steriliseeritud ja/või sisaldada adjuvante nagu säilitus-, stabiliseerivad, märgavad või emulgeerivad ained, lahustumise soodustajaid, sooli osmootse rõhu reguleerimiseks ja/või puhvreid. Lisaks võivad need sisaldada teisi terapeutiliselt väärtuslikke aineid. Kompositsioone valmistamise vastavalt tavapärastel
20 segamise, granuleerimise või katmise meetoditel ja need sisaldavad ligikaudu 0,1 kuni 75% toimeainet, teise teostuse kohaselt sisaldavad kompositsioonid ligikaudu 1 kuni 50% toimeainet.

[0485] Näiteks süstelahuseid valmistatakse lahustitega nagu seesami- või maapähkliõli
25 või propüleenglükooli vesilahus ning ühendite vees lahustuvate farmatseutiliselt sobivate soolade vesilahustega. Mõne teostuse kohaselt valmistatakse dispersioone glütseroolis, vedelates polüetüleenglükoolides ja nende segudes õlides. Tavapäraste hoiu- ja kasutustingimuste korral sisaldavad need preparaadid säilitusainet, et hoida ära mikroorganismide kasvu. Siin kasutatuna tähendavad terminid „parenteraalne
30 manustamine“ ja „manustatakse parenteraalselt“ manustamise viise, mis ei ole enteraalset ja paikset manustamise viisid, tavaliselt süstimise teel ja need hõlmavad, kuid mitte ainult, intravenooset, intramuskulaarset, intraarteriaalset, intratekaalset, intrakapsulaarset, intraorbitaalset, intrakardiaalset, intradermaalset, intraperitoneaalset,

transtrahheaalset, subkutaanset, subkutikulaarset, intraarteriaalset, subkapsulaarset, subarahhoidset, intraspinaalset ja intrasternaalset süstimist ja infusiooni.

[0486] Rektaalse manustamise korral on sobivad farmatseutilised kompositsioonid näiteks paiksed preparaadid, suposiidid või klistiirid. Suposiite valmistatakse eelistatavalt rasvemulsioonidest või -suspensioonidest. Kompositsioonid võivad olla steriliseeritud ja/või sisaldada adjuvante nagu säilitus-, stabiliseerivad, märgavad või emulgeerivad ained, lahustumise soodustajaid, sooli osmootse rõhu reguleerimiseks ja/või puhvreid. Lisaks võivad need sisaldada teisi terapeutiliselt väärtuslikke aineid.

5

10 Kompositsioone valmistatakse vastavalt tavapärasel segamise, granuleerimise või katmise meetoditel ja need sisaldavad 0,1 kuni 75% toimeainet, teise teostuse kohaselt sisaldavad kompositsioonid ligikaudu 1 kuni 50% toimeainet.

[0487] Mõne teostuse kohaselt valmistatakse ühenditest preparaadid toimeaine manustamiseks pulmonaarse manustamise teel, näiteks toimeainet sisaldava aerosoolpreparaadi manustamiseks näiteks käsitsi kasutatavast pumppihustist, nebulisaatorist või survestatud dosaatorinhalaatorist. Mõne teostuse kohaselt sisaldavad seda tüüpi sobivad preparaadid ka teisi aineid nagu antistaatilised ained, et säilitada avaldatud ühendeid efektiivsete aerosoolidena.

15

[0488] Ravimi manustamise vahend aerosoolide manustamiseks sisaldab sobivat aerosoolimahutit, millel on dosaatorventiil, mis sisaldab kirjeldatud aerosoolravipreparaati ja aktiveerimisüksust, mida on kohandatud mahuti hoidmiseks ja ravimi manustamise võimaldamiseks. Ravimi manustamise vahendis olevas mahutis on tühi ruum, mis moodustab rohkem kui 15% mahuti üldruumalast. Pulmonaarseks manustamiseks mõeldud polümeer sageli lahustatakse, suspendeeritakse või emulgeeritakse lahusti, pindaktiivse aine ja propellendi segus. Segu hoitakse surve all mahutis, mis on suletud dosaatorventiiliga.

20

25

[0489] Nina kaudu manustamiseks saab kasutada kas tahket või vedelat tugiainet. Tahke tugiaine sisaldab jämedat pulbrit, mille osakeste suurus on vahemikus näiteks ligikaudu 20 kuni ligikaudu 500 mikronit, ja sellist preparaati manustatakse kiire inhaleerimise teel läbi ninakäikude. Mõne teostuse kohaselt, kui kasutatakse vedelat tugiainet,

30

manustatakse preparaati ninasprei või -tilkadena ja see sisaldab toimeainete õli- või vesilahuseid.

5 [0490] Lisaks peetakse võimalikuks preparaate, mis on kiiresti disperseeruvates ravimvormides, mis on tuntud ka kui „kiirravimvormid“ (*flash dose forms*). Täpsemalt, käesoleva leiutise mõned teostused valmistatakse kompositsioonidena, mis vabastavad toimeaineid lühikese aja jooksul, nt tüüpiliselt vähem kui ligikaudu viie minuti jooksul, teise teostuse kohaselt vähem kui ligikaudu 90 sekundi jooksul, veel ühe teostuse jooksul vähem kui ligikaudu 30 minuti jooksul ja veel ühe teostuse kohaselt vähem kui 10 ligikaudu 10 või 15 sekundi jooksul. Sellised preparaadid sobivad ravialusele manustamiseks erinevatel viisidel, näiteks kehaõõnde sisestamise teel või niiskele kehapiinnale või lahtisele haavale kandmise teel.

15 [0491] „Kiirravimvorm (Flash dosage)“ on tüüpiliselt tahke ravimvorm, mida manustatakse suu kaudu, mis disperseerub suus kiiresti ja seega pole seda kuigi keeruline alla neelata ja see võimaldab ühendil kiiresti organismi jõuda või imenduda läbi suu limaskestade. Mõne teostuse kohaselt kasutatakse sobivaid kiiresti disperseeruvaid ravimvorme ka teistes teostustes, sealhulgas haavade ja teiste kehavigastuste ja haigusseisundite ravis, mille korral ei ole ravimi vabastamine 20 organismisisese niiskuse toimel võimalik.

[0492] „Flash dose“ vormid on tehnika tasemes tuntud, vt nt kihisevaid ravimvorme ja lahustuvatest mikroosakestest koosnevaid toimeainet kiiresti vabastavaid katteid US patentidest nr 5 578 322 ja 5 607 697; külmuivatatud vahte ja vedelikke US patentidest 25 nr 4 642 903 ja 5 631 023; ravimvormide *melt spinning*-meetodit US patentidest nr 4 855 326, 5 380 473 ja 5 518 730; tahke vaba vormi valmistamist US patendist nr 6 471 992; sahhariidil põhinevat kandemaatriksit ja vedelat sideainet US patentidest nr 5 587 172, 5 616 344, 6 277 406 ja 5 622 719; ning teisi tehnika tasemes tuntud vorme.

30

[0493] Leiutisekohastest ühenditest valmistatakse ka „toimeainet impulssidena vabastavaid“ preparaate, milles ühend vabaneb farmatseutilistest kompositsioonidest vabanemiste (st impulsside) seeriatena. Ühenditest valmistatakse ka „toimeainet pidevalt

vabastavaid“ preparaate, millest vabastatakse ühendit farmatseutilisest kompositsioonist pidevalt pikema aja jooksul.

5 [0494] Lisaks peetakse võimalikuks preparaate, nt vedelaid preparaate, sealhulgas tsüklilisi või atsyklilisi kapseldavaid või solvateerivaid aineid, nt tsüklodekstriine, polüetereid või polüsahhariide (nt metüülselluloosi) või teise teostuse kohaselt polüaniooneid β -tsüklodekstriini derivaate, millel on naatriumsulfonaatsoola rühm, mida eraldab lipofiilsest õõnest alküüleeter-speisserrühm või polüsahhariidid. Ühe teostuse kohaselt on see aine metüülselluloos. Teise teostuse kohaselt on see aine 10 polüanioonne β -tsüklodekstriini derivaat, mida eraldab lipofiilsest õõnsusest butüüleeter-speisserrühm, nt CAPTISOL® (CyDex, Overland, KS). Valdkonna asjatundja oskab hinnata sobiva aine/avaldatud ühendi preparaadi suhteid, valmistades aine lahuse vees, nt 40 massiprotsendise lahuse; valmistades seerialahjendusi, nt et valmistada 20%, 10, 5%, 2,5%, 0% (kontroll) lahuseid ja sarnast; lisades liase koguse (võrreldes kogusega, 15 mida aine suudab solubiliseerida) avaldatud ühendit; segades sobivates tingimustes, nt kuumutades, segades, sonikeerides jne; tsentrifugeerides või filtreerides saadud segusid, saades läbipaistvad lahused; ja analüüsides lahuseid avaldatud ühendi kontsentratsiooni suhtes.

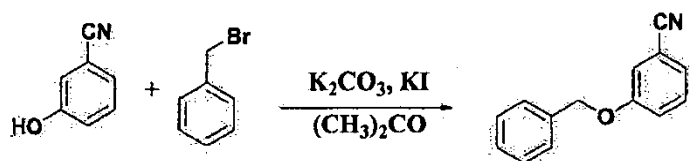
20 [0495] Viited publikatsioonidele ja patendidokumentidele ei tähenda ühegi nende lugemist asjakohase tehnika taseme osaks ega ka mingit säärast seisukohta nimetatud dokumentide sisu ja kuupäeva osas. Leiutise kirjaliku kirjelduse esitamise järel mõistavad valdkonna asjatundjad, et leiutist saab praktiseerida erinevates teostustes ning et eespool toodud kirjeldus ja allpool toodud näited on vaid illustreerivad ja ei piira 25 järgneva patendinõudluse ulatust.

NÄITED

30 Näide 1: sünteesid

[0496] Siin on kirjeldatud leiutisekohaste ühendite näitlikke sünteesi.

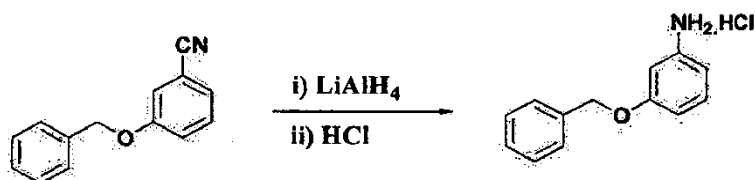
Ühendite 1 ja 2 (KX1-136 ja KX1-305) süntees 3-bensüüloksübensoniitriil



[0497] 3-tsüanofenooli (5,00 g, 42,00 mmol) lahusele atsetoonis (100 ml) lisati kaaliumkarbonaati (5,79 g, 42,0 mmol), kaaliumjodiidi (335 mg, 21,0 mmol) ja
 5 bensüülbromiidi (4,20 ml, 42,00 mmol) ning reaktsioonisegu töödeldi 12 tundi tagasivooluga (TLC, etüülatsetaat: heksaan 1:1, $R_f = 0,6$), seejärel eemaldati vaakumis lahusti ja jääk jaotati vee (50 ml) ja etüülatsetaadi vahel (50 ml), orgaanilist faasi pesti kaks korda veega ja kuivatati veevaba naatriumsulfaadi kohal ning aurustati alandatud rõhul, saades sihteetri kollase õlina (8,46 g), saagis 96%; 1H NMR (DMSO
 10 (dimetüülsulfoksiid), 400 MHz): δ 7,51–7,33 (m, 9H), 5,16 (s, 2H).

3-bensüülloksübensüülamiinvesinikkloriid

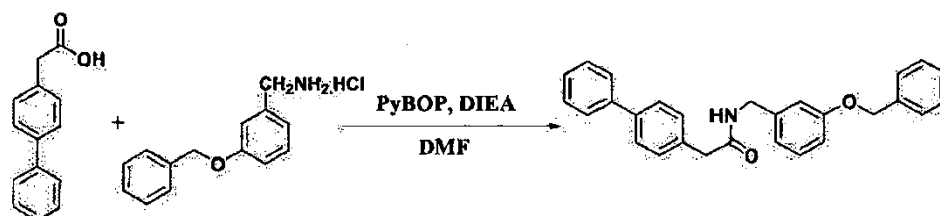
15 [0498]



[0499] Liitiumalumiiniumhüdriidi LAH (4,314 g, 113,684 mmol) suspensioonile kuivas eetris (200 ml) lisati 10 minuti jooksul toatemperatuuril tilkhaaval
 20 3-bensüülloksübensoonitriili lahust eetris (7,92 g, 37,894 mmol) ja sellel lasti 4 tundi seguneda (TLC, etüülatsetaat: heksaan 1:3, $R_f = 0,5$), reaktsioonisegu summutati 10 ml etüülatsetaadi ja 10 ml veega ning filtreeriti. Orgaanilist faasi pesti veega, kuivatati Na_2SO_4 -ga ja töödeldi 10 ml kontsentreeritud HCl-ga, saades vahetult valge sademe (6 g) saagisega 68%. 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,33 (s, 3H), 7,45–7,37 (m, 4H), 7,34–
 25 7,30 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,97 (s, 2H).

N(3-bensüüloksübensüül)-4-bifenüülatssetamiid

[0500]

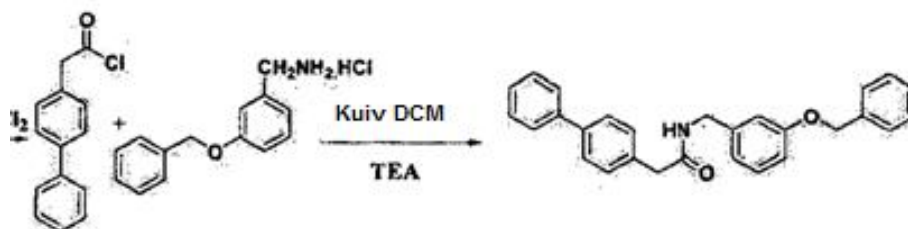


5

[0501] 4-bifenüüläädikhape (2,29 g, 10,45 mmol) lahusele dimetüülformamiidis (DMF) (30 ml) lisati diisopropüületüülamiini (DIEA) (5,47 ml, 31,35 mmol) ja segati 15 minutit toatemperatuuril, seejärel lisati bensotriasolüüloksü-tris[pürrolidino]-fosfooniumheksafluorofosfaati (PyBOP™) (5,43 g, 10,45 mmol) ning segati veel 30 minutit, seejärel lisati 3-bensüüloksübensüülamiinvesinikkloriidi (2,6 g, 10,45 mmol) ja segati veel 24 tundi. Reaktsioonisegu valati seejärel jääga jahutatud vette, mida oli hapestatud (10 ml) 1 N HCl-ga ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (100 ml) ning orgaanilist faasi pesti NaHCO₃ küllastunud lahuse, vee ja soolveega, kuivatati Na₂SO₄-ga ja lahusti eemaldati vaakumis, saades soovitud ühendi kollakasvalge pulbrina (2,65 g) saagisega 62%.

15

[0502] Teine protseduur hõlmab happe kloriidi kasutamist, nagu on näidatud alljärgnevas reaktsioonis.



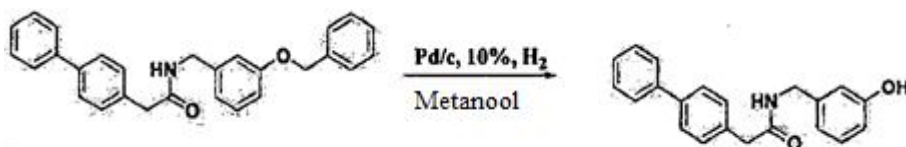
[0503] Kolvile 4-bifenüüläädikhappega (2,5 g) lisati tionüülkloriidi (20 ml) ja seda kuumutati 1 tund tagasivoolul, jahutati ja liigne tionüülkloriid eemaldati vaakumis kuivuseni, saadud 2,8 g toorest happe kloriidi lahustati kuivas DCM-is (diklorometaanis)

20

(30 ml) ja lisati tilkhaaval temperatuuril 0 °C to ekvimolaarsele kogusele 3-bensüülloksübensüülamiini lahusele DCM-is (10 ml) koos (1,5 mol) trietüülamiiniga (TEA) ja segati 5 tundi, seejärel valati hapestatud külmale veele, orgaanilist faasi pesti vee, soolveega ning lahusti eemaldati alandatud rõhul, saades soovitud amiini saagisega 80%. - ¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 8,58 (t, *J* = 12 Hz 1H), 7,60–7,57 (m, 4H), 7,44–7,29 (m, 10H), δ 7,21 (t, *J* = 16,5 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,24 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H).

10 **Ühend 1: N(3-hüdroksübensüül)-4-bifenüülatssetamiid**

[0504]

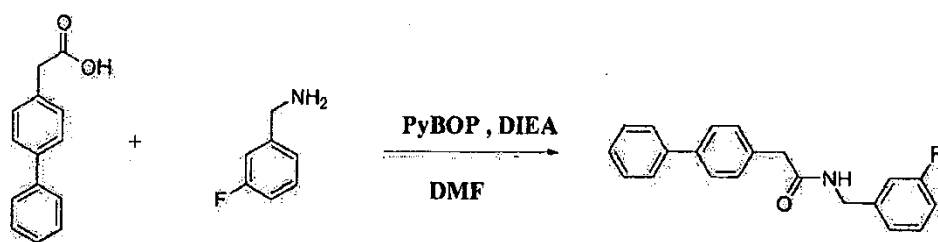


[0505] Et eemaldada selle eetri bensüülrühma, lahustati see (5,00 g, 13,35 mmol) lahustati metanoolis (20 ml), sellele lahusele lisati 5 tunniks Parri hüdrogenaatoris (55 psi) katalüütiline kogus 10% Pd/C (355 mg, 2,21 mmol), filtreeriti läbi tseliidi ja lahusti eemaldati vaakumis, saades soovitud fenooli kollaka pulbrina (3,20 g) saagisega 84%, mis kristalliseeriti metanoolist, saades (1,5 g) valget kristallilist materjali, mp = 169–170 °C. ¹HNMR (DMSO, 400 MHz): δ 9,34(s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 7,07 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6,65–6,60 (m, 3H), 4,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,5 (s, 2H). FAB (kiirete aatomitega pommitamine) HRMS *m/e* arvutatud (M+H) C₂₁H₂₀NO₂: 318,1449; tuvastatud: 318,1484.

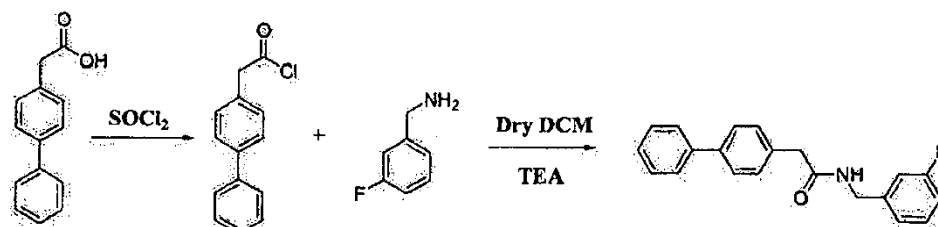
25

Ühend 2: N(3-fluorobensüül)-4-bifenüülatssetamiid

[0506]



[0507] 4-bifenüüläädikhappe (2,00 g, 9,42 mmol) lahusele DMF-is (20 ml) lisati DIEA (3,29 ml, 18,84 mmol) ja segati 15 minutit toatemperatuuril, seejärel lisati PyBOP (4,90 g, 9,42 mmol) ja segati veel 30 minutit 30 min, seejärel lisati 3-fluorobensüülamiini (1,18 g, 9,42 mmol) ja segati veel 24 tundi, seejärel valati reaktsioonisegu jääga jahutatud veele, mida oli hapestatud (10 ml) 1 N HCl-ga ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (100 ml) ning orgaanilist faasi pesti NaHCO₃ küllastunud vesilahuse, vee ja soolveega, kuivatati Na₂SO₄-ga ja lahusti eemaldati vaakumis, saades soovitud ühendi valge pulbrina (1,00 g) saagisega 33%. Teine meetod hõlmab happe kloriidi sidestamise meetodit, mida on kirjeldatud allpool.



[0508] 4-bifenüüläädikhape (2,5 g, 11,78 mmol) pandi kolbi, seejärel lisati tionüülkloriidi (15 ml) ja seda kuumutati 1 tund tagasivooluni, jahutati ja liigne tionüülkloriid eemaldati vaakumis kuivuseni, saadud toores happe kloriid (2,8 g, 12,13 mmol) lahustati seejärel kuivas DCM-is (30 ml) ja lisati tilkhaaval temperatuuril 0 °C (1,38 ml, 12,13 mmol) 3-fluorobensüülamiini lahusele DCM-is (10 ml) koos (1,69 ml, 12,13 mmol) TEA-ga ja segati 5 tundi, seejärel valati hapestatud külmale veele, orgaanilist faasi pesti vee, soolveega ja lahusti eemaldati alandatud rõhul, saades soovitud amiidi (3,1 g) saagisega 80%. See kristalliseeriti metanoolist ümber, mp = 170–172 °C. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 8,62 (t, *J* = 11 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,37–7,31 (m, 4H), 7,08–7,01 (m,

3H), 4,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H). FAB HRMS m/e arvutatud (M+H) $C_{21}H_{18}FNO$: 320,1406; tuvastatud: 320,2 ja tuvastatud baaspiik: 342,1262 for (M+Na); arvutatud 342,1372.

5

Ühend 3: KX1–306 süntees

[0509] Sünteesi, millest on antud ülevaade skeemil 1, alustati bifenüüläädikhappe happe kloriidi valmistamisega, millele järgnes amiidi sidestamine
10 3,5-dibensüülloksübensüülamiiniga. Happe kloriidi valmistamisel sisestati suur hulk lisandeid. Selles reaktsioonis võib kasutada ka teisi amiidi sidestamise protseduure, nagu näiteks PyBOP või karbodimiide.

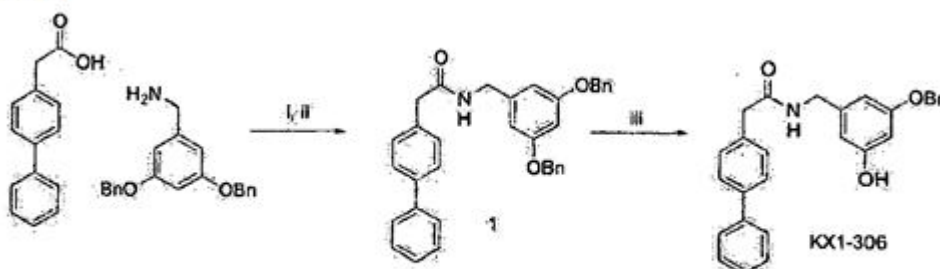
[0510] Üks bensüülrühmadest lõhustati 15 tunni jooksul kõrgsurvelises vesiniku
15 atmosfääris (50–60 psi). Reaktsiooni jälgiti TLC abil. Saaduse eraldamiseks lähtematerjalist ja dihidroksü-kõrvalsaadusest kasutati silikageelkromatograafiat.

[0511] Bifenüüläädikhape (220 mg, 1,00 mmol) lahustati DCM-is, lisati 5 ekvivalenti
20 (0,38 ml) tionüülkloriidi ja reaktsioonisegu kuumutati 4 tundi tagasivoolul. Lahustid eemaldati vaakumis ja jääk lahustati DCM-is. Lisati 3,5-dibensüülloksübensüülamiini (1,1 ekv) ja seejärel TEA-d (1 ekv). Reaktsioonisegu seejärel segati öö läbi toatemperatuuril. Reaktsioonisegu lahjendati ruumalani 45 ml (DCM-iga) ja pesti 1 N HCl-ga (3×20 l), küllastunud naatriumbikarbonaadi (3×20 ml) ja soolveega (3×20 ml). Reaktsioonisegu kuivatati seejärel naatriumsulfaadiga ja eemaldati vaakumis,
25 saades 330 mg toorsaadust. Silikageelkromatograafia (1:1 DCM:EtOAc (etüülatsetaat)) andis 220 mg puhast saadust. TLC $R_f = 0,2$ (üksik täpp, 7:3 heksaane:EtOAc). LCMS 514,2 (m+H) 536,2 (m+Na). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,65 (s, 2H), 4,50 (d, 5,7 Hz, 2H), 4,96 (s, 4H), 5,71 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,58–7,26 (m, 19H).

30 [0512] Dibensüülloksüamiid (1) lahustati Parri pudelis õrnalt kuumutades 15 ml EtOAc-s (etüülatsetaadis). See asetati 15 tunniks hüdrogenaatorisse rõhule 50 psi. Reaktsioonisegu filtreeriti läbi tseliidi ja lahusti eemaldati vaakumis, saades

lähtematerjali ja saaduse toorsegu. Silikageelkromatograafia tulemusel saadi 50 mg ühendit **1** ja 41 mg soovitud saadust KX1-306; LCMS 424,1 (m+H), 446,2 (m+Na), 847,0 (2m+H), 868,9 (2m+Na), ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,66 (s, 2H), 4,38 (d, 5,6 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,30–7,45 (m, 10H), 7,54–7,57 (m, 4H).

Skeem 1



reagendid: i) SOCl₂, DCM, ii) 3,5-dibensüüloksübensüülamiin (1,0 ekv.), TEA (2,0 ekv.), saagis 20% (kaks etappi, koos kromatograafiaga). iii) 10% Pd/C (10 mol%), H₂, 55 psi, EtOAc, 24 tundi (53%, pärast kromatograafiat, BORMS).

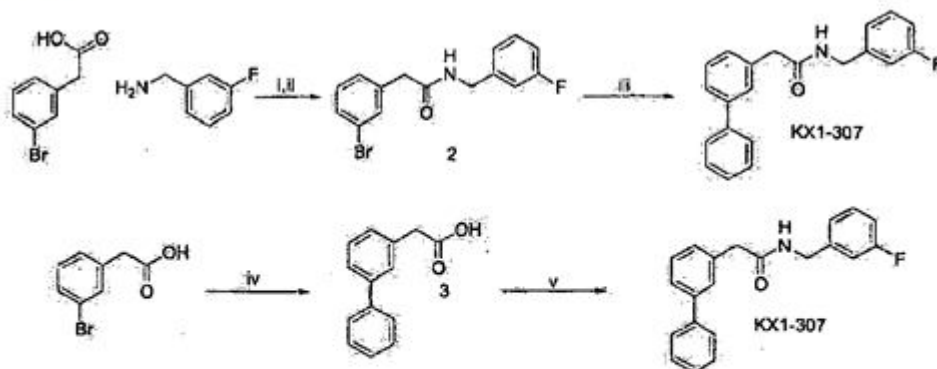
10 Ühend 4: KX1-307 süntees

[0513] Sünteesist on antud ülevaade skeemil 2. Ühes sünteesis algas reaktsioon amiidsideme tekkega, mille tulemusel saadi ühend **2**, sellele järgnes Suzuki sidestamine fenüülboroonhappega, saades meta-bifenüülisaaduse ühendi **4 KX1-307**. Suzuki reaktsioonis tekkis bifenüülisaadus, kuid reaktsioon ei kulgenud vaatamata täiendavale ajale, soojusele ja katalüsaatorile (NMR ja LCMS järgi) lõpuni. Silikageelkromatograafia abil ei õnnestunud lahutada saadust bromo-lähtematerjalist **2**. Lahutamise seotud probleem lahendati Suzuki ja amiidsidestamise järjekorra ümberpööramise teel ja saadi edukalt metabifenüülamiid KX1-307 ning ka 2'-fluorobifenüül-4-atsetamiid KX1-309 (ühend 6, skeem 3).

[0514] 3-bromofenüüläädikhape (250 mg, 1,163 mmol) ja 156 mg (1,1 ekv) fenüülboroonhapet lahustati 6 ml vee ja isopropanooli segus (6:1). Naatriumkarbonaat (160 mg, 1,3 ekv) lahustati 0,5 ml destilleeritud vees ja lisati reaktsioonisegule, seejärel

- lisati Pd(OH)₂/C (74 mg, 3 mol%). Seda roteeriti 5 tundi veevannis temperatuuriga 65 °C. Reaktsioonisegu filtreeriti läbi filterpaberi. Filterpaberit pesti 25 ml isopropanooli:vee:1 N NaOH-ga (35:5:1). Pesud kombineeriti ja neid hapestati 1N väävelhappega pH väärtuseni 2. Isopropanool eemaldati vaakumis ja lisati vett (10 ml).
- 5 Seda vesifaasi pesti dikloromeraaniga (3 × 20 ml). Orgaanilised faasid kombineeriti, neid kuivatati naatriumsulfaadiga ja eemaldati vaakumis, saades 215 mg (saagis 87%) bifenüülsaadust 3. TLC R_f = 0,7 (pikk triip, 1:1 EtOAc:DCM). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,72 (s, 2H), 7,26–7,60 (m, 9H).
- 10 **[0515]** 3-bifenüüläädikhape (**3**) (100 mg, 0,472 mmol), 3-fluorobensüülamiin (1,1 ekv), 1-(3-dimetüülaminopropüül)-3-etüülkarbodiimiidvesinikkloriid (EDCI) (1,1 ekv) ja HOBT (1-hüdroksüensotriasool, 1,0 ekv) lahustati 10 ml veevabas DCM-is. 10 minuti pärast lisati DIEA (1,1 ekv) ja reaktsioonil lasti öö läbi kulgeda. Reaktsioonisegu lahjendati ruumalani 25 ml ja seda pesti 1N HCl (3 × 10 l), küllastunud naatrium
- 15 bikarbonaadi
- [0516]** (3 × 10 ml) ja soolveega (2 × 20 ml). Reaktsioonisegu kuivatati naatriumsulfaadiga ja eemaldati vaakumis, saades 124 mg puhast KX1–307 (saagis 83%). TLC R_f = 0,7 (single spot, 1:1 EtOAc:DCM). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm)
- 20 3,69 (s, 2H) 4,40 (d, 6,0 Hz) 5,77 (s, 1H) 6,86–6,96 (m, 3H) 7,10–7,26 (m, 2H) 7,32 (m, 8H).

Skeem 2



Reagendid: i) SOCl_2 , DCM, ii) 3-fluorobensüülamiin (1,1 ekv.), DIEA (2,2 ekv.) (20% pärast kromatograafiat), iii) fenüülboroanhape (1,2 ekv.), 2M naatriumkarbonaati, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mol%), toluen (lahutamatu segu), iv) fenüülboroanhape (1,1 ekv.), Na_2CO_3 (1,3 ekv.), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (3 mol%), 1:6 isopropanooli: vett (saagis 87%), v) 3-fluorobensüülamiin (1,1 ekv.), EDCI (1,1 ekv.), HOBT (1,0 ekv.), DIEA (1,1 ekv.) (saagis 83%).

Ühend 6: KX-309 süntees

5

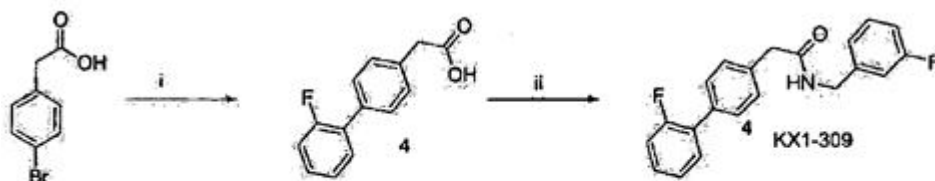
[0517] Sünteesist on antud ülevaade skeemil 3. 4-bromofenüüläädikhape (500 mg, 2,33 mmol) ja 358 mg 2-fluorofenüülboroanhapet (1,1 ekv) lahustati 12 ml 6:1 vees ja isopropanooli segus. Naatriumkarbonaat (320 mg, 1,3 ekv) lahustati 1 ml destilleeritud vees ja lisati reaktsioonisegule, seejärel lisati $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (148 mg, 3 mol%). Seda roteeriti 5 tundi veevannis temperatuuriga 65 °C. Reaktsioonisegu filtreeriti läbi filterpaberi. Filterpaberit pesti 50 ml isopropanooli, vee ja 1 N NaOH seguga (35:5:1). Pesud kombineeriti ja neid hapestati 1N väävelhappes pH väärtuseni 2. Isopropanool eemaldati vaakumis, lisati vett (20 ml) ja pesti diklorometaaniga (3 × 30 ml). Orgaanilised faasid kombineeriti, neid kuivatati naatriumsulfaadiga ja eraldati vaakumis, saades 177 mg (saagis 35%) bifenüülsaadust 4. TLC $R_f=0,7$ (pikk triip, 1:1 EtOAc:DCM). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,73 (s, 2H), 7,16 (t, 10,5 Hz, 1H), 7,22 (t, 7,5 Hz, 1H), 7,32 (qd, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,44 (td, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, 8,0 Hz, 2H).

20 [0518] 2'-fluorobifenüüläädikhape (4) (103 mg, 0,448 mmol), 3-fluorobensüülamiin (1,1 ekv), EDCI (1,1 ekv) ja HOBT (1,0 ekv) lahustati 6 ml veevabas DCM-is. 10 min

pärast lisati DIEA-d (1,1 ekv) ja reaktsioonil lasti öö läbi kulgeda. Reaktsioonisegu lahjendati ruumalani 25 ml ja pesti 1N HCl (3×10 l), küllastunud naatriumbikarbonaadi (3×10 ml) ja soolveega (2×20 ml). Reaktsioonisegu kuivatati naatriumsulfaadiga ja eraldati vaakumis, saades 126 mg puhast ühendit 6, KX1-309 (saagis 83%). LCMS

5 360,1 (m+Na) 696,8 (2m+Na). $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,67 (s, 2H) 4,21 (d, 6,0 Hz, 2H) 5,79 (s, 1H) 6,87–6,98 (m, 3H) 7,10–7,44 (m, 7H) 7,53 (dd, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 2H).

Skeem 3



Reagendid: i) fenüülboroonhape (1 ekv.), Na_2CO_3 (1,3 ekv.), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (3 mol%), 1:6 isopropanooli ja ett (saagis 35%), ii) 3-fluorobensüülamiin (1,1 ekv.), EDCI (1,1 ekv.), HOBT (1,0 ekv.), DIEA (1,1 ekv.), saagis 83%

10

Ühend 5: N-(3-fluorofenüül)-4-bifenüülatssetamiidi KXI-308 süntees

[0519] Tionüülkloriid (0,38 ml, 5,0 mmol) lisati jääveega jahutatud 4-bifenüüläädikhappe (0,2 g, 0,9 mmol) lahusele 5 ml diklorometaanis, lahusel lasti soojeneda toatemperatuurile, seejärel kuumutati 1 tund tagasivoolul, lahusti ja liigne tionüülkloriid aurustati vaakumis, tekkinud õli lahustati uuesti 5 ml diklorometaanis ning seejärel lisati 4-dimetüülaminopüridiini (0,12 gm, 1,0 mmol) ja 3-fluoroaniliini (0,11 gm, 1,0 mmol), segati öö läbi toatemperatuuril, seejärel lahjendati reaktsioonisegu 10 ml diklorometaani ja 20 ml veega, orgaanilist faasi pesti 1 N HCl, küllastunud

15 NaHCO₃ lahuse ja küllastunud NaCl lahusega, kuivatati Na₂SO₄ abil ja aurustati kuivaks (0,2 gm, 72%), $^1\text{H-NMR}$ INOVA-500 (CDCl_3) δ 3,805 (s, 2H), 6,815 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,068 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,218–7,284 (m, 2H), 7,380–7,499 (m, 6H) 7,620–7,664 (m, 4H). MS (m/z) 306,2 (M+H)⁺.

20

Ühend 7: N-(3-fluorobensüül)-4-(3-fluorofenüül)fenüülatsetamiidi KX1-310**süntees**

[0520] (4'-fluorobifenüül-4-üül)äädikhappe süntees: 4-bromofenüüläädikhape (0,5 gm, 2,3 mmol), 3-fluorofenüülboroonhape (0,36 gm, 2,4 mmol) ja 50% ulatuses veega niisutatud 10% pallaadiumit süsinikul (0,16 gm, 0,075 mmol Pd) lisati 10 ml 5:1 vee ja isopropanool segule, seejärel lisati eespool nimetatud segule Na₂CO₃ (0,32 gm, 3 mmol), mis oli lahustatud 3 ml vees, reaktsioonisegu kuumutati öö läbi temperatuuril 65–70 °C, reaktsioonisegu jahutati toatemperatuurile, lahjendati 20 ml 70:15:1 i-PiOH/H₂O/10% NaOH-ga, filtreeriti, katalüsaatorit pesti 20 ml × 3 eespool nimetatud seguga, filtraati hapestati 20% H₂SO₄-ga, filtreeriti ja kuivatati (3'-fluoro-bifenüül-4-üül)äädikhape: (0,4 gm, 75%) H¹-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,623 (s, 2H), 7,192 (m, 1H), 7,358 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,474–7,515 (m, 3H), 7,652 (d, J=8,0 Hz, 2H), 12,316 (s, 1H).

[0521] 3-fluorobensüülamiin (0,14 ml, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 gm, 1,1 mmol) ja DIEA (0,36 ml, 2,2 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,22 gm, 76%); H¹-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,550 (s, 2H), 4,303 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,027–7,097 (m, 3H), 7,197 (m, 1H), 7,350 (m, 1H), 7,389 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,477–7,518 (m, 3H), 7,657 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,652 (t, J=5,5 Hz, 1H). MS (*m/z*) 338,1 (M+H)⁺.

Ühend 8: N-(3-fluorobensüül)-4-(4-fluorofenüül)fenüülatsetamiidi KX1-311 süntees

25

[0522] (4'-fluorobifenüül-4-üül)äädikhappe süntees: 4-bromofenüüläädikhape (0,5 gm, 2,3 mmol), 4-fluorofenüülboroonhape (0,36 gm, 2,4 mmol) ja 50% ulatuses veega niisutatud 10% pallaadiumit süsinikul (0,16 gm, 0,075 mmol Pd) lisati 10 ml 5:1 vee ja isopropanooli segule, seejärel lisati eespool nimetatud segule Na₂CO₃ (0,32 gm, 3 mmol.), mis oli lahustatud 3 ml vees, reaktsioonisegu kuumutati öö läbi temperatuuril 65–70 °C, reaktsioonisegu jahutati toatemperatuurile, lahjendati 20 ml 70:15:1 i-PrOH/H₂O/10% NaOH-ga, filtreeriti, katalüsaatorit pesti 20 ml × 3 eespool nimetatud seguga, filtraati hapestati 20% H₂SO₄-ga, filtreeriti ja kuivatati (0,4 gm, 75%) H¹-NMR

INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,621 (s, 2H), 7,290 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,351 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,593 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,695 (t, $J=7$ Hz, 2H), 12,386 (s, 1H).

[0523] (4'-fluorobifenüül-4-üül)äädikhape (0,2 gm, 0,9 mmol), 3-fluorobensüülamiin
 5 (0,14 ml, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 gm, 1,1 mmol) ja DIEA (0,36 ml, 2,2 mmol) lahustati
 DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti
 filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,26 gm,
 90%); H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,541 (s, 2H), 4,304 (d, $J=5,5$ Hz, 2H),
 7,027–7,098 (m, 3H), 7,273–7,382 (m, 5H), 7,582 (d, $J=8,0$, 2H), 7,694 (m, 2H), 8,641
 10 (t, $J=5,5$ Hz, 2H) MS (m/z) 338,1 (M+H)⁺.

Ühend 9: N-(3-fluorobensüül)-N-metüül-4-bifenüülatsetamiidi KX1–312 süntees

15 [0524] 4-bifenüüläädikhape (0,25 gm, 1,2 mmol), N-metüül-3-fluorobensüülamiin
 (0,16 gm, 1,2 mmol), EDCI (0,23 gm, 1,2 mmol) ja DIEA (0,42 ml, 2,4 mmol) lahustati
 10 ml DCM-is ja segati öö läbi. Reaktsioonisegu lahjendati 10 ml DCM-iga, pesti 10%
 HCl, küllastunud NaHCO₃ lahuse ja küllastunud NaCl lahusega, kuivatati Na₂SO₄-ga ja
 aurustati, saades viskoosse läbipaistva õli (160 mg, 43%), H^1 -NMR INOVA-500
 20 (DMSO d_6) näitas *cis*- ja *trans*-isomeeride olemasolu suhtega 1:2, NMR katse, mis tehti
 temperatuuril 50 °C, muutis veidi keemilise nihke väärtust, kuid see ei mõjutanud
 peaaegu üldse seda suhet. Prootonite tähiseks on H_a või H_b, et näidata, et see kuulub
 ühele või teisele isomeerile. H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) 2,813 (s, 3H_a), 3,000 (s,
 3 H_b), 3,784 (s, 2H_a), 3,841 (s, 2H_b), 4,543 (s, 2H_b), 4,681 (s, 2H_a), 6,931–7,649 (m, 13
 25 H_a+13 H_b). MS (m/z) 334,2 (M+H)⁺.

Ühend 10: N-(3-fluorobensüül)-4-fenüül-2-fluorofenüülatsetamiidi KX1–313 süntees

30

[0525] 4-bromo-2-fluorofenüülatsetamiidi süntees: 4-bromo-2-fluorobensüülbromiid
 (5 gm, 18,7 mmol) lahustati 30 ml etanoolis, sellele lisati KCN (2,43 gm, 37,4 mmol)

vesilahust (10 ml), kuumutati öö läbi tagasivoolul, seejärel jahutati toatemperatuurile, valati 200 ml purustatud jäässe, filtreeriti, kromatografeeriti 1:1 etüülatsetaadiga, seejärel etüülatsetaadiga (tsüanoühendit hüdrolüüsiti silikageelil, saades karboksamiidi), mis aurustati, saades valge tahke aine (1,3 gm, 32%) H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6)
5 δ 3,436 (s, 2H), 7,005 (s, 1H), 7,289 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,361 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,478 (m, 1H), 7,517 (s, 1H).

