

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 34098 B1

(51) Cl. internationale :
**A61K 31/505; A61P 35/00;
A61P 35/02**

(43) Date de publication :
05.03.2013

(21) N° Dépôt :
35265

(22) Date de Dépôt :
27.09.2012

(30) Données de Priorité :
01.04.2010 DE 10 2010 014 426.6

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2011/054733 28.03.2011

(71) Demandeur(s) :
**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, ALFRED-NOBEL-STR. 10 40789
MONHEIM (DE)**

(72) Inventeur(s) :
LÜCKING, Ulrich ; SIEMEISTER, Gerhard ; WENGNER, Antje Margret

(74) Mandataire :
CABINET GHARS

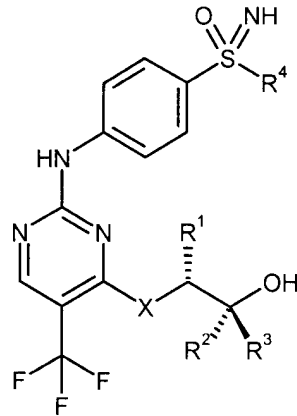
(54) Titre : **UTILISATION DE NOUVEAUX INHIBITEURS PAN-CDK POUR LE TRAITEMENT
DE TUMEURS**

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation de dérivés d'anilino-pyrimidine substitués par une sulfoximine sélectionnée de la formule (I) pour le traitement de tumeurs.

استخدام مثبطات pan-CDK جديدة من أجل علاج أورام

الملخص

يتعلق الاختراع باستخدام مشتقات anilinopyrimidine مستبدل مع sulfoximine منتقاة من الصيغة (I) من أجل علاج أورام.



(I).

بسم الله الرحمن الرحيم

استخدام مثبطات pan-CDK جديدة من أجل علاج أورام

الوصف التفصيلي

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مثبطات pan-CDK جديدة من أجل علاج أورام.

الخلفية التقنية

إن مثبطات pan-CDK الجديدة عبارة عن مشتقات anilinopyrimidine مستبدل مع sulfoximine مختارة.

5 توصف مثبطات pan-CDK الجديدة والعمليات من أجل تحضيرها في منشور PCT/EP2009/007247، المشار إلى الكشف عنه في الطلب الحالي والمندمج في هذا الطلب كمرجع.

10 إن kinases المعتمدة على cyclin (cyclin-dependent kinases) (CDKs) هي عائلة enzymes تلعب دورا هاما في تنظيم دورة الخلية، ولذلك فهي تمثل هدفا مفيدا بصفة خاصة لتطوير جزيئات تثبيطية صغيرة. يمكن استخدام مثبطات CDKs انتقائية لمعالجة السرطان أو اضطرابات أخرى يتسبب فيها انقسام الخلية المضطرب.

15 توصف بالفعل pyrimidines والمواد المماثلة لها كمركبات نشطة، على سبيل المثال، 2-anilino-pyrimidines كمبيدات للفطريات (DE 4029650) أو مشتقات pyrimidine مستبدلة لمعالجة اضطرابات عصبية أو تحلل عصبي (WO 99/19305). كمثبطات CDK، توصف مشتقات pyrimidine الأكثر تنوعا، على سبيل المثال، 2-amino-4-substituted pyrimidines (WO 01/14375)، purines (WO 99/02162)، 5-cyanopyrimidines (WO 02/04429)، anilinopyrimidines (WO 00/12486) و 2-hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-pyrimidines (WO 00/39101).

20 بالتحديد، يتم الكشف عن مشتقات pyrimidine في WO 02/096888 و WO 03/076437 التي لها تأثيرات تثبيطية بالنسبة إلى CDKs.

إن المركبات التي تحتوي على مجموعة phenylsulfonamide معروفة كمثبطات carboanhydrases الأدمية (خاصة 2-carboanhydrase) وتستخدم كمواد مدرة للبول، ضمن غيرها، لعلاج المياه الزرقاء. ترتبط ذرة nitrogen وذرات oxygen من sulfonamide من خلال

روابط hydrogen مع أيون $zinc^{2+}$ و amino acid Thr 199 في المركز النشط من carboanhydrase-2 وبذلك يتم تثبيط نشاط وظيفتها الإنزيمية:

(A. Casini, F. Abbate, A. Scozzafava, C.T. Supuran, Bioorganic. Med. Chem. Lett. 2003, 1, 2759).

5 يتقيد الاستخدام الإكلينيكي لمثبطات CDK المحتوية على مجموعة phenylsulfonamide بإمكانية تثبيط carboanhydrases والمجال الناتج عن هذه الآثار الجانبية. تكمن أمثلة على مركبات sulfonximines نشطة في triazoles معدلة sulfonimidoyl كمبيدات للفطريات:

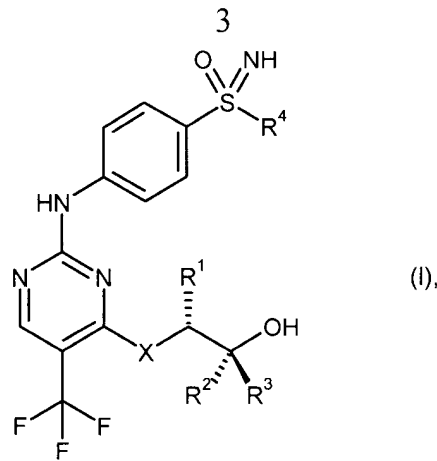
(H. Kawanishi, H. Morimoto, T. Nakano, T. Watanabe, K. Oda, K. Tsujihara, Heterocycles 1998, 49, 181) 10 أو arylalkylsulfoximines كمبيدات للأعشاب ومبيدات للآفات:

(Shell International Research, Ger. P. 2 129 678).

تكشف WO 2005/037800 عن مشتقات sulfoximine-substituted anilinopyrimidine مفتوحة كمثبطات kinases معتمدة على cyclin. إن الأمثلة المحددة هي بناءات غير مستبدلة، أو مستبدلة مع halogen، تحديدا مع bromine في الموضع 5 من pyrimidine. ليس لدى أي من البناءات المحددة خصيصا بديل 5-trifluoromethyl.

الكشف عن الاختراع

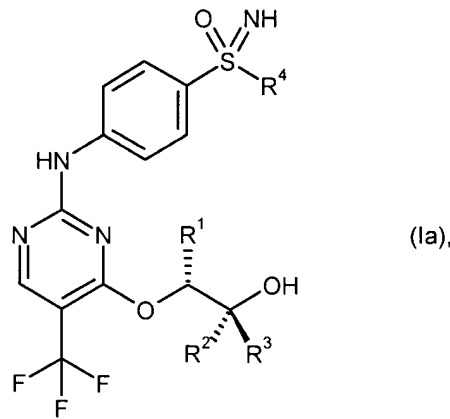
اعتمادا على هذا الفن السابق، إن غرض الاختراع الحالي هو توفير مركبات ليست مثبطات CDK قوية فقط، لكن يمكنها أيضا أن تثبط نمو ورم بكفاءة. في الواقع، إن تثبيط CDK قوي هو عملية ضرورية، لكنها ليست مطلب كاف لتثبيط ورم بكفاءة. يتطلب هذا أيضا خواص أخرى للبناءات، مثل قدرة الاختراق في خلية الورم. 20 لقد وجدنا الآن أن المركبات من الصيغة العامة (I):



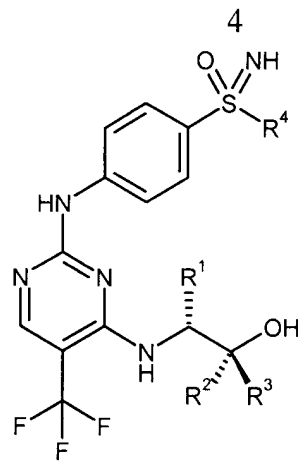
التي فيها:

- X يمثل -O- أو -NH-، و
- R¹ يمثل مجموعة methyl، ethyl، propyl أو isopropyl، و
- R² و R³ كل على حدة يمثل hydrogen، مجموعة methyl أو ethyl، و
- R⁴ يمثل مجموعة C₁-C₆-alkyl أو حلقة C₃-C₇-cycloalkyl،

وأملح، enantiomers و diastereomers مقبولة فسيولوجيا منها،
لا تثبط فقط CDK بقوة لكن تحديدا تثبط أيضا نمو الورم بفعالية.
يتم تلخيص المركبات التي فيها X يمثل -O- في الصيغة (Ia).



يتم تلخيص المركبات التي فيها X يمثل -NH- في الصيغة (Ib).



يعتمد الطلب على التعريفات التالية:

C₁-C₆-alkyl

5 يتم تحديد مجموعة C₁-C₆-alkyl في كل حالة على أنها شق alkyl متفرع أو مستقيم السلسلة، على سبيل المثال، شق methyl، ethyl، propyl، isopropyl، butyl، isobutyl، hexyl، tert-butyl، sec-butyl أو isopentyl.

C₃-C₇-cycloalkyl

10 يتم تحديد حلقة C₃-C₇-cycloalkyl على أنها حلقة cyclopropyl، cyclobutyl، cyclohexyl أو cycloheptyl في الصيغة العامة (I)، X قد يمثل -O- أو -NH- بصورة مفضلة، X يمثل -O-.

15 في الصيغة العامة (I)، R¹ قد يمثل مجموعة methyl، ethyl، propyl أو isopropyl. بصورة مفضلة، R¹ يمثل مجموعة methyl. في الصيغة العامة (I)، R² و R³ كل على حدة يمثل hydrogen، مجموعة methyl أو ethyl. بصورة مفضلة، R² و R³ كل على حدة يمثل hydrogen أو مجموعة methyl.

20 بصورة مفضلة، R² و R³ كل على حدة يمثل مجموعة methyl. بصورة مفضلة تحديداً، R² يمثل مجموعة methyl و R³ يمثل hydrogen أو مجموعة methyl. بصورة مفضلة، R⁴ يمثل شق C₁-C₆-alkyl أو حلقة C₃-C₇-cycloalkyl.

20 بصورة مفضلة، R⁴ يمثل مجموعة methyl أو ethyl أو cyclopropyl حلقة. إن مجموعة فرعية مفضلة من المركبات طبقاً للصيغة العامة (I) هي المركبات التي فيها: X يمثل -O- أو -NH-، و

- R¹ يمثل مجموعة methyl، و
- R² يمثل مجموعة methyl، و
- R³ يمثل hydrogen أو مجموعة methyl، و
- R⁴ يمثل مجموعة methyl أو ethyl أو حلقة cyclopropyl،
- 5 وأملاح، enantiomers و diastereomers مقبولة فسيولوجيا منها.
 تعطى أفضلية أكثر لاستخدام طبقا للاختراع المركبات الفردية التالية، وأملاح،
 enantiomers و diastereomers مقبولة فسيولوجيا منها:
- (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide,
- (RS)-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide, 10
- (RS)-S-(4-{[4-{{(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide,
- (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide, 15
- (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl}amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide,
- (RS)-S-ethyl-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide,
- (RS)-S-ethyl-S-(4-{[4-{{(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl}amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide, 20
- (RS)-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide,
- (RS)-S-(4-{[4-{{(1R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl}amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide. 25
- يشتمل الاختراع الحالي أيضا على استخدام الأملاح المقبولة فسيولوجيا من المركبات.

إن الأملاح المقبولة فسيولوجيا من المركبات طبقا للاختراع تتضمن أملاح إضافة حمض من أحماض معدنية، carboxylic acids و sulfonic acids، مثلا أملاح hydrochloric acid، methanesulfonic acid، phosphoric acid، sulfuric acid، hydrobromic acid، benzenesulfonic acid، toluenesulfonic acid، ethanesulfonic acid، propionic acid، trifluoroacetic acid، acetic acid، naphthalenedisulfonic acid 5 maleic acid، fumaric acid، citric acid، malic acid، tartaric acid، lactic acid و benzoic acid.

