

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045717**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.20

(21) Номер заявки
202192575

(22) Дата подачи заявки
2020.03.19

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)
C12N 15/11 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДБАИТ В СОЧЕТАНИИ С ИНГИБИТОРАМИ КИНАЗ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) **19305349.3**

(32) **2019.03.21**

(33) **EP**

(43) **2022.01.14**

(86) **PCT/EP2020/057555**

(87) **WO 2020/188015 2020.09.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВАЛЕРИО ТЕРАПЬЮТИКС;
ИНСЕРМ (ЭНСТИТЮ НАСЪОНАЛЬ
ДЕ ЛЯ САНТЭ Э ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ
МЕДИКАЛЬ); ЮНИВЕРСИТЕ ПОЛЬ
САБАТЬЕ ТУЛУЗ III; ЭНСТИТЮ
КЛОДИУС РЕГО (FR)**

(72) Изобретатель:
**Боно Франсуаза, Фавр Жиль,
Кальвейрак Оливье (FR)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) **WO-A1-2017013237
WO-A1-2012163814**

MARIE DUTREIX: "Abstract 1110: AsiDNA induce tumor sensitivity to PARP inhibitors in homologous recombination proficient breast cancer AsiDNA induce tumor sensitivity to PARP inhibitors in homologous recombination proficient breast cancer", AACR ANNUAL MEETING 2017; APRIL 1-5, 2017; WASHINGTON, DC, 1 July 2017 (2017-07-01), pages 1-5, XP055491302, the whole document

(57) Данное изобретение относится к комбинации соединения Dbait с ингибитором протеинкиназы для лечения рака.

B1

045717

**045717
B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии.

Уровень техники

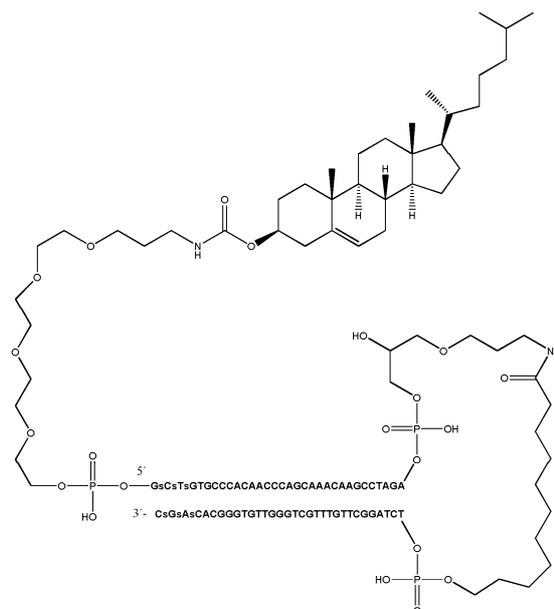
В настоящее время одной из первоочередных задач в области лечения раковых заболеваний оказывается преодоление различных механизмов устойчивости к прицельной терапии. Все больше данных указывает на то, что в силу мутирования в раковых клетках еще до лечения возникают различные механизмы резистентности к избирательно действующим лекарственным средствам, в результате чего возможно выживание небольших популяций раковых клеток. Эти выжившие клетки становятся персистирующими носителями устойчивости к лекарствам (DTP); неделями или месяцами их популяция не увеличивается или растет незначительно, являя собой скрытый резервуар опухолевых клеток. Из числа этих DTP-клеток 20% претерпевают фенотипическое превращение, становясь размножающимися персистирующими носителями устойчивости к лекарствам (DTEP), которые при возникновении у больного рецидива опухолевого роста вновь пролиферируют, обретая генетическую модификацию, обеспечивающую лекарственную устойчивость (например, клетки с мутацией T790M в гене EGFR). Как правило, лечение рака сосредотачивалось на ликвидации быстро растущих клеточных популяций, но теперь вылилась необходимость в новой концепции. Первые свидетельства роли персистирующих клеток, несущих лекарственную устойчивость в результате приобретенных механизмов резистентности, для прицельной терапии раковых заболеваний приведены в работе Sharma et al. (Cell 2010, 141, 69-80) и далее описываются в ряде других публикаций (Hata et al. Nat Med 2016, 22(3): 262-269. doi:10.1038/nm.4040., Ramirez et al. Nat Comm 2016, DOI : 10.1038/ncomms10690, Guler et al. Can Cell 2017, 32, 221-237). Эти исследования продемонстрировали, что механизмы лекарственной устойчивости порождаются персистирующими клетками, произошедшими от одной клетки-предшественника и испытывавшими такое же давление отбора. Гетерогенность возникших механизмов лекарственной устойчивости создает значительную проблему для практического осуществления индивидуализированного лечения рака: даже если данный метод лечения эффективен в отношении одной популяции устойчивых, например, к эрлотинибу раковых клеток, произошедших от персистирующих носителей резистентности (PERC), это совершенно не гарантирует, что данное лекарство будет действовать против других PERC, которые могли остаться незамеченными. Поскольку персистирующие носители лекарственной устойчивости представляют лишь малую субпопуляцию во всей популяции раковых клеток, их трудно изучить в клинических условиях - тем более, что неизвестны молекулярные признаки этой стадии злокачественного процесса. Впрочем в работе Hata et al. представлены доказательства того, что клинически значимые раковые клетки с лекарственной резистентностью могут не только происходить от клеток, обладающих устойчивостью к тому или иному лекарству, но и существовать до их появления; эти данные указывают на персистирующих носителей лекарственной устойчивости как на важную мишень нового терапевтического подхода, направленного на предотвращение или преодоление лекарственной устойчивости раковых клеток в клинической практике.