[0526] 4-bromo-2-fluorofenüüläädikhape süntees: 4-bromo-2-fluorofenüülatsetaamiid (1,3 gm) suspendeeriti 100 ml 30% NaOH-s, kuumutades seda 24 tundi
10 tagasivoolutemperatuuril, jahutati toatemperatuurile, pesti DCM-i ja etüülatsetaadiga. Vesifaasi hapestati kontsentreeritud HCl-iga, ekstraheeriti etüülatsetaadiga, aurustati; jääk kristalliseeriti isopropanoolist-veest, saades nõeljad kristallid (0,5 gm, 38%) H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,619 (s, 2H), 7,316 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,379 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,516 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H), 12,555 (s, 1H).

15

[0527] 4-fenüül-2-fluorofenüüläädikhappe süntees: 4-bromo-2-fluorofenüüläädikhape (0,25 gm, 1,1 mmol), fenüülboroonhape (0,15 gm, 1,2 mmol) ja 50% ulatuses veega niisutatud 10% pallaadiumit süsinikul (0,07 gm, 0,033 mmol Pd) lisati 10 ml 5:1 vee ja isopropanooli segule, seejärel lisati eespool nimetatud segule Na_2CO_3 (0,14 gm,
20 1,3 mmol), mis oli lahustatud 3 ml vees, reaktsioonisegu kuumutati öö läbi temperatuuril 65–70 °C, reaktsioonisegu jahutati toatemperatuurile, lahjendati 20 ml 70:15:1 i-PrOH/ H_2O /10% NaOH-ga, filtreeriti, katalüsaatorit pesti 20 ml \times 3 eespool nimetatud seguga, filtraati hapestati 20% H_2SO_4 -ga, filtreeriti ja kuivatati (0,2 gm, 83%) H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,675 (s, 2H), 7,382–7,518 (m, 6H), 7,707 (d, $J=7,5$ Hz, 2H),
25 12,498 (s, 1H).

[0528] N-(3-fluorobensüül)-4-fenüül-2-fluorofenüülatsetaamiidi süntees: 4-fenüül-2-fluorofenüüläädikhape (0,2 gm, 0,9 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,14 ml, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 gm, 1,1 mmol) ja DIEA (0,36 ml, 2,2 mmol) lahustati DMF-is, segati öö
30 läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber. (0,20 gm, 70%); H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,612 (s, 2H), 4,318 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7,064–7,117 (m, 3H), 7,345–7,503 (m, 7H), 7,695 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 8,660 (t, $J=6$ Hz, 1H). MS (m/z) 338,1 (M+H)⁺.

Ühend 11: N(3-fluorobensüül)-2-fenüülpüridiin-5-atseetamiidi KX1–314 süntees

[0529] 2-fenüülpüridiin-5-äädikhappe süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), fenüülboroonhape (0,16 gm, 1,3 mmol) ja 50% ulatuses veega niisutatud
5 10% pallaadiumit süsinikul (0,08 gm, 0,036 mmol Pd) lisati 10 ml 5:1 vee ja isopropanooli segule, seejärel lisati eespool nimetatud segule Na₂CO₃ (0,15 gm, 1,4 mmol), mis oli lahustatud 3 ml vees, reaktsioonisegu kuumutati öö läbi temperatuuril 65–70 °C, reaktsioonisegu jahutati toatemperatuurile, lahjendati 20 ml 70:15:1 i-PrOH/H₂O/10% NaOH-ga, filtreeriti, katalüsaatorit pesti 20 ml × 3 eespool nimetatud
10 seguga, filtraati kuivatati vaakumis ja toorsegu kasutati puhastamiseta järgmises etapis.

[0530] N(3-fluorobensüül)-2-fenüülpüridiin-5-atseetamiidi süntees: Eespool toodud reaktsioonist pärinevale toorsaadusele lisati 3-fluorobensüülamiini (0,15 gm, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,32 gm, 2,6 mmol) ning seda segati öö läbi
15 DMF-is. Reaktsioonisegu valati seejärel vette; tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,06 gm, 18%, kaks etappi). H¹-NMR INOVA-500 (CDCl₃) δ3,645 (s, 2H), 4,438 (d, J=5,5 Hz, 2H), 5,867 (s, 1H), 6,925–7,009 (m, 3H), 7,268 (m, 1H), 7,408–7,493 (m, 3H), 7,735 (m, 2H), 7,965–7,982 (m, 2H), 8,582 (s, 1H). MS (*m/z*) 321,2 (M+H)⁺.

20

Ühend 12: N-(3-fluorobensüül)-2-(püridiin-2-üülfenüül)atseetamiidi KX1–315 süntees

[0531] 4-(2-püridinüül)bensüülalkoholi süntees: 4-(2-püridinüül)bensaldehyüdi (2 gm, 11 mmol) ja NaBH₄ (0,42 gm, 11 mmol) segati 2 tundi toatemperatuuril, etanool aurustati, jääk lahustati etüülatsetaadis, pesti küllastunud NaHCO₃ lahusega ja küllastunud NaCl lahusega, kuivatati Na₂SO₄-ga ja aurustati, saades valge tahke aine
25 (1,5 gm, 75%).

30

[0532] (4-püridiin-2-üülfenüül)äädikhappe süntees: 4-(2-püridinüül)bensüülalkoholi toorsaadus lahustati 20 ml DCM-is, jahutati jääd/metanooli kasutades, lisati trietüülamiini

(1,25 ml, 8,9 mmol), seejärel 5 minuti jooksul tilkhaaval metaansulfonüülkloriidi (0,7 ml, 8,9 mmol). Reaktsioonisegul lasti toatemperatuuril seguneda, kuni TLC näitas, et lähtematerjal oli ära kasutatud (3 tundi), pärast reaktsiooni lõpuni kulgemist pesti reaktsioonisegu vee, küllastunud NaHCO₃ lahuse ja küllastunud NaCl lahusega, kuivatati Na₂SO₄-ga ja aurustati, saades kollase õli, tekkinud õli lahustati 25 ml 90% etanoolis, seejärel lisati KCN (1,05 gm, 16,2 mmol) ja seda kuumutati öö läbi tagasivooluga. Etanool aurustati; tahket ainet pesti 50 ml veega ja filtreeriti. Tahke aine lahustati 30 ml kontsentreeritud HCl-is, kuumutati 48 tundi tagasivooluga; lisati puidusütt, kuumutati 1 tund tagasivooluga, filtreeriti. HCl aurustati, tekkinud tahke aine lahustati 5 ml vees, lisati tilkhaaval 1N NaOH, ekstraheerides samal ajal etüülatsetaadiga, etüülatsetaadi ekstrakti kuivatati Na₂SO₄-ga, saades valge tahke aine (0,6 gm, 35%, 3 etappi) H¹-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,641 (s, 2H), 7,345 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,381 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,879 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,951 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,034 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,662 (d, J=4,0 Hz, 1H), 12,390 (s, 1H).

15

[0533] N-(3-fluorobensüül)-2-(4-püridiin-2-üülfenüül)atsetamiidi süntees: (4-püridiin-2-üülfenüül)äädikhape (0,2 gm, 0,9 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,14 ml, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 gm, 1,1 mmol) ja DIEA (0,36 ml, 2,2 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,13 gm, 45%); H¹-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,563 (s, 2H), 4,305 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,032–7,095 (m, 3H), 7,332–7,360 (m, 2H), 7,404 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,874 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,948 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,034 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,659 (d, J=4,0 Hz, 2H). MS (*m/z*) 321,2 (M+H)⁺.

25

Ühendite 13 ja 24 süntees

[0534] Püridüül derivaatide ühendi 13 KX1–316 ja ühendi 24 KX1–327 süntees on kujutatud skeemil 4. Amiid valmistati kõigepealt EDCI sidestamise teel, saades amiidi 5. Seejärel viidi 3- või püridüülboroonhapetega läbi Suzuki reaktsioon. Püridiintsükli aluselist olemust kasutati ära saaduse puhastamiseks ülejäänud lähtematerjalist. Saadus eraldati lähtematerjalist vesifaasi 1 N HCl abil. Pärast mitut orgaanilist pesu muudeti

30

vesifaas aluseliseks ja saadus ekstraheeriti etüülatsetaadiga. See puhastusprotseduur oli edukas ja kaotas vajaduse kromatograafia järele.

5 **KX1–316 (ühend 13)**

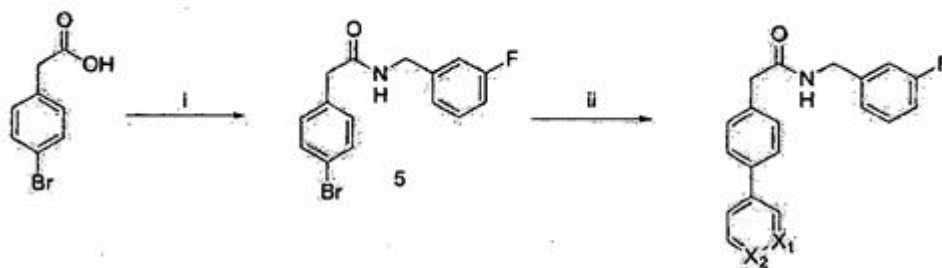
[0535] Leegiga kuivatatud 50 ml ümarapõhjaline kolb, millel oli kaks kondenseriit, täideti argooniga. 15 ml dimetoksüetaani ja 1 ml 2 M kaaliumkarbonaati soojendati temperatuurini 45 °C, puhudes samal ajal lahusesse mullitades argooni. 1 tunni pärast lisati bromoamiidi (240 mg, 0,7475 mmol) ja 3-püridüülboroonhapet (92 mg, 1,1 ekv). 1 tunni pärast lisati puhast Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 5 mol%). Reaktsioonisegu kuumutati 48 tundi temperatuuril 65–75 °C. Lahusti valati ümarapõhjalisse kolbi, ülejäänud jääki pesti etüülatsetaadiga. Lahustid kombineeriti ja eemaldati vaakumis. Jääk koguti 20 ml 1 N HCl-i ja seda pesti etüülatsetaadiga (3 × 10 ml). Happeline faas seejärel muudeti 2 N NaOH ja küllastunud naatriumbikarbonaadiga aluseliseks pH 8–9. Vesifaasi pesti seejärel etüülatsetaadiga (3 × 20 ml). Lahusti ekstraktid kombineeriti, kuivatati naatriumsulfaadiga ja eemaldati vaakumis. Jääki puhastati silikageelkolonnil (1:1 DCM: EtOAc), saades 90 mg soovitud saadust (saagis 38%). TLC, R_f 0,2 (1:1DCM:EtOAc). LCMS 321,3 (m+H) 640,8 (2m+Na) 662,9 (2M+Na). ¹HNMR (500 MHz, DMSO) 3,54 (s, 2H) 4,29 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,00–7,08 (m, 3H) 7,34 (q, 8,0 Hz, 1H) 7,40 (d, 10,0 Hz, 2H) 7,47 (dd, 6,0 Hz, 10,0 Hz, 1H) 7,66 (d, 10,0 Hz, 2H) 8,05 (dt, 2,5 Hz, 10,0 Hz, 1H) 8,55 (dd, 2,0 Hz, 6,0 Hz, 1H) 6,40 (t, 7,0 Hz, 1H) 8,78 (d, 2,5H, 1H).

25 **KX1–327 (ühend 24)**

[0536] Leegiga kuivatatud 50 ml ümarapõhjaline kolb, millel oli kaks kondenseriit, täideti argooniga. Dimetoksüetaani (15 ml) ja 1 ml 2 M kaaliumkarbonaati soojendati temperatuurini 45 °C, puhudes lahusesse samal ajal mullitades argooni. 1 tunni pärast lisati bromoamiidi (150 mg, 0,4672 mmol) ja 4-püridüülboroonhapet (57 mg, 1 ekv). 1 tunni pärast lisati puhast Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 5 mol%). Reaktsioonisegu kuumutati 72 tundi temperatuuril 65–75 °C. Lahusti valati ümarapõhjalisse kolbi, ülejäänud jääki pesti etüülatsetaadiga. Lahustid kombineeriti ja eemaldati vaakumis. Jääk koguti 20 ml

- 1 N HCl-i ja seda pesti etüülatsetaadiga (3×10 ml). Happeline faas muudeti seejärel 2 N NaOH ja küllastunud naatriumbikarbonaadiga aluseliseks (pH 8–9). Vesifaasi pesti seejärel etüülatsetaadiga (3×20 ml). Lahusti ekstraktid kombineeriti, kuivatati naatriumsulfaadiga ja eemaldati vaakumis, saades 71 mg soovitud saadust (saagis 48%).
- 5 TLC, R_f 0,2 (1:1DCM:EtOAc). LCMS 321,3 (m+H). ¹HNMR (500 MHz, DMSO) 3,56 (s, 2H) 4,29 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,04 (m, 3H) 7,34 (q, 6,5 Hz, 1H) 7,42 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,69 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,75 (d, 8,5 Hz, 2H) 8,61 (d, 6,0 Hz, 2H) 8,64 (t, 5,5 Hz, 1H).

Skeem 4



Reagendid: i) 3-fluorobensüülamiin (1,1 ekv.), EDCI (1,1 ekv.), HOBT (1,0 ekv.), DIEA (1,1 ekv.), saagis 88%, ii) 3 (või 4) püridüülboroonhape (1,1 ekv.), Na₂CO₃ (1,3 ekv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), dimetoksüetaan, 2M Na₂CO₃ (2 ekv.), KX1–316 (X₁ = N, X₂ = C) 38%, KX1–327 (X₁ = C, X₂ = N) 47%

10

Ühend 14: 2-[6-(3-klorofenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi KX1–317 süntees

- [0537] 2-(3-klorofenüül)püridiin-5-äädikhappe süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape
 15 (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-klorofenüülboroonhape (0,2 gm, 1,3 mmol) ja 50% ulatuses
 veega niisutatud 10% pallaadiumit süsinikul (0,08 gm, 0,036 mmol Pd) lisati 10 ml 5:1
 vee ja isopropanooli segule, seejärel lisati eespool nimetatud segule Na₂CO₃ (0,15 gm,
 1,4 mmol), mis oli lahustatud 3 ml vees, reaktsioonisegu kuumutati õõ läbi
 temperatuuril 65–70 °C, jahutati toatemperatuurile, lahjendati 20 ml 70:15:1
 20 i-PcOH/H₂O/10% NaOH-ga, filtreeriti, katalüsaatorit pesti 20 ml \times 3 eespool nimetatud
 seguga, filtraati kuivatati vaakumis ja toorsegu kasutati puhastamata järgmises etapis.

[0538] 2-[6-(3-klorofenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi süntees:
 Eespool toodud reaktsioonist pärinevale toorsaadusele lisati 3-fluorobensüülamiini

(0,15 gm, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,32 gm, 2,6 mmol) ning seda segati öö läbi DMF-is. Reaktsioonisegu valati seejärel vette; tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,02 gm, 6% kahes etapis). H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,611 (s, 2H), 4,314 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,048–7,106 (m, 3H), 7,364 (m, 1H), 7,500–7,545 (m, 2H), 7,808 (dd, $J=8,0$, 2,0 Hz, 1H), 7,997 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,046 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,126 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,578 (s, 1H), 8,699 (bs, 1H). MS (m/z) 355,2 (M+H)⁺.

10 **Ühend 14: 2-[6-(4-etüülfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atseetamiidi**
KX1-318 süntees

[0539] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atseetamiidi süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,3 gm, 85%); H^1 -NMR INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, $J=8$, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).

[0540] 2-[6-(4-etüülfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atseetamiidi süntees: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atseetamiid ja (0,125 gm, 0,5 mmol), 4-etüülbenseenboroonhape (0,083 gm, 0,55 mmol) lahustati dimetoksümetaanis (DME), DME lahusele lisati Na₂CO₃ (0,11 gm, 1 mmol) 5 ml vees, seejärel degaseeriti lahust 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati pallaadiumtetrakistrifenüülfosfiini (0,029 gm, 0,025 mmol), degaseeriti veel 15 minutit, kuumutati 24 tundi. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile, filtreeriti, tahket ainet pesti etüülatsetaadiga; orgaanilist faasi kuivatati, aurustati. Jääki kromatografeeriti etüülatsetaadi/heksaaniga 3:2. Saadus oli valge tahke aine (0,08 gm, 47%). H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,228 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 2,669 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,590 (s, 2H), 4,321 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7,053–7,113 (m, 3H), 7,324–7,375 (m, 3H),

7,766 (dd, $J=9,0,2,0$ Hz, 1H), 7,887 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,994 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,548 (s, 1H), 8,696 (t, $J=5,5$ Hz, 1H). MS (m/z) 349,3 (M+H)⁺.

5 **Ühend 16: N-(3-fluorobensüül)-2-(2-fluorobifenüül-7-üül)atsetamiidi KX1-319**
süntees

[0541] 2-fluorobifenüül-4-karbaldehüüdi süntees: 4-bromo-2-fluorobifenüül (2 gm, 8 mmol) lahustati 20 ml veevabas tetrahüdrofuraanis (THF), jahutati argooni (Ar) keskkonnas temperatuurile -78 °C, 10 minuti jooksul lisati tilkhaaval n-butüüllitiumit 2,5 M (3,5 ml, 8,8 mmol) ja segati veel 1 tund, seejärel lisati veevaba DMF-i (0,68 ml, 8,8 mmol), segati veel 1 tund, seejärel soojendati 4 tunni jooksul toatemperatuurile, siis summutati veega, ekstraheeriti eetriga, eeter kuivatati, aurustati, tekkinud ühendit puhastati 9:1 heksaani/etüülatsetaadiga, saades valge tahke aine (1 gm, 62,5%);
15 H^1 -NMR INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 7,416–7,495 (m, 3H), 7,581–7,661 (m, 4H), 7,723 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 9,991 (s, 1H).

[0542] (2-fluoro-bifenüül-4-üül)-metanooli süntees: 2-fluoro-bifenüül-4-karbaldehüüd (1 gm, 5 mmol), $NaBH_4$ lahustati etanoolis, segati 2 tundi, lisati NaOH 10%, etanool aurustati, reaktsioonisegu ekstraheeriti etüülatsetaadiga, etüülatsetaadi ekstrakti kuivatati Na_2SO_4 -ga ja aurustati, saades valge tahke aine (0,8 gm, 80%). H^1 -NMR INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 2,266 (s, 1H), 4,683 (s, 2H), 7,142–7,168 (m, 2H), 7,339–7,442 (m, 4H), 7,519–7,535 (m, 2H).

25 [0543] (2-fluorobifenüül-4-üül)äädikhappe süntees: (2-fluorobifenüül-4-üül)metanool (0,75 gm, 3,7 mmol) lahustati 20 ml DCM-is, jahutati jääd/metanooli kasutades, lisati trietüülamiini (0,55 ml, 4,0 mmol), seejärel 5 minuti jooksul tilkhaaval metaansulfonüülkloriidi (0,3 ml, 4,0 mmol). Reaktsioonil lasti toatemperatuuril seguneda, kuni TCL näitas, et lähtematerjal oli ära kasutatud (2 tundi), pärast reaktsiooni lõpuni kulgemist pesti reaktsioonisegu veega, küllastunud $NaHCO_3$ lahusega ja küllastunud NaCl lahusega, kuivatati Na_2SO_4 -ga ja aurustati, saades kollase õli, tekkinud õli lahustati 25 ml 70% etanoolis, seejärel lisati KCN-i (0,4 gm, 6 mmol) ja seda kuumutati öö läbi tagasivoolul. Etanool aurustati; tahket ainet pesti 50 ml veega ja

filtreeriti. Tahke aine lahustati 20 ml etanoolis, seejärel lisati 20 ml kontsentreeritud H_2SO_4 ja seda kuumutati öö läbi tagasivoolul; lahusel lasti jahtuda toatemperatuurile, valati 200 ml purustatud jääle, tahke aine koguti vaakumfiltreerimise teel kokku, suspendeeriti 25 ml 30% NaOH-s, kuumutati 24 tundi tagasivoolutemperatuuril, jahutati

5 toatemperatuurile, pesti DCM-i ja etüülatsetaadiga. Vesifaasi hapestati kontsentreeritud HCl-iga, ekstraheeriti etüülatsetaadiga, aurustati; jääk kristalliseeriti isopropanoolist ja veest ümber, saades valge tahke aine (0,15 gm, 18%, 3 etappi) H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,672 (s, 2H), 7,191–7,254 (m, 2H), 7,389–7,560 (m, 6H), 12,494 (s, 1H).

10 **[0544]** N-(3-fluorobensüül)-2-(2-fluorobifenüül-4-üül)atseetamiidi süntees: (2-fluorobifenüül-4-üül)äädikhape (0,12 gm, 0,5 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,08 ml, 0,6 mmol), PyBOP (0,34 gm, 0,6 mmol) ja DIEA (0,22 ml, 1,3 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,140 gm, 83%); H^1 -NMR

15 INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,580 (s, 2H), 4,316 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 7,037–7,110 (m, 3H), 7,210–7,247 (m, 2H), 7,343–7,372 (m, 2H), 7,457–7,541 (m, 3H), 7,544 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,660 (t, $J=6,0$ Hz, 1H). MS (m/z) 338,1 (M+H)⁺.

20 **Ühend 17: N-(3-fluorobensüül)-2-[6-(4-fluorofenüül)püridiin-3-üül]atseetamiidi KX1-320 süntees**

[0545] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atseetamiidi süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,3 gm, 85%); H^1 -NMR

25 INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, $J=8, 2,5$ Hz, 1H), 8,280 (d, $J=2,5$ Hz,

30 1H).

[0546] N-(3-fluorobensüül)-2-[6-(4-fluorofenüül)püridiin-3-üül]atseetamiidi süntees: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atseetamiid ja (0,093 gm, 0,33 mmol),

4-fluorobenseenboroonhape (0,052 gm, 0,37 mmol) lahustati DME-s, DME lahusele lisati Na₂CO₃ (0,07 gm, 0,66 mmol) 5 ml vett, lahust degaseeriti seejärel 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati pallaadiumtetrkestrifenüülfosfiini (0,016 gm, 0,015 mmol), degaseeriti veel 15 minutit, kuumutati 24 tundi tagasivoolul. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile, filtreeriti, tahket ainet pesti etüülatsetaadiga; orgaanilist faasi kuivatati, aurustati. Jääki kromatografeeriti etüülatsetaadi/heksaaniga 3:2. Seejärel kristalliseeriti see metanoolist ja veest, saades valge tahke aine (0,013 gm, 12%). H¹-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,587 (s, 2H), 4,306 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,041–7,099 (m, 3H), 7,295–7,363 (m, 3H), 7,777 (d, J=7,5, 1H), 7,913 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,119 (s, 2H), 8,546 (s, 1H), 8,702 (s, 1H). MS (*m/z*) 339,2 (M+H)⁺.

Ühend 18: N-(3-fluorobensüül)-2-[6-(3-fluorofenüül)püridiin-3-üül]atsetamiidi

KX1-321 süntees

[0547] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,3 gm, 85%); H¹-NMR NOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

25

[0548] N-(3-fluorobensüül)-2-[6-(3-fluorofenüül)püridiin-3-üül]atsetamiidi süntees: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiid ja (0,125 gm, 0,5 mmol) 3-fluorobenseenboroonhape (0,08 gm, 0,55 mmol) lahustati DME-s, DME lahusele lisati Na₂CO₃ (0,11 gm, 1,0 mmol) 5 ml vees, lahust degaseeriti seejärel 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati pallaadiumtetrkestrifenüülfosfiini (0,029 gm, 0,025 mmol), degaseeriti veel 15 minutit, kuumutati 24 tundi tagasivoolul. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile, filtreeriti, tahket ainet pesti etüülatsetaadiga; orgaanilist faasi kuivatati, aurustati. Jääki

30

kromatografeeriti etüülatsetaadi/heksaaniga 3:2, seejärel kristalliseeriti metanoolist ja veest, saades valge tahke aine (0,075 gm, 45%). H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,614 (s, 2H), 4,318 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,053–7,099 (m, 3H), 7,273 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,367 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,542 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,812 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,891 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,942 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,992 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,583 (s, 1H), 8,717 (s, 1H). MS 339,2 (M+H)⁺.

Ühendi 2-[6-(3-etoksüfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi KX1–

10 322 süntees

[0549] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) lahustati DMF-is, seda segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades (0,3 gm, 85%); H^1 -NMR INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, $J=8,2,5$ Hz, 1H), 8,280 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).

20 [0550] N-(3-fluorobensüül)-2-[6-(3-fluorofenüül)püridiin-3-üül]atsetamiidi süntees: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiid ja (0,15 gm, 0,54 mmol), 3-etoksübenseenboroonhape (0,096 gm, 0,6 mmol) lahustati DME-s, DME lahusele lisati Na₂CO₃ (0,11 gm, 1,08 mmol) 5 ml vees, lahust degaseeriti seejärel 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati 25 pallaadiumtetrakestrifenüülfosfiini (0,031 gm, 0,027 mmol), degaseeriti veel 15 minutit, kuumutati 24 tundi tagasivoolul. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile, filtreeriti, tahket ainet pesti etüülatsetaadiga; orgaanilist faasi kuivatati, aurustati. Jääki kromatografeeriti etüülatsetaadi/heksaaniga 3:2. Seejärel kristalliseeriti see metanoolist ja veest ümber, saades valge tahke aine (0,03 gm, 17%). H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,366 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 3,591 (s, 2H), 4,110 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,312 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 6,985 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,048–7,105 (m, 3H), 7,342–7,402 (m, 2H), 7,621 (m, 2H), 7,770 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,826 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,942 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,550 (s, 1H), 8,701 (s, 1H). MS (m/z) 365,2 (M+H)⁺.

Ühend 20: 4-{5-[(3-fluoro-bensüülkarbamöül)-metüül]-püridiin-2-üül}-bensoehappe KX1-323 süntees

[0551] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atseetamiidi süntees:
 5 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,3 gm, 85%); H^1 -NMR INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–
 10 7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, $J=8, 2,5$ Hz, 1H), 8,280 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).

[0552] N-(3-fluorobensüül)-2-[6-(3-fluorofenüül)püridiin-3-üül]atseetamiid: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atseetamiid ja (0,15 gm, 0,54 mmol),
 15 4-karboksübenseenboroonhape (0,096 gm, 0,6 mmol) lahustati DME-s, DME lahusele lisati Na_2CO_3 (0,11 gm, 1,08 mmol) 5 ml vees, lahust degaseeriti seejärel 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati pallaadiumtetrakestrifenüülfosfiini (0,031 gm, 0,027 mmol), degaseeriti veel 15 minutit, kuumutati 24 tundi tagasivooluga. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile,
 20 filtreeriti, tahket ainet pesti etüülatsetaadiga, 10% NaOH-ga, vesifaasi pesti mitu korda etüülatsetaadiga, neutraliseeriti 1% HCl tilkhaaval lisamise teel, kusjuures keskkond sisaldas etüülatsetaati ja seda loksutati pärast HCl igast lisamist, etüülatsetaat aurustati ja tekkinud tahke aine kristalliseeriti metanoolist ja veest, saades valge tahke aine (0,07 gm, 40%). H^1 -NMR INOVA-500 ($DMSO d_6$) δ 3,625 (s, 2H), 4,318 (d, $J=5,5$ Hz, 2H),
 25 7,053–7,111 (m, 3H), 7,376 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,8341 (d, $J=8,0$, 1H), 8,015–8,063 (m, 3H), 8,206 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,613 (s, 1H), 8,724 (t, $J=5,5$, 1H). MS (m/z) 365,3 ($M+H$)⁺.

Ühend 21: 2-[6-(2-etoksüfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atseetamiidi KX1-324 süntees

[0553] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atseetamiidi süntees:
 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,15 ml,

1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) lahustati DMF-is, seda segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,3 gm, 85%); H^1 -NMR INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, $J=8, 2,5$ Hz, 1H), 8,280 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).

[0554] 2-[6-(2-etoksüfenüül)-püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi süntees: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiid ja (0,15 gm, 0,54 mmol), 2-etoksübenseenboroonhape (0,096 gm, 0,6 mmol) lahustati DME-s, DME-lahusele lisati Na_2CO_3 (0,11 gm, 1,08 mmol) 5 ml vett, lahust degaseeriti seejärel 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati pallaadiumtetrakestrifenüülfosfiini (0,031 gm, 0,027 mmol), degaseeriti veel 15 minutit, kuumutati 24 tundi tagasivoolul. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile, filtreeriti, tahket ainet pesti etüülatsetaadiga; orgaanilist faasi kuivatati, aurustati. Jääki kromatografeeriti etüülatsetaadi/heksaaniga 2:1, seejärel kristalliseeriti metanoolist ja veest ümber, saades valge tahke aine (0,075 gm, 40%). H^1 -NMR INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,339 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 3,581 (s, 2H), 4,112 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,322 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 7,032–7,135 (m, 5H), 7,358–7,387 (m, 2H), 7,703 (d, $J=7,0$, 1H), 7,748 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,871 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,548 (s, 1H), 8,725 (s, 1H). MS (m/z) 365,2 ($M+H$)⁺.

Ühend 22: 2-[6-(4-etoksüfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi

KX1–325 süntees

25

[0555] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,3 gm, 85%); H^1 -NMR INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, $J=8, 2,5$ Hz, 1H), 8,280 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).

30

[0556] 2-[6-(4-etoksüfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi süntees: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiid ja (0,15 gm, 0,54 mmol), 4-etoksübenseenboroonhape (0,096 gm, 0,6 mmol) lahustati DME-s, DME lahusele lisati Na₂CO₃ (0,11 gm, 1,08 mmol) 5 ml vees, lahust degaseeriti seejärel 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati pallaadiumtetrkestriifenüülfosfiini (0,031 gm, 0,027 mmol), degaseeriti veel 15 minutit, kuumutati 24 tundi tagasivoolul. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile, filtreeriti, tahket ainet pesti etüülatsetaadiga; orgaanilist faasi kuivatati, aurustati. Jääki kromatografeeriti etüülatsetaadi/ heksaaniga 2:1, seejärel kristalliseeriti metanoolist ja veest, saades valge tahke aine (0,08 gm, 42%). H¹-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 1,357 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,564 (s, 2H), 4,090 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,309 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,012–7,103 (m, 5H), 7,361 (q, J=7,0 Hz, 1H), 7,726 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,842 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,012 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,503 (s, 1H), 8,686 (s, 1H). MS (*m/z*) 365,2 (M+H)⁺.

15

Ühend 22: HCl, 2-[6-(4-etoksüfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi HCl KX1–325 HCl süntees suuremas koguses

[0557] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi HCl süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape (6,0 gm, 34 mmol), 3-fluorobensüülamiin (4,5 ml, 34 mmol), PyBOP (18 gm, 36 mmol) ja DIEA (12,5 ml, 75 mmol) lahustati DMF-is, seda segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (6,3 gm, 70%); H¹-NMR INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

[0558] 2-[6-(4-etoksüfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi süntees: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiid ja (4,8 gm, 17,2 mmol), 4-etoksübenseenboroonhape (3,14 gm, 18,9 mmol) suspendeeriti DME-s (100 ml), DME lahusele lisati Na₂CO₃ (3,6 gm, 34,4 mmol) 15 ml vees, lahust degaseeriti seejärel 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati pallaadiumtetrkestriifenüülfosfiini (0,99 gm, 0,86 mmol), degaseeriti veel

30

15 minutit, kuumutati öö läbi tagasivoolul. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile, filtreeriti, tahket ainet pesti külma etüülatsetaadiga ja küllastunud NaHCO₃ lahusega, tahke aine kristalliseeriti seejärel metanoolist ümber, saades valge tahke aine (4,8 gm).

5

[0559] 4,6 gm vaba amiini lahustati kergelt kuumutades 50 ml etanoolis, seejärel lisati 25 ml 4 N HCl etüülatsetaadis, lahus kontsentreeriti ruumalani 20 ml, seejärel lahjendati 100 ml külma etüülatsetaadiga, tekkinud tahket ainet, filtreeriti, pesti veel etüülatsetaadiga (50 × 2) ja kuivatati (4,3 gm, 65%); H¹-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ

10 1,386 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,822 (s, 2H), 4,179 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,339 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,074–7,182 (m, 5H), 7,374 (m, 1H), 8,106 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,263 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,312 (s, 2H), 8,718 (s, 1H), 8,981 (s, 1H). MS (*m/z*) 365,2 (M+H)⁺.

[0560] Vaba aluse sulamispunkt: 0,1 gm HCl soola segati 10 minutit 10 ml 20% NaOH-s, filtreeriti; tahke aine kristalliseeriti etanoolist ja veest, kuivatati 2 tundi ahjus temperatuuril 100 °C. Leiti, et sulamispunkti oli 173–176 °C.

20 **Ühend 23: N-(3-fluorobensüül)-2-[6-(4-metaansulfonüülfenüül)püridiin-3-üül]-atsetamiidi KX1-326 süntees**

[0561] 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi süntees: 2-kloropüridiin-5-äädikhape (0,2 gm, 1,21 mmol), 3-fluorobensüülamiin (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmol) ja DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) lahustati DMF-is, segati öö läbi, reaktsioonisegu valati seejärel vette, tahke aine koguti filtreerimise teel kokku, kristalliseeriti vett ja metanooli kasutades ümber (0,3 gm, 85%); H¹-NMR INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929–7,015 (m, 3H), 7,300–7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

30

[0562] N-(3-fluorobensüül)-2-[6-(4-metaansulfonüülfenüül)püridiin-3-üül]atsetamiidi süntees: 2-(6-kloropüridiin-3-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiid ja (0,15 gm, 0,54 mmol), 4-metaansulfonüülbenseenboroonhape (0,12 gm, 0,6 mmol) lahustati

DME-s, DME lahusele lisati Na₂CO₃ (0,11 gm, 1,08 mmol) 5 ml vees, lahust degaseeriti seejärel 30 minutit (läbi lahuse juhiti argooni ja esimese 5 minuti jooksul rakendati vaakumit), lisati pallaadiumtetrkestriphenüülfosfiini (0,031 gm, 0,027 mmol), degaseeriti veel 15 min, kuumutati veel 24 tundi tagasivooluga. Reaktsioonisegul lasti jahtuda toatemperatuurile, filtreeriti, tahket ainet pesti etüülatsetaadiga; orgaanilist faasi kuivatati, aurustati. Jääki kromatografeeriti etüülatsetaadi/heksaaniga 2:1, seejärel kristalliseeriti see metanoolist ja veest ümber, saades valge tahke aine (0,02 gm, 10%); H¹-NMR INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,341 (s, 3H), 3,635 (s, 2H), 4,315 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,047–7,110 (m, 3H), 7,366 (q, J=9,0 Hz, 1H), 7,857 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,027–8,081 (m, 3H), 8,343 (d, J=10,5 Hz, 2H), 8,631 (s, 1H), 8,731 (s, 1H). MS (*m/z*) 399,2 (M+H)⁺.

Ühendi 24 KX1–327 ja ühendi 26 KX1–357 süntees

15

[0563] Süntees on kujutatud skeemil 5.

Ühend 24: KX1–327 HCl

20

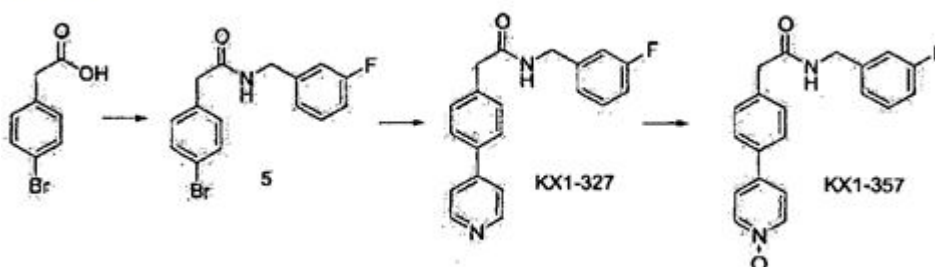
[0564] 75 ml 1,2-dimetoksüetaani ja 16 ml 2 M naatriumkarbonaadi lahust degaseeriti põhjalikult temperatuuril 50 °C läbi lahusti juhitud argoonivooga. Lisati 5,00 g 4-bromofenüülatsetamiidi (**5**, 15,6 mmol) ja 1,95 g 4-püridüülbroomhapet (1,00 ekv) ning degaseeriti veel 1 tund. Lisati puhast tetrakis(trifenüülfosfiin)pallaadiumit (5 mol%) ja reaktsioonisegu töödeldi 24 tundi tagasivoolul. Reaktsioonisegu jahutati ja valati 300 ml destilleeritud vette ja filtreeriti, saades 5,014 g toorsaadust. Toorsaadus koguti 1 l 1:1 1 N HCl ja etüülatsetaadi segusse. Orgaaniline faas kõrvaldati ja vesifaasi pesti kaks korda EtOAc-ga. Vesifaas muudeti tahke naatriumbikarbonaadiga aluseliseks pH-ni 7,5. Seda seejärel ekstraheeriti 3 × 300 ml EtOAc-ga, saades ligikaudu 3,25 g poolpuhast saadust. Valmistati vaba aluse puhtad kristallid, lahustades 200 mg materjali kergelt kuumutades ja sonikeerides etüülatsetaadi minimaalses koguses. Sellele lahusele lisati heksaane, kuni see muutus hägusaks. Seda kuumutati läbipaistvaks muutumiseni. Lisati

veel heksaane ja seejärel kuumutati veel kaks korda. Läbipaistval lahusel lasti seista öö läbi suletud nõus. Tekkisid valged kristallid, neid pesti heksaanidega ja kuivatati, saades ligikaudu 50 mg (mp 145–146 °C). Ülejäänud saadud lahustati etanoolis ja lisati kaks ekvivalenti vesinikkloriidhapet (1,1 M ühendis EtOAc). 1 tunni pärast eemaldati etanool ja lahustati uuesti etanooli minimaalses koguses temperatuuril 40 °C. Lisati EtOAc, kuni lahus muutus hägusaks. Lahusel lasti seista ja soovitud saadus kristalliseerus puhaste valgete kristallidena. Kristallid eemaldati filtreerimise teel, neid pesti EtOAc-ga ja kuivatati, saades 2,4 g (üldsaagis 48%); LCMS 321,3 (m+H). ¹HNMR (500 MHz, DMSO) 3,61 (s, 2H) 4,29 (d, 7,5 Hz, 2H) 7,04 (m, 3H) 7,34 (q, 9,5 Hz, 1H) 7,50 (d, 10,5 Hz, 2H) 7,95 (d, 10,5 Hz, 2H) 8,24 (d, 8,0 Hz, 2H) 8,70 (s, 1H) 8,87 (d, 8,0 Hz, 2H).

Ühend 26: KX1–357

15 **[0565]** 47,0 mg KX1–327 lahustati 5 ml DCM-is. Lisati meta-kloroperoksübensoehapet (35,0 mg, 1,4 ekv) ja reaktsioonisegul lasti 13 tundi seguneda. Reaktsioonisegu pesti 3 × 5 ml küllastunud naatriumbikarbonaadiga, kuivatati naatriumsulfaadiga ja kontsentreeriti, saades 45 mg kollast tahket ainet. NMR näitas, et saadus sisaldas ligikaudu 15% lisandit, mis võis olla m-klorobensoehape (või vastav peroksiid). Tahke aine lahustati 5 ml DCM-is ja seda pesti 3 × 5 ml küllastunud naatriumbikarbonaadiga, kuivatati naatriumsulfaadiga ja kontsentreeriti, saades 26 mg soovitud saadust kollase tahke ainaena; LCMS 337,2 (M+H), 672,9 (2M+H), 694,8 (2M+Na). ¹HNMR (400 MHz, DMSO) 3,54 (s, 2H), 4,28 (d, 6,0 Hz, 2H), 7,00–7,08 (m, 3H), 7,34 (q, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, 7,2 Hz, 2H), 8,24 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,63 (t, 5,6 Hz, 1H).

Skeem 5



[0566] 4-bromofenüüläädikhape (6,00 g, 47,9 mmol) lahustati 40 ml veevabas diklorometaanis argooni atmosfääris ja jahutati jäävannis. Lisati 3-fluorobensüülamiini (1,00 ekv) ja toimus äädikhappe/bensüülamiini kavatsemata sadestumine. Lisati veel diklorometaani (20 ml) ja seejärel DIEA (2,2 ekv), HOBT (1,0 ekv) ja EDCI (1,1 ekv).
5 2 tunni pärast tahke aine peenestati, 4 tundi pärast seda oli reaktsiooni TLC järgi lõpuni kulgenud. Reaktsioonisegu lahjendati 200 ml diklorometaani ja 200 ml 1 N vesinikkloriidhappega. Loksutamisel eralduslehtis tekkis emulsioon. See emulsioon jagati kaheks ja diklorometaan eemaldati. Kummalegi poolele lisati 500 ml etüülatsetaati ja veel 300 ml 1 N HCl. Orgaanilist faasi pesti veel kaks korda 1 N HCl, 3 × 300 ml
10 küllastunud naatriumbikarbonaadi ja 3 × 200 ml küllastunud naatriumkloriidiga. Igal ekstraheerimisel saadud orgaanilised kihid kombineeriti ja neid kuivatati naatriumsulfaadiga ning lahusti eemaldati, saades 13,12 g (saagis 85%) soovitud saadust; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,58 (s, 2H), 4,45 (d, 6,0 Hz, 2H), 5,70 (bs, 1H) 6,93 (m, 3H), 7,16 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H) 7,48 (d, 8,1 Hz, 2H).