إن الأملاح المقبولة فسيولوجيا من المركبات طبقا للاختراع تتضمن أيضا أملاح القواعد التقليدية، على سبيل المثال وبصورة مفضلة، أملاح فلز قلوي (مثلا أملاح sodium و potassium)، أملاح فلز أرضي قلوي (مثلا أملاح calcium و magnesium) وأملاح ammonium مشتقة من ammonia أو amines عضوية لها 1 إلى 16 ذرة C، على سبيل المثال وبصورة مفضلة، triethylamine، diethylamine، ethylamine، triethanolamine، diethanolamine، monoethanolamine، ethyldiisopropylamine، dibenzylamine، procaine، dimethylaminoethanol، dicyclohexylamine، N-methylpiperidine و ethylenediamine، lysine، arginine، N-methylmorpholine 15

علاوة على ذلك يوفر الاختراع الحالي أدوية تشتمل على مركب واحد على الأقل طبقا للاختراع ومركب نشط إضافي واحد على الأقل أو أكثر، بالتحديد للوقاية من و/أو علاج اضطرابات ورم.

إن المركبات طبقا للاختراع يمكن أن تؤثر جهازيا و/أو موضعيا. لهذا الغرض، يمكن إعطاؤها بطريقة مناسبة مثلا معويا، عن غير الطريق المعوي، رئويا، أنفيا، تحت اللسان، في اللسان، وجنبا، شرجيا، في الأدمة، عبر الأدمة، في الملتحمة، أنفيا أو كغرس أو دعامة.

لأجل طرق الإعطاء هذه، يمكن إعطاء المركبات طبقا للاختراع في أشكال إعطاء مناسبة. إن أشكال الإعطاء المناسبة للإعطاء المعوي هي تلك التي لها وظيفة طبقا للفن السابق والتي تطلق المركبات طبقا للاختراع سريعا و/أو في شكل معدل، وحيث تحتوي على المركبات طبقا للاختراع في شكل متبلور و/أو غير متبلور و/أو ذائب، مثلا أقراص (أقراص غير مغلقة أو مغلقة مثلا لها أغلفة معوية أو أغلفة غير قابلة للذوبان أو تذوب ببطء وتتحكم في إطلاق المركب طبقا للاختراع)، أقراص تتفكك سريعا في التجويف الفمي، أو أغشية/رقائق، أغشية/

نواتج تجفيد، كبسولات (مثلا كبسولات gelatin صلبة أو رخوة)، أقراص مغلفة بالسكر، حبيبات، كريات، مساحيق، مستحلبات، معلقات، رذاذات أو محاليل.

يمكن إتمام الإعطاء عن غير الطريق المعوي مع تجنب خطوة الامتصاص (مثلا في الوريد، في الشريان، في القلب، في الحبل الشوكي أو في المنطقة القطنية) أو مع اشتغال الامتصاص (مثلا في العضل، تحت الجلد، داخل الجلد، عن طريق الجلد أو في البريتون). إن أشكال الإعطاء المناسبة للإعطاء عن غير الطريق المعوي ضمن غيرها تتضمن مستحضرات للحقن والتشريب في شكل محاليل، معلقات، مستحلبات، نواتج تجفيد أو مساحيق معقمة.

إن الأشكال المناسبة لطرق الإعطاء الأخرى هي مثلا أشكال دوائية للاستنشاق (من بينها، أجهزة استنشاق مسحوق، مرذذات)، قطرات، محاليل، رذاذات للأنف؛ أقراص، أغشية/رقائق أو كبسولات للإعطاء في اللسان، تحت اللسان أو وجنبا، تحاميل، مستحضرات للأذن أو العين، كبسولات مهبلية، معلقات مائية (غسول، خلطات غسولات رج)، معلقات محبة للدهن، مراهم، كريمات، أنظمة علاجية عبر الأدمة (مثل الرقع)، حليب، معاجين، رغوات، مساحيق تغفير، غرسات أو دعامات.

يمكن تحويل المركبات طبقا للاختراع إلى أشكال الإعطاء المذكورة. يمكن إتمام هذا بطريقة معروفة بذاتها بالخلط مع مواد مساعدة خاملة، غير سامة ومقبولة دوائيا. تتضمن هذه المواد المساعدة من ضمن غيرها مواد حاملة (مثلا cellulose متبلور دقيق، lactose، mannitol)، مذيبيات (مثلا polyethylene glycols سائلة)، مواد استحلاب ومواد مشتتة أو عوامل ترطيب (مثلا polyoxysorbitan oleate، sodium dodecylsulphate)، مواد رابطة (مثلا polyvinylpyrrolidone)، polymers مخلقة أو طبيعية (مثل albumin)، مواد مثبتة (مثلا مضادات أكسدة، مثل ascorbic acid)، مواد تلوين (مثل صبغات غير عضوية مثل iron oxides) ومواد لإخفاء المذاق و/أو اللون.

علاوة على ذلك يوفر الاختراع الحالي أدوية تشتمل على مركب واحد على الأقل طبقا للاختراع، عادة معا مع مادة مساعدة مناسبة دوائيا، خاملة، غير سامة واحدة أو أكثر، واستخدامها للأغراض المذكورة أعلاه.

تجرى صياغة المركبات طبقا للاختراع لإعطاء منتجات دوائية بطريقة معروفة بذاتها بتحويل المركب (المركبات) النشط مع المواد المسوغة المألوفة في التقنية الدوائية إلى شكل الإعطاء المطلوب.

إن المواد المساعدة التي يمكن استعمالها في هذا السياق هي، على سبيل المثال، مواد حاملة، مواد مالئة، مواد مفتتة، مواد رابطة، مواد مرطبة، مواد مزلفة، مواد ماصة ومواد ممتزة، مواد مخففة، مذيبيات، مذيبيات مساعدة، مستحلبات، مواد قابلة للإذابة، نكهات لإخفاء المذاق، مواد ملونة، مواد حافظة، مواد مثبتة، عوامل بلل، أملاح لتعديل الضغط الأوزموزي أو الأس الهيدروجيني. 5

يجب أن يشار في هذا السياق إلى:

Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

يمكن أن تكون المستحضرات الدوائية:

10 في شكل صلب، مثلا أقراص، أقراص مغلقة، حبات، تحاميل، كبسولات، أنظمة عبر الجلد أو في شكل شبه صلب، مثلا مراهم، كريمات، هلامات، تحاميل، مستحلبات أو في شكل سائل، مثلا محاليل، أصباغ، معلقات أو مستحلبات.

يمكن أن تكون المواد المساعدة في سياق الاختراع هي، على سبيل المثال، أملاح، peptides، دهون، شموع، زيوت، hydrocarbons ومشتقات من هذا، حيث قد تكون المواد المساعدة من مصدر طبيعي أو قد يمكن إنتاجها بالتخليق أو التخليق الجزئي. 15

إن المناسب للإعطاء المعوي أو عن طريق الفم تحديدا هي أقراص، أقراص مغلقة، كبسولات، حبات، مساحيق، حبيبات، حبيبات للمص، معلقات، مستحلبات أو محاليل.

20 إن المناسب للإعطاء عن غير الطريق المعوي هي تحديدا المعلقات، المستحلبات ومحاليل خاصة.

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مركبات الصيغة (I) للوقاية من وعلاج اضطرابات ورم. يمكن استخدام مركبات الصيغة (I) تحديدا لتنشيط أو تخفيض انقسام الخلية و/أو فصل الخلية و/أو الحث على الموت المبكر.

25 إن المركبات طبقا للاختراع مناسبة تحديدا لعلاج اضطرابات الانقسام المفرط، على سبيل المثال:

- الصدفية

- زيادة نمو الندبات وتمددات الجلد الأخرى،

- تضخم البروستاتا الحميد (BPH)،
 - الأورام الصلبة و
 - الأورام الدموية.
- إن الأورام الصلبة التي يمكن علاجها طبقا للاختراع هي، على سبيل المثال، أورام الثدي،
- 5 الجهاز التنفسي، المخ، الأعضاء التناسلية، الجهاز المعوي المعدي، الجهاز البولي التناسلي، العين، الكبد، الجلد، الرأس والعنق، الغدة الدرقية، الغدة فوق الدرقية، العظام والنسيج الضام وانتشار هذه الأورام.

إن الأورام الدموية التي يمكن معالجتها طبقا للاختراع هي، على سبيل المثال، الأورام المتعددة، الليمفاوية أو أورام الدم الخبيثة.

- 10 إن أورام الثدي التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- السرطانات الغدية للثدي مع حالة مستقبل هرمون موجبة
 - السرطانات الغدية للثدي مع حالة مستقبل هرمون سالبة
 - السرطانات الغدية للثدي الموجبة Her-2
 - السرطانات الغدية للثدي السالبة Her-2 ومستقبل الهرمون
 - السرطانات الغدية للثدي التي يصاحبها BRCA
 - السرطانات الغدية للثدي الالتهابية.
- إن أورام الجهاز التنفسي التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- السرطانات الغدية الشعبية ذات الخلية غير الصغيرة و
 - السرطانات الغدية الشعبية صغيرة الخلية.

- 20 إن أورام المخ التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- السرطانات الغدية الدبقية،
 - السرطانات الغدية الأرومية الدبقية،
 - السرطانات الغدية النجمية،
 - السرطانات الغدية السحائية و
 - السرطانات الغدية الأرومية النخاعية.
- 25

إن أورام الأعضاء التناسلية الذكرية التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:

- السرطانات الغدية للبروستاتا،

- الأورام الخبيثة للخصية و
- السرطانات الغدية للقضيب.
- إن أورام الأعضاء التناسلية الأنثوية التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- السرطانات الغدية للبطانة الرحمية
- السرطانات الغدية لعنق الرحم 5
- السرطانات الغدية للمبيض
- السرطانات الغدية المهبلية
- السرطانات الغدية للفرج.
- إن أورام الجهاز المعدي المعوي التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- السرطانات الغدية للقولون والمستقيم 10
- السرطانات الغدية الشرجية
- السرطانات الغدية للمعدة
- السرطانات الغدية للبنكرياس
- السرطانات الغدية للمريء
- السرطانات الغدية للحويصلة الصفراوية 15
- السرطانات الغدية للمعي الدقيق
- سرطانات الغدة اللعابية
- سرطانات الغدد الصماء العصبية
- السرطانات الغدية للسدة المعوية.
- إن أورام الجهاز البولي التناسلي التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال: 20
- السرطان الغدي للمثانة
- السرطان الغدي لخلية الكلى
- السرطانات الغدية للحوض الكلوي والجهاز البولي السفلي.
- إن أورام العين التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- السرطانات الغدية الأرومية الشبكية 25
- السرطانات الغدية لجلد باطن العين.
- إن أورام الكبد التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:

- السرطانات الغدية للخلية الكبدية
- السرطانات الغدية للقنوات الصفراوية.
- إن أورام الجلد التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- أورام ميلانوما الخبيثة
- أورام الخلية القاعدية 5
- أورام النخاع الشوكي
- سرقومات Kaposi
- سرطانات غدية لخلية Merkel
- إن أورام الرأس والعنق التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- السرطانات الغدية للحنجرة 10
- السرطانات الغدية للبلعوم والتجويف الفمي.
- إن السرقومات التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- سرقوم النسيج الرخو
- السرقومات العظمية.
- إن الأورام الليمفاوية التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال: 15
- الأورام الليمفاوية غير Hodgkin
- الأورام الليمفاوية Hodgkin
- الأورام الليمفاوية الجلدية
- الأورام الليمفاوية لخلية قشرة المخ
- الأورام الليمفاوية للجهاز العصبي المركزي 20
- الأورام الليمفاوية المصاحبة مع AIDS.
- إن أورام الدم التي يمكن معالجتها هي، على سبيل المثال:
- أورام الدم النخاعية الحادة
- أورام الدم النخاعية المزمنة
- أورام الدم الليمفاوية الحادة 25
- أورام الدم الليمفاوية المزمنة
- أورام الدم للخلية الشعرية.

على نحو مفيد، يمكن استخدام مركبات الصيغة (I) لمعالجة السرطانات الغدية للثدي، تحديداً مستقبل الهرمون السالب، مستقبل الهرمون الموجب أو سرطانات غدية للثدي مصاحبة إلى BRCA، وأيضا السرطانات الغدية للبنكرياس، السرطانات الغدية للخلايا الكلبية، الميلانوما الخبيثة وأورام الجلد الأخرى، السرطانات الغدية الشعبية صغيرة الخلية، السرطانات الغدية الشعبية غير صغير الخلية، السرطانات الغدية للقولون والمستقيم، السرطانات الغدية للمبيض، السرطانات الغدية لعنق الرحم، السرطانات الغدية للبروستاتا، أورام الدم الخبيثة أو الأورام الليمفاوية.

على نحو مفيد تحديداً، يمكن استخدام مركبات الصيغة (I) لمعالجة سرطانات غدية للثدي، تتضمن بالتحديد سرطانات غدية لمبيض تقاوم cisplatin، سرطانات غدية للقولون والمستقيم، سرطانات غدية شعبية صغيرة الخلية أو سرطانات غدية حوضية، تتضمن بالتحديد سرطانات غدية حوضية تقاوم عقار متعدد.

تتميز هذه الاضطرابات جيدا في الإنسان، لكن توجد أيضا في ثدييات أخرى. يوفر الاختراع استخدام مركبات الصيغة العامة (I) طبقا للاختراع كأدوية لعلاج أورام. يوفر الاختراع علاوة على هذا استخدام مركبات الصيغة العامة (I) طبقا للاختراع لتحضير أدوية لعلاج أورام.

يوفر الاختراع علاوة على هذا استخدام المركبات طبقا إلى الاختراع لعلاج الاضطرابات المصاحبة لعمليات الانقسام.

يمكن استعمال المركبات طبقا للاختراع كما هي أو، عند الرغبة، في اتحاد مع واحدة أو أكثر من المواد النشطة فارماكولوجيا الأخرى، طالما أن هذه الاتحادات لا تؤدي إلى تأثيرات جانبية غير مقبولة وغير مطلوبة. طبقا إلى هذا، يوفر الاختراع الحالي علاوة على هذا أدوية تشتمل على واحد على الأقل من المركبات طبقا للاختراع ومركب واحد أو أكثر إضافي نشط، تحديداً للوقاية من و/أو معالجة الأمراض المذكورة أعلاه.

على سبيل المثال، يمكن أن تتحد مركبات الاختراع الحالي مع المواد المضادة لفرط الانقسام، التسمم الخلوي أو السكون الخلوي لعلاج اضطرابات السرطان. يشار تحديداً إلى اتحادات من المركبات طبقا للاختراع مع مواد أخرى مألوفة لعلاج السرطان أو أيضا مع العلاج الإشعاعي.

إن المركبات النشطة المناسبة للاتحادات التي يمكن أن تذكر على سبيل المثال هي:

Abraxane, afinitor, aldesleukin, alendronic acid, alfaferone, alitretinoin, allopurinol,
 aloprim, Aloxi, altretamine, aminoglutethimide, amifostine, amrubicin, amsacrine,
 anastrozole, anzmet, Aranesp, arglabin, arsenic trioxide, aromasin, 5-azacytidine,
 azathioprine, BCG or tice-BCG, bestatin, betamethasone acetate, betamethasone
 sodium phosphate, bexarotene, bleomycin sulfate, broxuridine, bortezomib, 5
 busulfan, calcitonin, Campath, capecitabine, carboplatin, Casodex, cefesone,
 celmoleukin, cerubidin, chlorambucil, cisplatin, cladribin, clodronic acid,
 cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, DaunoXome, Decadron,
 Decadron phosphate, delestrogen, denileukin diftitox, depomedrol, deslorelin,
 dexrazoxane, diethylstilbestrol, Diflucan, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, 10
 dronabinol, DW-166HC, Eligard, Elitek, Ellence, Emend, epirubicin, epoetin-alfa,
 Epogen, eptaplatin, ergamisol, Estrace, estradiol, estramustine sodium phosphate,
 ethynylestradiol, Ethyol, etidronic acid, Etopophos, etoposide, fadrozole, farstone,
 filgrastim, finasteride, fliqastim, floxuridine, fluconazole, fludarabin, 5-
 fluorodeoxyuridine monophosphate, 5-fluoruracil (5-FU), fluoxymesterone, 15
 flutamide, formestane, fosteabine, fotemustine, fulvestrant, Gammagard,
 gemcitabine, gemtuzumab, Gleevec, Gliadel, goserelin, granisetron hydrochloride,
 histrelin, hycamtin, hydrocortone, erythro-hydroxynonyladenine, hydroxyurea,
 ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamide, interferon-alpha, interferon-alpha-2,
 interferon-alpha-2 α , interferon-alpha-2 β , interferon-alpha-n1, interferon-alpha-n3, 20
 interferon-beta, interferon-gamma-1 α , interleukin-2, intron A, Iressa, irinotecan,
 kytril, lapatinib, lentinan sulfate, letrozole, leucovorin, leuprolide, leuprolide acetate,
 levamisole, levofolic acid calcium salt, levothroid, levoxyl, lomustine, lonidamine,
 Marinol, mechlorethamine, mecobalamin, medroxyprogesterone acetate, megestrol
 acetate, melphalan, Menest, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, Metvix, 25
 miltefosine, minocycline, mitomycin C, mitotane, mitoxantrone, Modrenal, Myocet,
 nedaplatin, Neulasta, Neumega, Neupogen, nilutamide, Nolvadex, NSC-631570,

OCT-43, octreotide, ondansetron hydrochloride, Orapred, oxaliplatin, paclitaxel, Pediapred, pegaspargase, Pegasys, pentostatin, Picibanil, pilocarpine hydrochloride, pirarubicin, plicamycin, porfimer sodium, prednimustine, prednisolone, prednisone, Premarin, procarbazine, Procrit, raltitrexed, RDEA119, Rebif, rhenium-186 etidronate, rituximab, roferon-A, romurtide, Salagen, sandostatin, sargramostim, 5 semustine, sizofiran, sobuzoxane, Solu-Medrol, streptozocin, strontium-89 chloride, Synthroid, tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tastolactone, taxoter, teceleukin, temozolomide, teniposide, testosterone propionate, Testred, thioguanine, thiotepa, thyrotropin, tiludronic acid, topotecan, toremifen, tositumomab, tastuzumab, treosulfan, tretinoin, Trexall, trimethylmelamine, trimetrexate, triptorelin acetate, 10 triptorelin pamoate, UFT, uridine, valrubicin, vesnarinone, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, Virulizin, Zinecard, zinostatin-stimalamer, Zofran; ABI-007, acolbifen, Actimmune, Affinitak, aminopterin, arzoxifen, asoprisnil, atamestane, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, cyproterone acetate, decitabine, DN-101, doxorubicin-MTC, 15 dSLIM, dutasteride, edotecarin, eflornithine, exatecan, fenretinide, histamine dihydrochloride, histrelin hydrogel implant, holmium-166 DOTMP, ibandronic acid, interferon-gamma, intron-PEG, ixabepilone, keyhole limpet hemocyanine, L-651582, lanreotide, lasofoxifen, libra, lonafarnib, miproxifen, minodronate, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelin, nemorubicin, neovastat, nolatrexed, 20 oblimersen, onko-TCS, Osidem, paclitaxel polyglutamate, pamidronate disodium, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifen, ranpirnas, 13-*cis*-retinoic acid, satra-platin, seocalcitol, T-138067, Tarceva, taxoprexin, thymosin-alpha-1, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamine, TLK-286, toremifen, transMID-107R, valsopodar, vapreotide, vatalanib, verteporfin, vinflunin, Z-100, zoledronic acid 25

واتحادات منهم.

في تجسيد مفضل، يمكن أن تتحد مركبات الاختراع الحالي مع عوامل مضادة لفرط الانقسام، التي يمكن، على سبيل المثال، دون اعتبار هذه القائمة نهائية:

Abraxane, aminoglutethimide, L-asparaginase, azathioprine, 5-azacytidine, bleomycin, busulfan, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, 5 diethylstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxycytidine, docetaxel, doxorubicin (adriamycin), epirubicin, epothilone and its derivatives, erythro-hydroxynonyladenin, ethynyl-estradiol, etoposide, fludarabin phosphate, 5-fluorodeoxyuridine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, 5-fluorouracil, fluoxymesterone, flutamide, hexamethylmelamine, hydroxyurea, hydroxyprogesterone caproate, idarubicin, 10 ifosfamide, interferon, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitotane, mitoxantrone, paclitaxel, pentostatin, N-phosphonoacetyl L-aspartate (PALA), plicamycin, prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifen, semustine, streptozocin, tamoxifen, teniposide, testosterone 15 propionate, thioguanine, thiotepa, topotecan, trimethylmelamine, uridine, vinblastine, vincristine, vindesine and vinorelbine.

يمكن أن تتحد المركبات طبقا للاختراع بأسلوب واحد جدا مع مواد علاجية بيولوجية، مثل الأجسام المضادة (مثلا، Avastin، Rituxan، Erbitux، Herceptin، cetuximab) والبروتينات الطفرية. 20

يمكن أن تتحقق المركبات طبقا للاختراع تأثيرات موجبة في الاتحاد مع علاجات أخرى موجبة ضد تولد الأوعية، على سبيل المثال، مع avastin، axitinib، regorafenib، recentin، sorafenib أو sunitinib. إن الاتحادات من مثبطات مع جسم بروتيني ومع mTOR ومضادات الهرمونات ومثبطات enzyme الأيضية steroidal تكون مناسبة تحديدا بسبب هيئتها المقبولة من ناحية التأثيرات الجانبية. 25

بصفة عامة، فإن الأهداف التالية يمكن أن تنفذ مع اتحادات من المركبات من الاختراع الحالي مع عوامل أخرى لها تأثير سكون خلوي وسمية خلوية:

- نشاط محسن في إبطاء نمو الورم، في خفض حجمه أو حتى في التخلص الكامل منه مقارنة مع العلاج مع مركب نشط فردي؛
 - إمكانية استعمال المواد العلاجية الكيميائية المستخدمة بجرعات منخفضة عن استخدام العلاج الأحادي؛
 - إمكانية علاج أكثر تحملا مع آثار جانبية ضئيلة بالمقارنة مع الإطعام الفردي؛
 - إمكانية العلاج لطيف أوسع من أمراض الأورام؛
 - تحقيق معدل أعلى من الاستجابة للعلاج؛
 - زمن بقاء أطول للمريض بالمقارنة مع العلاج القياسي المتاح حاليا.
- يمكن أيضا استعمال المركبات طبقا للاختراع في اتحاد مع العلاج الإشعاعي و/أو التدخل الجراحي.

وسائل تنفيذ الاختراع

تحضير المركبات طبقا للاختراع

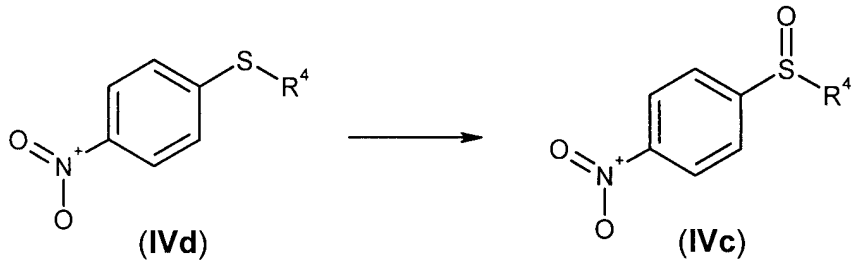
يوصف بصورة شاملة تحضير المركبات طبقا للاختراع في PCT/EP2009/007247، المشار إلى الكشف عنه في الطلب الحالي والمندمج في هذا الطلب كمرجع.