15

Ühend 25: KX1–329 süntees

[0567] Nagu on näidatud skeemil 6, muundati 5-hüdroksü-2-metüülpüridiin triflaadiks
20 6, seejärel viidi läbi Suzuki reaktsioon, saades 5-fenüül-2-metüülpüridiini. Metüülpüridiini 7 deprotoneeriti n-butüüllitiumiga ja lisati etüülkarbonaadi lahusele. Seebistamise järel tehti amiid-sidestamine PyBOP-ga, mis andis soovitud saaduse.

[0568] 5-hüdroksü-2-metüülpüridiin (3,00 g, 27,5 mmol) lahustati 15 ml veevabas
25 püridiinis ja jahutati temperatuurile 0 °C. 3 minuti jooksul lisati tilkhaaval trifluorometaansulfoonhappe anhüdrüüdi (7,76 g, 1,1 ekv). Lisamise järel eemaldati reaktsioonisegu veevannist ja sellel lasti 6 tundi seguneda. Seejärel vähendati ruumala vaakumis 8 ml-ni, lahjendati 50 ml destilleeritud veega ja siis ekstraheeriti 75 ml EtOAc-ga. Orgaanilist faasi pesti seejärel 1 N HCl-ga (3 × 50 ml), kuivatati
30 naatriumsulfaadiga ja eraldati vaakumis, saades 2,78 g (42%) merevaiguvärvi õli (6); LCMS 242,1 (m+H). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 2,58 (s, 3H) 7,26 (d, 8,4 Hz, 1H) 7,52 (dd, 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H) 8,47 (d, 2,8 Hz, 1H).

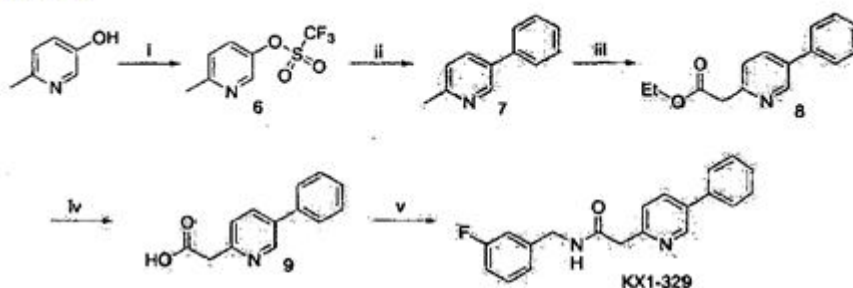
[0569] Leegiga kuivatatud 50 ml ümarapõhjaline kahe kondenseriga kolb täideti argooniga. 25 ml dimetoksüetaani ja 6 ml 2 M naatriumkarbonaati soojendati temperatuurile 45 °C, juhtides samal ajal läbi lahuse mullitades argooni. 1 tunni pärast lisati püridüültriflaati (**6**) (1,538 g, 6,382 mmol) ja fenüülboroonhapet (856 mg, 1,1 ekv).
5 1 tunni pärast lisati Pd(PPh₃)₄ (370 mg, 5 mol%), reaktsioonisegu kuumutati 48 tundi temperatuuril 65–75 °C. Lahusti valati ümarapõhjalisse kolbi, ülejäänud jääki pesti etüülatsetaadiga. Lahustid kombineeriti ja eemaldati vaakumis. Jääki puhastati silikageelkromatograafiaga (heksaanid:EtOAc), saades 702 mg soovitud saadust **7** (saagis 65%); LCMS 170,2 (m+H). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 3,60 (s, 3H) 7,22 (d, 8,0 Hz, 1H) 7,38 (t, 7,2 Hz, 1H) 7,46 (t, 7,2 Hz, 2H) 7,56 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,77 (dd, 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H) 8,73 (d, 2,4 Hz, 1H).

[0570] 5-fenüül-2-metüülpüridiin (**7**, 205 mg, 1,223 mmol) lahustati vastselt destilleeritud THF-is leegiga kuivatatud klaasnõus argooni keskkonnas. Jahutati
15 20 minuti jooksul kuiva jää/atsetooni vannis temperatuurile -78 °C. 5 minuti jooksul lisati tilkhaaval N-butüüllitiumit (0,485 ml, 1,0 ekv). Seda lahust lisati etüülkarbonaadi (1,5 ekv) THF lahusele kanüüli kaudu. Lahust segati 2 tundi, seejärel lisati summutamiseks tilkhaaval metanooli. Lisati 1N naatriumhüdrosiidi (1 ml) ja seejärel eemaldati vaakumis orgaanilised lahused. Ülejäänud vesilahus ekstraheeriti eetriga (3 ×
20 15 ml). Orgaanilised faasid kombineeriti ja neid kuivatati naatriumsulfaadil ning eemaldati vaakumis, saades 208 mg **8** (saagis 71%) ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) 1,30 (m, 3H) 2,61 (s, 2H) 4,20 (m, 3H) 7,22 (d, 8,0 Hz, 1H) 7,38 (t, 7,5 Hz, 1H) 7,48 (t, 7,5kHz, 2H) 7,58 (m, 2H) 7,78 (dd, 2,5 Hz, 8,0 Hz, 1H) 8,73 (d, 2,5 Hz, 1H).

[0571] Etüülester **8** (208 mg, 0,86 mmol) lahustati 5 ml THF-is. Lisati 1 N NaOH (ligikaudu 1 ml) ja reaktsioonisegu hoiti öö läbi veevannis temperatuuril 35 °C. Reaktsioonisegu ruumala vähendati ligikaudu 1 ml-ni ja seejärel hapestati 1 N HCl-ga, et sadestada soovitud saadust. Sade isoleeriti dekanteerimise ja vaakumis kuivatamise teel, saades 54 mg (saagis 30%) ühendit **9**; LCMS 214,1 (m+H) 236,0 (m+Na). ¹HNMR
30 (400 MHz, CD₃OD) 3,64 (s, 2H) 7,24–7,28 (m, 4H) 7,25 (t, 8,4 Hz, 2H) 7,52 (d, 8,4 Hz, 2H) 7,87 (dd, 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H) 8,53 (d, 2,0 Hz, 1H).

[0572] Karboksüülhape **9** (54 mg, 0,232 mmol), 3-fluorobensüülamiin (1,1 ekv) ja PyBOP (1,1 ekv) lahustati 3 ml veevabas DMF-is. 10 minuti pärast lisati DIEA (1,1 ekv) ja reaktsioonisegul lasti öö läbi seguneda. DMF eemaldati vaakumis ja jääk koguti metanooliga kokku ning kristalliseeriti metanoolist/veest, saades 44 mg ühendit **25** KX1-329 (55%) läbipaistvate nõeljate kristallidena; TLC, Rf 0,2 (1:1DCM:EtOAc). LCMS 321,2 (m+H), 343,1 (m+Na), 662,9 (2m+Na). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 3,82 (s, 2H), 4,46 (d, 8,8 Hz, 2H), 6,91 (t, 9,2 Hz, 2H) 6,99 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (t, 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,40 (tt, 1,2kHz, 7,2 Hz, 2H) 7,55 (d, 7,6 Hz, 2H) 7,80 (b, 1H) 7,86 (dd, 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H) 8,73 (d, 2,0 Hz, 1H).

Skeem 6



Reagendid: i) Tf₂O, püridiin (43%), ii) fenüülboroanhape (1,1 ekv.), NaCO (1,3 ekv.), Pd (PPh₃)₄ (5 mol%), dimetoksüetaan, 2M Na₂CO₃ (2 ekv.) (65% pärast kromatograafiat), iii) n-butüüllitium (1,0 ekv.), dietüülkarbonaat (1,5 ekv.), veevaba THF, iv) LiOH, THF, 30C (18% pärast kristalliseerimist), v) 3-fluorobensüülamiin (1,1 ekv.), ByBOP (1,1 ekv.), DIEA (1,1 ekv.), DMF (saagis 55%)

10

Ühend 27: 2-[6-(4-etoksüfenüül)-1-okso-püridiin-3-üül]-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi KX1-358 süntees

[0573] Jääga jahutatud 0,2 gm 2-[6-(4-etoksüfenüül)püridiin-3-üül]-N-(3-
15 fluorobensüül)atsetamiidi lahusele 80 ml DCM-is lisati tahke ainaena 0,13 gm m-
kloroperbensoehapet. Pärast öö läbi segamist pesti reaktsioonisegu küllastunud
naatriumbikarbonaadi lahusega, kuivatati naatriumsulfaadiga, aurustati vaakumis
kuivaks, seejärel kromatografeeriti (silikageel), kasutades etüülatsetaati, seejärel 10%
metanooli etüülatsetaadis, saades 0,16 gm (78%); H¹-NMR INOVA-400 (DMSO d₆) δ
20 1,357 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,564 (s, 2H), 4,090 (q, J=6,8 Hz, 2H), 4,309 (d, J=5,60 Hz,
2H), 7,012–7,103 (m, 5H), 7,245 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,729 (m, 1H), 7,529 (d, J=8,0 Hz,
1H), 7,800 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,225 (s, 1H), 8,663 (t, J=5,6 Hz, 1H). MS (m/z) 380
(M+H)⁺.

[0574] Kui ei ole märgitud teisiti, kasutati järgnevas sünteesides reagente ja lahuseid kaubanduslikelt tarnijatelt saadud kujul. Prootoni ja süsiniku magnetresonantsspektrid saadi Bruker AC 300 või Bruker AV 300 spektromeetriga prootoni korral 300 MHz juures ja süsiniku korral 75 MHz juures. Spektrid on esitatud miljondikosades (δ) ja sidestuskonstandid J on esitatud hertsides. Protonispektrite korral kasutati sisestandardina tetrametüülsilaani ja süsinikuspektrite korral kasutati referentspiigina lahusti piiki. Massispektrid ja LC-MS massi andmed registreeriti Perkin Elmer Sciex 100 atmosfäärirõhul ioniseeriva (APCI) massispektromeetriga. LC-MS analüüsid tehti Luna C8 (2) kolonnil ($100 \times 4,6$ mm, fenomenex) UV-mõõtmisega lainepikkusel 254 nm standardse lahusti gradiendi programmiga (meetod B). Õhekihtkromatograafia (TLC) tehti Analtech silikageelplaatidel ja visualiseeriti ultraviolet (UV)-valguse, joodi või 20 massiprotsendilise fosfomolübdeenhappega etanoolis. HPLC analüüsid saadi Prevail C 18 kolonniga (53×7 mm, Alltech) UV-mõõtmisega lainepikkusel 254 nm standardse lahusti gradiendi programmiga (meetod A).

15

Meetod A:

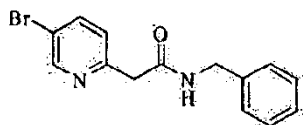
Aeg (min)	Voolukiirus (ml/min)	A protsent	%B
0,0	3,0	95,0	5,0
10,0	3,0	0,0	100,0
11,0	3,0	0,0	100,0

A = vesi koos 0,1 maht/maht trifluoroäädikhappega
 B = atsetonitriil koos 0,1 maht/maht trifluoroäädikhappega

Meetod B:

Aeg (min)	Voolukiirus (ml/min)	%A	%B
0,0	2,0	95,0	5,0
4,0	2,0	5,0	95,0

A = vesi koos 0,02 maht/maht trifluoroäädikhappega
 B = atsetonitriil 0,02 maht/maht trifluoroäädikhappega

N*-bensüül-2-(5-bromopüridiin-2-üül)atseetamiidi süntees:*[0575]**

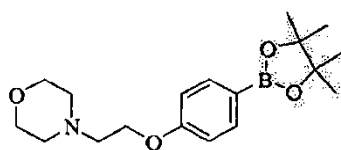
5

[0576] Kolbi pandi 5-(5-bromopüridiin-2(1H)-ülideen)-2,2-dimetüül-1,3-dioksaan-4,6-diooni (1,039 g, 3,46 mmol), bensüülamiini (0,50 ml, 4,58 mmol) ja tolueni (20 ml). Reaktsioonisegu kuumutati 18 tundi lämmastiku keskkonnas tagasivooluga, seejärel jahutati ja hoiti jahtumiseni külmkapis. Saadus koguti filtreerimise teel kokku ja seda pesti heksaanidega, saades säravvalgetest kristallidest koosneva massi (1,018 g, 96%).

10

***4*-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametüül[1,3,2]dioksaborolaan-2-üül)fenoksü)etüül)morfoliini süntees**

15

[0577]

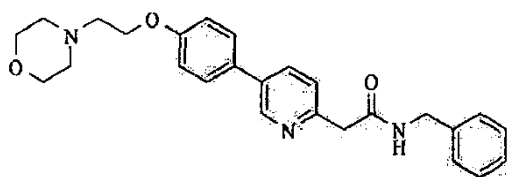
[0578] 4-(4,4,5,5-tetrametüül[1,3,2]dioksaborolaan-2-üül)fenooli (2,55 g, 11,58 mmol), 2-morfoliin-4-üületanooli (1,60 ml, 1,73 g, 13,2 mmol) ja trifenüülfosfiini (3,64 g, 13,9 mmol) segatavale lahusele metüleenkloriidis (60 ml) temperatuuril 0 °C lisati tilkhaaval DIAD (2,82 g, 13,9 mmol). Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurile ja seda segati öö läbi. 18 tunni pärast lisati osadena trifenüülfosfiini (1,51 g, 5,8 mmol), 2-morfoliin-4-üületanooli (0,70 ml, 5,8 mmol) ja DIAD (1,17 g, 5,8 mmol). Pärast veel 2 tundi segamist toatemperatuuril kontsentreeriti reaktsioonisegu

25

ja jääki puhastati kiirkromatograafiaga (5% kuni 25% EtOAc CHCl₃-s), saades saaduse valge tahke ainenä (2,855 g, 74%).

5 Ühend 134: KX2-391 või KXO1 süntees

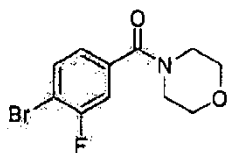
[0579]



- 10 [0580] 10 ml reaktsioonikolbi, millel oli septumiga sulgur ja segamispulk, pandi *N*-bensüül-2-(5-bromopüridiin-2-üül)atsetamiidi (123 mg, 0,403 mmol), 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametüül[1,3,2]dioksaborolaan-2-üül)fenoksü)etüül)morfoliini (171 mg, 0,513 mmol) ja toodet FibreCat 1007¹ (30 mg, 0,015 mmol). Lisati etanooli (3 ml), seejärel kaaliumkarbonaadi vesilahust (0,60 ml, 1,0 M, 0,60 mmol). Kolb suleti ja seda
- 15 kuumutati 10 minutit mikrolainete tingimustes temperatuuril 150 °C. Reaktsioonisegu jahutati ja kontsentreeriti, et eemaldada enamik etanoolist, ja seejärel koguti 10 ml etüülatsetaati ning pesti järjest vee ja küllastunud naatriumkloriidi lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati MgSO₄ -ga, filtreeriti ja kontsentreeriti valgeks tahkeks aineks. Seda valget tahket ainet tritureeriti etüületriga, saades ALB 30349 valge tahke ainenä
- 20 (137 mg, 79%): mp 135–137 °C.; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, 1H, *J*=2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, *J*=2,4 Hz, *J*=8,0 Hz), 7,65 (br s, 1H), 7,49 (d, 2H, *J*=8,8 Hz), 7,37–7,20 (m, 6H), 7,01 (d, 2H, *J*=8,8 Hz), 4,49 (d, 2H, *J*=5,8 Hz), 4,16 (t, 2H, *J*=5,7 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,78–3,72 (m, 4H), 2,84 (t, 2H, *J*=5,7 Hz), 2,62–2,58 (m, 4H); HPLC (meetod B) 98,0% (AUC), *t*_R = 1,834 min.; APCI MS *m/z* 432 [M+H]⁺.

25

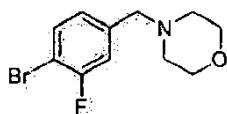
¹ Polümeer, mis on seotud di(atsetato)ditsükloheksüülfenüülfosfiinpallaadiumiga(II), tootja Johnson Matthey, Inc. ja saadaval ettevõttelt Aldrich (catalog # 590231).

(4-bromo-3-fluorofenüül)(morfolino)metanoon:**[0581]**

5

[0582] 500 ml kolbi lisati 4-bromo-3-fluorobensoehapet (5,00 g, 22,83 mmol), 100 ml DMF-i, morfoliini (2,4 ml, 27,5 mmol) ja 4-etüülmorfoliini (8,6 ml, 67,9 mmol). HOBt (4,32 g, 32,0 mmol), seejärel EDC-d (5,25 g, 27,4 mmol) ja reaktsioonisegu segati 18 tundi toatemperatuuril. Reaktsioonisegu kontsentreeriti ja tekkinud oranž siirup koguti 100 ml EtOAc-sse ja 100 ml vette. Orgaanilist faasi pesti 100 ml 2N HCl, 100 ml küllastunud naatriumbikarbonaadi ja 100 ml küllastunud naatriumkloriidiga. Orgaanilist faasi kuivatati seejärel MgSO₄-ga, filtreeriti ja kontsentreeriti, saades 6,476 g (98%) viskooset kollast õli. Seda materjali kasutati täiendavalt puhastamata.

15

4-(4-bromo-3-fluorobensüül)morfoliin:**[0583]**

[0584] 250 ml kolbi pandi (4-bromo-3-fluorofenüül)(morfolino)metanooni (4,569 g, 15,86 mmol) ja lahustati 16 ml THF-is. Lisati difenüülsilaani (6,2 ml, 33,4 mmol) ja seejärel karbonüültris(trifenüülfosfiin)roodium(I)hüdriidi (100 mg, 0,109 mmol) ning reaktsioonisegu segati 20 tundi toatemperatuuril.

[0585] Reaktsioonisegu lahjendati 200 ml eetriga ja ekstraheeriti 1N HCl-ga (2 × 150 ml). Selle tulemusel tekkis eralduslehtis valge sade. Happelist faasi ja tekkinud valget sadet pesti eetriga (2 × 100 ml) ja seejärel muudeti tahkete NaOH pelletitega (23 g)

[0589] 10 ml mikrolaine-reaktsioonikolbi, millel oli septumiga sulgur, pandi 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)bensüül)morfoliini (307 mg, 0,96 mmol), 2-(5-bromopüridiin-2-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi (247 mg, 0,77 mmol) ja toodet FibreCat 1007 (60 mg, 0,03 mmol). Lisati etanooli (3 ml), seejärel

5 kaaliumkarbonaadi vesilahust (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol). Kolb suleti ja seda kuumutati 10 minutit mikrolainetingimustes temperatuuril 150 °C. Reaktsioonisegu jahutati ja seda kontsentreeriti, eemaldades enamiku etanoolist, ja seejärel koguti 10 ml etüülatsetaati ning seejärel pesti järjest vee ja küllastunud naatriumkloriidi lahusega. Orgaanilist faasi

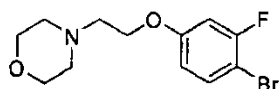
kuivatati MgSO₄-ga, filtreeriti ja kontsentreeriti. Materjali puhastati

10 kolonnkromatograafiaga (silikageel, 100:0 CHCl₃/MeOH kuni 95:5 CHCl₃/MeOH), saades ALB 30351 valge tahke aine (240 mg, 74%): mp 91–92 °C.; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (br s, 1H), 7,86–7,84 (m, 1H), 7,78 (brs, 1 H), 7,37 (t, 2H, J=7,5 Hz), 7,28–7,21 (m, 3H), 7,02 (dd, 1H, J=0,6 Hz, J=7,7 Hz), 6,98–6,90 (m, 2H), 4,49 (d, 2H, J=5,9 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,72–3,75 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,47–2,50 (m, 4H); HPLC

15 (meetod A) 98,7% (AUC), t_R = 3,866 min.; APCI MS m/z 438 [M+H]⁺.

4-(2-(4-bromo-3-fluorofenoksü)etiül)morfoliin:

20 [0590]

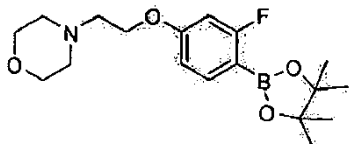


[0591] Kolbi pandi 4-bromo-3-fluorofenooli (4,999 g, 26,2 mmol) ja trifenüülfosfiini (10,298 g, 39,3 mmol). Lisati metüleenkloriidi (120 ml), seejärel 2-morfolinoetanooli

25 (4 ml, 33,0 mmol) ja lahust segati jahutamiseks jäävannil. 5 minuti pärast lisati 6 kuni 8 minuti jooksul diisopropüülasedodikarboksülaati (7,6 ml, 39,1 mmol). Reaktsioonisegu segati külma vanni kohal, et see soojeneks öö jooksul aeglaselt toatemperatuurile. Reaktsioonisegu kontsentreeriti ja jääki puhastati kiirkromatograafiaga (25% kuni 100% EtOAc heksaanides), saades saaduse värvitu õlina (2,621 g, 33%).

**4-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-
 üül)fenoksü)etüül)morfoliin:**

[0592]



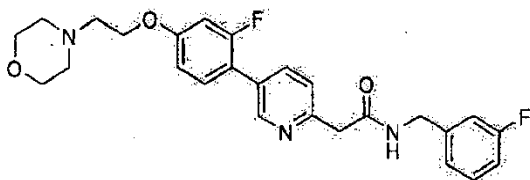
5

[0593] 40 ml mikrolaine-reaktsioonikolbi, millel oli septumiga sulgur ja segamispulk, pandi 4-(2-(4-bromo-3-fluorofenoksü)etüül)morfoliini (307 mg, 1,0 mmol), bis(pinakolato)diboori (318 mg, 1,25 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (68 mg, 83 µmol) ja kaaliumatsetaati (316 mg, 3,22 mmol). Lisati DME-d (20 ml) ja kolb suleti. Kolbi tühjendati/täideti uuesti lämmastikuga N₂ (5 tsüklit) ja töödeldi 30 minutit temperatuuril 125 °C. Reaktsioonisegu jahutati toatemperatuurile, kontsentreeriti ja jääki puhastati kolonnkromatograafiaga (silikageel, 2% MeOH CHCl₃-es), mis andis saaduse värvitu õlina (356 mg, >99%). ¹H NMR spekter näitab, et saadus sisaldab väikeses koguses pinakooli sarnast lisandit. Materjali kasutati sellel kujul.

15

Ühendite 133 KX2–392 sünteesid:

[0594]



20

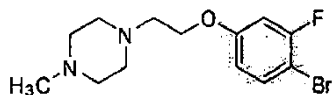
[0595] 10 ml mikrolaine-reaktsioonikolb, millel oli septumiga sulgur, täideti 4-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)fenoksü)etüül)morfoliini (175 mg, 0,50 mmol), 2-(5-bromopüridiin-2-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi (121 mg, 0,37 mmol) ja tootega FibreCat 1007 (30 mg, 0,03 mmol). Lisati etanooli

25

(3 ml), seejärel kaaliumkarbonaadi vesilahust (0,600 ml, 1,0 M, 0,60 mmol). Kolb suleti ja seda kuumutati 10 minutit mikrolainete tingimustes temperatuuril 150 °C. Reaktsioonisegu jahutati, filtreeriti ja kontsentreeriti, eemaldades enamiku etanoolist. Jääk koguti seejärel 10 ml etüülatsetaati ja seda pesti järjest vee ja küllastunud naatriumkloriidi lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati MgSO₄ -ga, filtreeriti ja kontsentreeriti. Materjali puhastati kolonnkromatograafiaga (silikageel, 100:0 CHCl₃/MeOH kuni 95:5 CHCl₃/MeOH), saades ALB 30350 valge tahke aine (70 mg, 40%): mp 126–127 °C.; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (br s, 1H), 7,77–7,85 (m, 2H), 7,21–7,37 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, *J*=7,7 Hz), 6,90–6,97 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H, *J*=2,5 Hz, *J*=8,6 Hz), 6,76 (dd, 1H, *J*=2,4 Hz, *J*=12,4 Hz), 4,49 (d, 2H, *J*=5,9 Hz), 4,15 (t, 2H, *J*=5,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,71–3,78 (m, 4H), 2,83 (t, 2H, *J*=5,7 Hz), 2,56–2,63 (m, 4H); HPLC (meetod A) >99% (AUC), *t*_R = 4,026 min.; APCI MS *m/z* 468 [M+H]⁺.

15 **1-(2-(4-bromo-3-fluorofenoksü)etüül)-4-metüülpiperasiin:**

[0596]

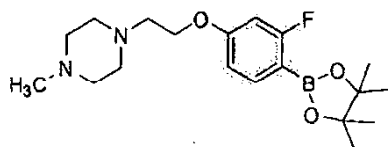


20 [0597] Kolbi pandi 4-bromo-3-fluorofenooli (5,00 g, 26 mmol) ja trifenüülfosfiini (10,30 g, 39 mmol). Lisati metüleenkloriidi (120 ml), seejärel 2-(4-metüülpiperasiin-1-üül)etanooli (4,61 g, 32 mmol) ning lahust segati jahutamiseks jääveevannil. 5 minutit pärast lisati 6 kuni 8 minuti jooksul diisopropüülasodikarboksülaati (7,6 ml, 39,1 mmol). Reaktsioonisegul lasti soojeneda külmal vannil öö jooksul aeglaselt toatemperatuurini.

25 Reaktsioonisegu kontsentreeriti ja jääki puhastati kiirkromatograafiaga (25% kuni 100% EtOAc heksaanides), saades saaduse värvitu õlina (2,62 g, 33%).

30 **1-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)fenoksü)etüül)-4-metüülpiperasiin:**

[0598]

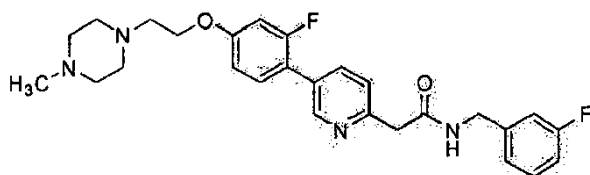


[0599] 40 ml mikrolaine-reaktsioonikolbi, millel oli septumiga sulgur ja segamispulk, pandi 1-(2-(4-bromo-3-fluorofenoksü)etüül)-4-metüülpiperasiini (428 mg, 1,35 mmol), bis(pinakolato)diboori (375 mg, 1,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (63 mg, 77 μmol) ja kaaliumatsetaati (410 mg, 4,18 mmol). Lisati DME-d (10 ml) ja kolb suleti. Kolbi evakueeriti /täideti uuesti lämmastikuga (5 tsüklit) ja töödeldi 30 minutit mikrolainetega temperatuuril 100 °C. Lisati veel Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (63 mg, 77 μmol) ja reaktsoonisegu töödeldi 60 minutit mikrolainetega temperatuuril 100 °C. Reaktsoonisegu jahutati toatemperatuurile, kontsentreeriti ja jääki puhastati kolonnkromatograafiaga (silikageel 1% kuni 2% MeOH CHCl₃-es), saades saaduse tumeda õlina (354 mg, 72%).

15

Ühend 137: KX2-394 süntees

[0600]



20

[0601] 10 ml mikrolaine-reaktsioonikolbi, millel oli septumiga sulgur, pandi 1-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)fenoksü)etüül)-4-metüülpiperasiini (340 mg, 0,93 mmol), 2-(5-bromopüridiin-2-üül)-N-(3-fluorobensüül)atsetamiidi (201 mg, 0,62 mmol) ja FibreCat 1007 (125 mg, 0,06 mmol). Lisati etanooli (3 ml), seejärel kaaliumkarbonaadi vesilahust (1,00 ml, 1,0 M, 1,00

25

mmol). Kolb suleti ja seda kuumutati 10 minutit mikrolainete tingimustes temperatuuril 150 °C. Reaktsioonisegu jahutati, filtreeriti ja kontsentreeriti, eemaldades enamiku etanoolist. Seejärel koguti jääk 10 ml etüülatsetaati ning seda pesti järjest vee ja küllastunud naatriumkloriidi vesilahusega. Orgaanilist faasi kuivatati MgSO₄-ga, 5 filtreeriti ja kontsentreeriti. Materjali puhastati kolonnkromatograafiaga (silikageel, 98:2 CHCl₃/MeOH kuni 90:10 CHCl₃/MeOH), saades ALB 30352–2 beežika kummina (28 mg, 9%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (br s, 1H), 7,78–7,94 (m, 2H), 7,20–7,40 (m, 3H), 6,88–7,06 (m, 3H), 6,70–6,85 (m, 2H), 4,47 (d, 2H, *J*=5,9 Hz), 4,14 (t, 2H, *J*=5,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 2,85 (t, 2H, *J*=5,7 Hz), 2,41–2,77 (m, 8H), 2,34 (s, 3H); HPLC 10 (meetod A) >99% (AUC), *t_R* = 3,778 min.; APCI MS *m/z* 481 [M+H]⁺.

Näide 2: rakkude kasvu inhibeerimine

15 **[0602]** Ravimi kontsentratsiooni, mida on vaja net rakkude üldkasvu blokeerimiseks 50% võrreldes kontrollprooviga, mõõdetakse GI₅₀-na. Mitme leiutisekohase ühendi GI₅₀-id analüüsiti järgnevalt kirjeldatud viisil.

20 **[0603]** HT29 rakuliin on NCI standardne inimese käärsoolekartsinoomi rakuliin. ATCC-st saadi 125. passaaži HT-29 rakud, mida kasutati inhibeerimise uuringutes passaažidel 126–151. HT29 rakke kasvatati rutiinselt McCoy 5A söötmes, millele oli lisatud veise loote seerumit (1,5% maht/maht) ja L-glutamiini (2 mM).

25 **[0604]** c-Src 3T3 on hiire fibroblasti NIH 3T3 normaalne rakuliin, mida on transfekteeritud inimese c-Src punktmutandiga, milles on türosiin 527 muundatud fenüülalaniiniks. Selle mutatsiooni tulemuseks on „konstitutiivselt aktiivne“ c-Rrc, kuna türosiini 527 fosforüülimise tulemuseks on Src autofosforüülimine selle tagasivoltimise teel oma SH2 domeenil. Phe sealse olemasolu korral ei saa fosforüülimist ja sellest tulenevalt autoinhibeerimist toimuda. Alati täielikult aktiivne mutantne Src muundab 30 nõnda seejärel normaalsed hiire fibroblastid kiiresti kasvavateks kasvajarakkudeks. Kuna hüperaktiivne Src on peamine faktor, mis juhib kasvu nendes rakkudes (eriti kasvatamisel väikese kasvuseerumi koguse juuresolekul), arvatakse, et selle kasvu blokeerimisel aktiivsed ühendid toimivad Src signaliseerimise blokeerimise kaudu (nt

otsese Src kinaasi inhibiitorina või inhibiitorina, mis mõjutab Src signaalikaskaadi muud osa). Rakke kasvatati rutiinselt DMEM-is, millele oli lisatud veise loote seerumit (2,0% maht/maht), L-glutamiini (2 mM) ja naatriumpüruvaati (1 mM).

- 5 **[0605]** Rakkude kasvu inhibeerimise BrdU analüüsis põhines rakkude proliferatsiooni kvantifitseerimine BrdU inkorporeerimise mõõtmisel DNA sünteesi ajal. Cell Proliferation ELISA BrdU analüüsikomplekt (kolorimeetiline) saadi ettevõttelt Roche Applied Science ja analüüs tehti tootja juhiste järgi.
- 10 **[0606]** Kasvu inhibeerimist väljendati GI_{50} -na, kus on GI_{50} proovi annus, mis inhibeerib 50% rakkude kasvu. Kasvu inhibeerimist (GI) määratakse valemiga $GI = (T_0 - T_n \times 100 / T_0 - CON_n)$, milles T_0 on töötlemata rakkude BrdU kasv ajahetkel „0“, T_n on töödeldud rakkude BrdU kasv „n“ päeval ning CON_n on kontrollrakkude kontroll-BrdU kasv „n“-päeval. GI_{50} ekstrapoleeriti ja andmed kanti graafikule XL-Fit 4.0 tarkvara kasutades.
- 15 **[0607]** Aktiivselt kasvavaid rakukultuure töödeldi trüpsiiniga ja rakud suspendeeriti uuesti 190 µl sobivas kasvusöötmes, millele oli lisatud 1,05% FBS-i, 96 süvendiga kasvuplaadi igas süvendis (1000 HT-29 rakku; 2500 c-Src 3T3 rakku). 96 süvendiga kasvuplaadi katseteks lisati c-Src 3T3 söötmele 10 mM HEPES puhvrit. HT-29 rakud külvasi standardsetele 96 süvendiga koekultuuriplaatidele ja c-Src 3T3 rakud kanti 96
- 20 süvendiga plaatidele, mis olid kaetud polü-D-lüsiiniga (BIOCOAT™). TCO_2 difusiooni suurendamiseks inkubeeriti c-Src 3T3 96 süvendiga plaate steriilsete kummikorkide abil ligikaudu 2 mm üles tõstetud kaantega.
- [0608]** Külvatud 96 süvendiga plaatidel lasti öö läbi 18–24 tundi kinnituda HT-29 korral
- 25 temperatuuril 37 °C ja 5% CO_2 või c-Src 3T3 korral temperatuuril 37 °C ja 10% CO_2 . Ligikaudu 18–24 tundi pärast külvamist määrati BrdU analüüsiga töötlemata rakkude esialgne kasv (T_0). Proovid rekonstitueeriti DMSO-s 20 mM juures ja vahepealsed lahjendused valmistati DMEM-iga, mis sisaldas 10% FBS-i. Lõplikud analüüsitavad kontsentratsioonid olid FBS-i korral 1,5% ja DMSO korral 0,05%. Proovid lisati 10 µl
- 30 suuruste alikvootidena kolme paralleelproovina ja plaate inkubeeriti ligikaudu 72 tundi eespool kirjeldatud viisil. Kasutati ka negatiivseid (vehiikul) ja positiivseid kontrolle (nt AZ (KX2-328)). Plaatide analüüsiti BrdU suhtes ja andmeid analüüsiti eespool kirjeldatud viisil GI_{50} suhtes.

- [0609] Tulemused on esitatud tabelis 7. Selles tabelis on andmeid loetletud kasvu protsendina võrreldes kontrolliga, nii et väiksem arv näidatud kontsentratsiooni juures näitab ühendi suuremat mõjusust selle kasvaja rakuliini kasvu blokeerimisel. Kõik ühendid valmistati algselt 20 mM DMSO lähtelahustena ja seejärel lahjendati puhvris *in vitro* kasvaja kasvu analüüside tegemiseks. NG näitab rakkude kasvu puudumist võrreldes kontrolliga ja T näitab, et rakkude arv ravimiga töödeldud süvendites oli väiksem kui kontrollsüvendis (st rakkude üldarvu vähenemine). NT tähendab seda, et katset ei tehtud. Ühend AZ (KX2-328) on ATP-ga konkureeriv türosiinkinaasi inhibiitor, nagu on kirjeldatud allikas Plé *et al*, *J Med. Chem*, 47:871–887 (2004)
- 10
- [0610] Nagu on näidatud tabelis 7, saadi rea ühendite GI₅₀-d ka teistes rakuliinides. Need GI₅₀-d määrati standardsete kasvaja kasvu inhibeerimise analüüsides, mis sarnanesid eespool üksikasjalikult HT29 rakuliini korral kirjeldatud analüüsides, ja kasutades järgmisi rakuliine: käärsuolekasvaja rakuliinid KM12, kopsuvähi rakuliin H460 ja kopsuvähi rakuliin A549 (kõik on NCI standardsed kasvaja rakuliinid).
- 15

Tabel 7

KX-#	ÜHEND	HT-29 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
KX2-328	AZ	T	10,0	73,0	99 nM (c-Src 3T3), 794 nM (HT29)	T	T	13,0
KX1-136	1	T	T	83,1	53 nM (c-Src 3T3), 484 nM (HT29)	T	T	46,3
					105 nM (KM12)			
					280 nM (H460)			
					330 nM (A549)			
KX1-2	2	T	T	107,7	349 nM (c-Src)	T	T	35,0

KX-#	ÜHEND	HT-29 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
305					3T3), 877 nM (HT29), 410 nM (KM12)			
					890 nM (H460)			
					1,03 uM (A549)			
KX1-307	4	39,4	93,8	85,9		4,2	45,3	65,7
KX1-308	5	32,3	76,1	87,9		67,1	77,7	94,5
KX1-312	9	33,7	67,6	93,7		12,1	94,5	98,5
KX1-306	3	T	T	124,4		T	T	47,0
KX1-313	10	T	T	80,2		T	T	91,6
KX1-319	16	T	T	101,2		T	T	88,2
KX1-309	6	T	T	29,5		T	T	T
KX1-310	7	T	T	93,3		T	T	101,8
KX1-311	8	T	T	60,4		T	T	81,3

KX-#	ÜHEND	HT-29 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
KX1-327	24	T	T	31,6	>200 nM (c-Src 3T3), 680 nM (HT29)	T	T	81,3
KX1-316	13	T	45,1	77,8	>200 nM (c-Src 3T3)	T	T	88,2
KX1-315	12	T	50,3	66,0		T	88,1	89,3
KX1-315	11	14,4	83,7	53,21		39,3	884	936
KX 1-317	14	T	64,0	83,5		T	85,6	91,2
KX1-318	15	T	93,2	164,7		T	71,0	91,4
KX1-320	17	86,2	132,0	111,2		73,1	865	904
KX1321	18	23,7	118,1	127,2		55,8	96,2	95,5
KX1-322	19	T	87,2	114,1	3 730 nM (Src 3T3)	T	T	94,6
KX1-323	20	60,8	106,9	105,6		93,2	97,3	96,6
KX1 324	21	NG	95,7	91,0		T	90,0	96,0

KX-#	ÜHEND	HT-29 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
KX1-325	22	T	T	85,0	207 nM (c-Src 3T3), 215 nM (HT29)	T	54,2	97,6
KX1-326	23	43,7	73,2	65,4		55,7	87,3	92,2
KX1-329	25	T	T	101	269 nM (c-Src 3T3), 338 nM (HT29)	T	T	96,0
KX1-357	26	NT	NT	NT		9,0	95,4	101,3
KX1-358	27	NT	NT	NT		82,7	91,4	92,2
KX2-359	28	T	T	T	34 nM (c-Src 3T3), 45 nM (HT29)	T	T	T
KX2-360	54	T	T	91		T	T	106,0
KX2-361	76	T	T	T	11 nM (c-Src 3T3), 10 nM (HT29)	T	T	T
KX2-362	78	T	T	86	56 nM (c-Src 3T3), 56 nM (HT29)	T	T	101
KX2-363	79	T	67	92		100	70	92
KX2-364	82	T	80	105		T	81	92

KX-#	ÜHEND	HT-29 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
KX2-365	40	T	T	88	133 nM (c-Src 3T3), 93 nM (HT29)	T	T	88
KX2-366	75	T	54	89		T	83	103
KX2-367	41	T	6	64		T	T	102
KX2-368, kergelt lahustu-matu	29	T	70	107		27	101	99
KX2-369	55	T	72	87		T	101	100
KX2-370	77	81	93	112		106	105	104
KX2-371	81	16	33	98		16	72	75
KX2-372	80	T	T	T	58 nM (c-Src 3T3); 67nM (HT-29)	T	T	T
KX2-373	72	T	T	64	96 nM (c-Src 3T3); 639 nM (HT-29)	T	T	97
KX2-374	115	T	57	74		T	84	110

KX-#	ÜHEND	HT-29 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
KX2-375	36	T	T	99	206 nM (c-Src 3T3); 354 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-376	74	T	93	96	>1,600 nM (c-Src 3T3); >400 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-377	38	T	T	T	118 nM (c-Src 3T3) 111 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-378	31	T	61	88		48	107	122
KX2-379	70	T	88	89		T	104	106
KX2-380	30	T	50	100		T	119	124
KX2-381	33	T	T	58	914 nM (c-Src 3T3); 375 nM (HT-29)	T	T	116
KX2-382	68	50	97	80		103	114	117
KX2-383	116				327 nM (c-Src 3T3); 248 nM (HT-29)			
KX2-64	64				1,430 nM (c-Src			

KX-#	ÜHEND	HT-29 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
384					3T3); inaktiivne (HT-29)			
KX2-385	83				232 nM (c-Src 3T3)			
KX2-386	37				897 nM (c-Src 3T3); inaktiivne (HT-29)			
KX2-387	38				inaktiivne (c-Src 3T3); 1,860 nM (HT-29)			
KX2-388	66				>1,600 nM (c-Src 3T3); 906 nM (HT-29)			
KX2-389	60				Inaktiivne (c-Src 3T3); inaktiivne (HT-29)			
KX1-329 N-oksiid	135				inaktiivne (c-Src 3T3); inaktiivne (HT-29)			
KX2-390	114				797 nM (c-Src 3T3); 868 nM (HT-29)			
KX2-391	133				13 nM (c-Src 3T3); 23 nM (HT-29)			

KX-#	ÜHEND	HT-29 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3			GI ₅₀	c-Src 3T3 kasv, protsent kontrollproovist, keskmine n=3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
KX2-392	134				13 nM (c-Src 3T3); 21 nM (HT-29)			
KX2-393	136				24 nM (c-Src 3T3); 52 nM (HT-29)			
KX2-394	137				13 nM (c-Src 3T3); 26 nM (HT-29)			
NG = kasv puudus, täielik kasvu inhibeerimine; T = tsütotoksiline toime rakkude negatiivsele kasvule; NT = katset ei tehtud								

[0611] Allpool tabelis 7A on näidatud Src poolt juhitud kasvajakrakkude kasvu KXO1 inhibeerimine võrreldes ATP-ga konkureerivate inhibiitoritega, mis on praegu kliiniliste katsete järgus.