أسس التحضير: 15

تحضير مركبات الصيغة (Ia) (مشتقات 4-O)

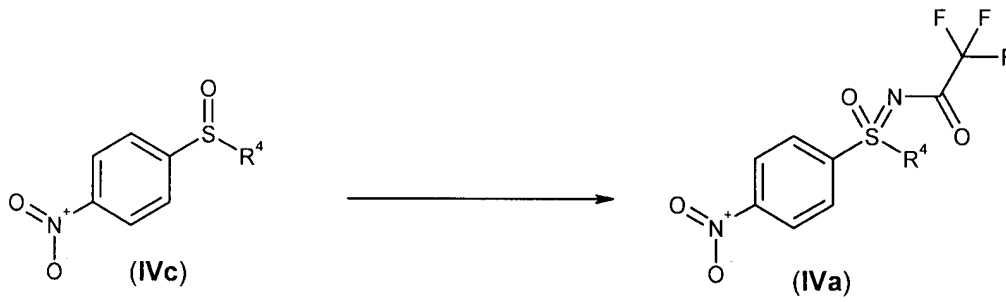
يمكن تحضير المركبات طبقا للاختراع بواسطة عملية تتميز بالخطوات التالية:

(a) أكسدة (oxidation) مركب الصيغة (IVd) لإعطاء sulfoxide من الصيغة (IVc):



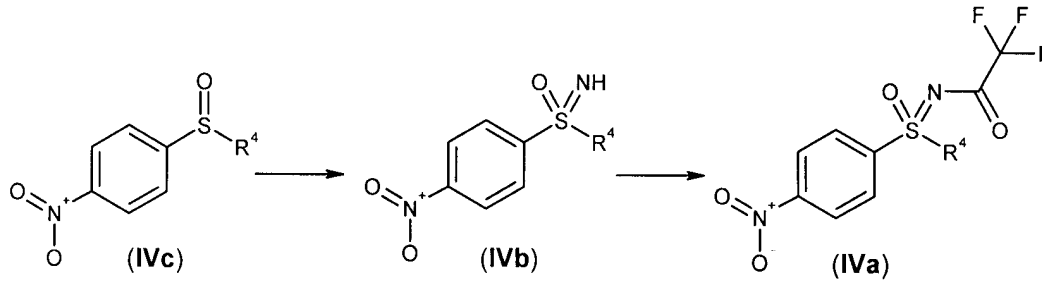
(b₁) إجراء imination مباشرة لأجل sulfoxide من الصيغة (IVc) لإعطاء sulfoximine 20

محمي من الصيغة (IVa):



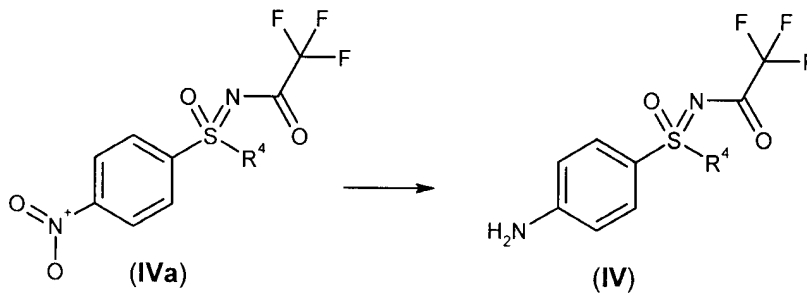
أو

(b₂) إجراء imination لأجل sulfoxide من الصيغة (IVc) لإعطاء sulfoximine غير محمي من الصيغة (IVb) وإدخال لاحق لمجموعة الحماية لإعطاء مركب الصيغة (IVa):



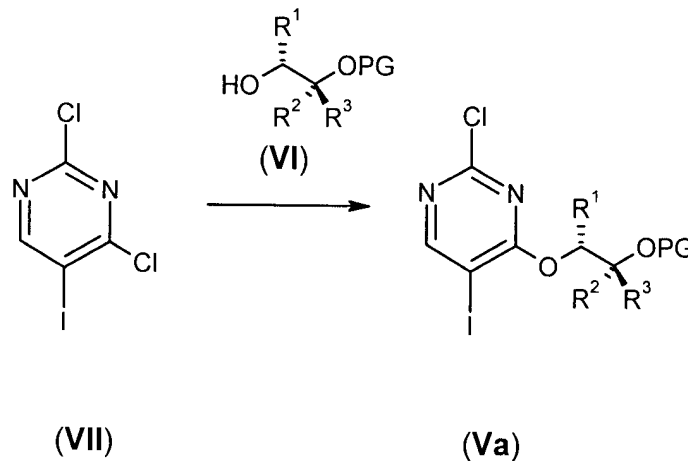
5

(c) اختزال مركب الصيغة (IVa) لإعطاء مركب الصيغة (IV):

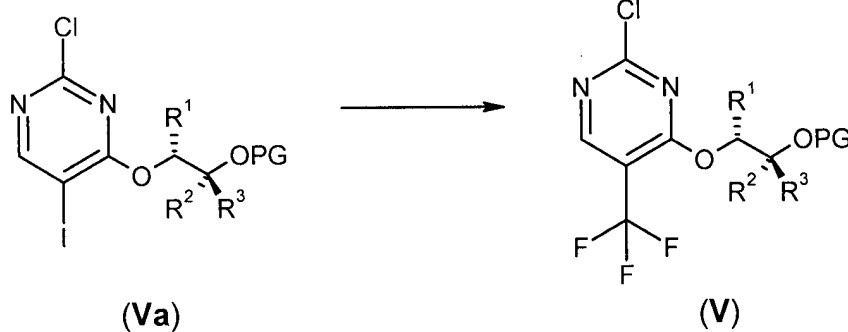


(d) يتم تنشيط وظيفة الموضع-4 من 2,4-dichloro-5-iodopyrimidine (VII) بالتفاعل مع diol محمي أحاديا (PG = مجموعة حماية) من الصيغة (VI) مع تشكيل المركب الوسيط من

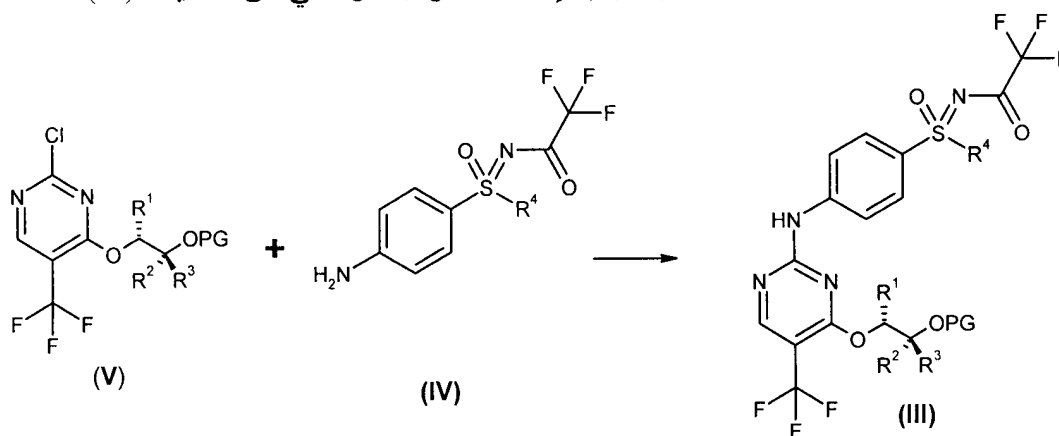
الصيغة (Va) 10



(e) تحضير المركب الوسيطي 5-CF₃ (V):

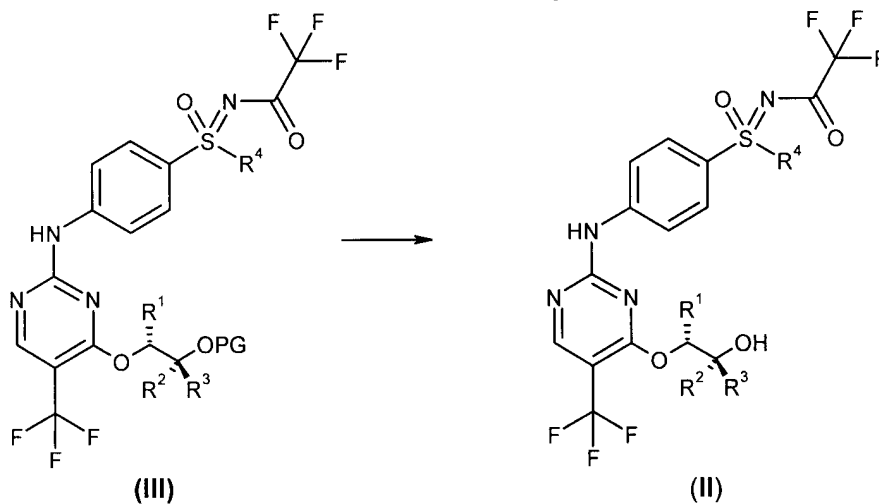


(f) اقتران مركبات الصيغتين (IV) و (V) لإعطاء المركب الوسيطي من الصيغة (III):



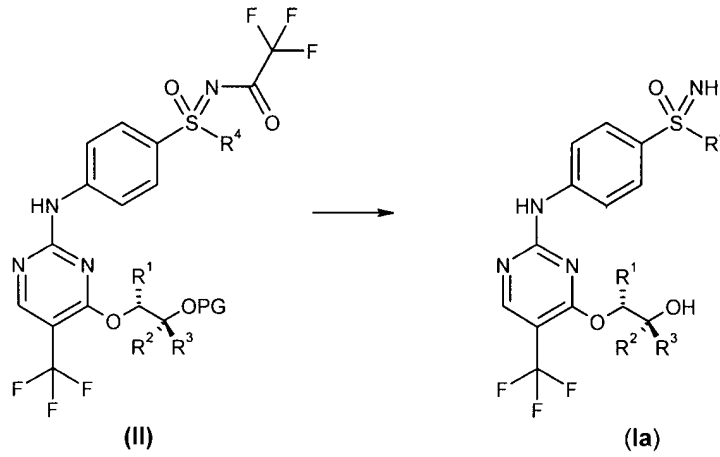
(g) إزالة مجموعة الحماية (PG) مع تشكيل (II):

5



(h) إزالة مجموعة الحماية على sulfoximine مع تشكيل (Ia):

19



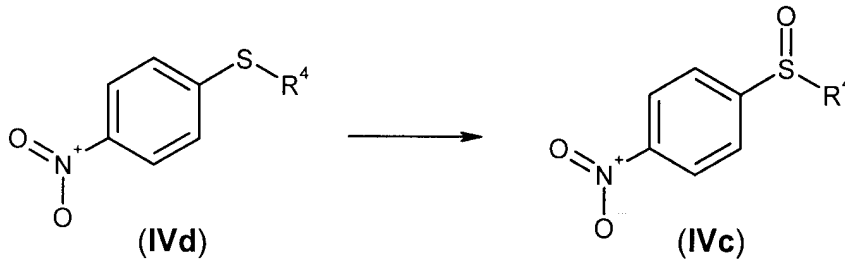
حيث تكون البدائل R^1 ، R^2 ، R^3 و R^4 لها المعاني المعطاة في الصيغة العامة (I).

تحضير مركبات الصيغة العامة (Ib) (مشتقات 4-N)

يمكن تحضير المركبات طبقا للاختراع بواسطة عملية تتميز بالخطوات التالية:

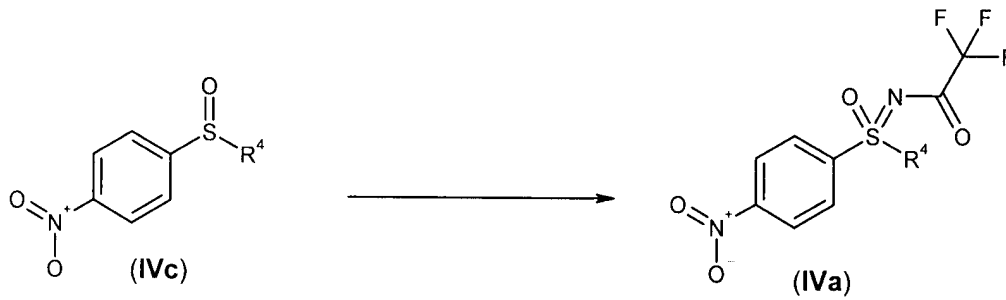
(a) أكسدة (oxidation) مركب الصيغة (IVd) لإعطاء sulfoxide من الصيغة (IVc):

5



(b₁) إجراء imination مباشرة لأجل sulfoxide من الصيغة (IVc) لإعطاء sulfoximine

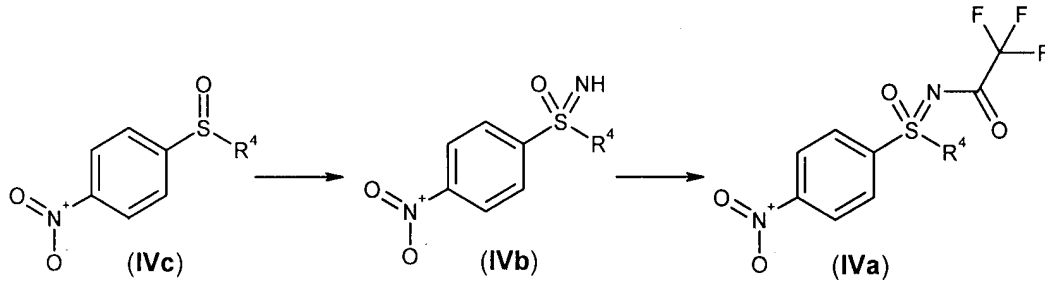
محمي من الصيغة (IVa):