5

Tabel 7A

Ühend	c-Src527F/NIH3T3 GI ₅₀ (nM)	HT29 (käärsool) GI ₅₀ (nM)
KXO1	23	25
AZ28	87	647
Dasatiniib	3	20
SKI-606	208	173
AZD0530	203	330

Näide 3: isoleeritud kinaaside inhibeerimine

[0612] Usutakse, et väljaspool ja seespool rakku asuva Src konformatsioon on oluliselt erinev, kuna raku sees on Src integreeritud multivalk-signaalikompleksidesse. Kuna peptiidsubstraadi sidumise piirkond ei ole isoleeritud Src-s korralikult välja kujunenud (nagu näitavad Src röntgenstruktuurid), usutakse, et peptiidsubstraati siduva inhibiitori toime isoleeritud Src suhtes oleks nõrk. Selle piirkonnaga seondumiseks peab inhibiitor püüdma isoleeritud ensüümi analüüsis, milles on sama konformatsioon nagu rakkude sisemuses, väga väikese protsendi kogu Src valgust. Selles analüüsis on ensüümi oluliste koguste saamiseks katalüütilisest tsüklist vaja suures liiases koguses inhibiitorit.

[0613] Rakkude sees aga ei ole inhibiitorist sellist liiasust vaja, kuna SH2 ja SH3 domeeni siduvad valgud on juba nihutanud Src konformatsiooni, nii et peptiidsubstraadi sidumise piirkond on täielikult väljakujunenud. Nüüd saab inhibiitorite väikeste kontsentratsioonidega eemaldada ensüümi katalüütilisest tsüklist, kuna kogu ensüüm on tihedalt seondunud konformatsiooniga.

[0614] KX2-328 on AstraZeneca avalikustatud ATP-ga konkureeriv Src inhibiitor (AZ28) ja seda on kasutatud positiivse kontrollina paljudes siin kirjeldatud katsetes. Märgime, et ühendil KX2-391 on nõrk toime isoleeritud kinaasidele, kuna peptiidi sidumise piirkond ei ole väljaspool rakke korralikult välja kujunenud (lähedane analoog KX2-394 on veidi mõjusam isoleeritud Src suhtes), kuid väga tugev toime terviklikes rakkudes. Soovimata siduda seda konkreetse teooriaga, arvatakse, et toime erinevus tuleneb asjaolust, et peptiidi sidumise piirkond on nüüd rakkudes täielikult väljakujunenud tulenevalt multivalk-signaalikomplekside sidumisvalgu partnerite allosteerilistest toimetest võrreldes isoleeritud kinaasi analüüsiga.

[0615] Tabel 8 illustreerib isoleeritud kinaaside m aktiivsuse protsenti AstraZeneca ATP-ga konkureeriva inhibiitori (KX2-328, AZ-28) või KX2-391 juuresolekul võrreldes kontrollin kasutatud (töötlemata) isoleeritud kinaasidega.

Tabel 8

Sihimärk	AZ28 10 µM juures	KX2-391 10 µM juures
Abl(h)	1	120
CHK1 (h)	NT	105
EGFR(h)	3	134
FGFR2(h)	94	94
Fyn(h)	2	85
IGF-1R(h)	110	101
IR(h)	125	112
Lck(h)	1	109
Lyn(h)	0	113
MAPK2(h)	105	112
PDGFRβ(h)	98	110
PKCα(h)	111	111
PyK2(h)	43	97
Yes(h)	1	92
ZAP-70(h)	97	108
P13 kinaas	99	100

[0616] AstraZeneca ATP-ga konkureerival inhibiitoril on ATP-ga konkureerivatele
5 inhibiitoritele tüüpiline mittesihitavaid kinaase inhibeeriv toime ja vähene selektiivsus, millest annab tunnistust Abl, EGFR TK, Fyn, Lck, Lyn ja Yes tugev inhibeerimine. Seevastu KX2-391 korral täheldati nende mittesihitavate kinaaside vähest inhibeerimist.

[0617] KX2-391 on Src poolt juhitud rakkude kasvu tugevama toimega inhibiitor, mida
10 analüüsiti näites 2 kirjeldatud viisil. c-Src/NIH-3T3 insenergeneetilises rakuliinis on GI₅₀ AZ28 korral 99 nM, vs KX2-391 korral 13 nM ning NCI inimese käärsoolevähi rakuliinis HT29 on GI₅₀ AZ28 korral 794 nM *versus* 23 nM KX2-391 korral. Sarnaselt

KX2-391-le on GI_{50} KX2-394 korral c-Src/NIH-3T3 insenergeneetilises rakuliinis 13 nM ja NCI inimese käärsoolevähi rakuliinis HT29 on GI_{50} KX2-394 korral 794 nM *versus* 33 nm.

5 [0618] Eraldi proovide tiitrimise andmed näitavad, et AZ28 on isoleeritud Src mõjus inhibiitor ($IC_{50}=8$ nM). Tiitrimisandmed FAK-ga näitavad, et AZ28 on vähemalt ligikaudu 100 korda nõrgema toimega isoleeritud FAK suhtes ($IC_{50} >500$ nM). Tiitrimisandmed näitavad sealjuures, et KX2-391 ja KX2-394 on isoleeritud Src nõrgema toimega inhibiitorid (vastavalt $IC_{50} = 46 \mu\text{M}$ ja $5 \mu\text{M}$). FAK-ga saadud
10 tiitrimisandmed näitavad, et KX2-391 ja KX2-394 on sarnaselt tugeva toimega isoleeritud FAK-i suhtes ($IC_{50} >48 \mu\text{M}$).

[0619] Märkigem, et AZ28 on 10–100 korda nõrgema toimega rakkude kasvule kui isoleeritud Src-le. See on ATP-ga konkureerivate inhibiitorite korral tüüpiline, kuna
15 konkureeriva ATP kontsentratsioon on terviklikes rakkudes palju suurem kui isoleeritud ensüümi analüüsides.

[0620] Joonisel fig 43 toodud ühendid näitavad KXO1 toimet isoleeritud c-Src ja FAK-le. KXO1 korral täheldati cSrc vastast $IC_{50} = 46$ mM.

20

Näide 4: ühendite toime rakusiseses fosforüülimise tasemetele

[0621] HT29 (käärsoolevähi) ja c-Src527F/NIH-3T3 (Src transformeeritud) rakuliine
25 töödeldi KX2-391 või AstraZeneca ATP konkureeriva Src inhibiitoriga AZ28. AZ28 toimib positiivse võrdlusena (*comparator*), mis näitab, mida peaks valideeritud Src inhibiitor nendes analüüsides tegema. Pärast ühendiga töötlemist rakke lüüsi, tehti PAGE ja sondeeriti antikehade koguga. Antikehad valiti, et määrata, kas ühendid põhjustasid muutusi tuntud Src substraatide fosforüülimises. Lisaks uuriti mittesihitava
30 valgu fosforüülimist. Peale selle hinnati apoptoosi esilekutsumist kaspaas 3 lõhustamise kaudu. Katsetati iga ühendi paljusid annuseid, kuna suundumused vastuses ravimi suurenevale kontsentratsioonile on toime kõige usaldusväärsem näitaja.

[0622] KX2-391 annuse ja vastuse kõver saadi, kasutades selle ühendi GI50 kummaski rakuliinis 1-kordse kontsentratsioonina. Lisaks ravimita kontrollile „C“ katsetati kolme täiendavat annust GI50 väärtuste 0,2-, 5- ja 25- täiskordsetena. Võrdlusena kasutati GI50 täiskordsete sama vahemikku AZ28 korral nendes kahes rakuliinis. Nagu on näidatud

5 joonisel fig 1, saadi mõlemas rakuliinis ja mõlema ühendi korral Src-Y416 autofosforüülimise ootuspärane annus ja vastuse suhe. Need andmed näitavad, et KX2-391 on rakkudes Src inhibiitor.

[0623] Joonisel fig 2 on kujutatud FAK Tyr 925, tuntud Src transfosforüülimise substraadi fosforüülimist rakkudes. KX2-391 ja AZ28 inhibeerisid Src transfosforüülimist. Need andmed näitavad, et KX2-391 on rakkudes Src inhibiitor.

10

[0624] Joonisel fig 3 on kujutatud Shc Y239/240, tuntud Src transfosforüülimise substraadi fosforüülimist rakkudes. KX2-391 ja AZ28 inhibeerisid Src transfosforüülimist. Need andmed näitavad, et KX2-391 on rakkudes Src inhibiitor.

15

[0625] Joonisel fig 4 on kujutatud paksilliini Y-31, tuntud Src transfosforüülimise substraadi fosforüülimist rakkudes. KX2-391 ja AZ28 inhibeerisid Src transfosforüülimist. Need andmed näitavad, et KX2-391 on rakkudes Src inhibiitor.

20 Märkus: paksilliini Y-31 ei tuvastatud HT29 rakkudes, millele oli või ei olnud lisatud ravimit.

[0626] Kaspas-3 lõhustumine on apoptoosi esilekutsumise heaks mõõdikuks. On teada, et AZ28 ei ole efektiivne apoptoosi esilekutsumisel HT29 (käärsoolevähk) ja c-Src527F/NIH-3T3 (Src transformeeritud) rakuliinides. Nagu on näidatud joonisel fig 5, on KX2-391 seevastu apoptoosi esilekutsumisel väga efektiivne.

25

[0627] Kuna Src toime on nii HT29 (käärsoolevähk) kui ka c-Src527F/NIH-3T3 (Src transformeeritud) rakuliinides väga tugev, saaks Src toime inhibeerimise korral eeldada fosfotürosiini üldtasemete langust. Joonis fig 6 näitab, et see kehtib nii AZ28 kui ka KX2-391 korral. Need andmed näitavad, et KX2-391 on rakkudes Src inhibiitor.

30

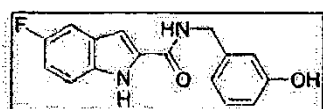
- [0628]** PDGF retseptori türosiinkinaas autofosforüülib Y572/574. Seda ei peeta otseseks Src substraadiks rakkudes. On teada, et AZ28 ei ole isoleeritud PDGF retseptori türosiinkinaasi mõjus inhibiitor (vt tabelit 8). Sellegipoolest on AZ28 korral täheldatud annuse ja vastuse vähenemist PDGF retseptori autofosforüülimise korral. See näitab, et
- 5 siin on tegemist kaudse toimega. KX2-391 korral on täheldatud mõningast toimet, kuid see on mõnevõrra vähem mõjus. KX2-391 seega on vähem aktiivne kui AZ28 kaudse PDGF autofosforüülimise suhtes. PDGF retseptori türosiinkinaasi Y572/574 ei tuvastatud HT29 rakkudes, millele ei olnud lisatud ravimit (ega ka lisatud ravimi korral).
- [0629]** FAK Y3 97 on peamiselt FAK autofosforüülimise piirkond ja vaid väga kehv Src transfosforüülimise piirkond. AZ28 ei ole mõjus FAK-i inhibiitor (vt isoleeritud ensüümi andmeid tabelist 8). Sellegipoolest on joonisel fig 8 näha FAK-i autofosforüülimise mõningast inhibeerimist c-Src527F/NIH3T3 rakkudes AZ28-ga. KX-391 korral aga ei
- 10 täheldatud c-Src527F/NIH3T3 rakkudes FAK-i autofosforüülimise inhibeerimist. NCI inimese käärsoolevähi rakuliinis HT29 on olukord vastupidine.
- [0630]** Tabelis 8 esitatud isoleeritud ensüümi andmed näitasid, et AZ28 on mõjus EGFR türosiinkinaasi inhibiitor. Sellega kooskõlas näitavad joonisel fig 9 toodud kasvajakude andmed, et AZ28 inhibeerib mõjusalt EGFR türosiinkinaasi
- 20 autofosforüülimist. See piirkond ei ole otsese Src fosforüülimise piirkond. Joonisel fig 9 toodud kasvajakude andmed näitavad ka seda, et KX-391 on EGFRTK mittesihitava autofosforüülimise suhtes vähem aktiivne.
- [0631]** Autofosforüülimise inhibeerimine on korrelatsioonis leiutisekohaste ühendite
- 25 GI₅₀'dega. Joonistel fig 44A ja fig 44B on kujutatud Src autofosforüülimise (Y416) inhibeerimist KXO1 poolt võrreldes Az28-ga c-Src527F/NIH-3T3 rakkudes ja HT-29 rakkudes. Transfosforüülimise inhibeerimine on samuti korrelatsioonis leiutisekohaste ühendite GI₅₀ väärtustega. Joonistel fig 44D ja fig 44E on kujutatud Shc Y239/240 Src transfosforüülimise inhibeerimist KXO1 poolt võrreldes Az28-ga c-Src527F/NIH-3T3
- 30 rakkudes ja HT-29 rakkudes.

[0632] Leiutisekohastel ühenditel on terviklike rakkude analüüsides väga suur selektiivsus valgu türosiinkinaasi suhtes. Näiteks joonisel fig 45 on kujutatud KXO1 selektiivsust valgu türosiinkinaasi suhtes võrreldes dasatiniibiga.

5

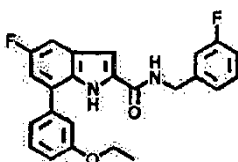
Näide 5: kaitse müra poolt esile kutsutud kuulmisvõime vähenemise vastu PTK inhibiitoreid kasutades

[0633] Müra poolt esile kutsutud kuulmisvõime vähenemise uuringutes kasutati 10 tšintšiljasid (N = 6). Loomade kuulmistundlikkust mõõdeti enne eksperimente standardsetel elektrofüüsikalistel meetoditel. Eeskätt mõõdeti kuulmislävesid esilekutsutud vastuse järgi, mis pärinesid alumisse kolliikulisse krooniliselt implanteeritud elektroodidelt, standardsete laboratoorsete protseduuridega. Loomi 15 tuimastati, avati kuulmebullad (*auditory bullae*) ning visualiseeriti vasakut ja paremat sisekõrva. Ravimi pealekandmisel kasutatud ligipääsukohana sisekõrva trummiastriku juurde viivat ümarakent. Loomi raviti KX1-004, KX1-141, KX1-329 või KX2-328 (ATP-ga mittekonkureeriv inhibiitor ettevõttelt AstraZeneca, KX2-238), mida oli emulgeeritud DMSO-s, 1000 mM füsioloogilises soolalahuses, mis pandi ühe kõrva 20 ümaraknasse. KX1-004:



20

KX1-141



[0634] Iga kõrva ümaraknasse pandi 3 mM DMSO kontroll-lahust 1000 mM 25 füsioloogilises soolalahuses. Lahusel lasti ümaraknas 30 minutit seista, seejärel

kuulmebullad suleti. Siis lasti loomadel 4 tundi kokku puutuda 4 kHz ribalaiusega müraga 105 dB SPL juures. Pärast kokkupuudet müraga kontrolliti 1. päeval, 7.päeval ja 21. päeval loomade kuulmist, et määrata esilekutsutud kuulmisläve nihkeid. Alalist kuulmisläve nihet hinnati 21. päeval.

5

[0635] Joonistel fig 10–12 on näidatud keskmise kuulmisläve nihkeid loomadel, keda on ravitud KX1-004, KX1-141, KX1-329 või KX2-328-ga. Eeskätt on joonisel fig 10 kujutatud keskmise kuulmisläve nihkeid pärast kokkupuudet 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ja 8 kHz ribalaiusega müraga 1. päeval pärast katselist manipuleerimist. Joonisel 10 fig 11 on kujutatud keskmise kuulmisläve nihkeid pärast kokkupuudet 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ja 8 kHz ribalaiusega müraga 7. päeval pärast katselist manipuleerimist. Joonisel fig 12 on kujutatud keskmise kuulmisläve nihkeid pärast kokkupuudet 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ja 8 kHz ribalaiusega müraga 21. päeval pärast katselist manipuleerimist. Nagu on näidatud joonistel fig 10–12, olid keskmised dB kuulmisläve 15 nihked KX1-004, KX1-141, KX1-329 või KX2-328-ga ravitud kõrvade korral enamikel juhtudel väiksemad, mis näitab seda, et ühendid langetasid ravitud loomadel kuulmisvõime vähenemise taset võrreldes ravimata kontroll-loomadega.

20 Näide 6: kaitse tsisplatiiniga esilekutsutud kuulmisvõime vähenemise vastu PTK inhibiitoreid kasutades

[0636] Kõva müra ja ototoksiliste ravimitega nagu tsisplatiin või aminoglükosiidide klass toimetel on sisekõrvas mitmed ühised tunnused. Esiteks, müra ja/või ravimid muudavad 25 vabade radikaalide/antioksidantide tasemeid kohleas (sisekõrvas). On näidatud, et vabade radikaalide taseme tõus on üks faktor, mis põhjustab sensoorsete rakkude apoptootilist surma. Tsisplatiiniga esilekutsutud kuulmisvõime vähenemise uuringutes kasutati merisigu (N = 7). Loomade kuulmistundlikkust mõõdeti enne katselist manipuleerimist standardsete elektrofüüsikaliste vahenditega. Eeskätt mõõdeti 30 kuulmislävesid esilekutsutud vastuse järgi, mis pärinesid alumisse kolliikulisse krooniliselt implanteeritud elektroodidelt, standardsete laboratoorsete protseduuridega. Loomi tuimastati ja neid raviti tsisplatiiniga. Seejärel kontrolliti loomade kuulmist, et määrata esilekutsutud kuulmisläve nihkeid.

[0637] Joonisel fig 13 on kujutatud läve nihkeid paljudel merisigadel pärast kokkupuudet 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ja 20 kHz ribalaiusega müraga pärast tsisplatiiniga töötlemist. Joonisel fig 14 on kujutatud kuulmisläve nihkeid loomadel, keda oli ravitud KX1-004-ga. KX1 on CH65. Loomi raviti enne tsisplatiiniga esilekutsutud kuulmisvõime vähenemist subkutaanselt KX1-004-ga. Joonisel fig 15 on kujutatud keskmise CAP lävesid pärast tsisplatiiniga esilekutsutud kuulmisvõime vähenemist nii ravimata kontrollloomadel kui ka KX1-004 (CH65)-ga ravitud loomadel. Nagu on näidatud joonisel fig 15, kaitses ravi KX1-004-ga tsisplatiiniga esilekutsutud kuulmisvõime vähenemise vastu.

10

Näide 7: ühendite toime osteoklastide tekkele

[0638] Selleks et määrata ühendite toimet osteoklastide tekkele, lisati ühendeid põrnarakkudest pärinevatele osteoklastide prekursoritele. Põrnast pärinevate osteoklastide tekkeks töödeldi osteoklastide prekursoreid sisaldavaid põrnarakke 5 päeva rapamütsiini, KX1-141, KX2-328 (AstraZeneca ühend) või KX1-329-ga nukleaarfaktori- κ B ligandi (RANKL) ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (M-CSF) retseptori aktivaatori juuresolekul. *In vitro* hiire või inimese osteoklastide mudelites võimaldab lahustuv RANKL osteoklastide prekursoritel M-CSF-i juuresolekul diferentseeruda (Quinn, *et al.*; 1998, *Endocrinology*, 139, 4424-4427; Jimi, *et al.*; 1999, *J. Immunol.*, 163, 434-442). Töötlemata kontrollrakke inkubeeriti ainult RANKL ja M-CSF juuresolekul. Rapamütsiini kasutati osteoklastide tekke inhibeerimise positiivse kontrollina. Joonisel fig 16 on näidatud, et põrnarakkudele lisati suurenevas kontsentratsioonis rapamütsiini (0,0001 μ M, 0,001 μ M, 0,01 μ M või 0,1 μ M), KX1-141 (0,5 μ M, 2,5 μ M, 12,5 μ M või 20 μ M), KX2-328 (0,02 μ M, 0,1 μ M, 0,5 μ M või 2,5 μ M) või KX1-329 (0,06 μ M, 0,3 μ M, 1,5 μ M või 7,5 μ M). Rakke värviti, nagu on näidatud joonisel fig 16. Kõik neli ühendit, sealhulgas positiivne kontroll inhibeerisid osteoklastide teket võrreldes ravimata kontrolliga.

30

[0639] Põrnast pärinevate osteoklastide tekitamiseks töödeldi põrnarakke eespool kirjeldatud viisil. Joonisel fig 17 on näidatud, et põrnarakkudele lisati suurenevates kontsentratsioonides rapamütsiini (0,1 nM, 1 nM, 10 nM või 100 nM), KX1-141

(0,5 μM , 2,5 μM , 12,5 μM või 20 μM), KX2-328 (0,02 μM , 0,1 μM , 0,5 μM või 2,5 μM) või KX1-329 (0,06 μM , 0,3 μM , 1,5 μM või 7,5 μM). Rakke värviti seejärel osteoklastide markeri tartraadiresistentse happelise fosfataasiga (TRAP) et visualiseerida diferentseerunud rakke. Loeti kokku TRAP-positiivsete osteoklastide arvud. Kõik neli ühendit, sealhulgas positiivne kontroll rapamütsiin vähendasid TRAP-positiivsete osteoklastide arvu võrreldes ravimata kontrolliga (Ctr).

Näide 8: ühendite toime osteoklastide ellujäämisele

10

[0640] Selleks et määrata ühendite toimet osteoklastide ellujäämisele, töödeldi osteoklaste 48 tundi RANKL ja M-CSF juuresolekul rapamütsiini, KX1-141, KX2-328 või KX1-329-ga. Ravimata kontrollrakke inkubeeriti ainult RANKL ja M-CSF juuresolekul. Rapamütsiini kasutati osteoklastide ellujäämise inhibeerimise positiivse kontrollina. Joonisel fig 18 on näidatud, et osteoklastidele lisati suurenevates kontsentratsioonides rapamütsiini (0,001 μM , 0,01 μM , 0,1 μM või 1 μM), KX1-141 (0,5 μM , 2,5 μM , 12,5 μM või 20 μM), KX2-328 (0,02 μM , 0,1 μM , 0,5 μM või 2,5 μM) või KX1-329 (0,06 μM , 0,3 μM , 1,5 μM või 7,5 μM). Rakke värviti, nagu on näidatud joonisel fig 18. Kõik neli ühendit, sealhulgas positiivne kontroll rapamütsiin, inhibeerisid osteoklastide ellujäämist võrreldes ravimata kontrolliga.

20

[0641] Osteoklaste töödeldi eespool kirjeldatuga sarnaselt 48 tundi RANKL ja M-CSF juuresolekul rapamütsiini, KX1-141, KX2-328 või KX1-329-ga. Joonisel fig 19 on näidatud, et osteoklastidele lisati suurenevates kontsentratsioonides rapamütsiini (0,1 nM, 1 nM, 10 nM, või 100 nM), KX1-141 (0,5 μM , 2,5 μM , 12,5 μM või 20 μM), KX2-328 (0,02 μM , 0,1 μM , 0,5 μM või 2,5 μM) või KX1-329 (0,06 μM , 0,3 μM , 1,5 μM või 7,5 μM). Rakke seejärel värviti TRAP-iga ja loendati TRAP-positiivsete rakkude arvu. Kõik neli ühendit, sealhulgas positiivne kontroll rapamütsiin, vähendasid TRAP-positiivsete osteoklastide arvu võrreldes töötlemata kontrolliga.

30

Näide 9: ühendite toime luude resorbtsioonile *in vitro*

[0642] Et määrata ühendite toimeid osteoklastide tekkele luulõikudel, töödeldi luulõike rapamütsiini, KX1-141, KX2-328 või KX1-329-ga. Joonisel fig 20A on näidatud, et luulõikudele lisati suurenevas kontsentratsioonis rapamütsiini (0,1 nM, 1 nM või 10 nM), KX1-141 (2,5 µM, 12,5 µM või 20 µM), KX2-328 (0,1 µM, 0,5 µM või 2,5 µM) või KX1-329 (0,3 µM, 1,5 µM või 7,5 µM). Loendati osteoklastide arvu luulõikudel. Kõik neli ühendit, sealhulgas positiivne kontroll rapamütsiin, vähendasid osteoklastide arvu luulõikudel võrreldes töötlemata kontrolliga (Ctr).

10

[0643] Luude resorbtsiooni ajal moodustavad osteoklastid resorbtsiooniõõsi. Et määrata ühendite toimet resorbtsiooniõõnte tekkele luulõikudel, töödeldi luulõike rapamütsiini, KX1-141, KX2-328 või KX1-329, nagu on eespool kirjeldatud. Joonisel fig 20B on näidatud, et luulõikudele lisati suurenevates kontsentratsioonides rapamütsiini (0,1 nM, 1 nM või 10 nM), KX1-141 (2,5 µM, 12,5 µM või 20 µM), KX2-328 (0,1 µM, 0,5 µM või 2,5 µM) või KX1-329 (0,3 µM, 1,5 µM või 7,5 µM). Määrati resorbtsiooniõõnte arv luulõikudel. Ühendid vähendasid resorbtsiooniõõnte arvu luulõikudel võrreldes töötlemata kontrolliga (Ctr).

[0644] Luulõike töödeldi sarnaselt eespool kirjeldatule. Joonisel fig 21A on näidatud, et luulõikudele lisati suurenevas kontsentratsioonis rapamütsiini (0,001 µM, 0,01 µM või 0,1 µM), KX1-141 (2,5 µM, 12,5 µM või 20 µM), KX2-328 (0,1 µM, 0,5 µM või 2,5 µM) või KX1-329 (0,3 µM, 1,5 µM või 7,5 µM). Luulõike seejärel värviti TRAP-iga. Kõik neli ühendit, sealhulgas positiivne kontroll rapamütsiin, vähendasid TRAP-positiivsete osteoklastide arvu luulõikudel võrreldes töötlemata kontrolliga. Märkimisväärne on see, et 12,5 µM KX1-141 vähendas oluliselt TRAP-positiivsete osteoklastide arvu luulõikudel võrreldes töötlemata kontrolliga.

[0645] Luulõike töödeldi sarnaselt eespool kirjeldatule. Joonisel fig 21B on näidatud, et luulõikudele lisati suurenevates kontsentratsioonides rapamütsiini (0,001 µM 0,01 µM või 0,1 µM), KX1-141 (2,5 µM, 12,5 µM või 20 µM), KX2-328 (0,1 µM, 0,5 µM või 2,5 µM) või KX1-329 (0,3 µM, 1,5 µM või 7,5 µM). Luulõike värviti toluidiinsinisega, et tuua esile resorbtsiooniõõsi, mis on luu osteoklastide poolt vahendatud resorbtsiooni

30

näitajad. Kõik neli ühendit, sealhulgas positiivne kontroll rapamütsiin, vähendasid resorptsiooniõõnte arvu luulõikudel võrreldes töötlemata kontrolliga.

5 Näide 10: ühendite toime osteoblastidele

[0646] Ensüümi aluselist fosfataasi on kasutatud osteoblastide aktiivsuse näitajana ja see osaleb fosfaadi kättesaadavaks tegemises luu kaltsifitseerimiseks. Et määrata ühendite toimeid osteoblastide aktiivsusele, töödeldi osteoblaste KX1-141 (0,5 μM , 2,5 μM , 12,5 μM või 20 μM), KX2-328 (0,02 μM , 0,1 μM , 0,5 μM või 2,5 μM) või KX1-329 (0,06 μM , 0,3 μM , 1,5 μM või 7,5 μM) ja määrati aluselise fosfataasi ekspressioon (nM aluseline fosfataas / μg valku/min (joonis fig 22). Kontrollidena töödeldi osteoblaste ainult söötmega, dimetüülsulfoksiidiga (DMSO) või luude morfogeense valguga 2-(BMP2). Arvatakse, et BMP-d, mida on määratletud osteoinduktiivsetena nende võime järgi kutsuda skeletivälistes piirkondadesse implanteerituna esile osteogeneesi, vahendavad diferentseerumata mesenhümaalsete rakkude transformatsiooni luukude tekitavateks osteoblastideks.

[0647] Et määrata ühendite toimet osteoblastide aktiivsusele ja valgu ekspressioonile, töödeldi osteoblaste söötme, DMSO, BMP2, KX1-141, KX2-328 või KX1-329-ga vastavalt eespool kirjeldatule. Määrati valgu kontsentratsiooni rakulüsaatides ($\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$) (joonis fig 23). märkimisväärselt suurendas KX1-141 valgu kontsentratsiooni, kui seda manustati 0,5 μM ja 2,5 μM juures, kuid vähendas valgu kontsentratsiooni rakulüsaatides, kui seda manustati 12,5 μM ja 20 μM juures. Lisaks suurendas KX1-329 valgu kontsentratsiooni, kui seda manustati 0,06 μM ja 0,3 μM juures, kuid vähendas valgu kontsentratsiooni, kui seda manustati 1,5 μM ja 7,5 μM juures.

Näide 11: ühendite toime rasvtõvele

30

[0648] Järgnev näide illustreerib seda, et käesoleva leiutise kohaseid ühendeid saab kasutada rasvtõve ravimiseks. Ühendeid testiti varem kirjeldatud meetodil (Minet-

Ringuet, *et al.*; 2006, *Psychopharmacology*, trükieelne elektrooniline publikatsioon, mis viite kaudu moodustab osa käesolevast kirjeldusest). 30 isast Sprague-Dawley rotti algse kehakaaluga 175–200 g paigutati ühekaupa pleksiklaasist puuridesse, kasutades 12:12 h kunstliku valguse-pimeduse tsüklit (tuled pandi põlema kell 08:00) ruumis, mida hoiti temperatuuril 24 ± 1 °C ja $55 \pm 5\%$ niiskuse juures. Kogu selle aja jooksul oli saadaval piiramatus koguses sööta ja jooki. Kõiki rotte toideti keskmise rasvasisaldusega söödaga (ainevahetuses tekkiv energia 17,50 kJ/g), mis koosnes 140 g/kg täispiima valgust, 538,1 g/kg maisitärklisest, 87,6 g/kg sahharoosist ja 137 g/kg sojaõlist ning lisaks sellele anti mineraale ja vitamiine (mineraalsooli 35 g/kg, vitamiine 10 g/kg, tselluloosi 50 g/kg ja koliini 2,3 g/kg). See sööt nimega P14-L, mis sarnaneb tavapärasele inimsöögile (14% valke, 31% lipiide ja 54% süsivesikuid), valmistati pulbri vormis laboratooriumis.

[0649] Testiti käesoleva leiutise kohase ühendi mitut annust: 0,01, 0,1, 0,5 ja 2 mg/kg ning kontroll-lahust. Ühend solubiliseeriti vees ja seejärel lisati söödale. Kohanemisperioodi jooksul mõõdeti tarbitud sööda baaskogust ja seda kasutati söödale lisatud käesoleva leiutise kohase ühendi igapäevase koguse määramiseks. Ühend segati söödaga laboratooriumis. Pärast 1-nädalast kohanemist laboratooriumi tingimustes jagati rotid viide homogeense kaaluga rühma ($n = 6$ rühmas) ja neile anti 6 nädalat toitu lisatuna leiutisekohast ühendit. Kehakaalu mõõdeti kolm korda nädalas. Keha koostist mõõdeti uuringu lõpus lõikamise ja peamiste elundite ja kudede kaalumise teel. Kokkuvõtlikult tehti rottidele intraperitoneaalselt süstitud tuimasti üleannusega (naatriumpentobarbitaal 48 mg/kg) sügav tuimastus ja töödeldi hepariiniga (100 U hepariini/ kehakaalu 100 g). Neilt võeti vereproovid (et vältida hüübimist kudedes), *vena cava* ja alakõhu aortide tükeldamise teel enne peamiste värskete elundite (maksa, põrna, neerude ja pankrease) ja kudede (perirenaalse ja abaluupiirkonna (*scapular*) pruuni rasvkoe, epididümaalse, retroperitoneaalse, vistseraalse ja subkutaanse valge rasvkoe (*white adipose tissues*, WATs) ning lihastest ja luudest koosneva lihakeha eemaldamist kaalumist. Leiutisekohaseid ühendeid, mis vähendavad loomade kehakaalu, võib kasutada ravialusel rasvtõve ravimiseks.

30

Näide 12: ühendite toime insuliini poolt esile kutsutud GLUT4 translokatsioonile 3T3-L1 adipotsüütides

- [0650] Järgnev näide illustreerib seda, et käesoleva leiutise kohaseid ühendeid saab kasutada diabeedi ravis. Ühendeid katsetati varem kirjeldatud meetodil (Nakashima, *et al.*; 2000, *J. Biol. Chem.*, 275, 12889–12895). Mikroskoobi klaasplaatidel olevate diferentseerunud 3T3-L1 adipotsüütide tuuma süstiti kas kontroll-IgG-d või
- 5 leiutisekohast ühendit. Tuvastamiseks süstiti glutatioon-S-transferaasi liitvalke korraga koos 5 mg/ml lamba IgG-ga. Enne värvimist lasti rakkudel 1 tund taastuda. Rakke hoiti 2 tundi seerumivabas söötmes, stimuleeriti 20 minutit insuliiniga või insuliiniga (0,5 nM või 17 nM) ja fikseeriti.
- 10 [0651] Immunoloogiline värvimine tehti küüliku polükloonaalse anti-GLUT4 (F349) (1 µg/ml). Iga fluorestseini-isotsüanaadi suhtes positiivset mikrosüstitud rakku hinnati plasma membraaniga seotud GLUT4 värvumise olemasolu suhtes. Kontrollrakkudesse süstiti preimmuunset lamba IgG-d ja seejärel töödeldi samamoodi nagu katseliselt süstitud rakke. Immunofluorestseeruva GLUT4 värvumise järgi kvantifitseeritav insuliin
- 15 toob kaasa GLUT4 translokatsiooni suurenemise plasmamembraanile. Rakke inkubeeriti kontrollina wortmanniiniga, et blokeerida basaalsel ja insuliini poolt esile kutsutud GLUT4 translokatsiooni. Leiutisekohased üendid suutsid stimuleerida insuliini poolt esilekutsutud GLUT4 translokatsiooni, mis võis näidata, et leiutisekohaste ühendite manustamine inhibeeris kinaasi aktiivsust, nt PTEN funktsiooni, mille tulemusel tõusid
- 20 rakusisesed fosfatidülinositol-3,4,5-trifosfaadi tasemed, mis stimuleerib GLUT4 translokatsiooni.

25 **Näide 13: ühendite toime võrkkesta neovaskularisatsioonile**

- [0652] Järgnev näide illustreerib seda, et käesoleva leiutise kohaseid ühendeid saab kasutada silmahaiguste, nt maakuli degeneratsiooni, retinopaatia ja maakuli turse raviks. Ühenditetoimet võrkkesta neovaskularisatsioonile määrati võrkkesta
- 30 neovaskularisatsiooni mudeliga, mida on varem kirjeldatud (Aiello, *et al.*; 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92, 10457–10461). Kokkuvõtlikult viidi C57B1/6J hiired alates 7. sünnijärgsest päevast (P7) kuni P12 koos imetavate emadega 75% O₂ keskkonda. Päeval P12 viidi rotid ruumiõhku tagasi. Päeval P12 ja vahel P14 tehti intraokulaarsed süstid,

nagu on allpool kirjeldatud. Päeval P17 surmati hiired 4% paraformaldehüüdiga fosfaatpuhverdatud soolalahuses tehtud südame perfusiooni teel ning silmad enukleeriti ja enne parafiini valamist fikseeriti neid öö läbi 4% paraformaldehüüdis temperatuuril 4 °C.

5

[0653] Kõikideks protseduurideks tuimastati hiiri tribromoetanooliga. Avati laulõhe (*lid fissure*) (nt skalpellitera nr 11 abil) ja tehti silma proptoos. Tehti intravitreaalsed süstid, viies esmalt vasakusse silma posterioorse limbuse juurde Ethicon TG140-8 õmblusnõela. Nr 32 Hamiltoni nõela ja süstalt kasutades manustati leiutisekohast ühendit, mida oli lahjendatud Alconi tasakaalustatud soolalahuses, läbi olemasoleva juurdepääsukoha. Silm seejärel repositsioneeriti ja laud aproksimeeriti üle sarvkesta. 2 päeva pärast tehti limbuse varem puutumata osa kaudu kordussüstid. Kontrollina süstiti paremasse silma võrdsetes kogustes füsioloogilist soolalahust.

15 [0654] Valmistati üle 50 järjestikust 6 µm parafiini valatud teljesuunalist lõiget, alustades optilise närvi peast. Pärast perjoodhappe/Schiffi reagenti ja hematoksüliiniga värvimist (Pierce, *et al.*; 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 92, 905–909; Smith *et al.*; 1994, *Invest. Ophthalm. vis. Sci.*, 35, 101–111), hinnati 10 intaktset võrdse pikkusega lõiku, millest igaühe pikkus oli 30 µm, 300 µm ulatuses. Silmad, milles täheldati võrkkesta irdumist või endoftalmiiti, jäeti hindamisest välja. Igas lõigus loendati kõiki võrkkesta veresoonte rakkude tuumi, mis paiknesid sisemise piirava membraani suhtes anterioorselt, täielikult varjatud protokollis järgi. Kõigi 10 loendatud lõigu keskmised annavad keskmise neovaskulaarsete rakkude tuumade arvu iga silma iga 6 µm lõigu kohta. Normaalsetel puutumata loomadel ei täheldatud sisemisest limiteerivast membraanist anterioorselt veresoonte rakkude tuumi (Smith *et al.*; 1994, *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, 35, 101–111). Leiutisekohaste ühenditega ravitud silmades täheldati vähenenud neovaskularisatsiooni võrreldes silmadega füsioloogilise soolalahusega töödeldud kontrollrühmast.

30

Näide 14: insuldiga seotud kinaasi signaalikaskaadi moduleerivate ühendite tuvastamine

[0655] On välja töötatud ja iseloomustatud paljusid insuldi loomudeleid, vt nt Andaluz, *et al.*, *Neurosurg. Clin. North Am.*, vol. 13:385–393 (2002); Ashwal, S. ja W. J. Pearce., *Curr. Opin. Pediatr.*, vol 13:506–516 (2001); De Lecinana, *et al.*, *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 11(Suppl. 1):20–30 (2001); Ginsberg ja Busto, *Stroke*, vol. 20:1627–1642 (1989); Lin, *et al.*, *J. Neurosci. Methods*, vol. 123:89–97 (2003); Macrae, I. M., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 34:302–308 (1992); McAuley, M. A., *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, vol. 7:153–180 (1995); Megyesi, *et al.*, *Neurosurgery*, vol. 46:448–460 (2000); Stefanovich, V. (ed.), *Stroke: animal models*. Pergamon Press, Oxford (1983); ja Traystman, R. J., *ILAR J.* 44:85–95 (2003), mis kõik moodustavad viite kaudu tervikuna osa käesolevast. Vt ülevaadet fokaalse (insult) ja globaalse (südameseiskus) ajuisheemia loomudelitest nt Traystman, *ILAR J.*, vol. 44(2):85–95 (2003) ja Carmichael, *NeuroRx®: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, vol. 2:396–409 (2005), mis kõik moodustavad viite kaudu tervikuna osa käesolevast.

[0656] Ühendeid, mis moduleerivad insuldi korral rakkude surma, tuvastatakse ükskõik millise valdkonnas tuntud insuldimudeliga. Siin kirjeldatud uuringutes kasutati insuldiga seotud rakusurma mudelina keskmise ajuarteri (*middle cerebral artery*, MCA) intraarteriaalselt haavaniidiga sulgemist, protseduuri, mis on tuntud kui MCAo. Rottide kontroll- ja katserühmas transekteeriti välimine unearter, harilik unearter seoti kinni ja selle järgselt kasutati välimist karotiidarterit käiguna, mille kaudu juhiti haavaniit läbi sisemise unearteri, milles haavaniit jäi eesmise ja keskmise ajuarteri ühenduskohta. Et vähendada subarahnoidset verejooksu ja enneaegset reperfusiooni, kaetakse haavaniit eelistatavalt ainega nagu silikoon. Haavaniiti kasutati MCA sulgemiseks 60, 90 või 120 minutiks ja MCA alaliseks sulgemiseks.

25

[0657] Katserühma loomadele manustati leiutisekohast ühendit erinevatel ajahetkedel enne ja pärast MCA haavaniidiga sulgemist ja selle ajal. Ühendi toimeid katserühmale võrreldi kontrollrühmas täheldatud toimetega näiteks rakkude surma määra mõõtmise teel igas MCAo rühmas. Kontrollrühmas tüüpiliselt näitab rakkude surma muster varase infarkti striatumis progresseerumist hilinenud infarktiks striatumi kohal paiknevas dorsolateraalses korteksis. Striatumis on see on peamiselt nekrootiline ja toimub kiiresti. Rakkude surma mustrit katserühmas võrreldi kontrollrühma omaga, et tuvastada ühendeid, mis moduleerivad insuldi korral rakusurma.

30

Näide 15: ateroskleroosiga seotud kinaasi signaalikaskaadi moduleerivate ühendite tuvastamine

[0658] On välja töötatud ja iseloomustatud paljusid ateroskleroosi loomudeleid. Vt
5 ülevaadet ateroskelroosi, restenoosi ja endovaskulaarse siiriku uuringute loomudelitest
näiteks allikast Narayanaswamy *et al.*, *JVIR*, vol. 11(1): 5–17 (2000), mis viite kaudu
moodustab tervikuna osa käesolevast kirjeldusest. Ateroskleroos kutsutakse esile sobivas
loomudelisel suure rasvasisalduse/suure kolesteroolisisaldusega (HFHC) söödaga.
Katseloom on loom, kelle organism sisaldab kolesterooltransferaasi, nagu küülik
10 või siga. HCHC sööt valmistatakse näiteks kaubandusliku loomasöödaga, millele on
lisatud rasva. Tarbitud kolesterool moodustab 0,5–2,0% söödast. Katseloomade rühmale,
nt küülikutele või sigadele antakse leiutisekohast ühendit. Katseühendi toimet
võrreldakse ateroskleroosi toimetega ravimata kontrollrühma loomadel. Võrreldavate
toimete seas on näiteks naastude tekke määr, müokardi infarktide arv ja/või sagedus,
15 mida täheldati igas loomarühmas ja müokardi infarkti sekundaarne koekahjustus
südamekoos.

[0659] Müokardi infarkti uuritakse erinevates loomudelites nagu rottidel ja hiirtel.
Enamik müokardi infarktides tulenevad koronaararterites eelnevalt olemas olnud
20 aterosklerootiliste naastude akuutsest transbiootsest sulgusest, mida matkitakse
loomudelites näiteks rottidel või hiirtel vasaku koronaararteri ligeerimise teel.
Müokardi infarkt kutsub vatsakese ülesehituses esile üleüldisi muutusi ehk protsessi,
mida nimetatakse vatsakese remodelleerimiseks. Infarktist haaratud süda paisub
progresseeruvalt ja kiirendab vatsakese düsfunktsiooni, mille tagajärjel tekib lõpuks
25 südamepuudulikkus.

[0660] Müokardi infarkt kutsuti katse- ja kontrollrühma loomadel, nt hiirtel või rottidel
esile vasaku eesmise langeva koronaararteri ligeerimise teel. Haigusest haaratud
südamekude viidi pärast isheemia esilekutsumist näiteks intraperitoneaalsete (i.p.)
30 süstide abil kokkupuutesse leiutisekohase ühendiga. 24 tundi pärast operatsiooni tehti
suure resolutsiooniga magnetresonantspildindus (MRI), kuivmassi mõõtmised, määrati
infarkti suurus, südame ruumala ja ohustatud piirkond. Rottidel, kellele tehti
leiutisekohase ühendi süste, määrati erinevatel ajahetkedel pärast operatsiooni

ellujäämise määrad ja ehokardiograafia. Katseühendi teisi toimeid võrreldi rottide kontrollrühmaga. Näiteks muutusi vasaku vatsakese geomeetrias ja funktsioonis iseloomustati ehokardiograafia abil, et võrrelda lõpp-diastoolseid läbimõõte, suhtelisi seinte paksusi ja fraktsionaalse lühenemise protsenti. Väljalõigatud südames arvatati infarkti suurus ja seda väljendati protsendina vasaku vatsakese pindalast.

Näide 16: neuropaatilise valuga seotud kinaasi signaalikaskaadi moduleerivate ühendite tuvastamine

10

[0661] On välja töötatud ja iseloomustatud paljusid neuropaatilise valu nagu krooniline neuropaatiline valu loomudeleid, vt nt Bennett & Xie, *Pain*, vol. 33, 87–107 (1988); Seltzer et al., *Pain*, vol. 43, 205–18 (1990); Kim & Chung, *Pain*, vol. 50, 355–63 (1992); Malmberg & Basbaum, *Pain*, vol. 76, 215–22 (1998); Sung et al., *Neurosci Lett.*, vol. 246, 117–9 (1998); Lee et al., *Neuroreport*, vol. 11, 657–61 (2000); Decosterd & Woolf, *Pain*, vol. 87, 149–58 (2000); Vadakkan et al., *J Pain*, vol. 6, 747–56 (2005), mis kõik moodustavad viite alusel tervikuna osa käesolevast kirjeldusest. Vt ülevaadet neuropaatilise valu loomudelitest näiteks allikast Eaton, J. *Rehabilitation Research and Development*, vol. 40(4 Supplement):41–54 (2003), mille sisu moodustab toodud viite alusel tervikuna osa käesolevast kirjeldusest.

20

[0662] Ühendeid, mis moduleerivad neuropaatilist valu, tuvastatakse ükskõik millise valdkonnas tuntud neuropaatilise valu mudeliga. Neuropaatilise valu mudelid hõlmavad üldjuhul istmikunärvi vigastamist, kuigi vigastuse tekitamiseks kasutatav meetod varieerub. Istmikunärvi vigastatakse näiteks närvi osalise ahendamise, täieliku transeksiooni, külmutamise ja närvi metaboolse, keemilise või immunoloogilise vigastamise teel. On näidatud, et seda tüüpi närvivigastusega loomadel tekivad ebanormaalsed valuaistingud, mis sarnanevad neuropaatilise valuga patsientide poolt teatatud valule. Siin kirjeldatud uuringutes vigastati katse- ja kontrollrühmade katsealuste nagu hiirte istmikunärvi. Katserühmades manustati katsealustele erinevatel ajahetkedel istmikunärvi vigastamise eelselt, ajal või järgselt leiutisekohast ühendit. Ühendi toimeid katserühmas võrreldakse kontroll-rühmas täheldatud toimetega näiteks katsealuste füüsilise jälgimise ja läbivaatuse teel. Hiirte korral kontrollitakse näiteks

30

katsealuse tagakäpa reageerimist ohututele stiimulitele nagu taktiilsele stimuleerimisele või katsealuse reageerimist stiimulitele, mis oleksid tavapäraste sündmuste käigu korral ohtlikud, näiteks tagakäpale suunatud soojuskiirgusele. Katsealustel tuvastatud märgid allodüüniast, mis on seisund, mille korral tavaliselt valutud stiimulid tekitavad valu, või hüperalgeesiast, mis on liigne tundlikkus või vastuvõtlikkus valu suhtes, näitavad, et katseühend ei moduleeri katsealustel efektiivselt neuropaatilist valu.

10 Näide 17: B-hepatiidiga seotud kinaasi signaalikaskaadiga seotud ühendite tuvastamine

[0663] On välja töötatud ja iseloomustatud paljusid B-hepatiidiga seotud loomudeleid. Vt ülevaadet B-hepatiidi loomudelitest näiteks allikast Guha *et al.*, *Lab Animal*, vol. 33(7):37–46 (2004), mis viite alusel moodustab tervikuna osa käesolevast kirjeldusest. Sobivate loomudelite seas on näiteks šimpans, tupaialised (väikesed mitteräkilised, kes on fülogeneetiliselt lähedased primaatidele, vt Walter *et al.*, *Hepatology*, vol. 24(1);1–5 (1996), mis viite alusel moodustab tervikuna osa käesolevast kirjeldusest) ja surrogaatide nagu metsümiseja, pardi ja susliku mudelid (vt nt Tennant ja Gerin, *ILAR Journal*, vol. 42(2):89–102 (2001), mis viite alusel moodustab tervikuna osa käesolevast kirjeldusest).

[0664] Näiteks tupaialise *Tupaia belangeri* maksadest isoleeritakse primaarsed hepatotsüüdid ja neid nakatatakse HBV-ga. *In vitro* nakatamise tulemuseks on viiruse DNA ja RNA süntees hepatotsüütides ja B-hepatiidi pinnaantigeeni (HbsAg) ja B-hepatiidi e antigeeni (HBeAg) sekretsioon kasvusöötmesse. Tupaialisi saab nakatada ka HBV-ga *in vivo*, mille tulemuseks on DNA replikatsioon ja geeniekspressioon tupaialiste maksas.

[0665] Ühendeid, mis moduleerivad B-hepatiiti, tuvastatakse ükskõik millise valdkonnas tuntud B-hepatiidi mudeliga. Siin kirjeldatud uuringutes nakatati katse- ja kontrollrühmade loomi, nt šimpans või tupaialisi HBV-ga. Katserühma katsealustele manustati erinevatel ajahetkedel HBV-ga kokkupuute eelselt, ajal või järgselt leiutisekohast ühendit. Ühendi toimeid katserühmas võrreldakse kontrollrühmas

täheldatud toimetega näiteks katsealuste füüsilise jälgimise ja läbivaatuse teel ning vere- või seerumianalüüsides, et määrata, millisel ajahetkel viirus kaob katsealuse organismist. Näiteks tehakse analüüse, et tuvastada B-hepatiidi viiruse, mida nimetatakse pinnaantigeenideks, ja selle fragmentide olemasolu ja/või kogust.

- 5 Alternatiivselt või lisaks sellele analüüsitakse katsealuse maksa. Maksatalitluse analüüsides analüüsitakse teatud valkude ja ensüümide, näiteks aspartaataminotransferaasi (AST, varem seerumi glutamaat-oksaloatsetaat-transaminaasi (SGOT) jaalaniin-aminotransferaas (ALT, varem seerumi glutamaat-püruvaattransaminaas) (SGPT)) tasemeid.

10

Näide 18: ühendite toime türosiinkinaasi inhibeerimisele

- [0666] Järgnev näide illustreerib seda, et käesoleva leiutise kohaseid ühendeid saab kasutada autoimmuunhaiguste ravimiseks. Ühendeid katsetati varem kirjeldatud meetodil (Goldberg, *et al.*; 2003, *J. Med. Chem.*, 46, 1337–1349). Kinaasi aktiivsust mõõdeti DELFIA-ga (*dissociation enhanced lanthanide fluoroimmunoassay*), milles korral kasutatakse euroopiumkelaadiga märgistatud fosfotürosiinvastaseid antikehi, et tuvastada fosfaadi ülekannet suvalisele polümeerile poly-Glu4-Tyr1 (PGTYR). Kinaasi analüüs tehti neutravidiiniga kaetud 96 süvendiga valgel plaadil kinaasi analüüsipuhvril (50 mM HEPES, pH 7,0, 25 mM MgCl₂, 5 mM MnCl₂, 50 mM KCl, 100 µM Na₃VO₄, 0,2% BSA, 0,01% CHAPS). Katseproove (käesoleva leiutise kohaseid ühendeid), mis olid algselt lahustatud DMSO-s kontsentratsiooniga 1 mg/ml, eellahjendati annuse ja vastuse määramiseks (10 annust alates lõppkontsentratsioonist 1 µg/ml, 1–3,5 seerialahjendused) analüüsipuhvriga. Igasse süvendisse lisati selle proovi 25 µl suurune alikvoot ja lahjendatud ensüümi (lck) 25 µl alikvoot (lõppkontsentratsiooniga 0,8 nM) lisati igasse süvendisse. Reaktsioon käivitati 50 µl/süvend substraatide seguga, mis sisaldas 2 µM ATP (ATP lõppkontsentratsioon 1 µM) ja 7,2 ng/µl PGTYR-biotiini kinaasipuhvril. Taustsüvendeid inkubeeriti ainult puhvrite ja substraatidega. Pärast 45 minutist toatemperatuuril inkubeerimist pesti analüüsiplaati kolm korda 300 µl/süvend DELFIA pesupuhvriga. Igasse süvendisse lisati 100 µl/süvend alikvoot, mis koosnes euroopiumiga märgistatud fosfotürosiini vastastest antikehadest (Eu³⁺-PT66, 1 nM, Wallac CR04-100), mida oli lahjendatud DELFIA analüüsipuhvril, ja

inkubeeriti 30 minutit toatemperatuuril. Inkubeerimise lõppemisel pesti plaati neli korda 300 µl/süvend pesupuhvriga ja 100 µl/süvend DELFIA pesupuhvriga. Igasse süvendisse lisati võimenduslahust (Wallac). 15 minuti pärast mõõdeti LJL analüüsijal (ergastus lainepikkusel 360 nm, emissioon lainepikkusel 620 nm, EU 400 dikroidpeegel) aeglahutusfluorestsentsi viibeajaga 250 µs. Käesoleva leiutise kohane ühend suutis inhibeerida 1ck kinaasi aktiivsust, mis näitab, et ühendit võib kasutada ravialusel autoimmuunhaiguse ravimiseks.

10 **Näide 19: KXO1 ja dasatiniibi IC₅₀ dasatiniibi suhtes resistentsetes rakuliinides; inhibiitori kaksteist (12) kontsentratsiooni igas rakuliinis**

[0667] Vähirakke, mis on seni erialakirjanduses avaldatud andmetel dasatiniibi suhtes resistentsed (st COLO-320DM, H460, H226 ja HCT-116), kasvatati KXO1/KX2-391 Src inhibiitori või dasatiniibi kontrolli juuresolekul, et määrata KXO1/KX2-391 toimet rakkude kasvu inhibeerimisele. Rakkude proliferatsiooni/kasvu inhibeerimist hinnati MTT kolorimeetrilise analüüsiga. Lisaks määrati nii KXO1/KX2-391 ja dasatiniib kontrolli IC₅₀. Tabelis 9 on toodud selles kasvu inhibeerimise uuringus kasutatud rakuliinide loetelu.

20

Tabel 9

NIMETUS	ATCC nr	TÜÜP
H460	HTB-177	NSCLC
H226	CRL-5826	NSCLC
COLO-320DM	CCL-220	kolorektaaladenokartsinoom
HCT116	CCL-247	kolorektaalkartsinoom

25

[0668] COLO-320DM, H460, H226 ja HCT-116 inimese vähirakuliine rutiinselt kasvatati ja hoiti baassöötmes, mis sisaldas 2% FBS, temperatuuril 37 °C, 5% CO₂.

Katsete tegemiseks külvati rakud $40 \times 10^3/190 \mu\text{l}$ ja $80 \times 10^3/190 \mu\text{l}$ 96 süvendiga plaadi kohta baassöötmes/1,5% FBS-is. Rakke kasvatati enne KXO1/KX2-391 ja dasatiniibi lisamist öö läbi (16 h) 96 süvendiga plaatidel temperatuuril 37°C sobivates CO_2 tingimustes.

5

[0669] KXO1/KX2-391 ja dasatiniibi (BMS354825) lahjendusteks lahjendati 20 mM lähtelahuse proove seeriana baassöötmes/1,5% FBS-is, kasutades 1,3 lahjendusi ja saades 20-kordsed kontsentratsioonid vahemikus 131 μM kuni 0,74 nM. Seejärel lisati sobivatesse süvenditesse ($n = 3$), mis sisaldasid 190 μl vähirakuliine, 10 μl 20-kordseid lahjendusi, saades lõppkontsentratsioonid vahemikus 6561 nM kuni 0 037 nM. Kasutati järgmisi kontrole. Rakkude vehiikulkontroll ja ilma proovita, rakkude kontrollsööde, ilma proovita ja 0,03% DMSO (suurim DMSO kontsentratsioon proovides; ei ole tulemuste seas avaldatud)

15 **[0670]** Töödeldud vähirakke inkubeeriti kolm päeva (78 tundi) temperatuuril 37°C sobivates CO_2 tingimustes. 3. päeval lisati igasse süvendisse 10 μl MTT (5 mg/ml). Rakke seejärel inkubeeriti 4 tundi MTT juuresolekul temperatuuril 37°C sobivates CO_2 tingimustes. Selle inkubeerimisperioodi möödumisel lisati igasse süvendisse 90 μl 10% SDS(+HCl), et lüüsida rakke ja solubiliseerida formasaani. Rakke inkubeeriti öö läbi
20 temperatuuril 37°C sobivates CO_2 tingimustes.

[0671] OD_{570} mõõdeti mikroplaadilugejaga. Kasvu inhibeerimise kõverad ja $\text{EC}_{50}/\text{IC}_{50}$ määrati GraphPad Prism 4 statistilise tarkvaraga. Andmeid normaliseeriti, et esitada protsenti maksimaalsest vastusest, ja need on toodud joonistel fig 24, 26, 28 ja 30.
25 Joonistel fig 25, 27, 29 ja 31 on toodud andmed puhta OD_{570} signaali vormis.

[0672] Tabelis 10 on toodud IC_{50} s KXO1/KX2-391 ja dasatiniibi korral vähirakuliinides (80×10^3 rakku/süvend, 1,5% FBS-i) ajahetkel 78 tundi (tulemused normaliseeritud vastuste andmete põhjal)

30

Tabel 10

Inimese soliidse kasvaja rakuliin	KXO1 nM			Dasatiniib nM			Dasatiniib nM
	IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₉₀	Avaldatud IC ₅₀
H460	51	105	162	90	7110	48880	1800*
H226	98	277	490	163	7758	34340	10000*
COLO-320DM	30	80	144	1	2	14	10000**
HCT116	31	106	195	880	NA	NA	5000**

5

Näide 20: KXO1/KX2-391 toime dasatiniibi ja imatiniibi suhtes resistentsetele leukeemiarakkudele

[0673] Ba/F3 rakke (vt nt Palacios *et al.*, *Nature* 309: 126–131 (1984), Palacios *et al.*, *Cell* 41 727 734 (1985)) kasvatati 96 süvendiga plaatidel täielikus söötmes + IL-3. Ba/F3 rakukultuure transfekteeriti ka metsikut tüüpi (WT) Bcr-Abl, Bcr Abl E255K mutatsiooni või või Bcr-Abl T315I mutatsiooni ekspresseerimiseks ja neid kasvatati 96 süvendiga plaatidel täielikus söötmes ilma IL-3-ta. Ba/F3 rakuliin muutub Gleevec suhtes resistentseks, kui Bcr/Abl türosiinkinaasis E225K on mutatsioon. Ba/F3 rakuliin muutub nii Gleevec kui ka dasatiniibi suhtes resistentseks, kui Bcr/Abl türosiinkinaasis on T315I mutatsioon. Iga rühma rakke töödeldi seejärel 96 tundi ilma ravimita, 0,1–10 000 nM dasatiniibi või 0,1–10 000 nM KXO1 10-kordsete lahjendustega. Tehti MTT analüüsid (plaati loeti lainepikkusel 570 nM). Kõik analüüsid tehti kolme paralleelprooviga.

20

[0674] Selle uuringu tulemused, millest on tehtud kokkuvõtte joonistel fig 32–33 ja alljärgnevas tabelis 11, näitavad, et KXO1 inhibeerib BCR-Abl T315I mutanti GI₅₀ = 35 juures, samas kui dasatiniib ei inhibeeri 10 000 nM juures seda üldse. Lisaks ei inhibeeri

dasatiniib Ba/F3 rakkude IL-3 poolt esilekutsutud proliferatsiooni, samas kui KXO1 on mõjus inhibiitor ($GI_{50} = 3,5$ nM).

5 **Tabel 11**

Rakuliin	GI_{50} väärtused (nM)	
	Dasatiniib	KXO1
Ba/F3	---	3,5
+ WT BCR-Abl	1	85
+ E225K	1	80
+T3151	>10 000	35

10 **Näide 21: GI_{50} s / BrdU analüüs viies rakuliinis KX2-391 ja BMS354825-ga**

[0675] GI_{50} -de hindamine viies rakuliinis (SKOV-3, K562, HT-29, A549 & MDA-MB-231) with KX2-391 (KXO1 või ühend 134) ja BMS354825, mida analüüsiti ajahetkedel T=0 ja T=72 BrdU kasutades.

15

[0676] Nendeks katseteks külvati rakud kahele 96 süvendiga plaadile iga rakuliini kohta allpool näidatud rakkude arvuga 200 μ l kasvusöötmes, mis sisaldas 1,5% FBS-i. Hinnatavad rakuliinid on: SKOV-2, K562, HT-29, A549 ja MDA231. Kõiki külvati 1000 rakku süvendi kohta, välja arvatud HT-29 (2000 rakku) ja MDA MB 231 (5000 rakku).

20 Pärast külvamist inkubeeriti plaate 24 tundi temperatuuril 37 °C + 5% CO₂. Erandiks oli MDA231, seda rakuliini kasvatati temperatuuril 37 °C ja 0% CO₂ juures.

[0677] 24 tundi pärast külvamist lisati iga rakuliini ühele plaadile (n = 3) KX2-391 ja BMS354825 kontsentratsiooniga 128 nM, 64 nM, 32 nM, 16 nM, 8 nM, 4 nM, 2 nM ja
25 1 nM. KX2-391 ja BMS354825-ga töödeldud rakuliiniplaatide kogusid inkubeeriti

72 tundi temperatuuril 37 °C + 5% CO₂. Erandiks oli MDA231, seda rakuliini kasvatati temperatuuril 37 °C ja 0% CO₂ juures. BrdU analüüs tehti ajahetkedel T=0 ja T=72.

- 5 **[0678]** Kasvu inhibeerimine. BrdU andmeid kasutati iga proovi kontsentratsiooni korral kasvu inhibeerimise protsendi määramiseks järgmise valemiga:

$$GI = [(T_1 - T_0) / (Con - T_0)] \times 100$$

- 10 milles T₀ = rakkude fluorestsents ajahetkel 0, T₁ = töödeldud rakkude fluorestsents ajahetkel x tundi, Con = kontrollrakkude fluorestsents ajahetkel x tundi. T₁ väärtused ≤ T₀ väärtused esitati T-na, tsütotoksilisus. GI₅₀ hinnati XLFit abil, jättes välja T₁ väärtused ≤ T₀ (tsütotoksilisus). Selle uuringu andmetest on tehtud kokkuvõtte joonistel fig 36–40 ja alljärgnevas tabelis 12.

15

Tabel 12

Kokkuvõtte GI₅₀ andmetest		
	KX2-391	BMS-354825
HT-29	1.54E-08 M	2.05E-08 M
SKOV-3	9.75E-09 M	3.24E-09 M
A549	9.39E-09 M	1.25E-08 M
K562	1.09E-08 M	<1.0E-9 M
MDA-MB-321	1.98E-08 M	6.02E-09 M

- 20 **Näide 22: Gemzar ja (KXO1/KX2-391) kombinatsiooni GI₅₀ L3.6pl rakuliinis BrdU analüüsi kasutades**

[0679] See uuring hõlmas Gemzar ± KX2-391 GI₅₀ hindamist L3.6pl rakuliinis, mida analüüsiti ajahetkedel T=0 ja T=72 analüüsiga BrdU Assay (Roche Catalog Number,

- 11647229001). L3.6pl rakud, inimese pankreasevähi rakuliin, külvati kolmele 96 süvendiga plaadile 2000 rakku/süvend L3.6pl korral 190 µl kasvusöötmes, mis sisaldas 1,5% FBS-i. L3.6pl rakke on varem kirjeldatud allikas Trevino *et al. Am J Pathol* 2006 Mar; 168(3)-962-72, mis viite alusel moodustab tervikuna osa käesolevast kirjeldusest.
- 5 Rakke inkubeeriti pärast külvamist 18–24 tundi temperatuuril 37 °C + 5% CO₂. 24 tunni pärast lisati L3.6pl rakkudele (n=3) Gemzar + KX2-391, Gemzar ja KX2-391. Gemzari hinnati kontsentratsioonides 8 nM, 4 nM, 2 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,25 nM, 0,125 nM, 0,063 nM. KX2-391 hinnati kontsentratsioonides 100 nM, 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM, 3,125 nM, 1,56 nM ja 0,78 nM. Iga prooviga töödeldud plaati inkubeeriti
- 10 72 tundi temperatuuril 37 °C + 5% CO₂. BrdU analüüs tehti ajahetkel T=0 ja uuesti 72 tundi pärast inkubeerimist, T=72. Uuringu tulemused on toodud joonistel fig 34 ja 35. Tabelis 13 on tehtud kokkuvõtte Gemzar ± KX2-391 korral arvatud GI₅₀ väärtustest.

15 **Tabel 13**

GI₅₀ koondtabel		
	KX2-391 nM	Gemzar nM
Üksi	53,03	1,76
Kombineeritud	1,15	0,09

Näide 23: Ortotoopse eesnäärme mudel *in vivo* metastaaside mõõtmiseks

20

- [0680] Nu/Nu hiirtele (8–12 nädala vanustele) süstiti eesnäärmesse PC3-MM eesnäärmevähi rakke, nagu on varem kirjeldanud Pettaway *et al., Clin Cancer Res* 1996, 2 1627–1636, mis viite alusel moodustab tervikuna osa käesolevast kirjeldusest. 14 päeva pärast PC3-MM2 rakkude ortotoopset süstimist randomiseeriti hiired nelja rühma.
- 25 Dasatiniibi (15 mg /kg/päev) ravi; KXO1 (5 mg /kg/päev) ravi, KX2-391 (10 mg/kg/päev) ravi; ja kontroll (vehiikul). Dasatiniibi, KXO1 ja vehiikulit manustati suukaudse gavaaži teel. Kõik hiired surmati kaelalüli nihestamise teel ligikaudu 42. päeval. Registreeriti kasvaja ruumala (mõõdeti sirkliga), kehakaal ja piirkondlike

(tseliaalsete (*celiac*) või paraaortaalsete) lümfisõlmede metastaaside esinemine. Katse tulemused on esitatud tabelis 14 ja neid on kujutatud joonisel fig 41 ja 47.

5 Tabel 14

	Kasvaja esinemine	Kasvaja mass (g)		LN metastaas
		Keskmine	(IQR)	
Kontroll	5/6	2,27	(1,94 ~ 2,61)	5/5
KX 01 (5,0 mg/kg/päev)	5/6	1,16	(0,94 ~ 1,28)	4/5
KX 01 (10,0 mg/kg/päev)	5/6	0,35	(0,24 ~ 0,56)	2/5
Dasatiniib (15 mg/kg/päev)	5/6	0,43	(0,30 ~ 1,34)	2/5

Näide 24: HBV primaarne analüüs

10

[0681] Väljatöötatud HBV primaarne analüüs tehti sarnaselt sellele, mida on kirjeldanud Korba *et al.*, (*Antiviral Res* 15: 217–228 (1991) ja *Antiviral Res* 19: 55-70 (1992)), kuid selle erinevusega, et viiruse DNA tuvastamist ja kvantifitseerimist on täiustatud ja lihtsustatud (Korba *et al.*, *Antiviral Res.* 19: 55–70 (1992)).

15

[0682] Ühendit 38 (KX2-377), ühendit 136 (KX2-393) ja ühendit 137 (KX2-394) hinnati potentsiaalse HBV-vastase toime suhtes, kasutades selleks ühendite ühte suurt katsekontsentratsiooni standardiseeritud HepG2-2.2.15 viirusevastases analüüsis. HepG2-2.2.15 on stabiilne rakuliin, mis toodab kõrgetel tasemetel HBV metsikut tüüpi ayw1 tüve. Kokkuvõtlikult kanti HepG2-2.2 15 rakud 96 süvendiga plaatidele. Rakkude kasvatamise ajal täheldatud „servaeefekti“ vähendamiseks kasutati ainult siseseinu; välisseinad täideti täieliku söötmega, et aidata minimeerida proovi aurustumist. Järgmisel päeval pesti HepG2-2 2.15 rakkude konfluentset monokihti ja sööde asendati täieliku söötmega, mis sisaldas katseosakese katsekontsentratsioone, kolme

20

paralleelproovina. 3TC-d kasutati positiivse kontrollina, samas kui töötlemata kontrollina lisati rakkudele ainult söödet. Kolme päeva pärast asendati kasvusööde värske söötmega, mis sisaldas sobivalt lahjendatud ravimit. Kuus päeva pärast katseühendi algset manustamist koguti rakukultuuri supernatant kokku, seda töödeldi 5 pronaasi ja desoksüribonukleasiga ja seejärel kasutati reaalaja kvantitatiivses TaqMan PCR analüüsis HBV DNA koopiote otseseks mõõtmiseks ABI Pnsm 7900 järjestuse tuvastamise süsteemiga (Applied Biosystems, Foster City, CA).

[0683] Iga katseühendi viirusevastane toime arvatati selle HBV DNA koopiote 10 võrdlemise teel töötlemata kontrollrakkudega (100%), saades inhibeerimistaseme protsendi. Pärast supernatandi eemaldamist tehti rakkudega CellTiter 96 Aqueous One (Promega, Madison, WI) lahuse rakkude proliferatsiooni analüüs (MTS-põhine), et mõõta rakkude elujõulisust. Ühendi tsütotoksilisus määrati raku elujõulisuse võrdlemise teel töötlemata kontrollrakkude elujõulisusega, saades protsendi kontrollrakkudest. Selle 15 uuringu tulemused on toodud alljärgnevas tabelis 15 ja joonisel fig 42.

Tabel 15

Ühend	Katse-kontsentratsioon	Viirusevastane toime	Tsütotoksilisus	Tõlgendus
		Inhibeerimise protsent võrreldes kontrollrakkudega	Protsent võrreldes kontrollrakkudega	
3TC	1 µM	92,0%	103,3%	Aktiivne
KXo1:2HCl (KX2-391)	10 µM	48,2%	51,3%	Tsütotoksiline
KX0-D (KX2-392)	10 µM	83,3%	81,2%	Aktiivne
KX0-E (KX2-394)	10 µM	62,3%	32,2%	Tsütotoksiline
KXO-C (KX2-377)	10 µM	69,62%	94,5%	Aktiivne

Näide 25: Src kinaasi aktiivsuse inhibeerimine terviklikes rakkudes

[0684] Leiutisekohased ühendid inhibeerivad Src kinaasi aktiivsust terviklikes rakkudes, nagu on näidatud joonistel fig 44A, 44B, 44C ja 44D. Joonisel fig 44A on graafik, millel on kujutatud KXO1 toimet Src autofosforüülimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; joonisel fig 44B on graafik, millel on kujutatud KXO1 toimet on Src autofosforüülimisele HT-29 rakkudes; joonisel fig 44C on graafik, millel on kujutatud KXO1 toimet Src transfosforüülimisele c-Src/NIH-3T3 rakkudes; ja joonisel fig 44D on graafik, millel on kujutatud KXO1 toimet Src autofosforüülimisele HT-29 rakkudes.

10 KXO1 on terviklikes rakkudes tugevatoimeline Src kinaasi aktiivsuse inhibiitor. Nagu on näidatud joonistel fig 44A–44D, on KXO1 terviklikes rakkudes Src kinaasi tugevatoimeline inhibiitor. Eeskätt oli KXO1 Src autofosforüülimise (joonised fig 44A ja 44B) ja Src transfosforüülimise (joonised fig 44C ja 44D) tugevatoimeline inhibiitor erinevates rakuliinides. Sarnased terviklike rakkude inhibeerimise tulemused saadi

15 täiendavate transfosforüülimise substraatidega, st FAK Y925 ja paksilliiniga Y31. Terviklikes rakkudes ei inhibeeritud PDGF Y572/574, EGF Y845, JAK1 Y1022/1023 & JAK2 Y1007/1008, Lck Y405 ja ZAP70 Y319 fosforüülimist. Lyn Y416 ja Bcr/Abl ja 245 inhibeeriti nõrgema toimega.

20

Näide 26: selektiivsus valgu türosiinkinaaside suhtes terviklikes rakkudes

[0685] Leiutisekohased ühendid on selektiivsed valgu türosiinkinaaside (PTK-de) suhtes. Joonis fig 45 illustreerib KXO1 selektiivsust valgu türosiinkinaaside (PTK-de) suhtes terviklikes rakkudes võrreldes dasatiniibiga, mis on praegu kliiniliste katsete järgus olev ATP-ga konkureeriv Src inhibiitor. SYF rakud on hiire fibroblastid, milles puuduvad Src kinaasi perekonna liikmed Src, Yes ja Fyn. KXO1 täheldati väga suurt PTK selektiivsust terviklikes rakkudes võrreldes dasatiniibiga.

30

Näide 27: suukaudne toimetugevus

[0686] Leiutisekohastel ühenditel on suur suukaudne toimetugevus. Näiteks on joonisel fig 46 kujutatud KXO1 toimetugevust võrreldes dasatiniibiga. Suukaudne toimetugevus määrati mitmeastmeliste HT29 (inimese käärsoolevähk) hiire ksenograaftidega 28-päevasel raviperioodil. KXO1 katsetati annuses 2,0 ja 4 mg/kg bid (2× päevas). Dasatiniibi katsetati annuses 25 mg/kg bid. 5. päeval vähendati dasatiniibi annus kehakaalu langemise tõttu tasemele 15 mg/kg bid.

10

Näide 28: HCV primaarne analüüs

[0687] Leiutisekohaseid ühendeid saab kasutada HCV ravimiseks. Ühendeid testiti meetodil allikast Pietschmann, T., *et al. J. Virol.* 76:4008–4021. ET rakuliin on inimese hepatoomi rakuliin Huh-7, mis sisaldab HCV RNA replikoni (genotüüp 1b) koos stabiilse lutsiferaasi (Luc) reporteri ja kolme rakukultuuri suhtes adaptiivse mutatsiooniga. Rakke kasvatati Dulbecco modifitseeritud hädavajalikus söötmes (DMEM), 10% veise loote seerumis (FBS), 1% penitsilliinis-streptomütsiinis (pen-strep), 1% glutamiinis, 5 mg/ml G418 5% CO₂ inkubaatoris temperatuuril 37 °C. Kõik rakkude kasvatamise reagentid pärinevad nt ettevõttelt Mediatech (Herndon, VA).

20

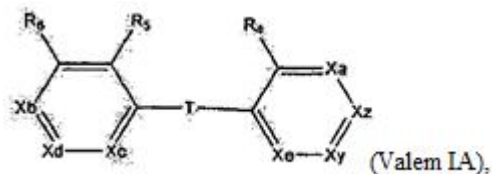
Teised teostused

[0688] Kuigi leiutist on kirjeldatud koos selle üksikasjaliku kirjeldusega, on eespool toodud kirjeldus mõeldud leiutise ulatuse, mis on määratletud kaasasoleva patendinõudluse ulatusega, illustreerimiseks ja mitte selle piiramiseks. Teised aspektid, eelised ja modifikatsioonid kuuluvad alljärgneva patendinõudluse ulatusse. Valdkonna asjatundjad mõistavad, et selle vormis ja üksikasjades võib teha erinevaid muudatusi, väljumata sealjuures lisatud patendinõudluses toodud leiutise ulatusest.

30

Patendinõudlus

1. Ühend vastavalt valemile IA



või selle sool, solvaat või hüdraat, kus:

5 T on side;

X_y on -CY, N või N-O;

X_z on CZ;

Y on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆)

10 alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆)

X_a on CR_a, N või N-O;

X_b on CR_b, N või N-O;

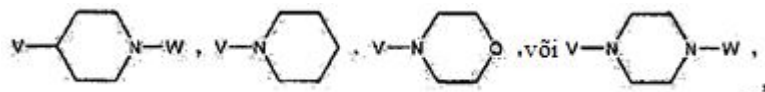
X_c on CR_c, N või N-O;

X_d on CR_d, N või N-O;

15 X_e on CR_e, N või N-O;

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅ ja R₆ on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, P, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alkülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, COOH-, COO-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-, SO₂H-, SO₂-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄,

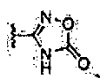
20 C₅ või C₆) alküülrühmad,



kus W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkülarüülrühm;

P on SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₂₀R₂₁-,

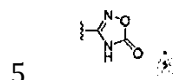
25



tetrasool-, O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-K-, O-C(O)-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-L-, NH-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-M- või O-

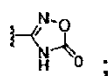
arüül-Q-, milles omakorda madalam (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6) alküülrühm on hargnemata või hargnenud alküülrühm;

K on arüül-, $C(O)NH_2$ -, $COOH$ -, SO_3H -, OSO_3H -, PO_3H_2 -, OPO_3H_2 -, NH_2 -, NHR_{19} -, $NR_{19}R_{20}$ -, SO_2R_{21} -, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või



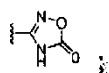
L on arüül-, heteroarüül-, OH -, $C(O)NH_2$ -, $COOH$ -, SO_3H -, OSO_3H -, PO_3H_2 -, OPO_3H_2 -, NH_2 -, NHR_{19} -,

$NR_{19}R_{20}$ -, SO_2R_{21} -, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või

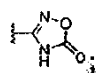


10 M on arüül-, heteroarüül-, OH -, $C(O)NH_2$ -, $COOH$ -, SO_3H -, OSO_3H -, PO_3H_2 -, OPO_3H_2 -, NH_2 -, NHR_{19} -,

$NR_{19}R_{20}$ -, SO_2R_{21} -, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või



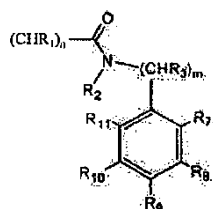
15 Q on arüül-, heteroarüül-, OH -, $C(O)NH_2$ -, $COOH$ -, SO_3H -, OSO_3H -, PO_3H_2 -, OPO_3H_2 -, NH_2 -, NHR_{19} -, $NR_{19}R_{20}$ -, SO_2R_{21} -, glükosiid, madalam $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ alkoksürühm või



R^{19} , R_{20} ja R_{21} on sõltumatult C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküülrühm või R_{19} ja R_{20} moodustavad koos lämmastikuaatomiga, mis kinnitub nende külge, viielülilise tsükli;

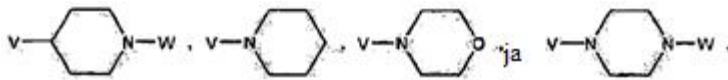
20 V on side, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ või $-OCH_2CH_2CH_2-$ rühm;

Z on



25 kus R_7, R_8, R_9, R_{10} ja R_{11} on valitud vesinik, hüdroksüül-, halogeen, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alküül-, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või C_6 alkoksü-, O-madalama (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 või

C₆) alkülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-O-C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühmade seast,



kus W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkülarüülrühm;

R₁ on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühm;

R₂ ja R₃ on kumbki H ning

n ja m on kumbki 1,

tingimusel, et vähemalt üks rühmadest R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅ ja R₆ on P.

10

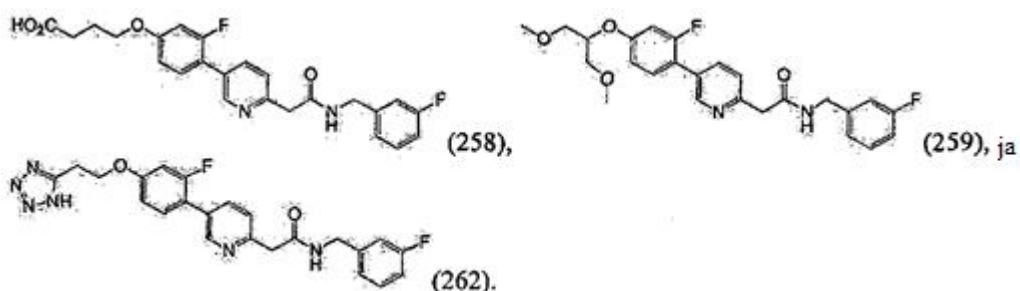
2. Nõudluspunkti 1 kohane ühend, kus on vähemalt üks rühmadest X_a, X_b, X_c, X_d, X_e ja X_y on N.

3. Nõudluspunkti 1 kohane ühend, kus on vähemalt üks rühmadest R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ on halogeen, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü- või O-bensüülrühm.

15

4. Mistahes nõudluspunkti 1 kuni 3 kohane ühend, kus R₄ ja R₆ kumbki on H.

5. Nõudluspunkti 1 kohane ühend, kus ühend on valitud ühendite



20

seast.

6. Mistahes nõudluspunkti 1 kuni 5 kohane ühend, kus nimetatud ühend on solvaat, hüdraat, farmatseutiliselt sobiv sool või happe liitsool, kusjuures nimetatud happe liitsool on eelistatavalt vesinikkloriidsool.

25

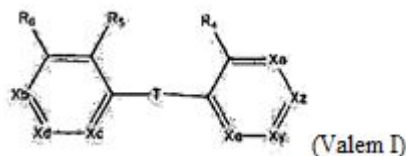
7. Kompositsioon, mis sisaldab mistahes nõudluspunkti 1 kuni 6 kohast ühendit ja vähemalt ühte farmatseutiliselt sobivat tugiainet või abiainet.
8. Mistahes nõudluspunktile 1 kuni 6 vastav ühend ja vähemalt üks farmatseutiliselt sobiv abiaine või tugiaine kasutamiseks rakkude proliferatiivse häire ennetamisel või ravimisel.
9. Ühend nõudluspunkti 8 kohaseks kasutamiseks, kus rakkude proliferatiivne häire on
- a) hüperproliferatiivne häire, mis on valitud psoriaasi, diabeetilise retinopaatia ja maakuli degeneratsiooni seast;
 - b) vähktõbi, kusjuures nimetatud vähktõbi on eelistatavalt soliidne kasvaja; või
 - c) epidermise tsüst, dermoidne tsüst, lipoom, adenoom, kapillaari hemangioom või kutaanne hemangioom.
10. Mistahes nõudluspunktile 1–6 vastav ühend ja vähemalt üks farmatseutiliselt sobiv abiaine kasutamiseks haiguse või häire ennetamiseks või ravimiseks, mis on valitud
- a) vähktõve, eelvähi, hüperproliferatiivse häire või mikroobnakkuse, eelistatavalt bakteriaalse, seen-, parasiit- ja viirusnakkuse seast; ja
 - b) osteoporoosi, silmahaiguse, maakuli turse, südame-veresoonkonna häire, insuldi, ateroskelroosi, II tüüpi diabeedi, rasvtõve, immuunsüsteemi düsfunktsiooni, kroonilise neuropaatilise valu ja transplantaadi hülgamise seast.
11. Nõudluspunkti 9 kohane ühend, kus nimetatud vähktõbi on kopsu-, rinna-, käärsoole-, munasarja-, aju-, maksa, pankrease- või eesnäärmevähk, pahaloomuline melanoom või mittemelanoomne nahavähk või kus nimetatud vähktõbi on hematoloogiline kasvaja, hematoloogiline pahaloomulisus, laste leukeemia, lümfoom, hulgemüeloom, Hodgkini tõbi, lümfotsüütilist või kutaanset päritolu lümfoom, äge või krooniline leukeemia, lümfoblastne leukeemia, äge müelotsüütne leukeemia, krooniline müelotsüütne leukeemia, plasmarakkude neoplasm, lümfoidne neoplasm või vähktõbi, mis on seotud AIDS-iga.