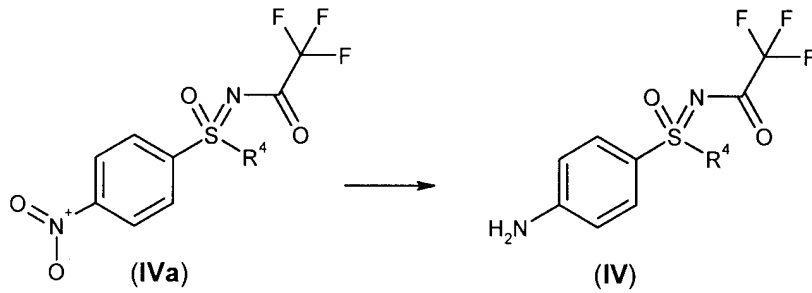
أو 10

(b₂) إجراء imination لأجل sulfoxide من الصيغة (IVc) لإعطاء sulfoximine غير

محمي من الصيغة (IVb) وإدخال لاحق لمجموعة الحماية لإعطاء مركب الصيغة (IVa):

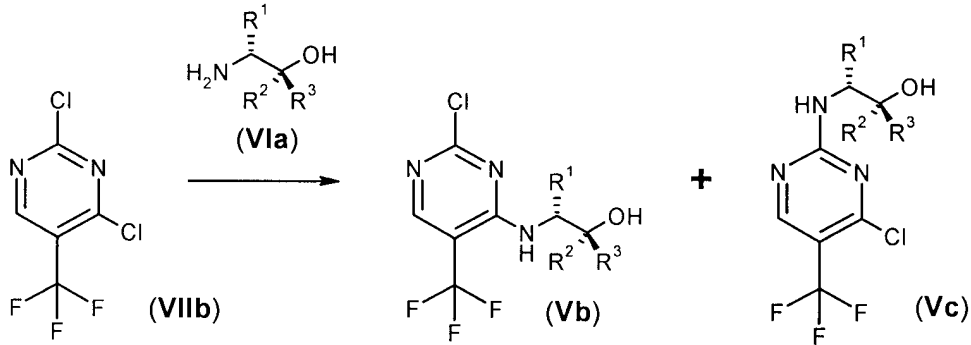


(c) اختزال مركب الصيغة (IVa) لإعطاء مركب الصيغة (IV):

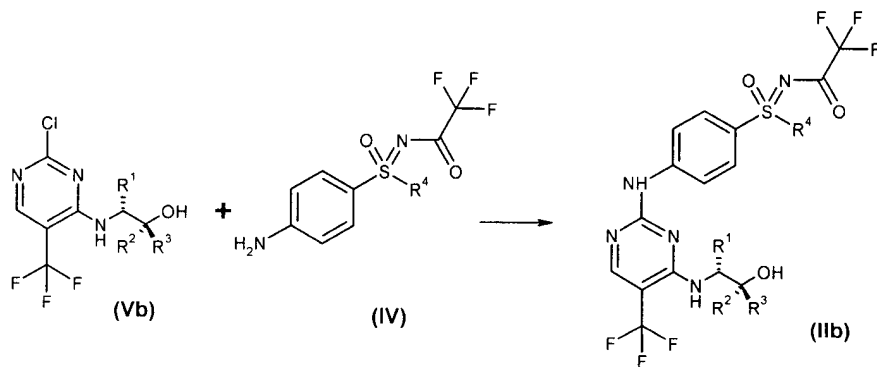


(d) يتم تنشيط وظيفة الموضع-4 من 2,4-dichloro-5-trifluoromethylpyrimidine (VIIb)

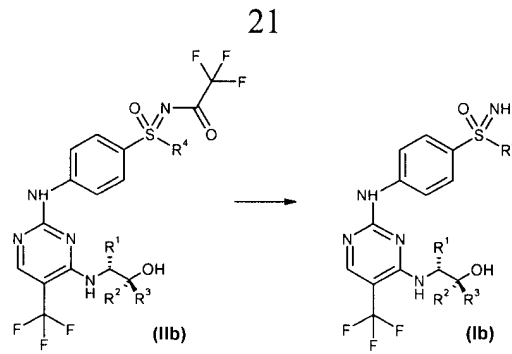
5 بالتفاعل مع amine من الصيغة (VIa) مع تشكيل المركب الوسطي من الصيغة (Vb):



(e) اقتران مركبات الصيغتين (Vb) و (IV) لإعطاء المركب الوسطي من الصيغة (IIb):



(f) إزالة مجموعة الحماية على sulfoximine مع تشكيل (Ib):



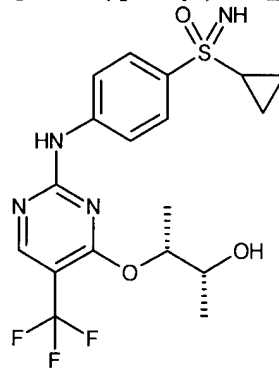
حيث تكون البدائل R^1 ، R^2 ، R^3 و R^4 لها المعاني المعطاة في الصيغة العامة (I).

طرق تطبيق الاختراع صناعيا

مثال 1

(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide

5



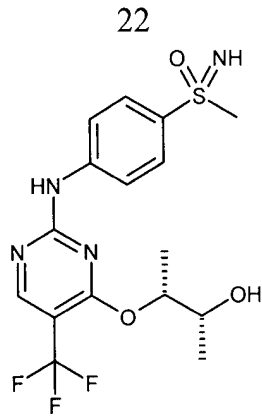
يجرى تحضير المثال 1 طبقا للمثال 1 في PCT/EP2009/007247.

ينفصل خليط diastereomer بتحليل HPLC تحضيرى إلى stereoisomers النقية:

العمود:	10	Chiralpak IA 5 ميكرو 30×250 ملليمتر
الأطوار المتحركة:		2:8 ethanol/hexane
معدل التدفق:		40 ملليلتر / الدقيقة
الكاشف:		254 UV نانومتر
درجة الحرارة:		درجة حرارة الغرفة
15	15	13.4-10.8 دقيقة؛ stereoisomer 1 (= مثال 1-SI-1)
		18.5-13.6 دقيقة؛ stereoisomer 2 (= مثال 1-SI-2)

مثال 2

(RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-Hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide



يجرى تحضير المثال 2 طبقا للمثال 2 في PCT/EP2009/007247.

ينفصل خليط diastereomer بتحليل HPLC تحضيرى إلى stereoisomers النقية:

العمود: Chiralpak IC 5 ميكرو 20×250 ملليمتر

5 الأطوار المتحركة: 2:8 ethanol/hexane

مثبت الأس الهيدروجيني: DEA %0.1 /Hexane

معدل التدفق: 25 ملليلتر / الدقيقة

الكاشف: UV 280 نانومتر

درجة الحرارة: درجة حرارة الغرفة

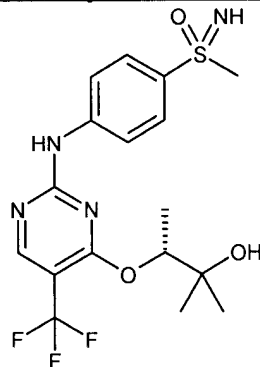
10 زمن الاستبقاء: 12.1–9.5 دقيقة؛ stereoisomer 1 (= مثال 2-SI-1)

16–13.1 دقيقة؛ stereoisomer 2 (= مثال 2-SI-2)

مثال 3

(RS)-S-(4-{4-}[(R)-2-Hydroxy-1,2-dimethylpropyl]oxy}-5-(trifluoromethyl)

pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide



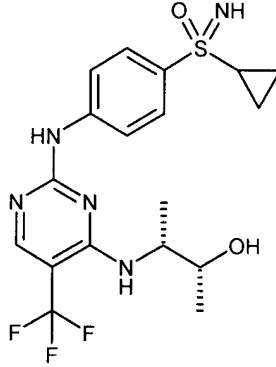
15

يجرى تحضير المثال 3 طبقا للمثال 3 في PCT/EP2009/007247.

تنقى المادة المتخلفة بتحليل HPLC. هذا يعطي 31 مجم (0.07 مللي جزئي جرامي؛

الإنتاجية: 14%) من المنتج.

(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide



5 يجرى تحضير المثال 4 طبقا للمثال 4 في PCT/EP2009/007247.

ينفصل خليط diastereomer بتحليل HPLC تحضيرى إلى stereoisomers النقية:

العمود: Chiralpak IA 5 ميكرو 20×250 ملليمتر

الأطوار المتحركة: 50:50 2-propanol/hexane

مثبت الأس الهيدروجيني: DEA %0.1/hexane

10 معدل التدفق: 15 ملليلتر / الدقيقة

الكاشف: UV 254 نانومتر

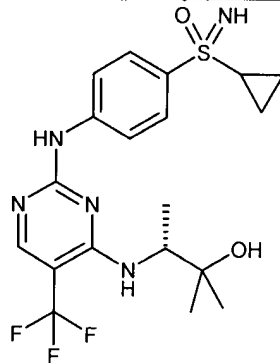
درجة الحرارة: درجة حرارة الغرفة

زمن الاستبقاء: 5.9-6.6 دقيقة؛ stereoisomer 1 (= مثال 4-SI-1)

7.1-8.8 دقيقة؛ stereoisomer 2 (= مثال 4-SI-2)

15 مثال 5

(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide



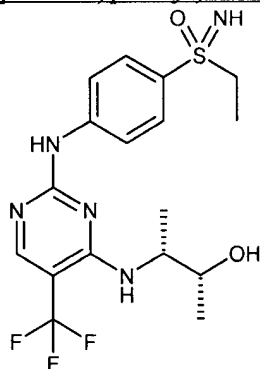
يجرى تحضير المثال 5 طبقا للمثال 5 في PCT/EP2009/007247.

ينفصل خليط diastereomer بتحليل HPLC تحضيرى إلى stereoisomers النقية:

العمود:	Chiralpak AD-H 5 ميكرو 20×250 ملليمتر	
الأطوار المتحركة:	40:60 2-propanol/hexane	
5 مثبت الأس الهيدروجيني:	DEA %0.1/hexane	
معدل التدفق:	20 ملليلتر/ الدقيقة	
الكاشف:	UV 280 نانومتر	
درجة الحرارة:	درجة حرارة الغرفة	
زمن الاستبقاء:	5.1-6.3 دقيقة؛ stereoisomer 1 (= مثال 5-SI-1)	
10	8-10.8 دقيقة؛ stereoisomer 2 (= مثال 5-SI-2)	

مثال 6

(RS)-S-Ethyl-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl] amino}phenyl)sulfoximide



15 يجرى تحضير المثال 6 طبقا للمثال 6 في PCT/EP2009/007247.

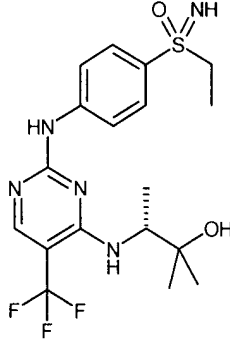
ينفصل خليط diastereomer بتحليل HPLC تحضيرى إلى stereoisomers النقية:

العمود:	Chiralpak AD-H 5 ميكرو 20×250 ملليمتر	
الأطوار المتحركة:	40:60 2-propanol/hexane	
مثبت الأس الهيدروجيني:	DEA %0.1/hexane	
20 معدل التدفق:	20 ملليلتر/ الدقيقة	
الكاشف:	UV 280 نانومتر	
درجة الحرارة:	درجة حرارة الغرفة	
زمن الاستبقاء:	6.2-6.8 دقيقة؛ stereoisomer 1 (= مثال 6-SI-1)	

7.2-8.9 دقيقة؛ 2 stereoisomer (= مثال 2-SI-6)

مثال 7

(RS)-S-Ethyl-S-(4-{[4-{[(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide



5

يجرى تحضير المثال 7 طبقا للمثال 7 في PCT/EP2009/007247.