12. Ühend kasutamiseks vastavalt mistahes nõudluspunktile 8 kuni 11, kus ravim on ette nähtud suu kaudu või paiksest manustamiseks.

13. Valemile I vastav ühend

5

Valem I:



või selle sool, solvaat või hüdraat, milles:

T on side;

10 X_y on CY, N või N-O;

X_z on CZ;

Y on valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül- ja O-bensüülrühma seast;

15 X_a on CR_a, N või N-O;

X_b on CR_b, N või N-O;

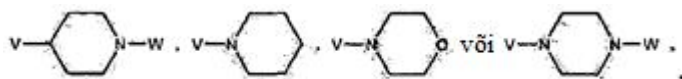
X_c on CR_c, N või N-O;

X_d on CR_d, N või N-O;

X_e on CR_e, N või N-O;

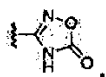
20 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅ ja R₆ on sõltumatult vesinik, hüdroksüül-, halogeen-, P, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, COOH-, COO-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-, SO₂H, SO₂-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküülrühm,

25



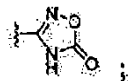
milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm;

P on SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂⁻, OPO₃H₂⁻, NH₂⁻, NHR₁₉⁻, NR₂₀R₂₁⁻,



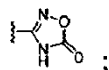
tetrasool-, O-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-K, O-C(O)-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-L, NH-madalam (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆) alküül-M- või O-arüül-Q-rühm, milles omakorda on madalam alküülrühm hargnemata või hargnenud alküülrühm;

- 5 K on arüül-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-, NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või



L on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-,

- 10 NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või



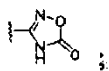
M on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-,

NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või

- 15 ;

Q on arüül-, heteroarüül-, OH-, C(O)NH₂-, COOH-, SO₃H-, OSO₃H-, PO₃H₂-, OPO₃H₂-, NH₂-, NHR₁₉-,

NR₁₉R₂₀-, SO₂R₂₁-, glükosiid, madalam C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ alkoksürühm või



- 20 R₁₉, R₂₀ ja R₂₁ on C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül or R₁₉ ja R₂₀ moodustavad koos lämmastikuaatomiga, mis kinnitub nende külge, viielülilise tsükli ;

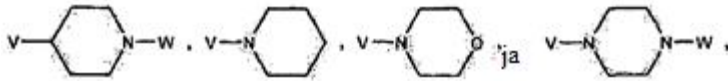
V on side, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- või -OCH₂CH₂CH₂-rühm;

Z on

- 25 ;

milles on R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ valitud vesiniku, hüdroksüül-, halogeen-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alkoksü-, O-madalama (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või

C₆) alküülarüül-, O-bensüül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-OH-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-O-C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülrühma seast,



milles W on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül-, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküülarüülrühm; ning n ja m on kumbki 1;

R₁ on H või C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül;

R₂ ja R₃ on kumbki H,

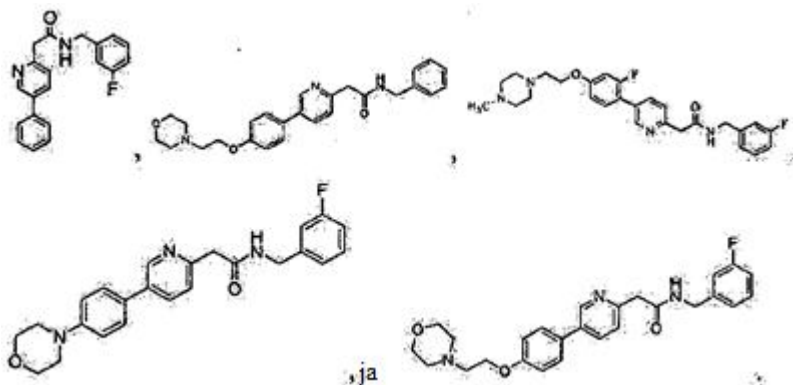
ja vähemalt üks farmatseutiliselt sobiv abiaine või tugiaine kasutamiseks kinaasi poolt vahendatud häire, mis on valitud osteoporoosi, kuulmisvõime vähenemise, maakuli turse, südame-veresoonkonna häire, II tüüpi diabeedi, rasvtõve, immuunsüsteemi düsfunktsiooni, kroonilise neuropaatilise valu ja transplantaadi hülgamise seast, ravimiseks või moduleerimiseks.

14. Ühend nõudluspunkti 13 kohaseks kasutamiseks, kus südame-veresoonkonna häire on valitud insuldi ja ateroskleroosi seast.

15. Ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 13 või 14, kus vähemalt üks rühmadest X_a, X_b, X_c, X_d, X_e ja X_y on N.

16. Ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 13 või 15, kus vähemalt üks rühmadest R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ on halogeen, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ või C₆ alküül- või O-bensüülrühm.

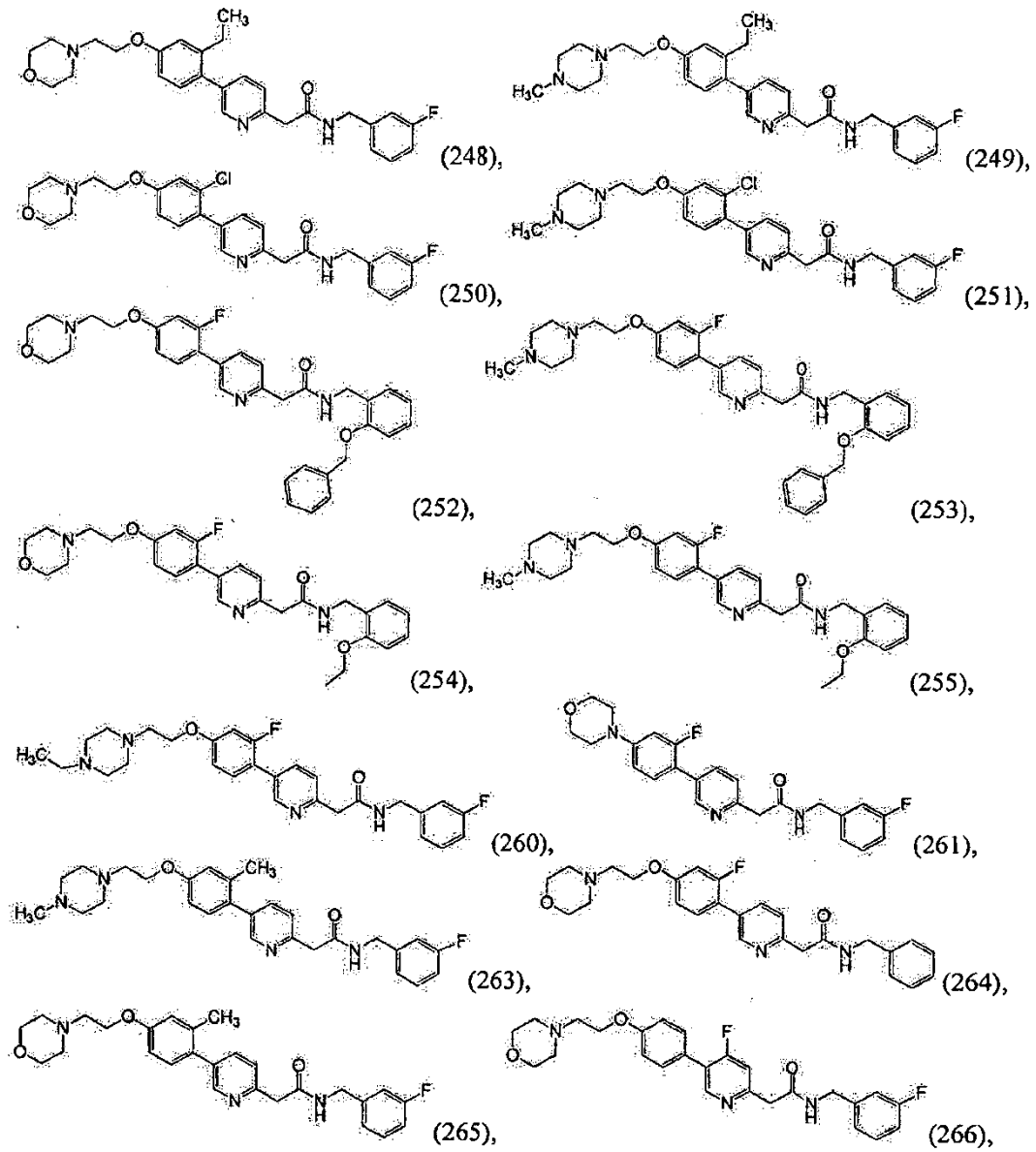
17. Ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 13, kus ühend on valitud

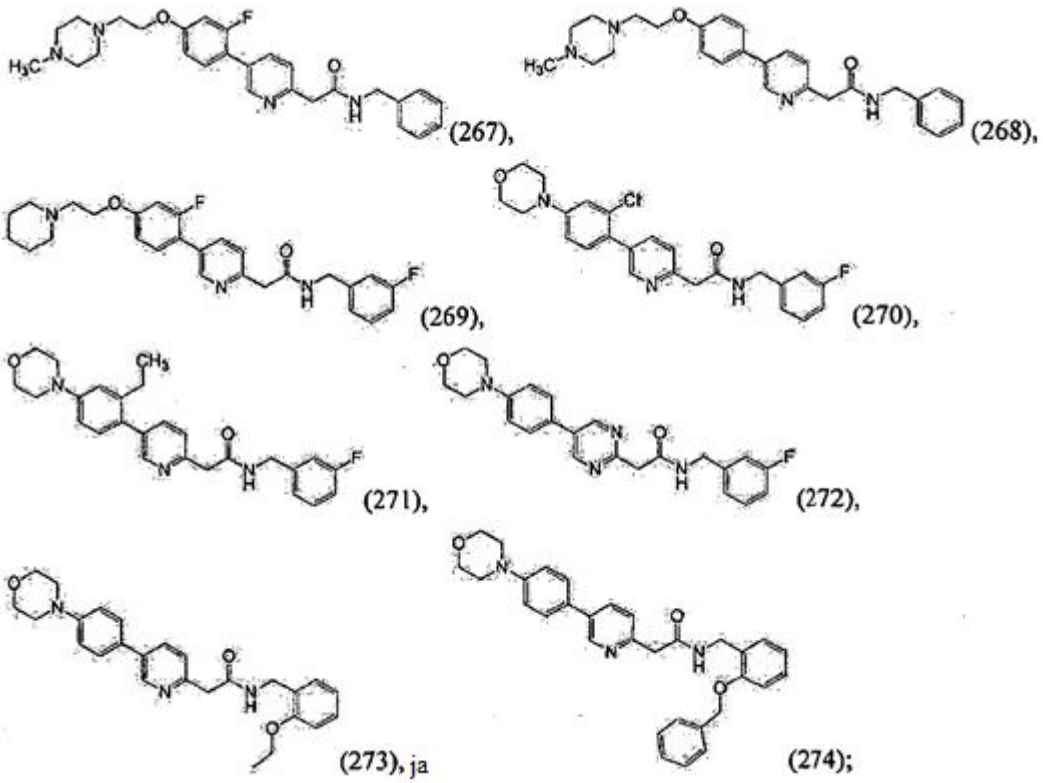


25

seast.

18. Ühend, mis on valitud





või selle/nende soola, solvaadi või hüdraadi seast.

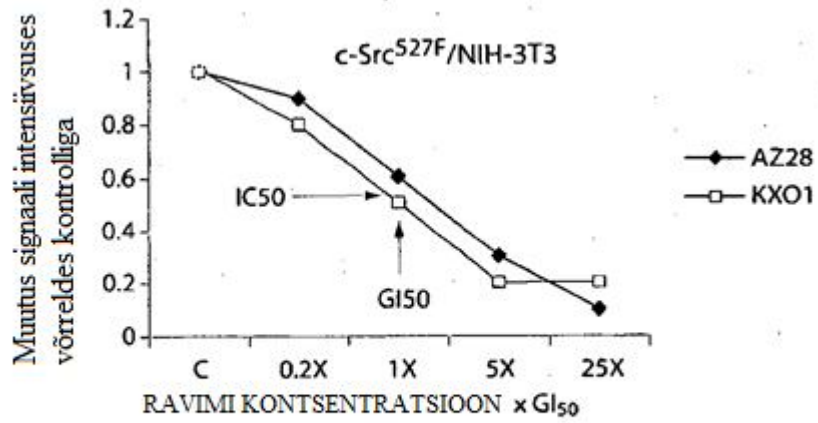


FIG 1A

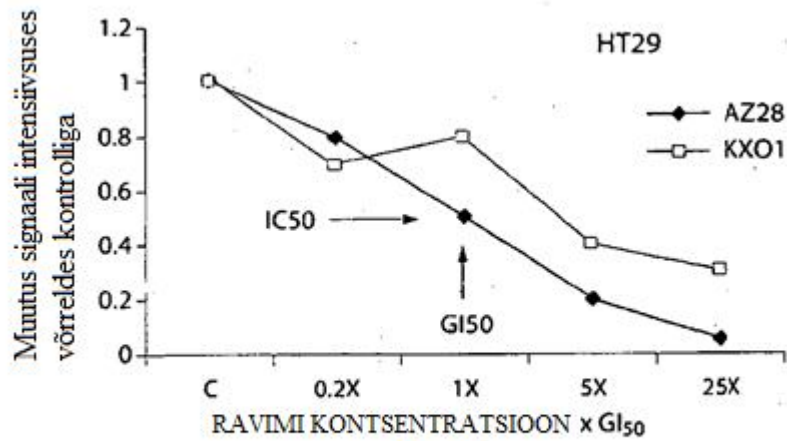


FIG 1B

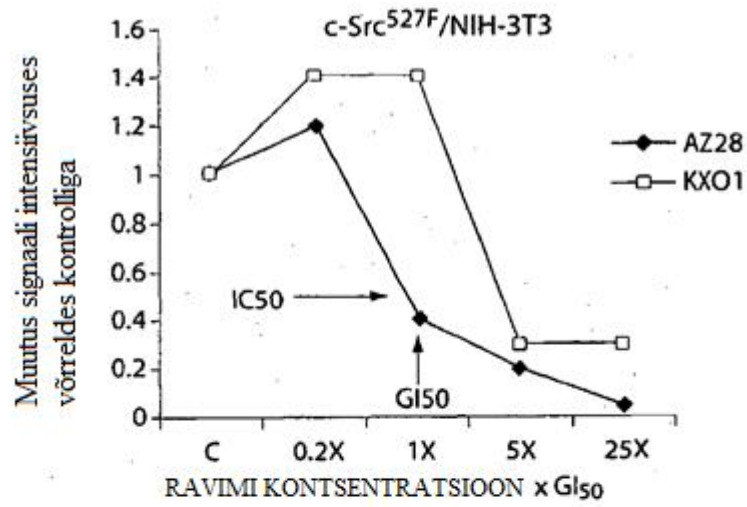


FIG 2A

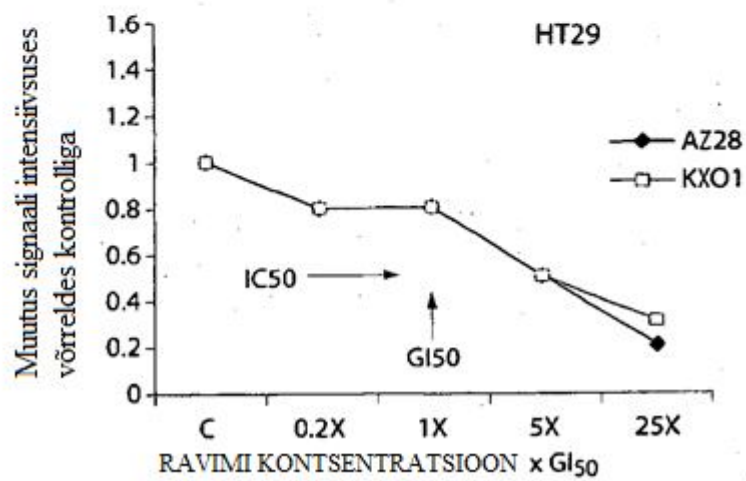


FIG 2B

3/47

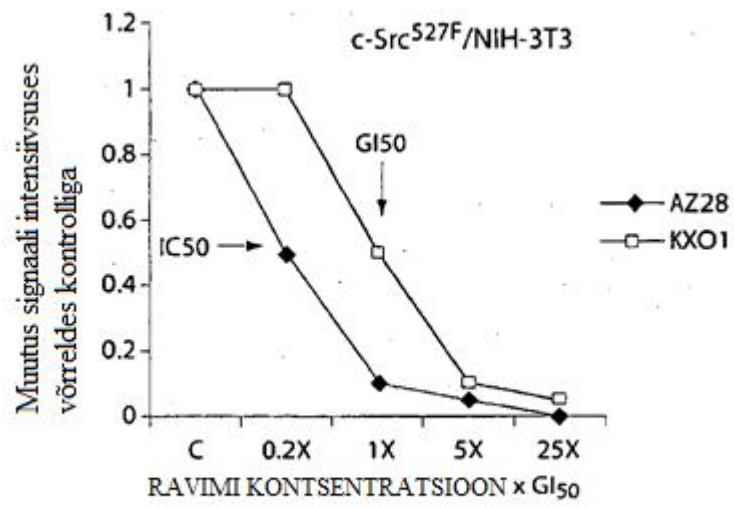


FIG 3A

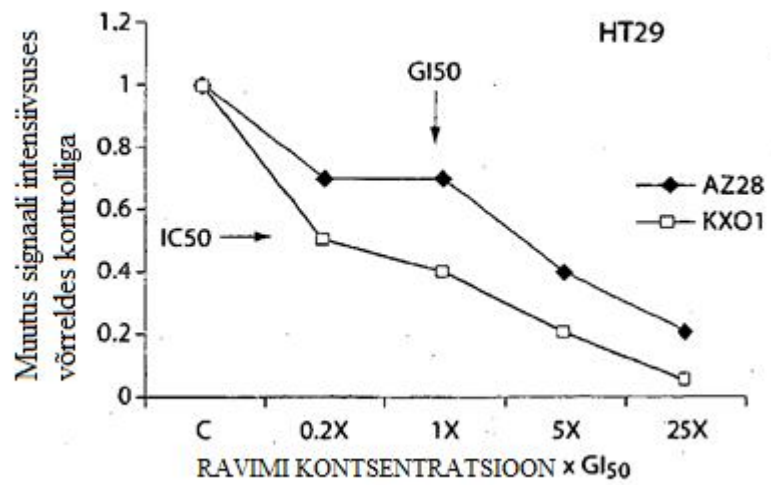


FIG 3B

4/47

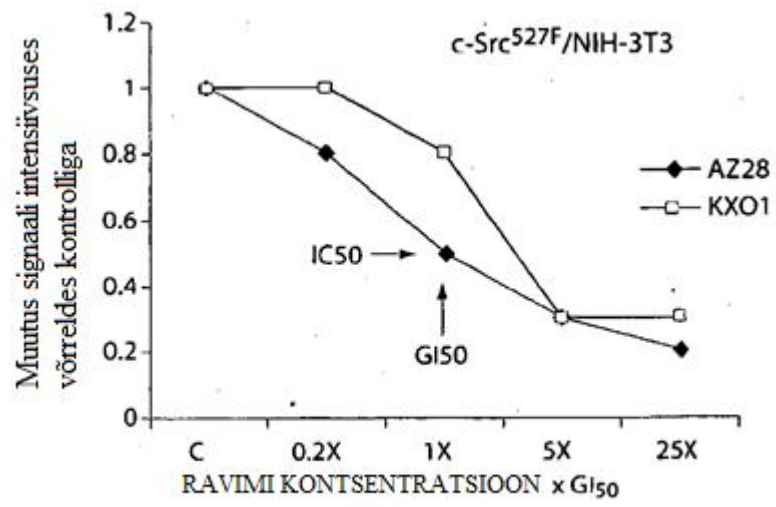


FIG 4

5/47

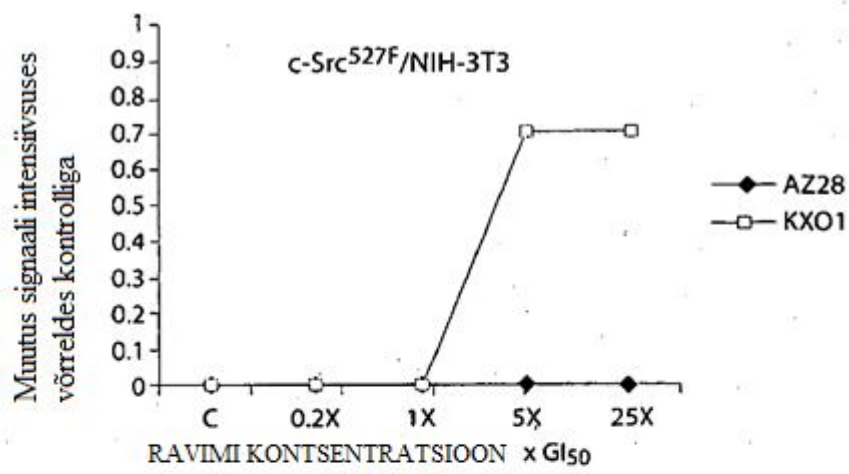


FIG 5A

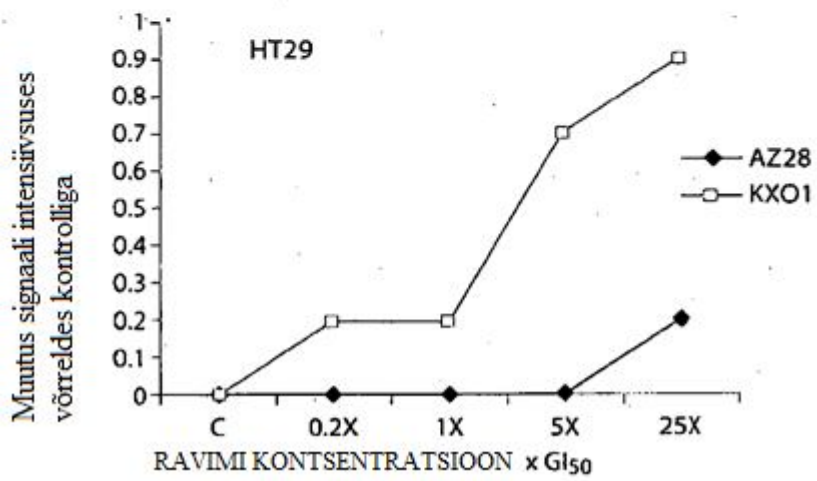


FIG 5B

6/47

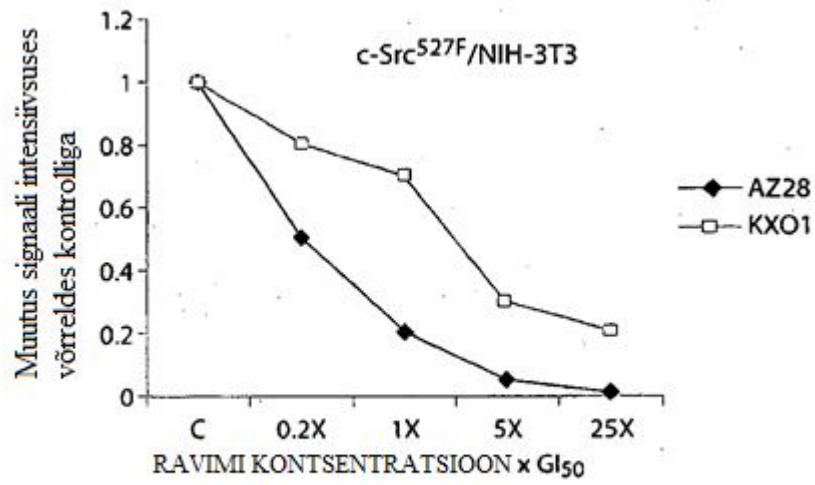


FIG 6A

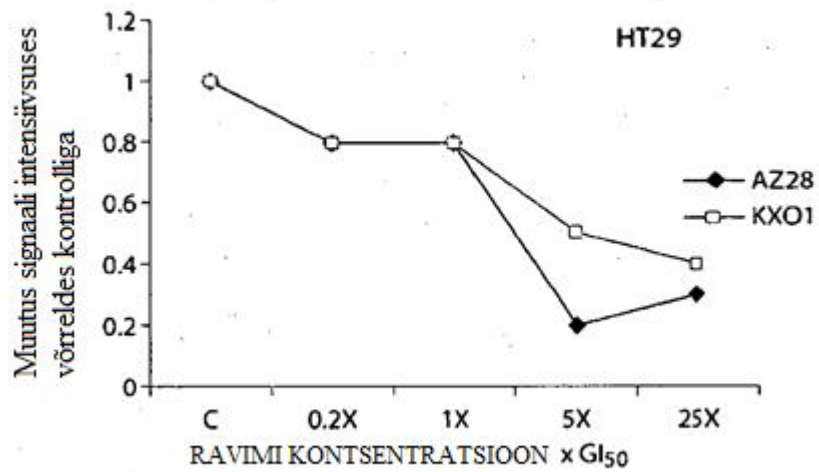


FIG 6B

7/47

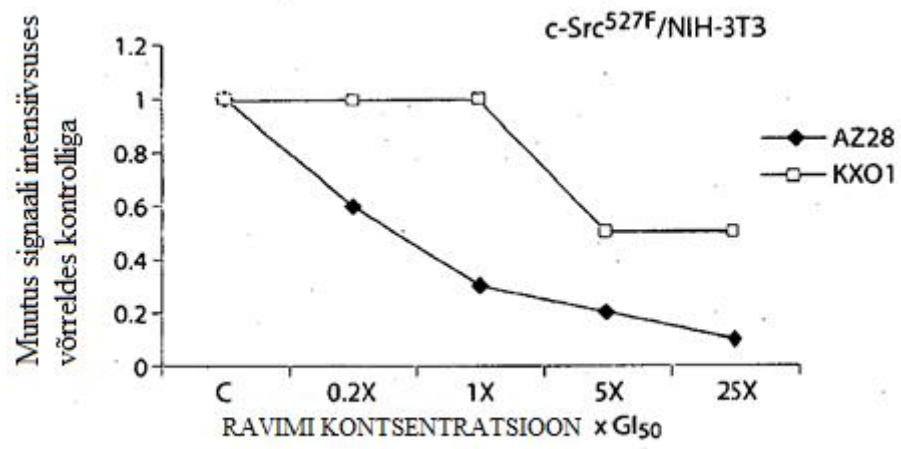


FIG 7

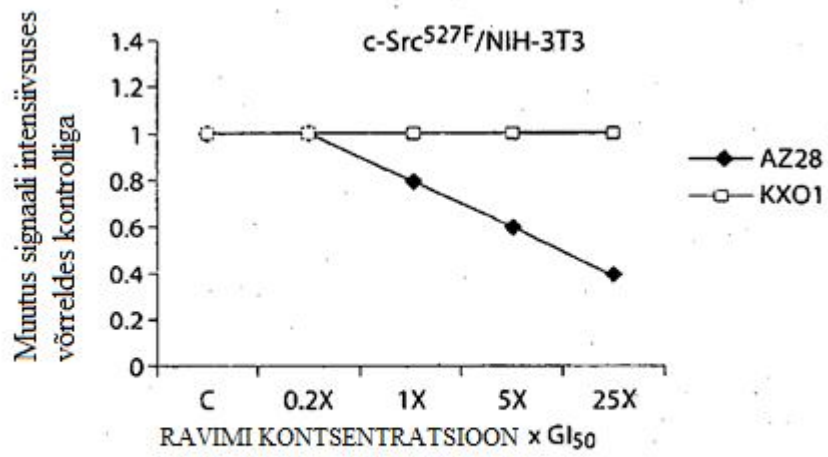


FIG 8A

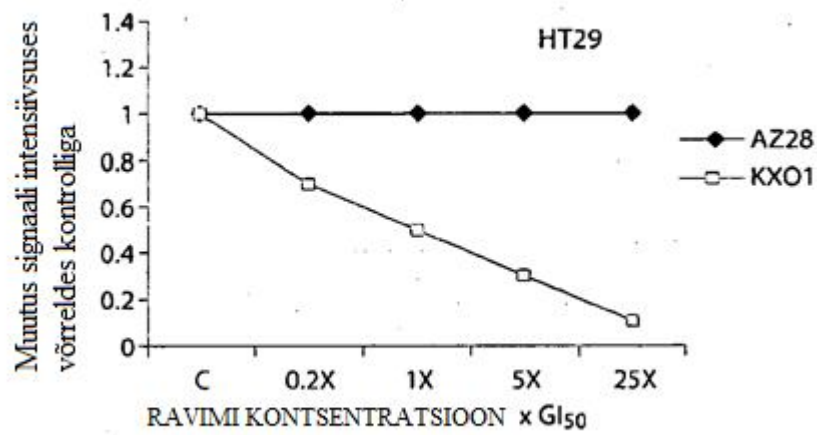


FIG 8B

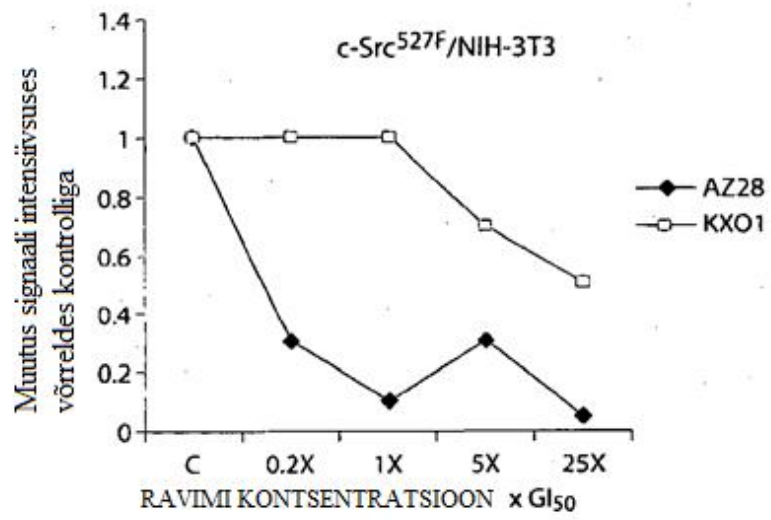


FIG 9A

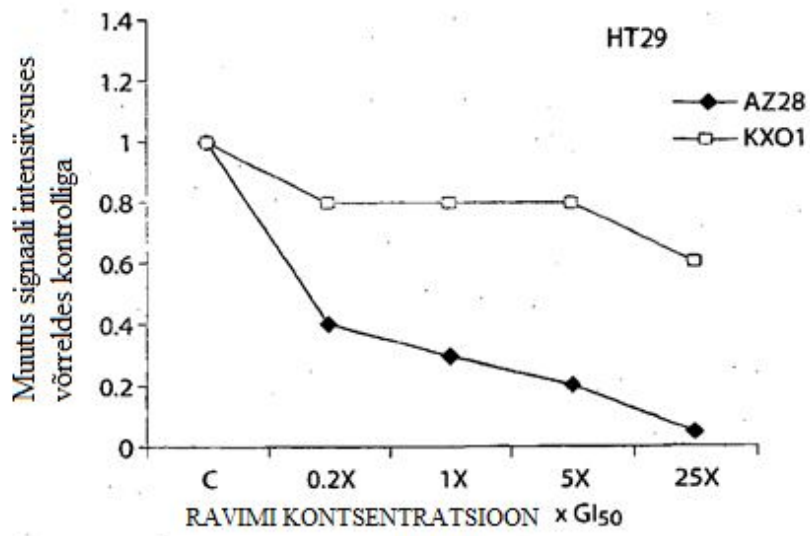


FIG 9B

Keskmise kuumisläve nihe 1. päeval

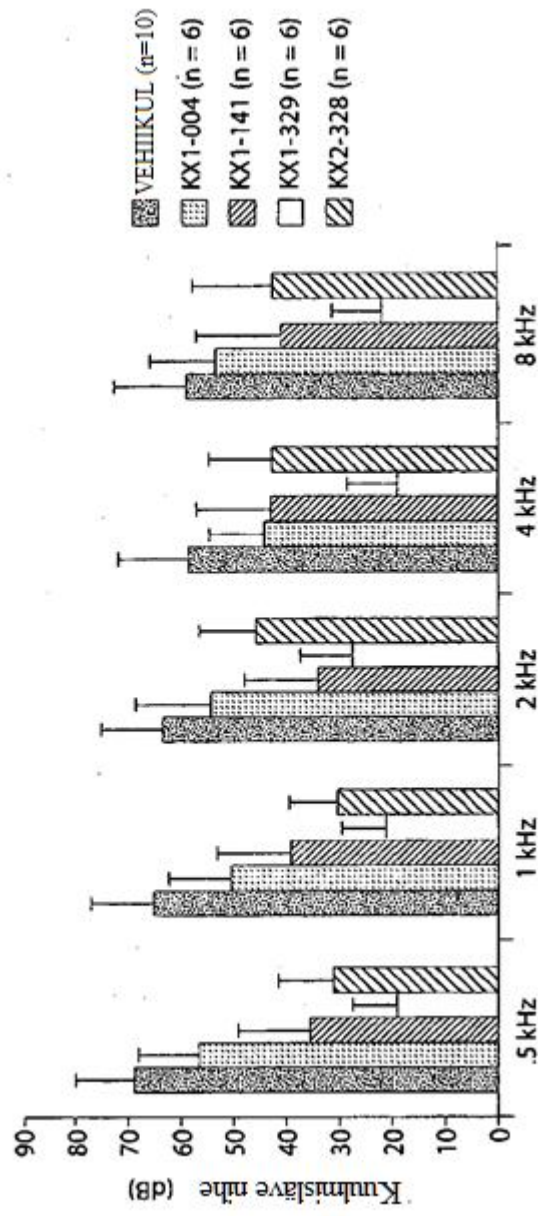


FIG 10

Keskmise kuumisläve nihe 7. päeval

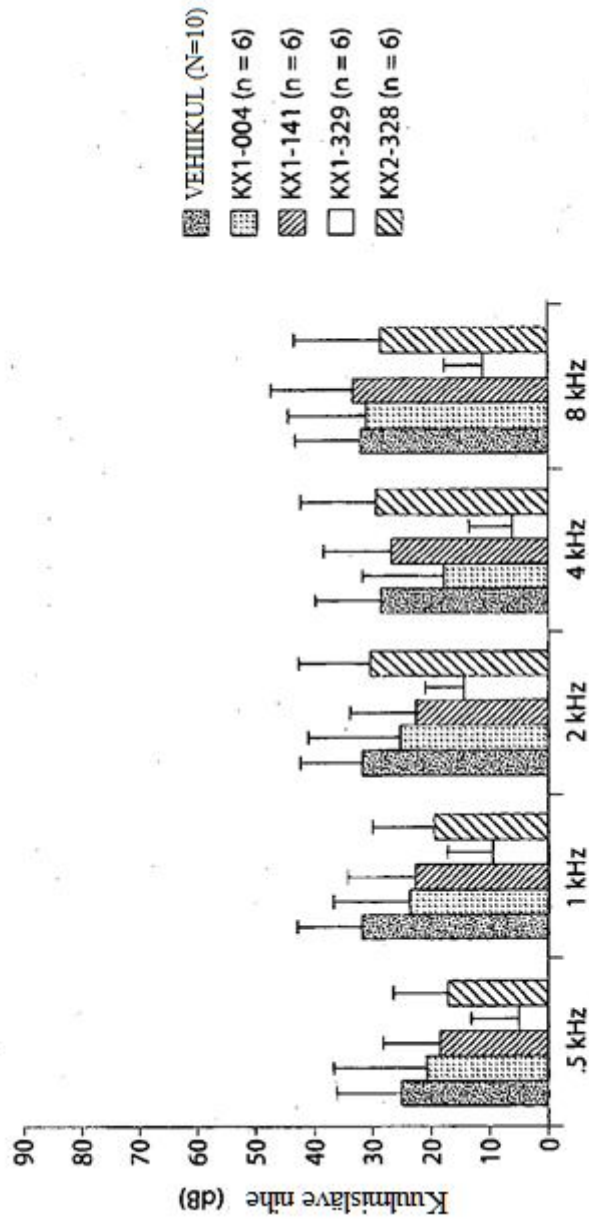


FIG 11

Alaline kuulmisläve nihe 21. päeval

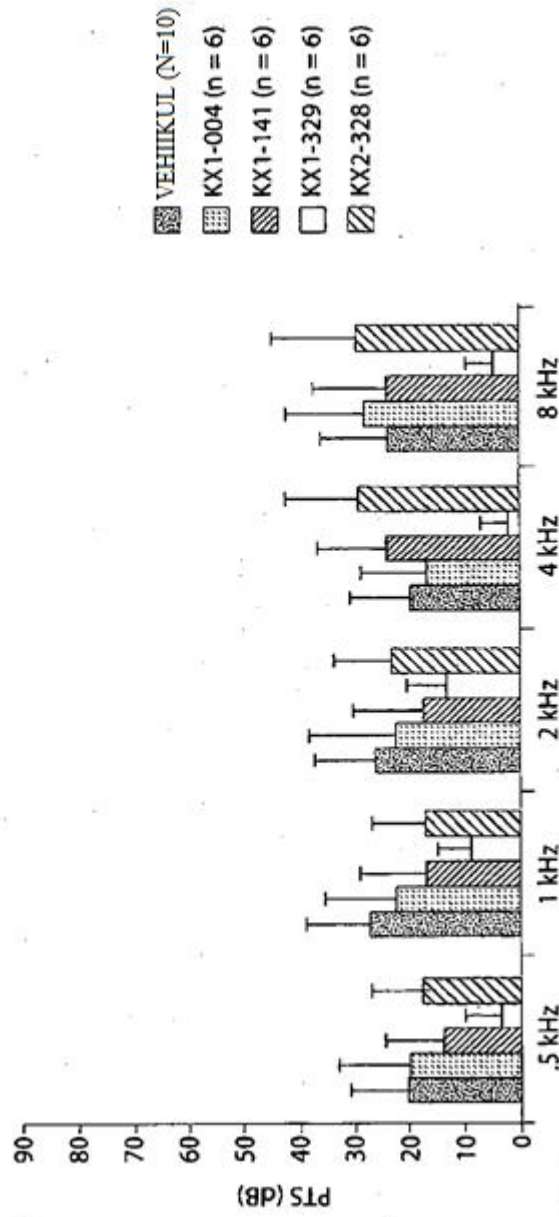


FIG 12

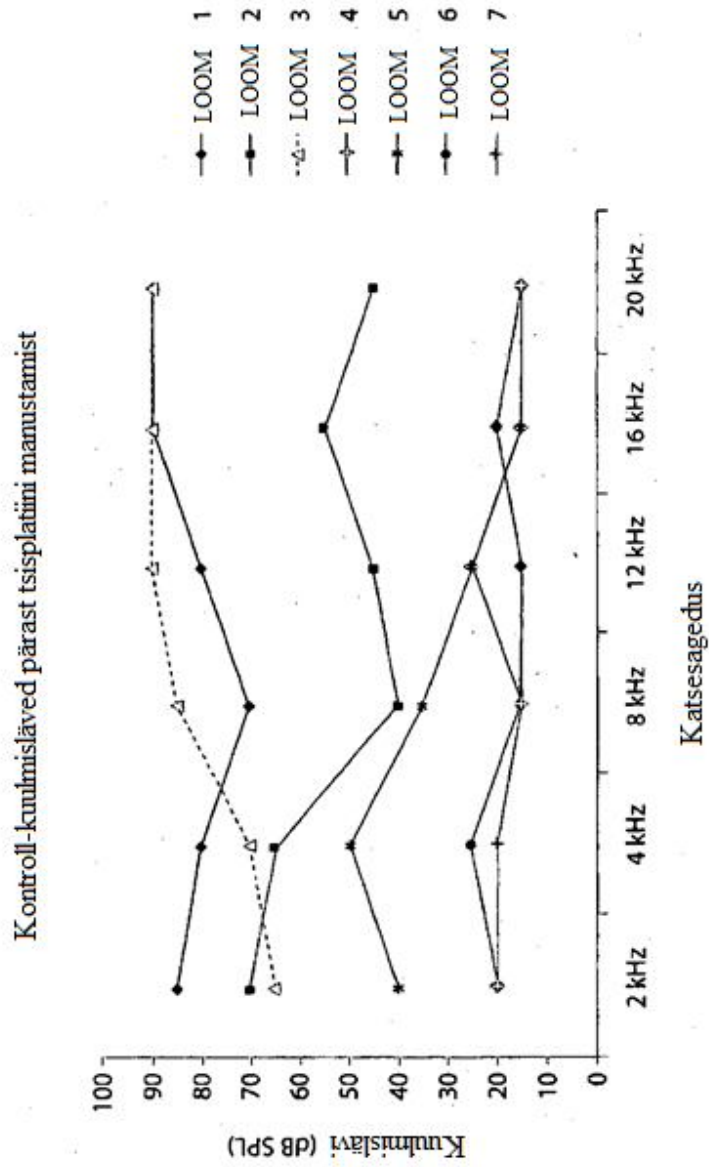
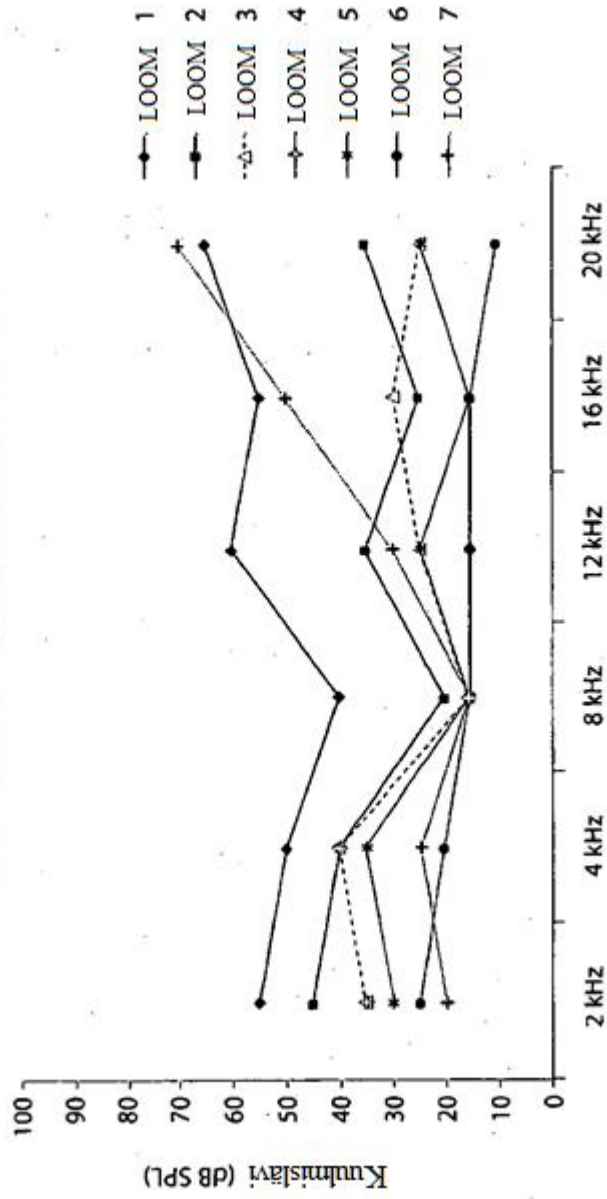