ينفصل خليط diastereomer بتحليل HPLC تحضيرى إلى stereoisomers النقية:

العمود: Chiralpak AD-H 5 ميكرو 20×250 ملليمتر

الأطوار المتحركة: A: hexane :B 2-propanol

10 مثبت الأس الهيدروجيني: DEA 0.1/hexane

مستوى التدرج: 20 - 40% B(5') + 40% B(20')

معدل التدفق: 10 ملليلتر / الدقيقة

الكاشف: UV 280 نانومتر

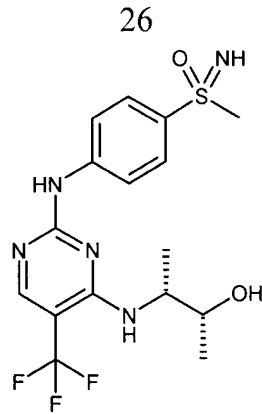
درجة الحرارة: درجة حرارة الغرفة

15 زمن الاستبقاء: 17.5-19.8 دقيقة؛ 1 stereoisomer (= مثال 1-SI-7)

(7-SI-2) stereoisomer 2؛ 20.1-22 دقيقة (= مثال 2-SI-7)

مثال 8

(RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-Hydroxy-1-methylpropyl]amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide



يجرى تحضير المثال 8 طبقا للمثال 8 في PCT/EP2009/007247.

ينفصل خليط diastereomer بتحليل HPLC تحضيرى إلى stereoisomers النقية:

العمود: Chiralpak IC 5 ميكرو 20×250 ملليمتر

5 الأطوار المتحركة: 50:50 ethanol/hexane

مثبت الأس الهيدروجيني: DEA %0.1/hexane

معدل التدفق: 20 ملليلتر / الدقيقة

الكاشف: UV 254 نانومتر

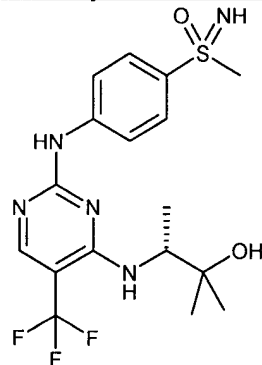
درجة الحرارة: درجة حرارة الغرفة

10 زمن الاستبقاء: 5.1-5.8 دقيقة؛ stereoisomer 1 (= مثال 8-SI-1)

6.1-6.7 دقيقة؛ stereoisomer 2 (= مثال 8-SI-2)

مثال 9

(RS)-S-(4-{[4-{[(1R)-2-Hydroxy-1,2-dimethylpropyl]amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide



15

يجرى تحضير المثال 9 طبقا للمثال 9 في PCT/EP2009/007247.

ينفصل خليط diastereomer بتحليل HPLC تحضيرى إلى stereoisomers النقية:

العمود: Chiralpak IC 5 ميكرو 20×250 ملليمتر

27

الأطوار المتحركة: 20:80 ethanol/hexane

معدل التدفق: 30 ملليلتر / الدقيقة

الكاشف: UV 254 نانومتر

درجة الحرارة: درجة حرارة الغرفة

5 زمن الاستبقاء: 6-6.7 دقيقة؛ 1 stereoisomer (= مثال 9-SI-1)

7.1-8.9 دقيقة؛ 2 stereoisomer (= مثال 9-SI-2)

مثال 10

10.1: اختبار 1: اختبار CDK1/CycB Kinase

10 تُشترى proteins التحام-CDK1 و-CycB-GST مخلقة، منقاة من خلايا حشرة مصابة بفيروس عصوي (Sf9)، من Germany، Freiburg، ProQinase GmbH. يكون Histon IIS، المستخدم كمادة خاضعة kinase، متاح تجاريا من شركة Sigma.

15 يحضن CDK1/CycB (200 نانوجرام/ نقطة قياس) لمدة 10 دقائق عند 22° مئوية في وجود تركيزات مختلفة من مواد الاختبار (صفر ميكروجزيئي جرامي، في حدود 100-0.01 ميكروجزيئي جرامي) في مثبت الأس الهيدروجيني للاختبار [50 tris/HCl] 15 ملي جزيئي جرامي، أس هيدروجيني 8، 10 MgCl₂ ملي جزيئي جرامي، Na ortho-vanadate 0.1 ملي جزيئي جرامي، 1 ملي جزيئي جرامي، 10 ATP adenosine triphosphate (ATP) 0.5 ميكروجزيئي جرامي، 10 ميكروجرام/ نقطة قياس histone IIS، 0.2 ميكروكيورس/ نقطة قياس ³³P-gamma-ATP، 0.05 NP40، 1.25% sulfoxide]. يتوقف التفاعل بإضافة محلول EDTA (250 ملي جزيئي جرامي، أس هيدروجيني 8، 15 ميكروولتر/ نقطة قياس).

25 من كل خليط تفاعل، يوضع 15 ميكروولتر على شرائح مرشح P30 (من شركة Wallac)، ويزال ³³P-ATP غير المندمج بإخضاع شرائح المرشح لثلاث دورات غسيل لمدة 10 دقائق في كل دورة، في 0.5% phosphoric acid. بعد تجفيف شرائح المرشح لمدة ساعة واحدة عند 70° مئوية، تغطى شرائح المرشح مع أداة وميض (MeltiLex™ A، من شركة Wallac) وتوضع في فرن لمدة ساعة واحدة عند 90° مئوية. تقدر كمية ³³P المندمج (phosphorylation المادة الخاضعة) بقياس وميضي في أداة قياس أشعة-gamma (Wallac). تعابير البيانات المقاسة إلى صفر % للتثبيط (تفاعل enzyme بدون مثبت) و100%.

للتثبيط (كل مكونات الاختبار باستثناء enzyme). تقدر قيم IC_{50} بواسطة مطابقة رباعية الحدود تستخدم برنامج الشركة نفسه.

10.2 اختبار 2: اختبار CDK2/CycE Kinase

تُشتري proteins التحام-CDK2 و CycE-GST مخلقة، منقاة من خلايا حشرة مصابة بفيروس عصوي (Sf9)، من ProQinase GmbH، Freiburg، يُشتري Histon IIS، المستخدم كمادة خاضعة kinase، من شركة Sigma.

يحضن CDK2/CycE (50 نانوجرام/ نقطة قياس) لمدة 10 دقائق عند 22° مئوية في وجود تركيزات مختلفة من مواد الاختبار (صفر ميكروجزيئي جرامي، في حدود 0.01-100 ميكروجزيئي جرامي) في مثبت الأس الهيدروجيني للاختبار [50 tris/HCl] ملي جزيئي جرامي، أس هيدروجيني 8، 10 $MgCl_2$ ملي جزيئي جرامي، Na ortho-vanadate 0.1 ملي جزيئي جرامي، 1 ملي جزيئي جرامي، ATP adenosine triphosphate 0.5 ميكروجزيئي جرامي، 10 ميكروجرام/ نقطة قياس histone IIS، 0.2 ميكروكيورس/ نقطة قياس ^{33}P -gamma-ATP، 0.05% NP40، dimethyl sulfoxide 1.25%]. يتوقف التفاعل بإضافة محلول EDTA (250 ملي جزيئي جرامي، أس هيدروجيني 8، 15 ميكرو لتر/ نقطة قياس).

من كل خليط تفاعل، يوضع 15 ميكرو لتر على شرائح مرشح P30 (من شركة Wallac)، ويزال ^{33}P -ATP غير المندمج بإخضاع شرائح المرشح لثلاث دورات غسيل لمدة 10 دقائق في كل دورة، في 0.5% phosphoric acid. بعد تجفيف شرائح المرشح لمدة ساعة واحدة عند 70° مئوية، تغطي شرائح المرشح مع شرائح أداة وميض (MultiLex™ A، من شركة Wallac) وتوضع في فرن لمدة ساعة واحدة عند 90° مئوية. تقدر كمية ^{33}P المندمج (phosphorylation المادة الخاضعة) بقياس وميض في أداة قياس أشعة-gamma (Wallac). تعابير البيانات المقاسة إلى صفر % للتثبيط (تفاعل enzyme بدون مثبت) و 100% للتثبيط (كل مكونات الاختبار باستثناء enzyme). تقدر قيم IC_{50} بواسطة مطابقة رباعية الحدود تستخدم برنامج الشركة نفسه.

10.3 اختبار 3: اختبار Kinase مستقبل VEGF 2

ينقى tyrosine kinase-2 مستقبل VEGF مخلق على أنه protein التحام GST من خلايا حشرة مصابة بفيروس عصوي (Sf9). يُشتري Poly-(Glu4Tyr) الذي يستخدم كمادة خاضعة kinase، من شركة Sigma.

يحضن tyrosine kinase مستقبل VEGF (90 نانوجرام/ نقطة قياس) لمدة 10 دقائق عند 22° مئوية في وجود تركيزات مختلفة من مواد الاختبار (صفر ميكروجيني جرامي، في حدود 0.001-30 ميكروجيني جرامي) في 30 ميكرو لتر من مثبت الأس الهيدروجيني للاختبار [40 tris/HCl مللي جزيئي جرامي، أس هيدروجيني 5.5، 10 MgCl₂ مللي جزيئي جرامي، 1 مللي جزيئي جرامي، ortho-vanadate، 3 ميكروجيني جرامي، 1 مللي جزيئي جرامي، adenosine triphosphate، 8 (ATP) ميكروجيني جرامي، 0.96 ميكروجرام/ نقطة قياس poly-(Glu4Tyr)، 0.2 ميكروكيورس/ نقطة قياس ³³P-gamma-ATP، 1.4 dimethyl sulfoxide %]. يتوقف التفاعل بإضافة محلول EDTA (250 مللي جزيئي جرامي، أس هيدروجيني 8، 15 ميكرو لتر/ نقطة قياس).

من كل خليط تفاعل، يوضع 15 ميكرو لتر على شرائح مرشح P30 (من شركة Wallac)، ويزال ³³P-ATP غير المندمج بإخضاع شرائح المرشح لثلاث دورات غسيل لمدة 10 دقائق في كل دورة، في 0.5% phosphoric acid. بعد تجفيف شرائح المرشح لمدة ساعة واحدة عند 70° مئوية، تغطي شرائح المرشح مع شرائح أداة وميض (MeltiLex™، من شركة Wallac) وتوضع في فرن لمدة ساعة واحدة عند 90° مئوية. تقدر كمية ³³P المندمج (phosphorylation المادة الخاضعة) بقياس وميض في أداة قياس أشعة-gamma (Wallac). تعابير البيانات المقاسة إلى صفر % للتثبيط (تفاعل enzyme بدون مثبط) و100% للتثبيط (كل مكونات الاختبار باستثناء enzyme). تقدر قيم IC₅₀ بواسطة مطابقة رباعية الحدود تستخدم برنامج الشركة نفسه.

10.4 اختبار 4: اختبار انقسام

مثال 1: اختبار انقسام

تُفرد خلايا ورم آدمي منزوعة (تنتج أصليا من ATCC، HeLa-MaTu و HeLa-MaTu-ADR، تنتج أصليا من Epo GmbH، Berlin، Germany) عند كثافة 1000 إلى 5000 خلية/ نقطة قياس، اعتمادا على معدل النمو لخط الخلية في طبق متعدد العيار به

96 عين في 200 ميكرو لتر من وسط النمو (DMEM/HAMS F12، L-glutamine 2 ملي جزئي جرامي، مصل جنين عجل 10%). بعد 24 ساعة، تلوّن خلايا طبق واحد (طبق نقطة الصفر) بلون بنفسجي بلوري (أنظر أدناه)، بينما تستبدل أوساط الأطباق الأخرى بوسط مزرعة طازج (200 ميكرو لتر)، تضاف إليها مواد الاختبار بتركيزات مختلفة (صفر ميكروجزيئي جرامي، في حدود 0.01-30 ميكروجزيئي جرامي؛ يكون التركيز النهائي للمذيب dimethylsulfoxide هو 0.5%). تحضن الخلايا لمدة 4 أيام في وجود مواد الاختبار. يتحدد انقسام الخلية بتلوّن الخلايا بلون بنفسجي بلوري: تثبت الخلايا بإضافة 20 ميكرو لتر/ نقطة قياس محلول glutaraldehyde 11% لمدة 15 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. بعد ثلاث دورات غسيل بالماء للخلايا المثبتة، تجفف الأطباق عند درجة حرارة الغرفة. تلوّن الخلايا بإضافة 100 ميكرو لتر/ نقطة قياس محلول بنفسجي بلوري 0.1% (يضبط الأس الهيدروجيني عند 3 بإضافة acetic acid). بعد ثلاث دورات غسيل بالماء للخلايا الملونة، تجفف الأطباق عند درجة حرارة الغرفة. تذاب الصبغة بإضافة 100 ميكرو لتر/ نقطة قياس محلول acetic acid 10%. يتحدد الإخماد بواسطة قياس ضوئي عند طول موجي 595 نانومتر. يحسب التغير في نمو الخلية، بالنسبة المئوية، بمعايرة قياسية للقيم المقاسة مع قيم الإخماد لطبق نقطة الصفر (= صفر %) والإخماد للخلايا غير المعالجة (صفر ميكروجزيئي جرامي = 100%). تعابر البيانات المقاسة إلى صفر % للتثبيط (انقسام خلية بدون تثبيط) و 100% للتثبيط (طبق نقطة الصفر). تقدر قيم IC_{50} بواسطة مطابقة رباعية الحدود تستخدم برنامج الشركة نفسه.

يتم فحص المواد في خطوط الخلية التالية التي، بطريقة تمثيلية، تمثل الأعراض المحددة:

جدول 1

خط الخلية	عرض الورم
SK-BR-3 MDA-MB 231 MDA-MB 453	سرطان غدي لثدي سلبي مستقبل estrogen
MCF7	سرطان غدي لثدي إيجابي مستقبل estrogen
OVCAR-8 NCI-ADR-Res A2780 A2780-Cis	سرطان غدي لمبيض
HT29 Caco-2 SW480 HCT116	سرطان غدي للقولون/ المستقيم

DU145 PC3	سرطان غدي للبروستاتا
NCI-H460 A549 H1975	سرطان غدي شعبي غير صغير الخلية
NCI-H69	سرطان غدي شعبي صغير الخلية
Caki2 786-O	سرطان غدي كلوي
MIA PaCa-2	سرطان غدي بنكرياسي
HeLa HeLa-MaTu HeLa-MaTu-ADR	سرطان غدي حوضي
A431	الجلد: الأدمة
A375	الجلد: ميلانوما
MOLM-13	سرطان الدم

10.5 نماذج في الجسم الحي

إن خلايا ورم نامية في مزرعة خلية يتم ازدياعها تحت الجلد في خاصرة فئران إناث أو ذكور NMRI ناقصة المناعة. تبدأ المعالجة بمجرد نمو الأورام إلى مقاس 20 مم² تقريباً. تنتهي الدراسة بمجرد وصول الأورام في واحدة من المجموعات إلى مقاس 150 مم² تقريباً.

5 تستخدم مجموعات الاختبار التالية:

مجموعة ناقلة: معالجة مع مادة مذبية (40% PEG400 / 60% ماء)

مجموعات المعالجة: معينة تحت 10.8.

تصمم الدراسات لتحديد الاستجابة الأولية لنموذج ورم آدمي لمعالجة مع مركب تمثيلي 2-SI-2. إما أن يحسب تثبيط نمو ورم بالنسبة المئوية (TGI) عند نهاية الدراسات في أوزان الورم (TGI_{TW}) باستخدام الصيغة: $100 \times [1 - (\text{وزن ورم لمجموعة المعالجة} / \text{وزن ورم لمجموعة الناقل})]$ ، أو في اليوم الذي تنتهي فيه مجموعة الناقل من مساحات الورم (TGI_{TA}) باستخدام الصيغة $100 \times [1 - (\text{مساحة ورم لمجموعة المعالجة} / \text{مساحة ورم لمجموعة الناقل})]$ ، أو في اليوم الذي تنتهي فيه مجموعة الناقل من مساحات الورم (TGI_{TA}) باستخدام الصيغة $100 \times [1 - (\text{مساحة ورم لمجموعة المعالجة} / \text{مساحة ورم لمجموعة الناقل})]$ في يوم القياس - مساحة ورم لمجموعة المعالجة قبل المعالجة / (مساحة ورم لمجموعة الناقل في يوم القياس - مساحة ورم لمجموعة الناقل قبل المعالجة). في حالة تثبيط نمو ورم لأكثر من 50%، تعتبر المعالجة مؤثرة.

15 يتم فحص المركب التمثيلي 2-SI-2 فيما يلي في نماذج ورم في الجسم الحي مما يمثل،

بأسلوب تمثيلي، الأعراض المذكورة:

جدول 2

عرض الورم	نموذج ورم في الجسم الحي
سرطان غدي لثدي سلبي مستقبل estrogen	MDA-MB 231
سرطان غدي لمبيض	A2780Cis
سرطان غدي لقولون/ مستقيم	HCT116
سرطان غدي شعبي صغير الخلية	NCI-H69
	NCI-H146
	NCI-H526
	NCI-H82
سرطان غدي حوضي	HeLa-MaTu
	HeLa-MaTu-ADR

10.6 نتائج اختبارات enzyme

جدول 3

Enzyme	CDK1/CycB (اختبار 1)	CDK2/CycE (اختبار 2)	VEGF-R2 (اختبار 3)
المثال	تركيز من أجل تثبيط نصف الحد الأقصى لنشاط enzyme أو انقسام الخلية، IC ₅₀ [نانوجزيئي جرامي]		
1-SI-1	9	7	114
1-SI-2	7	9	163
2-SI-1	5	6	84
2-SI-2	4	5	281
3	13	10	
4-SI-1	6	6	46
4-SI-2			
5-SI-1	25	8	70
5-SI-2	9	8	82
6-SI-1	10	5	73

71	5	5	6-SI-2
143	4	24	7-SI-1
136	5	7	7-SI-2
116	6	11	8-SI-1
81	4	3	8-SI-2
158	5	4	9-SI-1
154	3	17	9-SI-2

10.7 نتائج اختبار الانقسام

جدول 4

[نانوجزيئي حرامي] IC50																		
9		8		7		6		5		4		3		2		1		المثال
SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	SI-2	SI-1	خط خلية
																		SK-BR-3
																		MDA-MB 231
																		MDA-MB 453
271	89	23	44	39	106	26	59	34	33	34	70	11	39	15	48			MCF7
																		OVCAR-8
																		NCI-ADR-Res
																		A2780
																		A2780-Cis
																		HT29
200	61	41	32	67	196	26	120	42	112	35	98	24	80	16	80			Caco-2

		31		45							22		19		15		SW480
		17		17	24		28				20		16		18		HCT116
185	34	30	64	42	152	197	100	26	107		31	76	9	28	8	45	DU145
											10>		27		25		PC3
112	34	28	30	51	119	24	50	33	70		16	113	16	68	12	48	NCI-H460
											10>		23		20		A549
											16		14		11		H1975
													37		37		NCI-H69
											10>		24		26		Caki2
											30		22		20		786-O
											14		19		21		MIA PaCa-2
		25		33		32		50			33		13		12		HeLa
21	20	10	14	10	27	10	16	10	22		10	70	8	12	11	13	HeLa-MaTu
114	19	24	30	36	112	18	35	24	63		16	63	7	32	8	35	HeLa-MaTu-ADR
											20		17		14		A431

إن نتائج اختبارات الانقسام توضح فعالية المركبات التمثيلية في عدد كبير من خلايا ورم آدمية مختلفة، مع نمط متناسق واضح. تشير تلك البيانات إلى قدرة واسعة لاستعمال المركبات التمثيلية من أجل معالجة اضطرابات ورم صلب بالإضافة إلى ورم دموي لأنواع نسيجية مختلفة.

5 10.8 نتائج نماذج ورم في الجسم الحي

10.8.1 نموذج سرطان غدي في عنق الرحم

الدراسة:

الفعالية في نموذج رقعة دخيلة لسرطان غدي في عنق الرحم آدمي HeLa-MaTu

نظام الاختبار:

10 خلايا سرطان غدي في عنق الرحم آدمي HeLa-MaTu مزروع في فئران إناث NMRI

ناقصة المناعة

شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدي)

الصياغة

15 (a) 0.05 مجم/ مليلتر، 0.10 مجم/ مليلتر، 0.15 مجم/ مليلتر، 0.2 مجم/ مليلتر من

المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء

(b) 0.15 مجم/ مليلتر، 0.2 مجم/ مليلتر، 0.25 مجم/ مليلتر من المثال 2-SI-2 في

40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء

بروتوكول الجرعة والمعالجة:

20 (a) 0.5 إلى 2 مجم/ كجم (1.5 إلى 6 مجم/ م²) مرة واحدة في اليوم

(b) 1.5 إلى 2.5 مجم/ كجم (4.5 إلى 7.5 مجم/ م²) مرتين في اليوم على يومين

متتالين، ثم 5 أيام بدون معالجة

نتائج هامة

(a) TGI_{TW}: 97% عند 2 مجم/ كجم

25 (b) TGI_{TW}: 98% عند 2.5 مجم/ كجم، علامة على انحسار ورم

10.8.2 نموذج سرطان غدي في عنق الرحم مقاوم لعقار متعدد

الدراسة:

HeLa-MaTu-ADR Res. الفعالية في نموذج رقعة دخيلة

نظام الاختبار:

خلايا سرطان غدي في عنق الرحم آدمي مقاوم لعقار متعدد HeLa-MaTu-ADR مزروع في فئران إناث NMRI ناقصة المناعة

5 شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدي)

الصياغة

(a) 0.15 مجم/ مليلتر، 0.20 مجم/ مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء

(b) 0.20 مجم/ مليلتر، 0.25 مجم/ مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء 10

بروتوكول الجرعة والمعالجة:

(a) 1.5 إلى 2 مجم/ كجم (4.5 و 6 مجم/ م²)، مرة واحدة في اليوم

(b) 2 إلى 2.5 مجم/ كجم (6 و 7.5 مجم/ م²)، مرتين في اليوم على يومين متتاليين، ثم 5 أيام بدون معالجة 15

نتائج هامة

(a) TGI_{TW}: 97% عند 2 مجم/ كجم

(b) TGI_{TW}: 90% عند 2.5 مجم/ كجم، علامة على انحسار ورم

10.8.3 نموذج سرطان غدي في القولون

20 الدراسة:

الفعالية في نموذج رقعة دخيلة في القولون والمستقيم آدمي HCT116.

نظام الاختبار:

خلايا ورم في القولون والمستقيم آدمي HCT116 مزروع في فئران إناث NMRI ناقصة المناعة.

25 شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدي).

الصياغة

(a) 0.15 مجم/مليتر، 0.20 مجم/مليتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء

(b) 0.20 مجم/مليتر، 0.25 مجم/مليتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء

(c) 0.40 مجم/مليتر، 0.50 مجم/مليتر، 0.60 مجم/مليتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء
5
بروتوكول الجرعة والمعالجة:

(a) 1.5 و 2 مجم/كجم (4.5 و 6 مجم/م²)، مرة واحدة في اليوم.

(b) 2 و 2.5 مجم/كجم (6 و 7.5 مجم/م²)، مرتين في اليوم على يومين متتاليين، ثم 5 أيام بدون معالجة.
10

نتائج هامة

(a) TGI_{TW}: 67% عند 2 مجم/كجم.

(b) TGI_{TW}: 57% عند 2.5 مجم/كجم، علامة على انحسار ورم.

(c) TGI_{TW}: 83% عند 5 مجم/كجم.

10.8.4 نموذج سرطان غدي في الرئة صغير الخلية
15
الدراسة:

الفعالية في نموذج ورم في الرئة صغير الخلية آدمي NCI-H69.

نظام الاختبار:

خلايا ورم في الرئة صغير الخلية آدمي NCI-H69 مزروع في فئران إناث NMRI ناقصة المناعة.
20

شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدي).

الصياغة

(a) 0.20 مجم/مليتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء
(b) 0.25 مجم/مليتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء
25

بروتوكول الجرعة والمعالجة:

(a) 2 مجم/كجم (6 مجم/م²)، مرة واحدة في اليوم.

(b) 2.5 مجم/كجم (7.5 مجم/م²)، مرتين في اليوم على يومين متتالين، ثم 5 أيام بدون معالجة.

نتائج هامة

(a) TGI_{TA}: 99% عند 2 مجم/كجم.
(b) TGI_{TA}: 110% عند 2.5 مجم/كجم 5

10.8.5 نموذج سرطان غدي في الرئة صغير الخلية

الدراسة:

الفعالية في نموذج ورم في الرئة صغير الخلية آدمي NCI-H146.

نظام الاختبار:

10 خلايا ورم في الرئة صغير الخلية آدمي NCI-H146 مزروع في فئران إناث NMRI ناقصة المناعة.

شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدي).

الصياغة

(a) 0.20 مجم/مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء
(b) 0.20 مجم/مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء 15

بروتوكول الجرعة والمعالجة:

(a) 2 مجم/كجم (6 مجم/م²)، مرة واحدة في اليوم.
(b) 2.5 مجم/كجم (6 مجم/م²)، مرتين في اليوم على يومين متتالين، ثم 5 أيام بدون معالجة. 20

نتائج هامة

(a) TGI_{TW}: 95% عند 2 مجم/كجم.
(b) TGI_{TW}: 82% عند 2 مجم/كجم

10.8.6 نموذج سرطان غدي في الرئة صغير الخلية

الدراسة: 25

الفعالية في نموذج ورم في الرئة صغير الخلية آدمي NCI-H82.

نظام الاختبار:

خلايا ورم في الرئة صغير الخلية آدمي NCI-H82 مزروع في فئران إناث NMRI ناقصة المناعة.

شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدي).

5 الصياغة

(a) 0.17 مجم/ مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء

بروتوكول الجرعة والمعالجة:

(a) 1.7 مجم/ كجم (5.1 مجم/ م²)، مرتين في اليوم على 3 أيام متتالية، ثم 5 أيام بدون

معالجة.

10 نتائج هامة

(a) TGI_{TW}: 86% عند 1.7 مجم/ كجم.

10.8.7 نموذج سرطان غدي في الرئة صغير الخلية

الدراسة:

الفعالية في نموذج ورم في الرئة صغير الخلية آدمي NCI-H526.

15 نظام الاختبار:

خلايا ورم في الرئة صغير الخلية آدمي NCI-H526 مزروع في فئران إناث NMRI ناقصة

المناعة.

شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدي).

20 الصياغة

(a) 0.20 مجم/ مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء

(b) 0.20 مجم/ مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء

(c) 0.15 مجم/ مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء

(d) 0.17 مجم/ مليلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/ حجم) PEG 400 في ماء

25 بروتوكول الجرعة والمعالجة:

(a) 2 مجم/ كجم (6 مجم/ م²)، مرة واحدة في اليوم.

(b) 2 مجم/كجم (6 مجم/م²)، مرتين في اليوم على يومين متتاليين، ثم 5 أيام بدون معالجة.

(c) 1.5 مجم/كجم (4.5 مجم/م²)، مرتين في اليوم على 3 أيام متتالية، ثم 4 أيام بدون معالجة.

(d) 1.7 مجم/كجم (5.1 مجم/م²)، مرتين في اليوم على 3 أيام متتالية، ثم 4 أيام بدون معالجة.

نتائج هامة

(a) TGI_{TW}: 98% عند 2 مجم/كجم.

(b) TGI_{TW}: 72% عند 2 مجم/كجم.

(c) TGI_{TW}: 79% عند 1.5 مجم/كجم. 10

(d) TGI_{TW}: 88% عند 1.7 مجم/كجم.

10.8.8 نموذج سرطان غدي في الثدي

الدراسة:

الفعالية في نموذج ورم في الثدي آدمي MDA-MB231.

نظام الاختبار: 15

خلايا ورم في الثدي آدمي MDA-MB231 مزروع في فئران إناث NMRI ناقصة المناعة.

شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدي).

الصياغة

(a) 0.20 مجم/ملييلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء 20

(b) 0.25 مجم/ملييلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء

(c) 0.15 مجم/ملييلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء

(d) 0.17 مجم/ملييلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء

بروتوكول الجرعة والمعالجة:

(a) 2 مجم/كجم (6 مجم/م²)، مرة واحدة في اليوم. 25

(b) 2.5 مجم/كجم (7.5 مجم/م²)، مرتين في اليوم على يومين متتاليين، ثم 5 أيام بدون

معالجة.

(c) 1.5 مجم/كجم (4.5 مجم/م²)، مرتين في اليوم على 3 أيام متتالية، ثم 4 أيام بدون معالجة.

(d) 1.7 مجم/كجم (5.1 مجم/م²)، مرتين في اليوم على 3 أيام متتالية، ثم 4 أيام بدون معالجة.

5 نتائج هامة

(a) TGI_{TA} (مقاس في يوم نهاية المجموعة الناقلة): 92% عند 2 مجم/كجم.

(b) TGI_{TA}: 76% عند 2.5 مجم/كجم.

(c) TGI_{TA}: 70% عند 1.5 مجم/كجم.

(d) TGI_{TA}: 70% عند 1.7 مجم/كجم.

10.8.9 نموذج سرطان غدي في المبيض

الدراسة:

الفعالية في نموذج ورم في المبيض آدمي A2780-Cis.

نظام الاختبار:

الفعالية في خلايا ورم في المبيض آدمي مقاومة-A2780-Cis cisplatin لنموذج ورم في

15 المبيض آدمي A2780-Cis مزروع في فئران إناث NMRI ناقصة المناعة.

شكل الإعطاء:

معويا (أنبوب معدني).

الصياغة

(a) 0.20 مجم/ملييلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء

(b) 0.15 مجم/ملييلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء

(c) 0.17 مجم/ملييلتر من المثال 2-SI-2 في 40% (حجم/حجم) PEG 400 في ماء

بروتوكول الجرعة والمعالجة:

(a) 2 مجم/كجم (6 مجم/م²)، مرة واحدة في اليوم.

(b) 1.5 مجم/كجم (4.5 مجم/م²)، مرتين في اليوم على 3 أيام متتالية، ثم 4 أيام بدون

25 معالجة.

(c) 1.7 مجم/كجم (5.1 مجم/م²)، مرتين في اليوم على 3 أيام متتالية، ثم 4 أيام بدون

معالجة.

نتائج هامة

(a) TGI_{TW} : 85% عند 2 مجم/كجم.

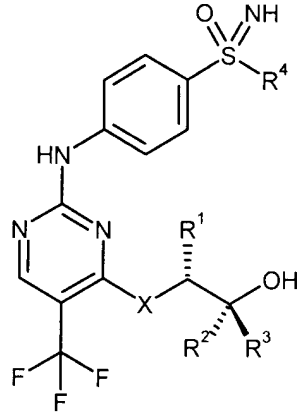
(b) TGI_{TW} : 88% عند 1.5 مجم/كجم.

(c) TGI_{TW} : 92% عند 1.7 مجم/كجم.

5 إن نتائج دراسة المعالجة مع المركب التمثيلي 2-SI-2 في علاجات أحادية تؤكد نشاط تثبيط نمو ورم للمركب التمثيلي في نماذج حيوانية لأورام حوض آدمية، أورام شعبية صغيرة الخلية، أورام قولون ومستقيم، أورام ثدي وأورام المبيض. يوضح المركب التمثيلي فعالية في بروتوكولات إعطاء مختلفة تتضمن إعطاء مرة واحدة يوميا ومرات عديدة يوميا، وتشمل فواصل زمنية بدون معالجة أو السيطرة بدون فواصل زمنية بدون معالجة. بصورة مدهشة، يكون المركب فعالا حتى في نماذج ورم يستجيب بصورة ضعيفة، أو لا يستجيب مطلقا، لمعالجة بعقاقير للسكون الخلوي مصرح بها للاستخدام الإكلينيكي. 10

عناصر الحماية

1- استخدام مركب الصيغة العامة (I):



(I),

- 2
3 التي فيها:
4 X يمثل -O- أو -NH-، و
5 R¹ يمثل مجموعة methyl، ethyl، propyl أو isopropyl، و
6 R² و R³ كل على حدة يمثل hydrogen، مجموعة methyl أو ethyl، و
7 R⁴ يمثل مجموعة C₁-C₆-alkyl أو حلقة C₃-C₇-cycloalkyl،
8 وأملاح، diastereomers و enantiomers مقبولة فسيولوجيا منها من أجل علاج أورام.

1-2 الاستخدام كما تحدد في عنصر الحماية 1 لمركب الصيغة العامة (I) التي فيها:

- 2 X يمثل -O- أو -NH-، و
3 R¹ يمثل مجموعة methyl، و
4 R² يمثل مجموعة methyl، و
5 R³ يمثل hydrogen أو مجموعة methyl، و
6 R⁴ يمثل مجموعة methyl أو ethyl أو يمثل حلقة cyclopropyl،
7 وأملاح، diastereomers و enantiomers مقبولة فسيولوجيا منها من أجل علاج أورام.

1-3 الاستخدام للمركبات:

- 2 (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-
3 (trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximide،
4 (RS)-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-
5 (trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-methylsulfoximide،

(RS)-S-(4-{[4-{{(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl}oxy}]5-	6
(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)-S-methylsulfoximide,	7
(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}amino}]5-	8
(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulfoximide,	9
(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl}amino}]5-	10
(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulfoximide,	11
(RS)-S-ethyl-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}amino}]5-	12
(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulfoximide,	13
(RS)-S-ethyl-S-(4-{[4-{{(R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl}amino}]5-	14
(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulfoximide,	15
(RS)-S-(4-{[4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}amino}]5-	16
(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)-S-methylsulfoximide,	17
(RS)-S-(4-{[4-{{(1R)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl}amino}]5-	18
(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)-S-methylsulfoximide	19
وأملح، diastereomers و enantiomers مقبولة فسيولوجيا منها من أجل علاج أورام.	20

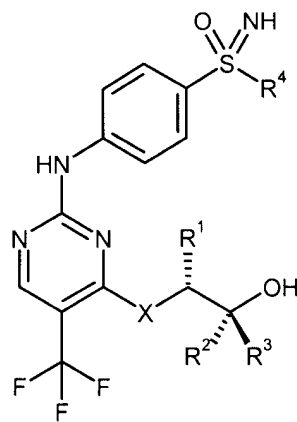
4- الاستخدام للمركب كما تحدد في أي من عناصر الحماية 1 إلى 3 من أجل تحضير دواء
2 من أجل علاج أورام.

5- الاستخدام كما تحدد في أي من عناصر الحماية 1 إلى 3 من أجل علاج:
2 السرطانات الغدية للثدي، السرطانات الغدية للبنكرياس، السرطانات الغدية للكلى، الميلانوما
3 الخبيثة وأورام الجلد الأخرى، السرطانات الغدية الشعبية صغيرة الخلية، السرطانات الغدية
4 الشعبية غير صغير الخلية، السرطانات الغدية للقولون المستقيم، السرطانات الغدية للمبيض،
5 السرطانات الغدية لعنق الرحم، السرطانات الغدية للبروستاتا، أورام الدم الخبيثة أو الأورام
6 الليمفاوية.

6- الاستخدام كما تحدد في عنصر الحماية 5 من أجل علاج:
2 السرطانات الغدية للثدي، السرطانات الغدية للمبيض، السرطانات الغدية للقولون المستقيم،
3 السرطانات الغدية الشعبية صغيرة الخلية أو السرطانات الغدية لعنق الرحم.

7- الاستخدام للمركب: 1

- (RS)-S-(4-{4-{{(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl) pyrimidin-2-yl}amino}phenyl)-S-methylsulfoximide 2
 3
 وأملاح، و diastereomers و enantiomers مقبولة فسيولوجيا منه من أجل علاج السرطانات 4
 الغدية لعنق الرحم المقاومة لعقار متعدد، السرطانات الغدية للقولون المستقيم، السرطانات 5
 الغدية الشعبية صغيرة الخلية، السرطانات الغدية للثدي والسرطانات الغدية للمبيض 6
 المقاومة-cisplatin. 7
 8- مركب الصيغة العامة (I): 1



- 2
 التي فيها: 3
 X يمثل -O- أو -NH-، و 4
 R¹ يمثل مجموعة methyl، ethyl، propyl أو isopropyl، و 5
 R² و R³ كل على حدة يمثل hydrogen، مجموعة methyl أو ethyl، و 6
 R⁴ يمثل مجموعة C₁-C₆-alkyl أو حلقة C₃-C₇-cycloalkyl، 7
 8 وأملاح، و diastereomers و enantiomers مقبولة فسيولوجيا منها من أجل علاج أورام.
 9- المركب: 1

- (RS)-S-(4-{4-{{(1R,2R)-2-Hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl) pyrimidin-2-yl}amino}phenyl)-S-methylsulfoximide 2
 3
 وأملاح، و diastereomers و enantiomers مقبولة فسيولوجيا منها من أجل علاج أورام. 4