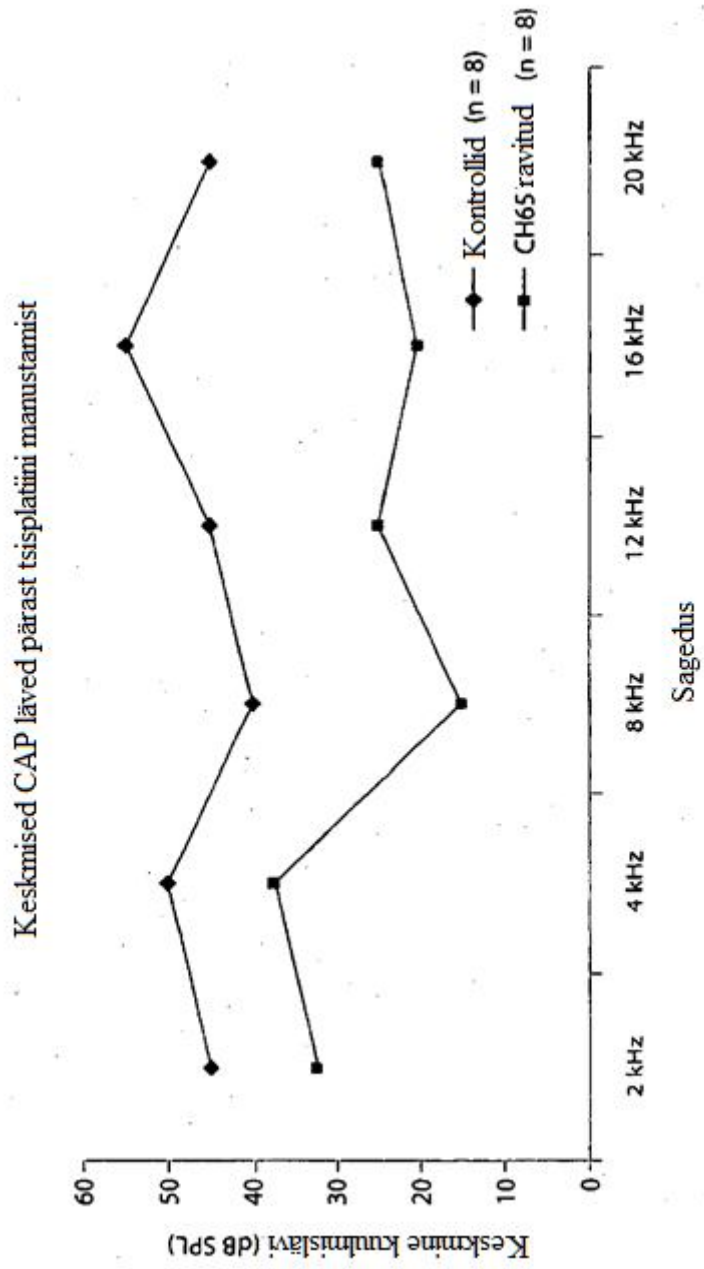
FIG 13

Kontroll-kuumisläved pärast tsisplatüini manustamist



Katsesagedus

FIG 14



Sagedus

FIG 15

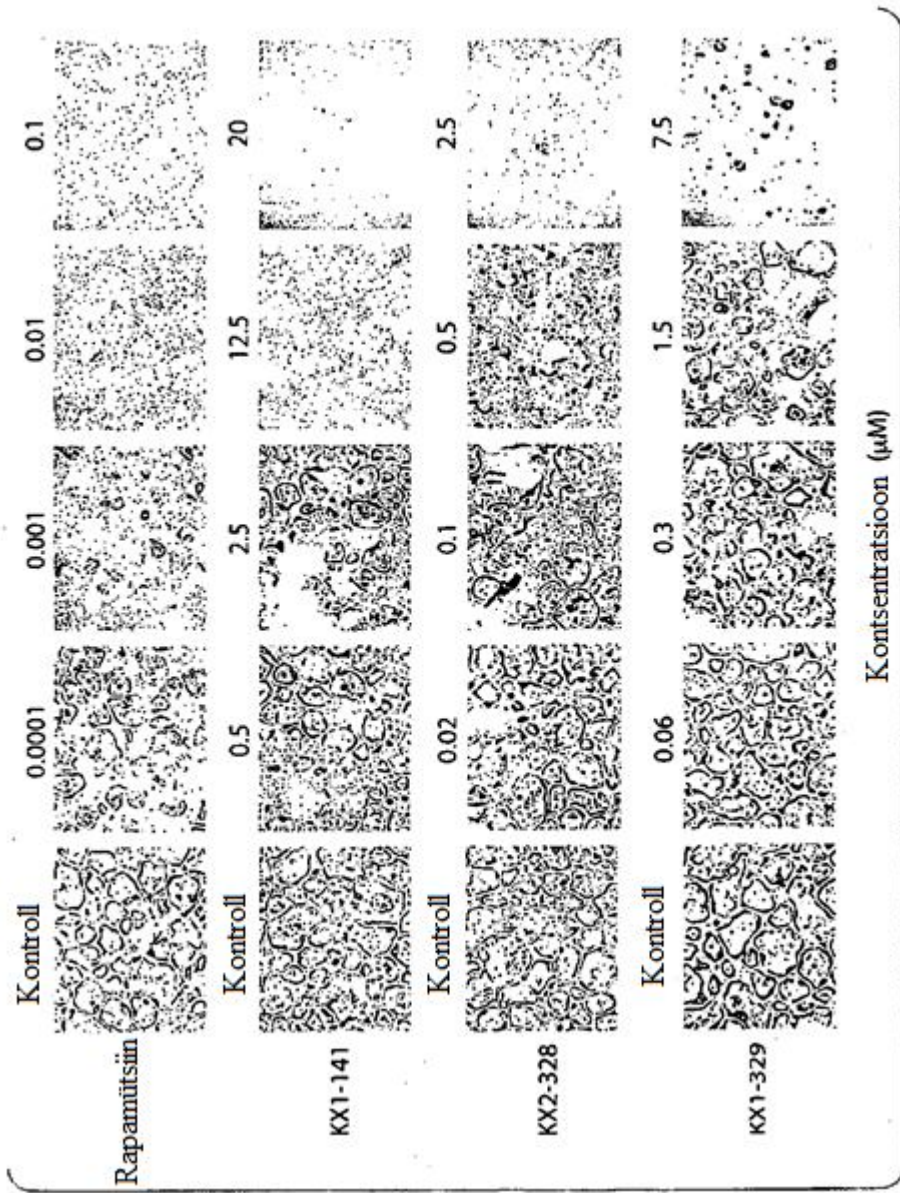


FIG 16

17/47

Diagramm I: Munasarjakasvaja N015
suspendeeritud rakukultuuri kasv; tundlikkus
ravimite suhtes

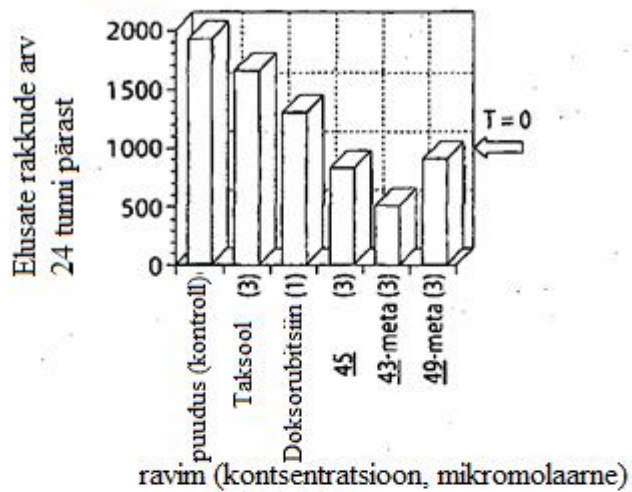


FIG 16A

Diagramm II: Normaalse inimese fibroblastide
subkonfluentsse kasvustraadist sõltuva
rakukultuuri kasv; tundlikkus Src inhibiitorite
suhtes

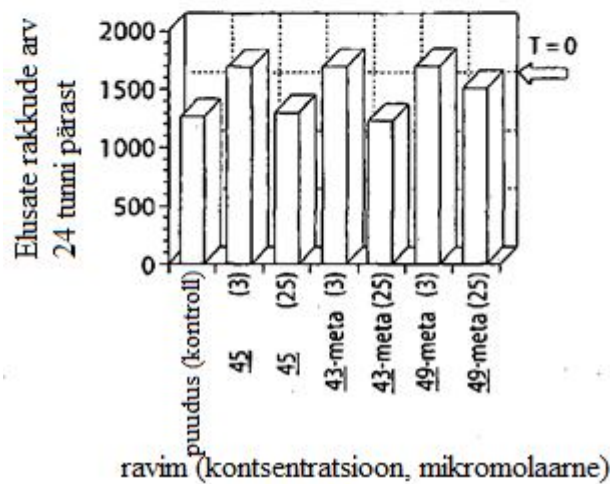


FIG 16B

Diagramm III: ts vSrc stimuleeritud LA25, kasvusubstraadist sõltumatu rakkude kasv; tundlikkus Src inhibiitorite suhtes

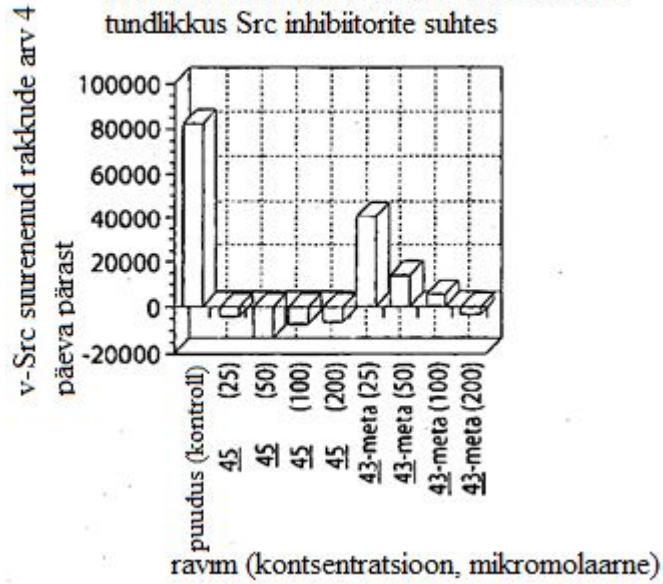


FIG 16C

Diagramm IV: Normaalse roti neeru achorage-sõltumatu rakkude kasv; tundlikkus Src inhibiitorite suhtes

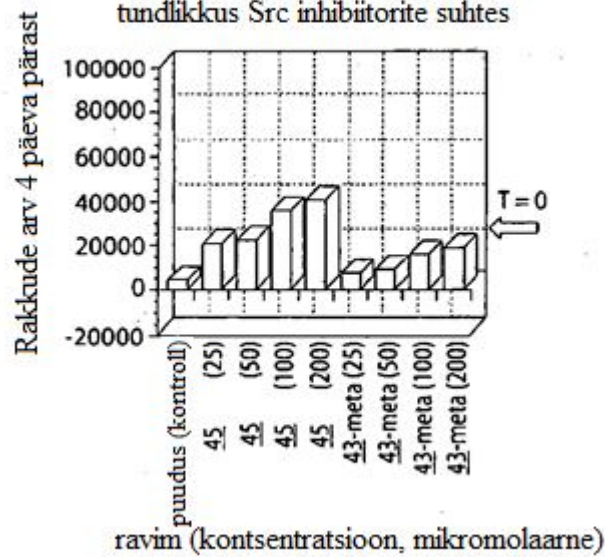


FIG 16D

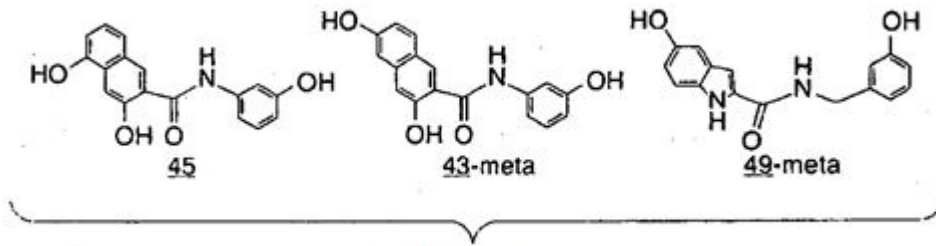


FIG 16E

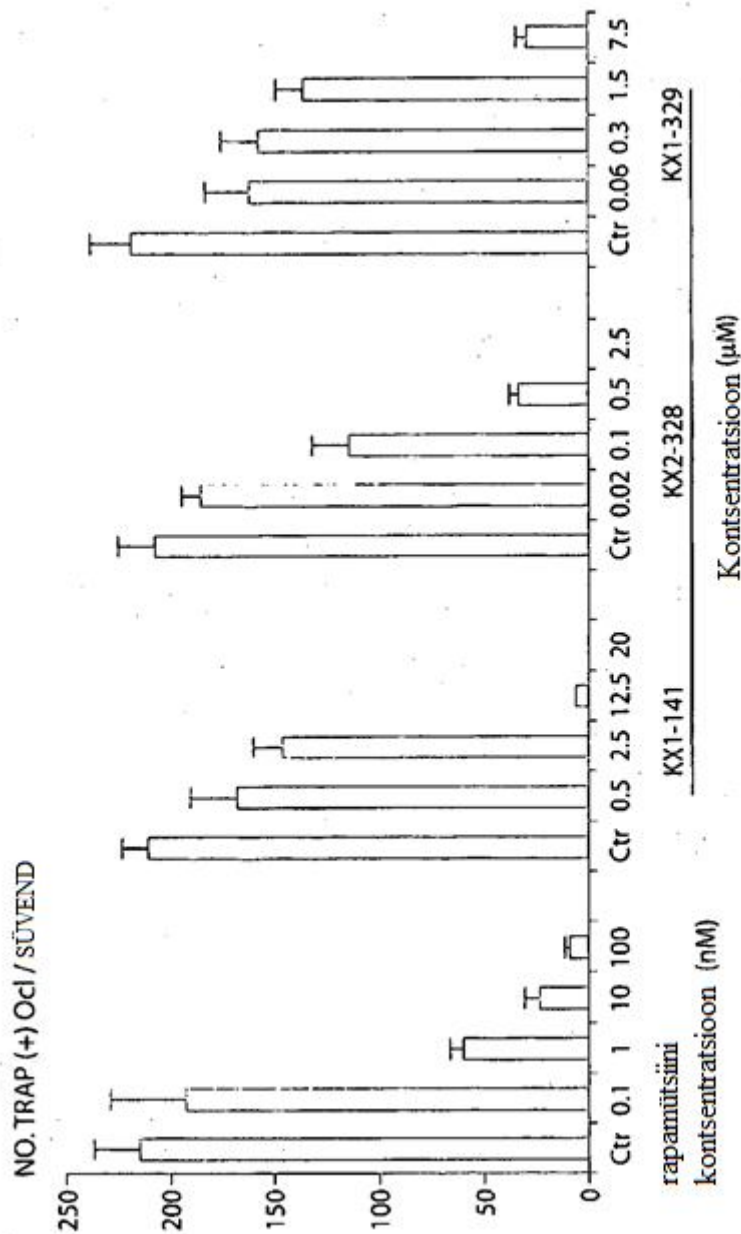


FIG 17

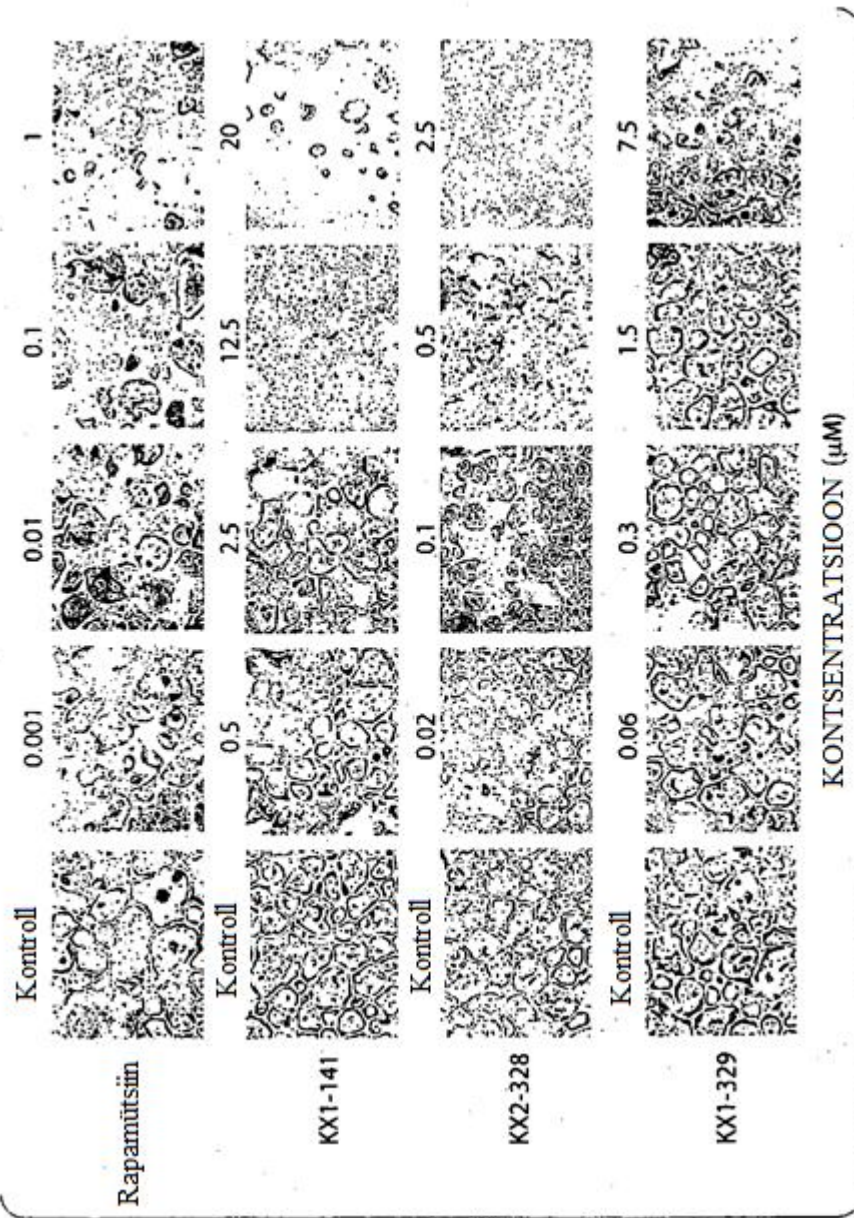


FIG 18

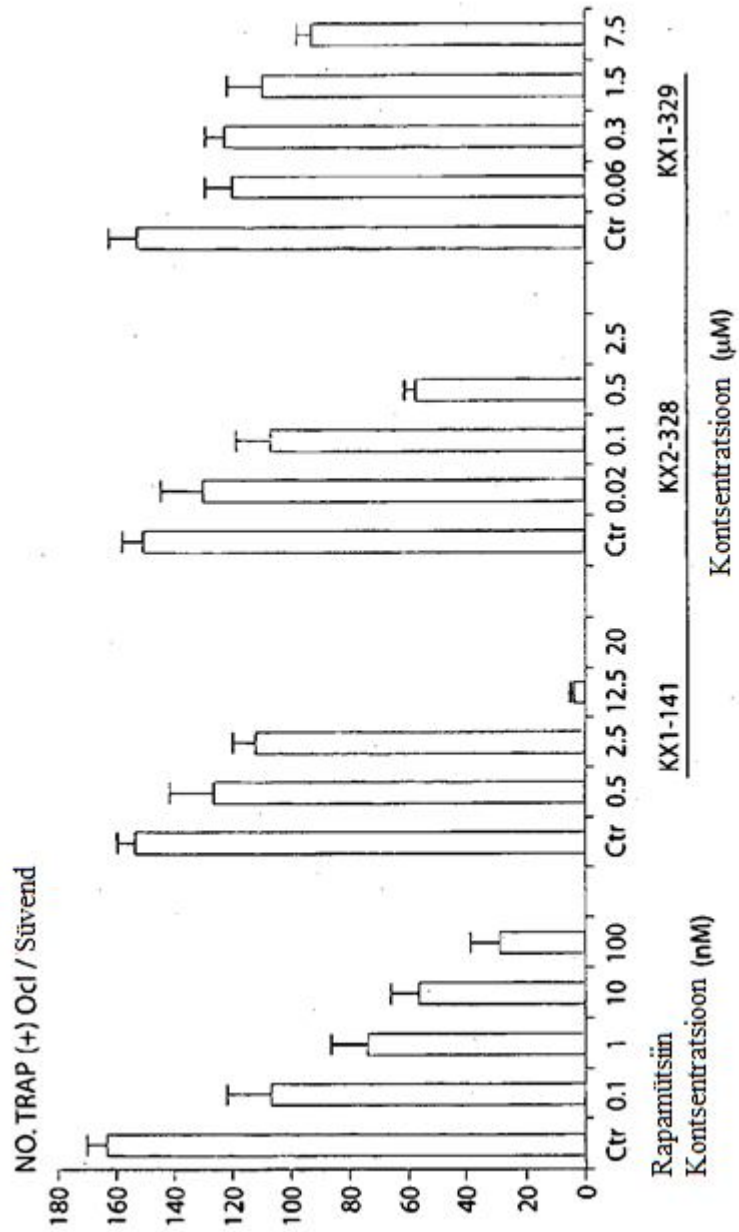


FIG 19

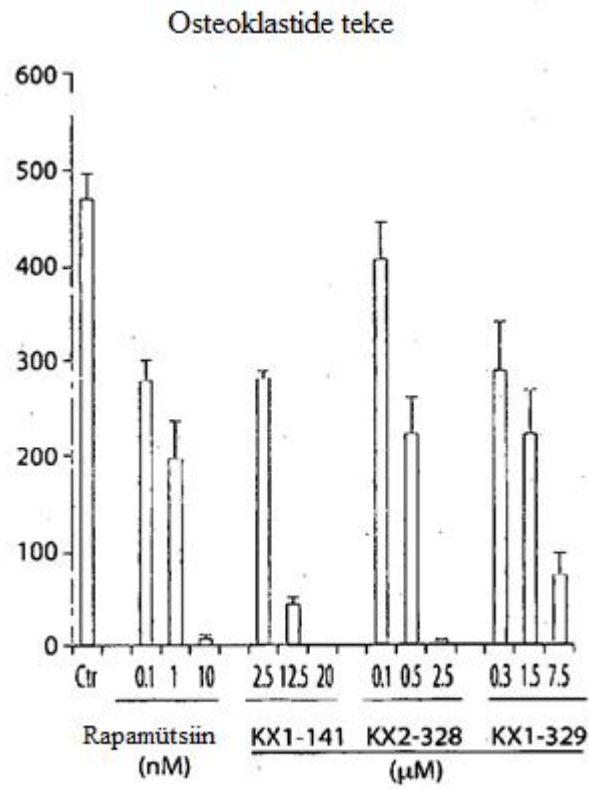


FIG 20A

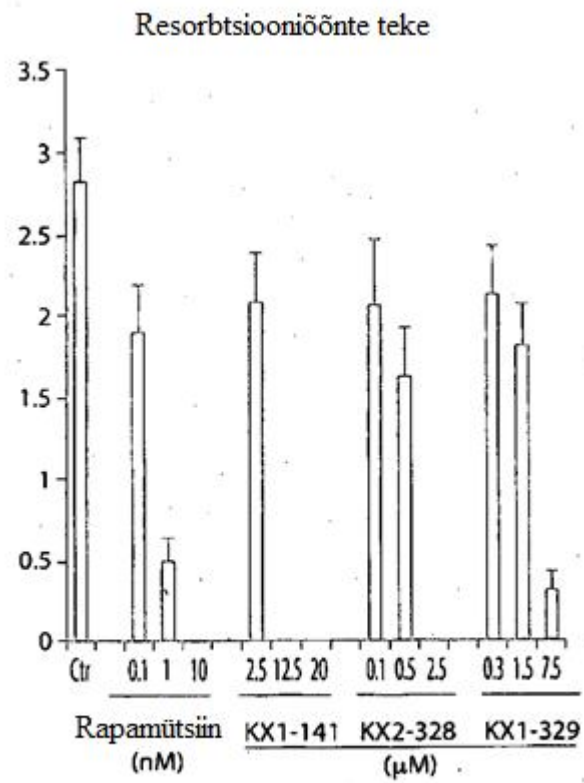


FIG 20B

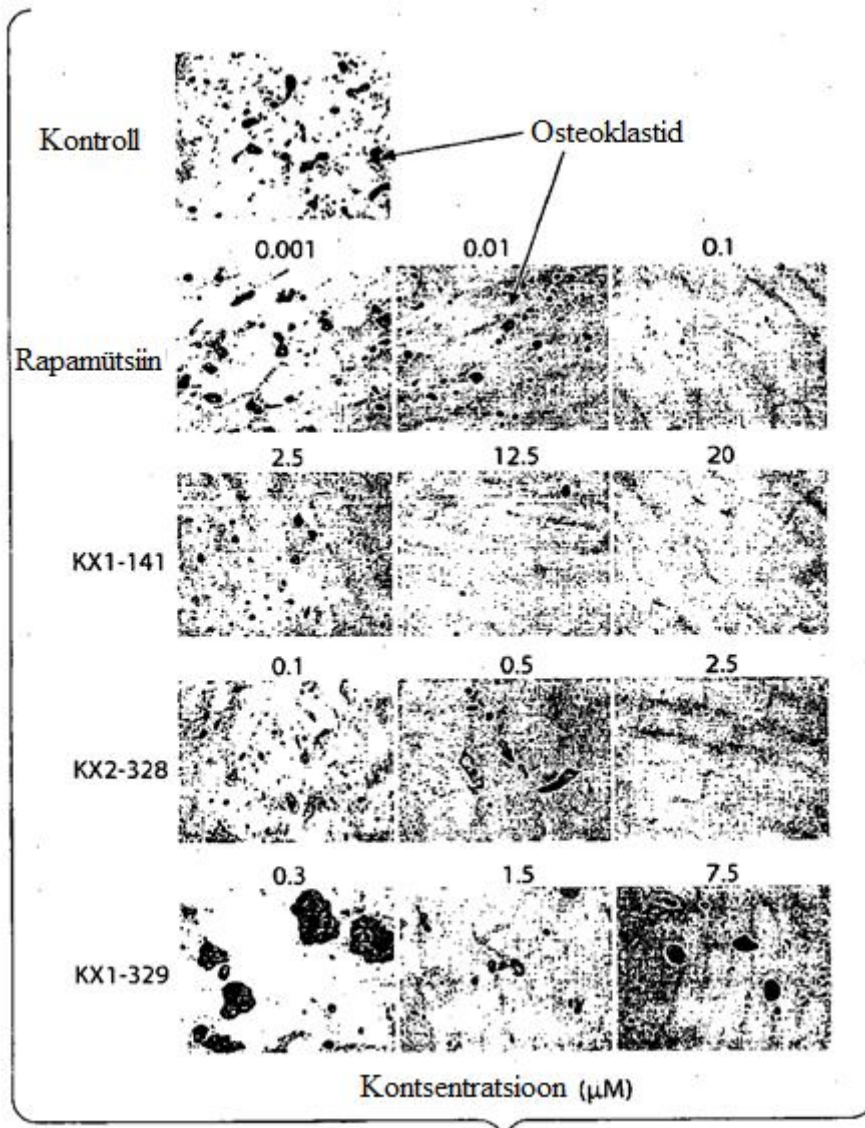


FIG 21A

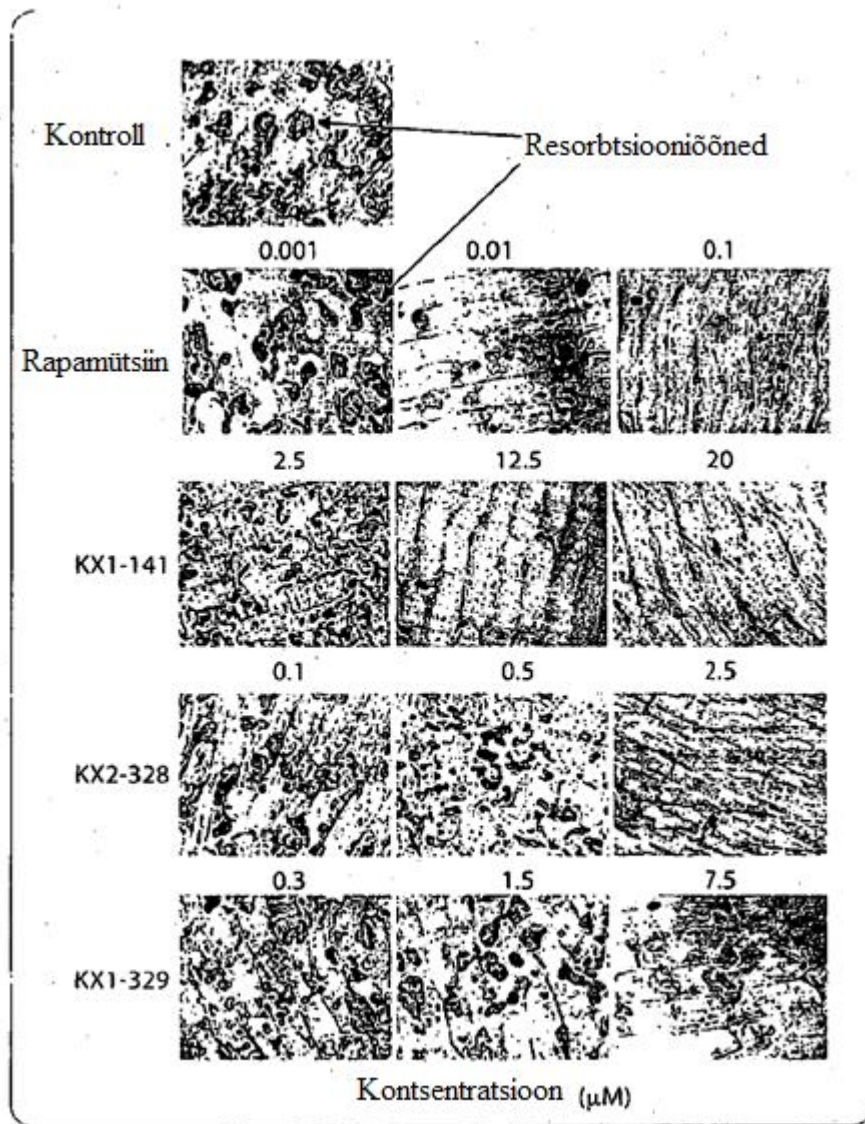


FIG 21B

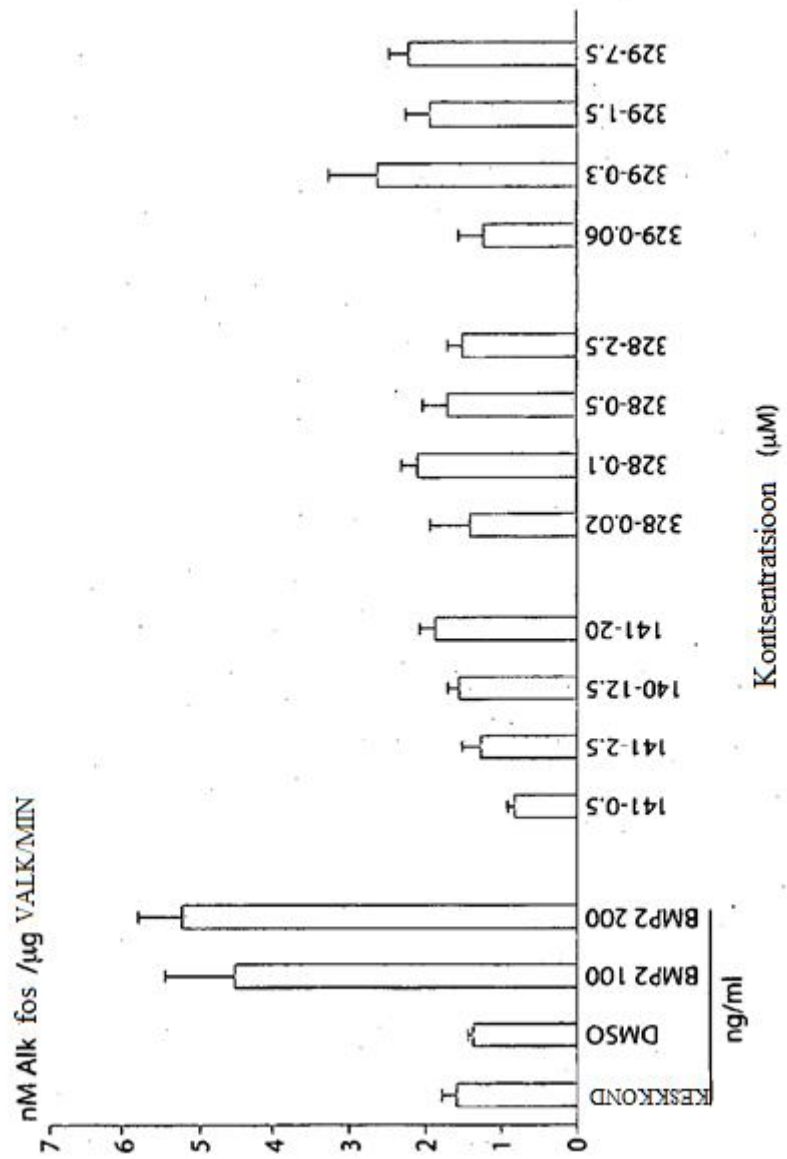


FIG 22

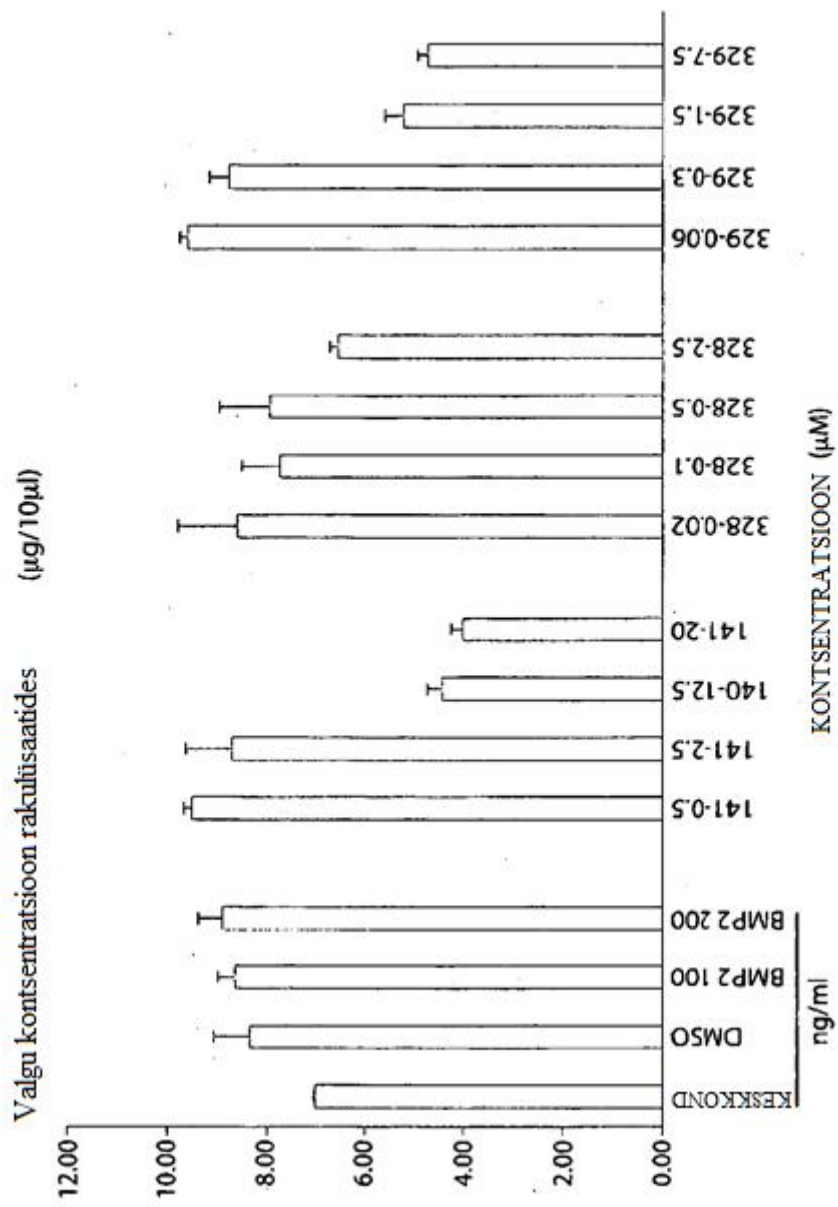


FIG 23

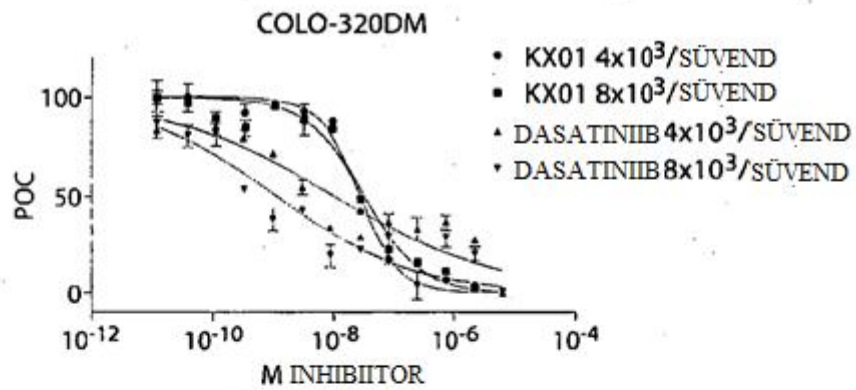


FIG 24

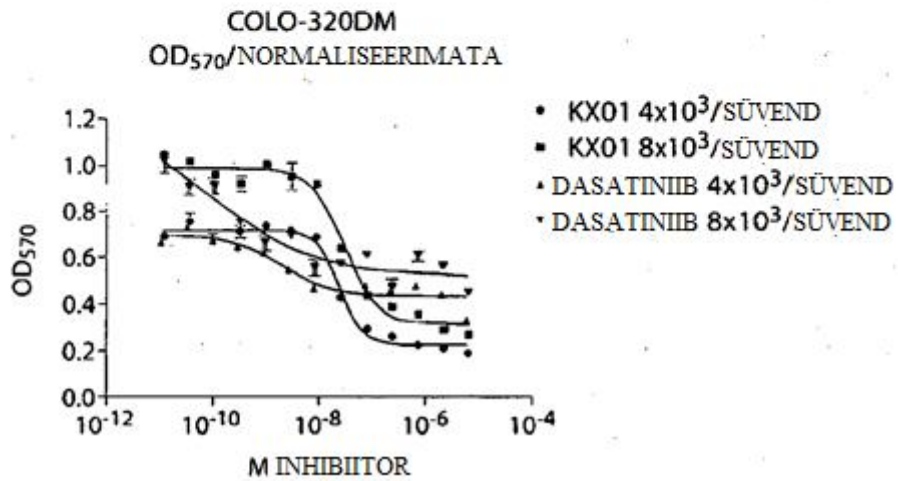


FIG 25

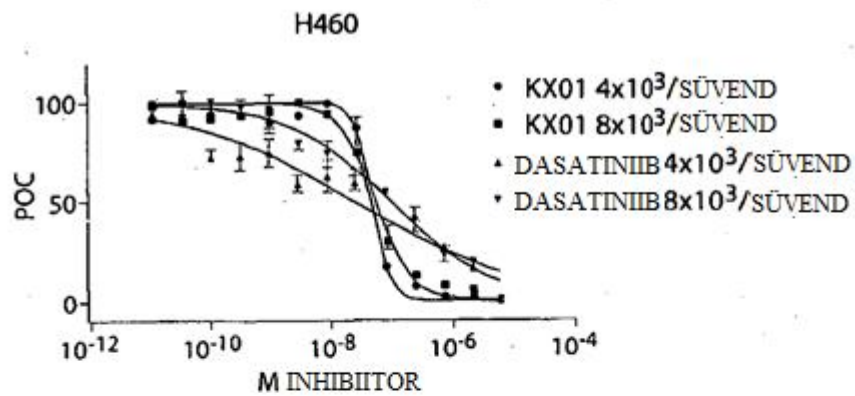


FIG 26

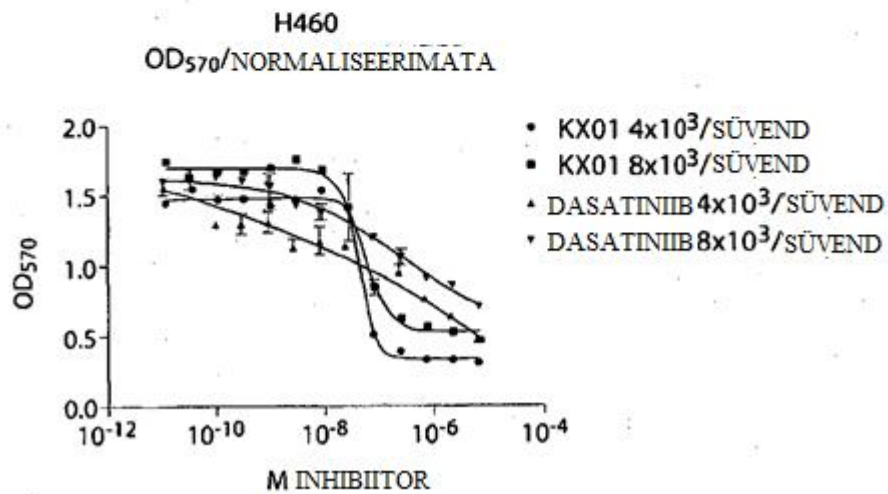


FIG 27

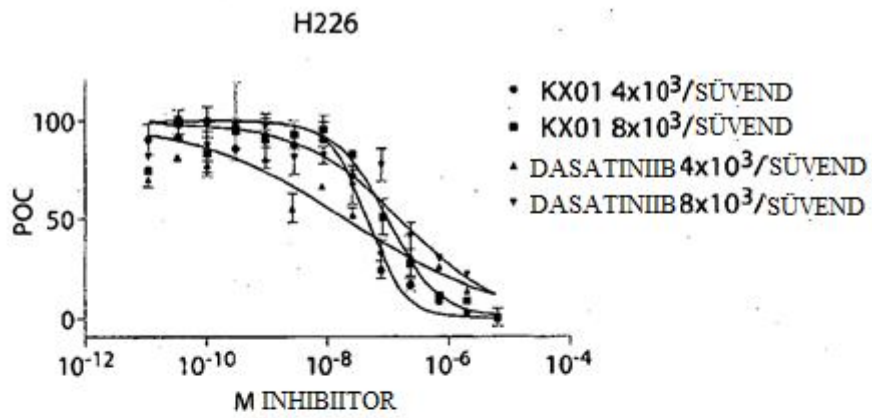


FIG 28

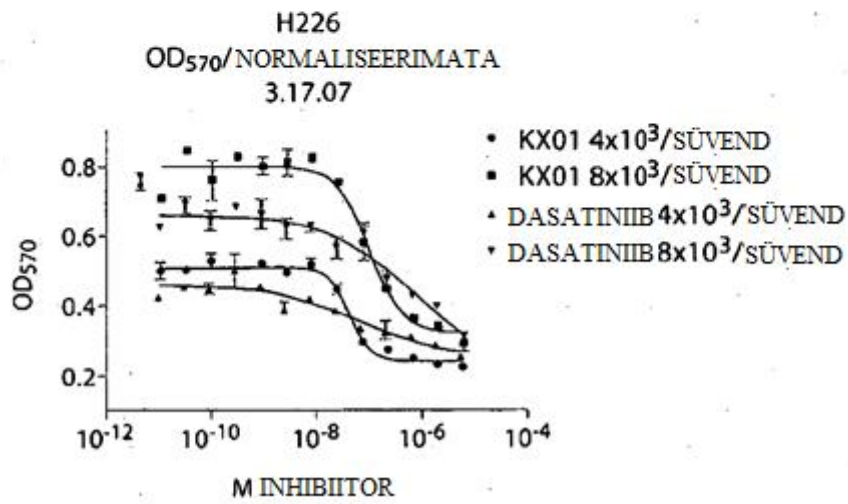
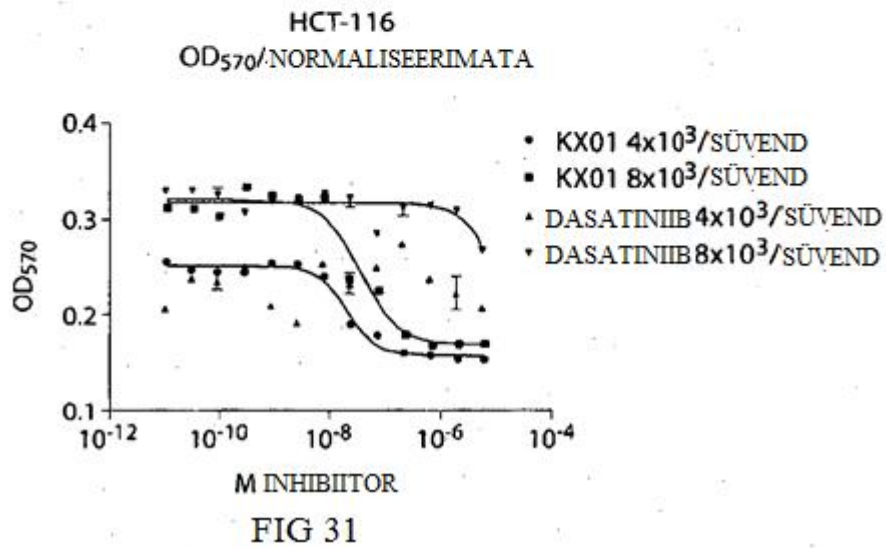
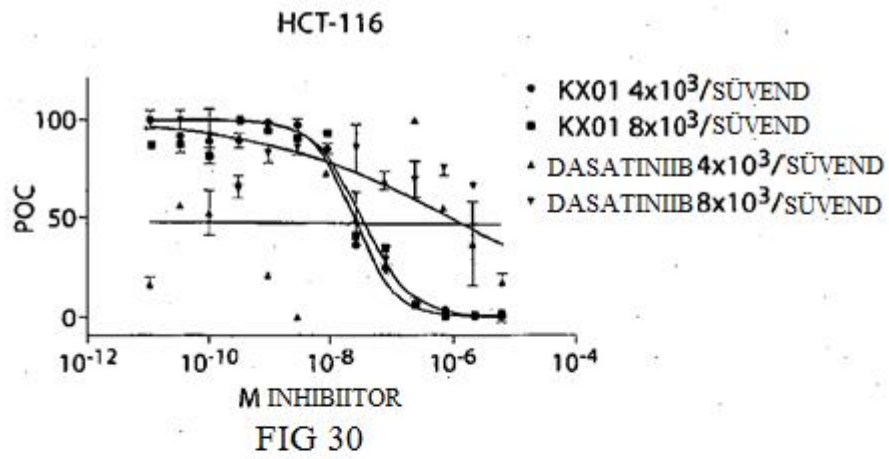
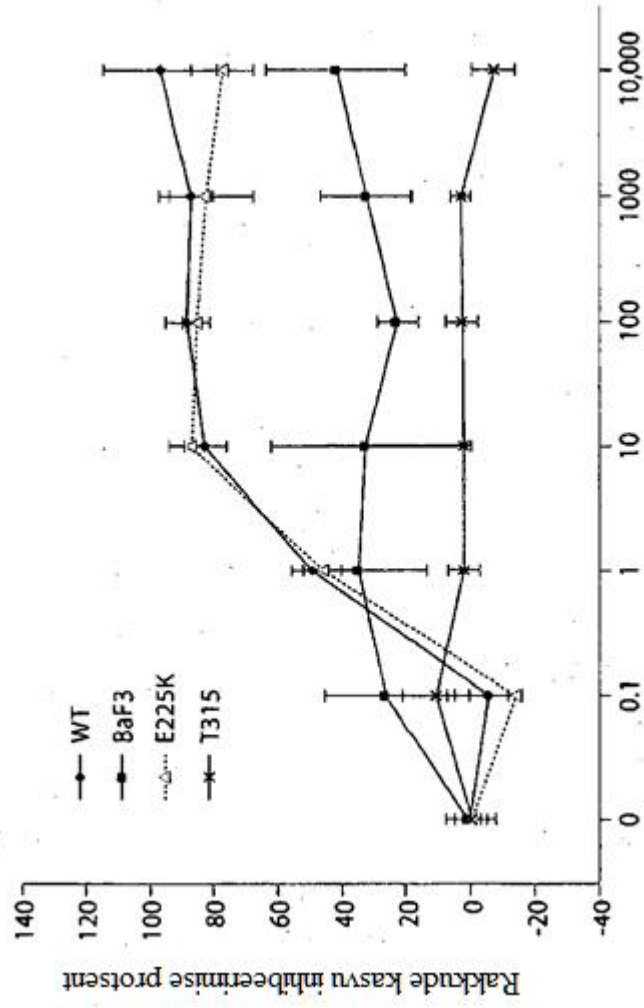


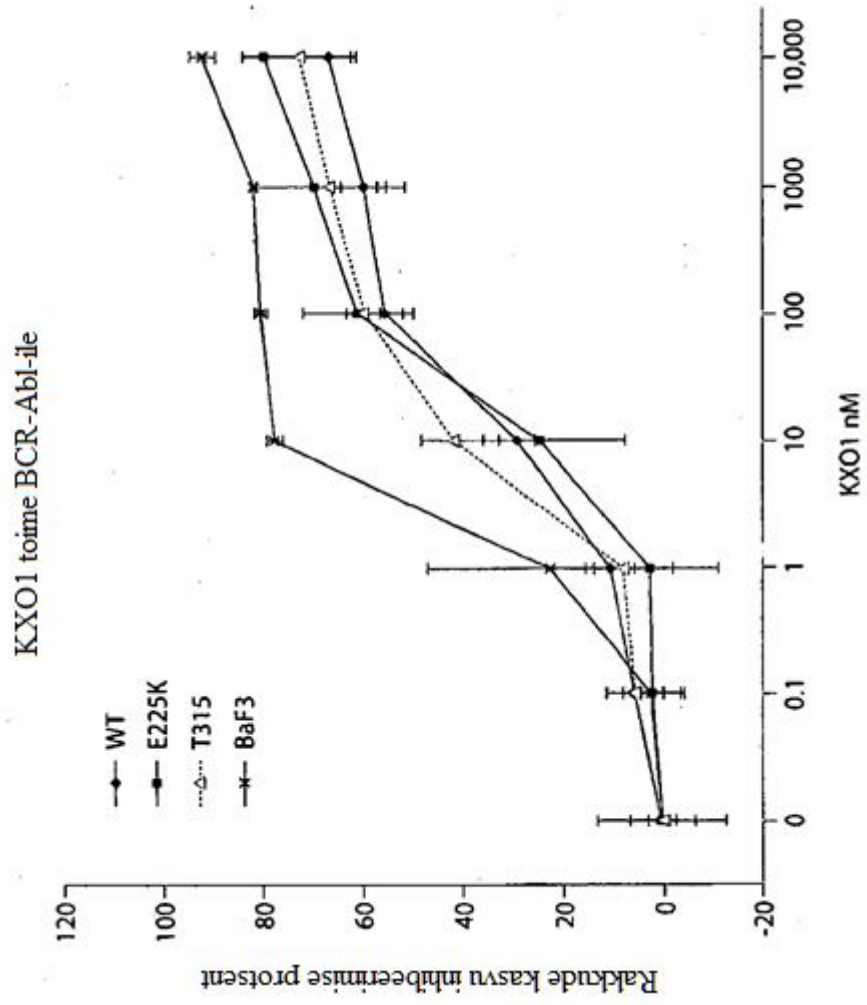
FIG 29



Dasatinibi toime BCR-Abl-ile



DASATINIIB nM
FIG 32



KXX01 nM
FIG 33

Kombineeritud proovide andmed

L3.6pl segatud proovid		GEMZAR KX2-391	
GEMZAR	KX2-391	nM	nM
	%G	nm	
8	0.00	100	0.09
4	0.00	50	1.15
2	0.00	25	
1	0.00	12.5	
0.5	0.00	6.25	
0.25	10.02	3.12	
0.125	32.43	1.56	
0.0625	82.43	0.78	

#Ok #Ok
 #Ok #Ok

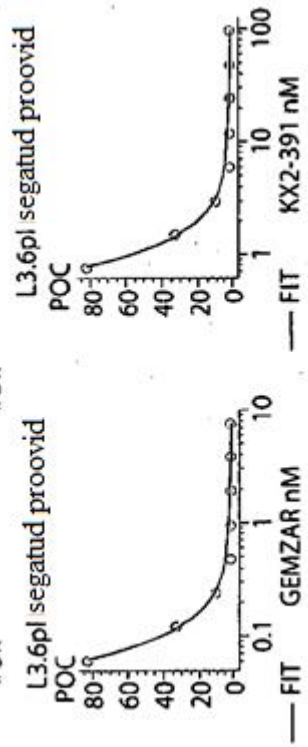


FIG 34

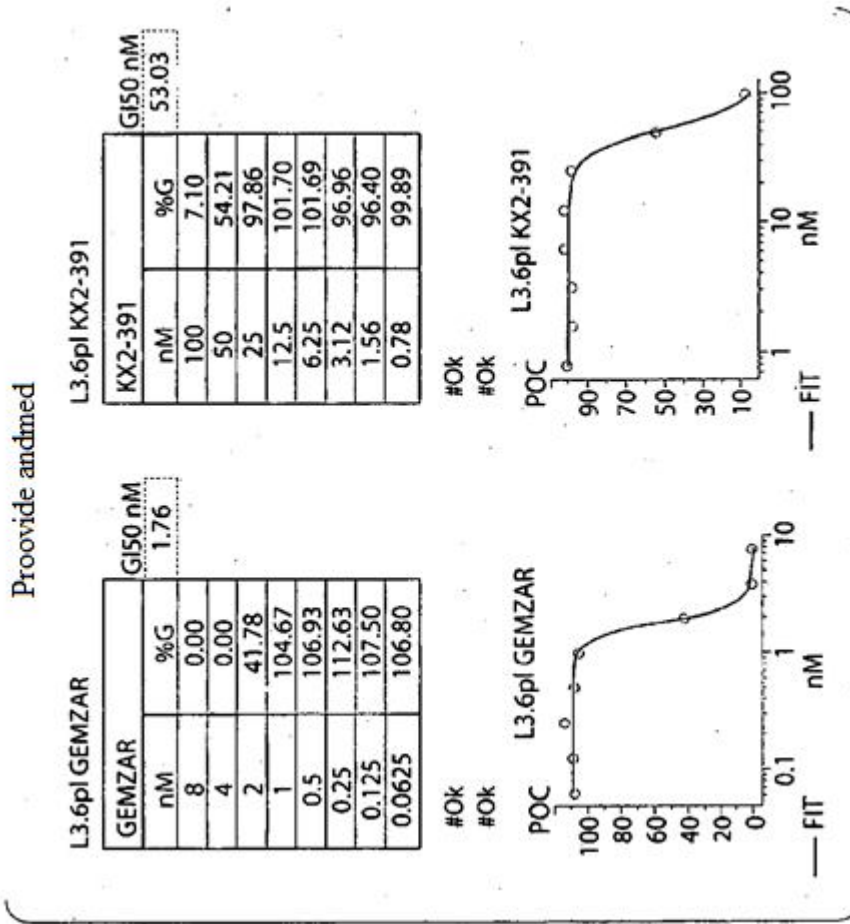


FIG 35

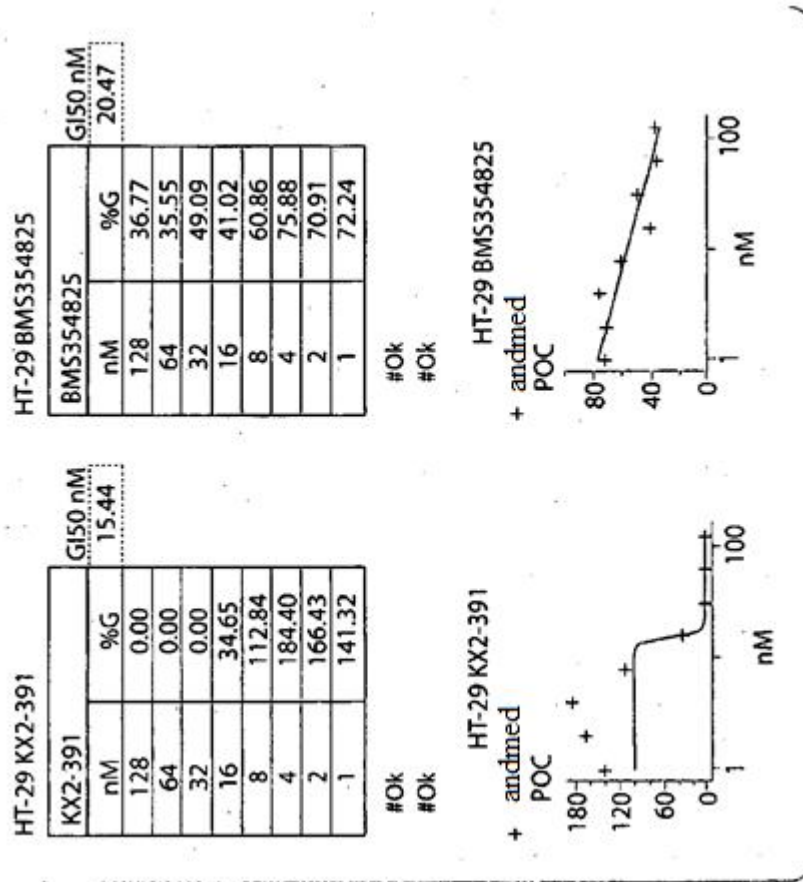


FIG 36

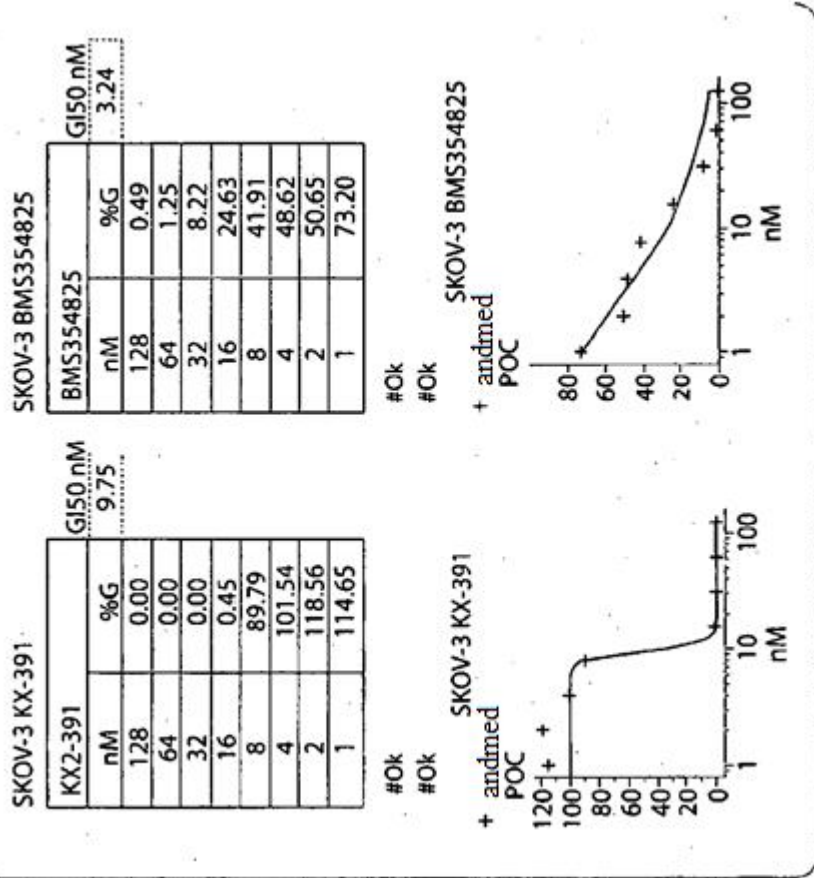


FIG 37

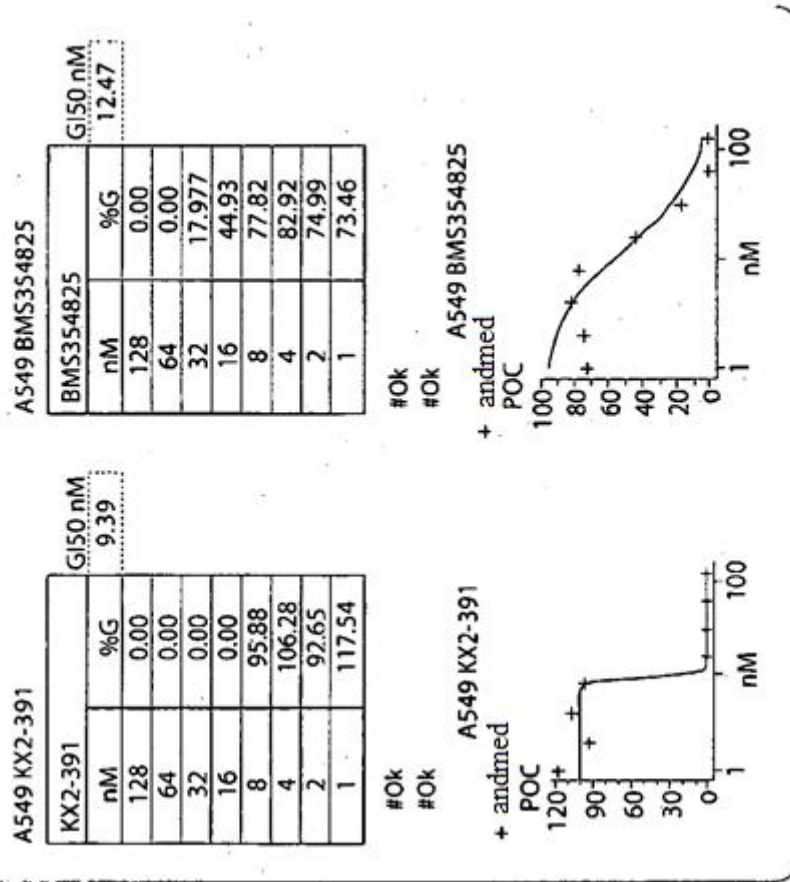


FIG 38

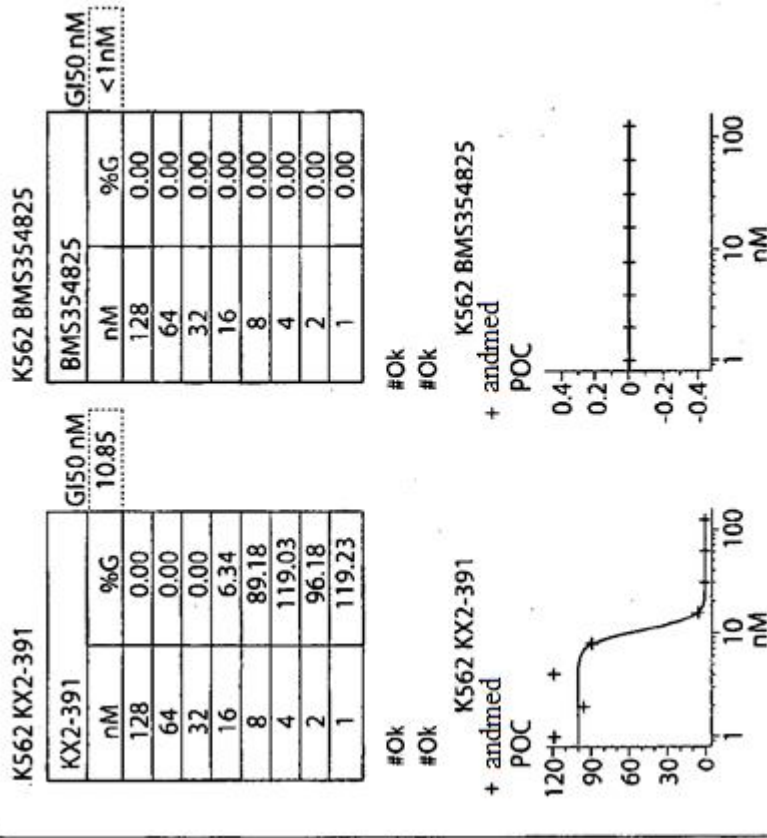


FIG 39

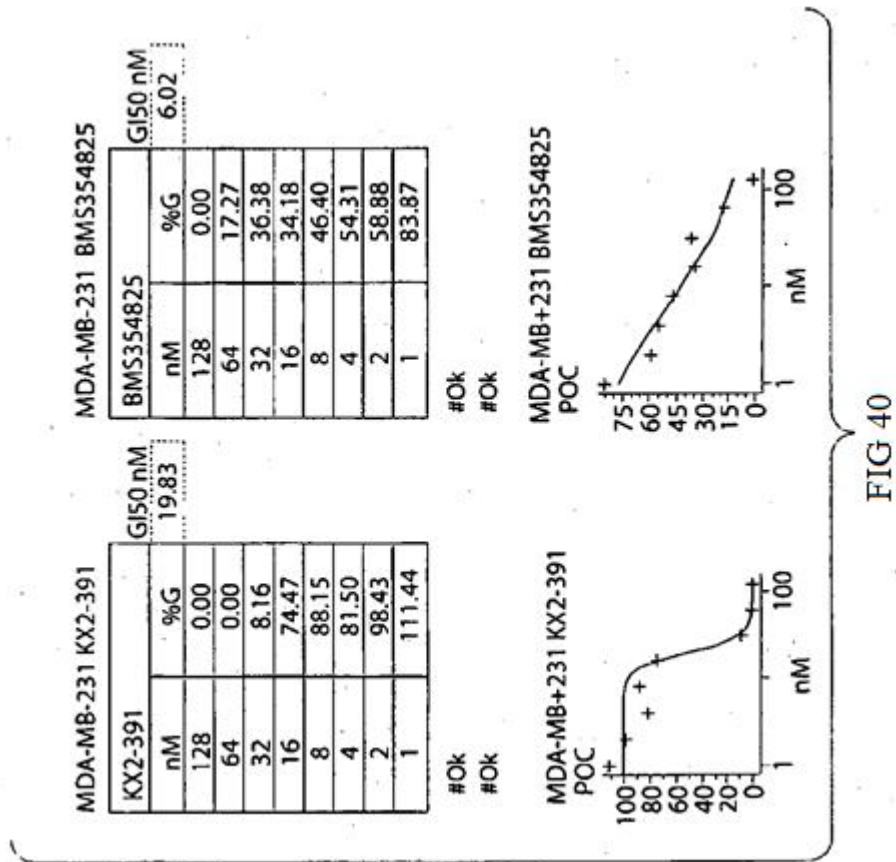


FIG 40

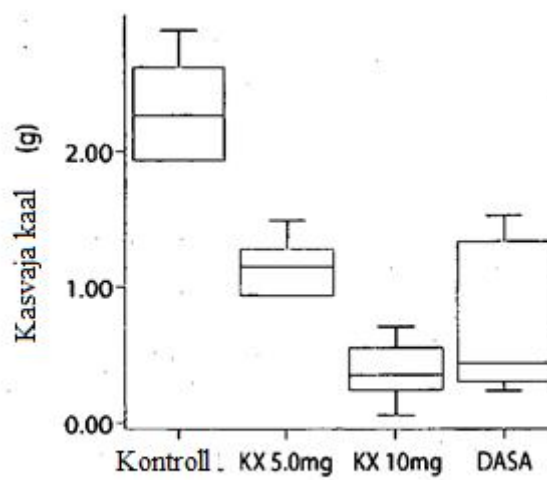
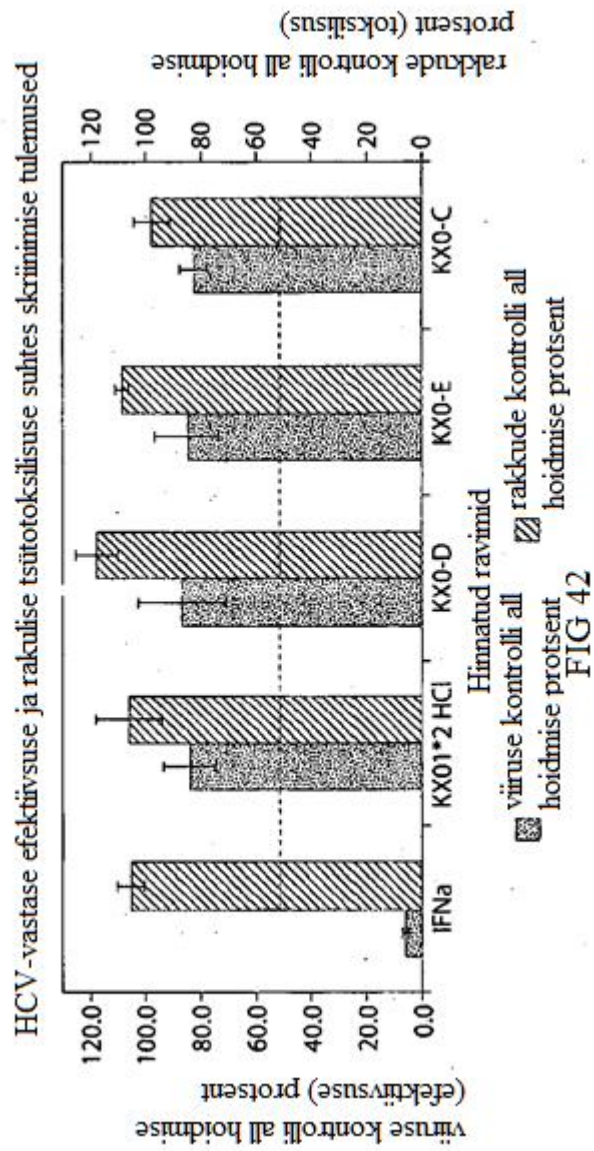


FIG 41



42/47

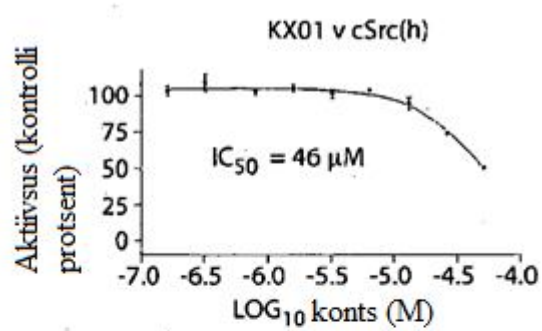


FIG 43A

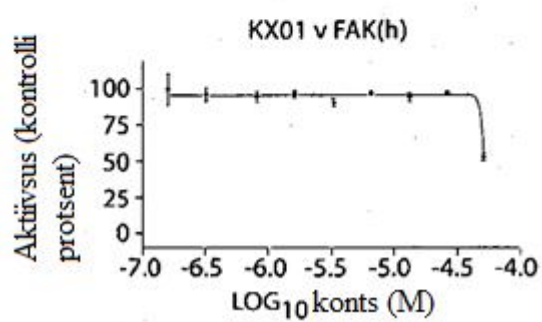


FIG 43B

43/47

Src autofosforüülimise inhibeerimine (Y416)
on korrelatsioonis GI₅₀ väärtustega

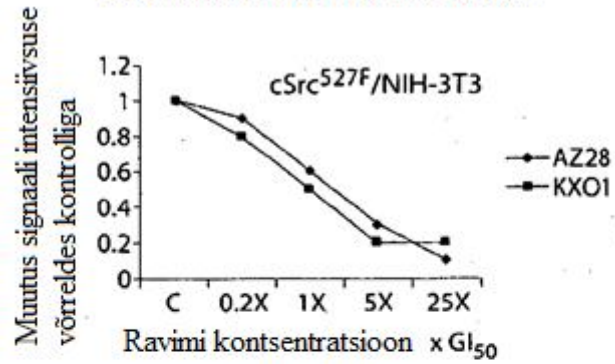


FIG 44A

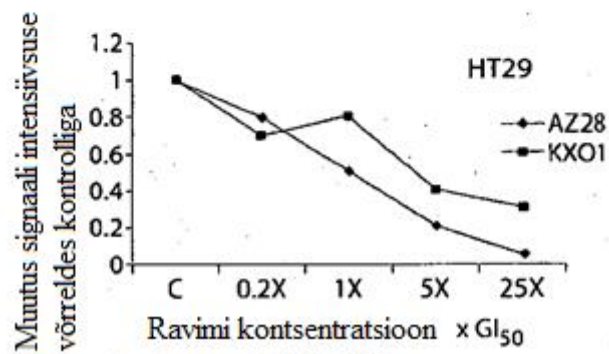


FIG 44B

Src transfosforüümise inhibeerimine Shc Y239/240 korral on korrelatsioonis GI₅₀ väärtustega

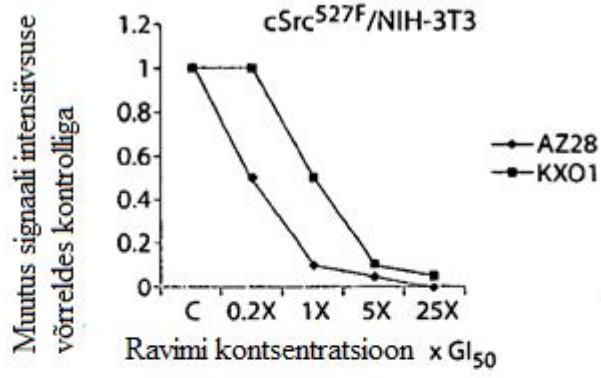


FIG 44C

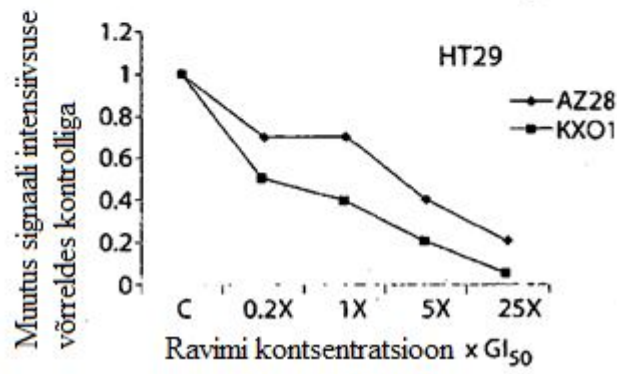


FIG 44D

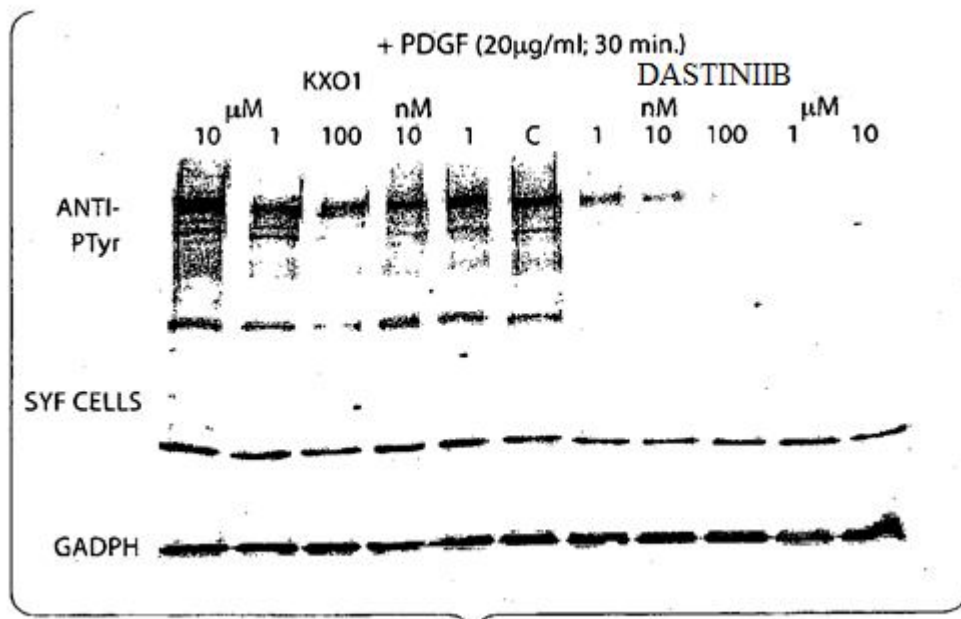


FIG 45

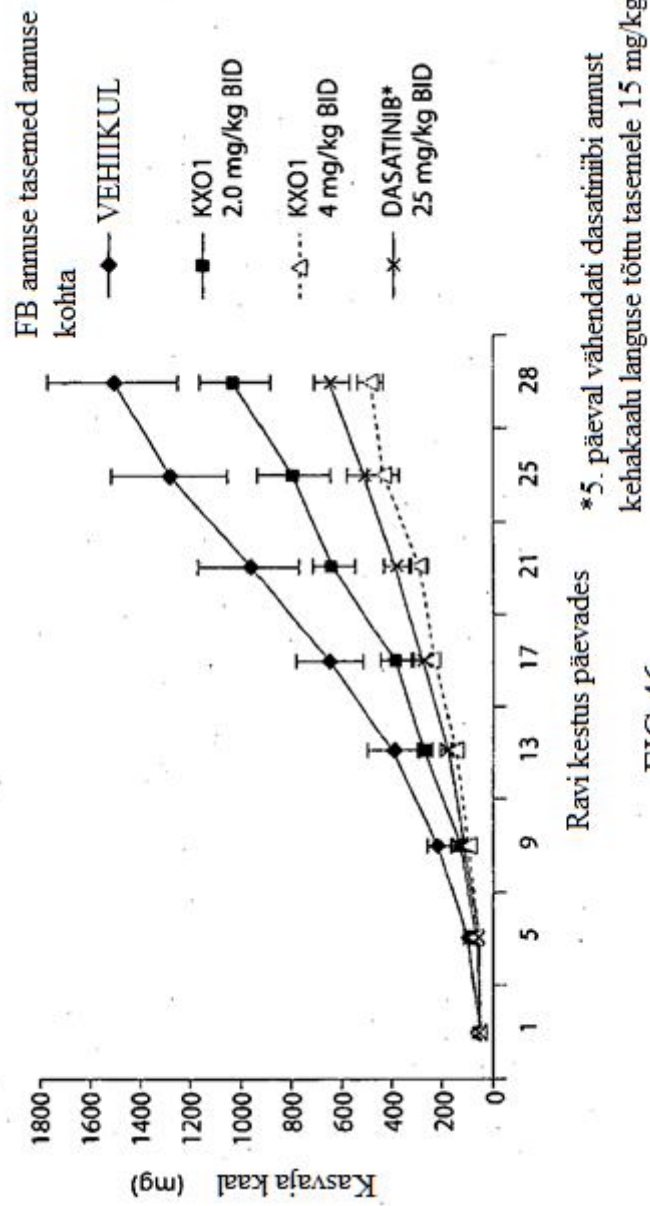


FIG 46

47/47

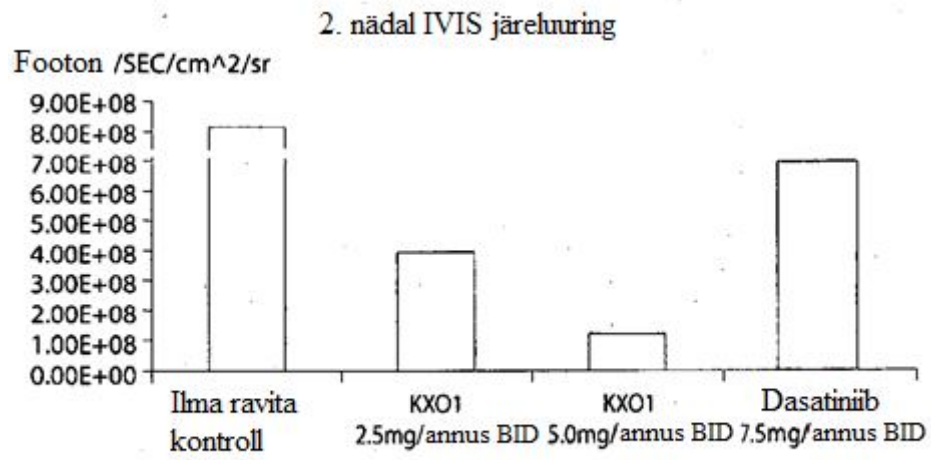


FIG 47