Таким образом, нужны новые методы лечения, которые позволяли бы успешно справляться с резистентными клетками в составе популяции раковых клеток и с возникновением таких клеток. Для лечения больных критически важно найти новые пути ликвидации резервуара DTP, не претерпевающих клеточную смерть, и предотвращения мутаций, обуславливающих переход в DTEP.

Раскрытие изобретения

Данным изобретением предлагается терапевтический агент DBait в сочетании с ингибиторами киназ для лечения раковых заболеваний, в частности, для предотвращения или задержки возникновения приобретенной резистентности к этим ингибиторам киназ. Соединения, обозначаемые DBait, прицельно воздействует на персистирующие раковые клетки, тем самым предотвращая или задерживая рецидив ракового заболевания и/или предотвращая или задерживая возникновение приобретенной резистентности к ингибиторам киназ. Соответственно данное изобретение относится к фармацевтической композиции, комбинации или набору, включающим соединение Dbait и ингибитор протеинкиназ. Говоря конкретнее, фармацевтическая композиция, комбинация или набор по данному изобретению содержит соединение Dbait и один или более ингибиторов протеинкиназ, воздействующих на одну и ту же или на разные киназы.

В одном из вариантов данного изобретения ингибитором киназ является ингибитор, воздействующий на одну или несколько мишеней, выбираемых из представителей семейства рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецепторной киназы анапластической лимфомы (ALK), сигнальной протеинкиназы B-Raf, киназы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK), рецепторов фактора роста фибробластов 1-4 (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4), рецептора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3), рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R), рецептора фактора роста гепатоцитов (c-Met), представителей семейства янус-киназ (JAK), рецепторов тромбоцитарного фактора роста типов α и β (PDGFR- α и PDGFR- β), рецепторных тирозинкиназ RET, AXL, c-KIT, TrkA, TrkB, TrkC и ROS1, нерецепторных тирозинкиназ Syk и Брутона (BTK). Например, ингибиторы киназы выбирают из группы, состоящей из гефитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, вандетаниба, афатиниба, осимертиниба, нератиниба, дакомитиниба, бригатиниба, канертиниба, наквотиниба, назартиниба, пелитиниба, роцилетиниба, икоти-



Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, комбинации или набору по настоящему описанию для применения при лечении раковых заболеваний. Данное изобретение также относится к соединениям Dbait, определение которых приведено в настоящем документе, для применения при лечении раковых заболеваний в сочетании с ингибиторами киназ, в частности, с теми, которые указаны в настоящем документе. Кроме того, данное изобретение относится к соединениям Dbait, определение которых приведено в настоящем документе, для применения с целью задержки и/или предотвращения развития рака у индивида с резистентностью к ингибиторам киназ, в частности, к ингибиторам киназ, указанным в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления данного изобретения раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из лейкозов, лимфом, сарком, меланом, а также рака головы и шеи, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, пищевода, молочной железы, мочевого пузыря, головного мозга, колоректального рака, рака печени и рака шейки матки.

В одном из частных вариантов осуществления данного изобретения раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака легкого, в частности, не мелкоклеточного рака легкого; лейкозов, в частности, острого миелоидного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза; лимфом, в частности, периферической Т-клеточной лимфомы; хронического миелогенного лейкоза; плоскоклеточной карциномы головы и шеи; метастатической меланомы с мутацией гена BRAF; колоректального рака; стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта; рака молочной железы, в частности HER2-позитивного рака молочной железы; рака щитовидной железы, в частности, метастатического медуллярного рака щитовидной железы; рака почки, в частности, почечноклеточной карциномы; рака предстательной железы; глиом; рака поджелудочной железы, в частности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы; множественной миеломы и рака печени, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы. Наконец, данное изобретение относится к соединениям Dbait, описанным в настоящем документе, для применения в прицельном воздействии на персистирующие раковые клетки при лечении раковых заболеваний, в частности, вместе с ингибиторами киназ, указанными в настоящем документе.

Краткое описание иллюстраций

Фиг. 1А - AsiDNA сам по себе не вызывает гибель клеток линий PC9 и HCC827 EGFR-зависимого немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

Фиг. 1В - AsiDNA не усиливает эффективность эрлотиниба при индукции гибели клеток линий PC9 и HCC827 EGFR-зависимого немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

Фиг. 1С - AsiDNA предотвращает возникновение клонов клеток, резистентных к эрлотинибу.

Фиг. 2 - длительное влияние обработки AsiDNA на приобретенную резистентность к эрлотинибу у клеток исходной линии PC9 и субклонов HCC827 sc2 и PC9-3 EGFR-зависимого немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). AsiDNA не влиял на выживание клеток NSCLC (фиг. 2А - 2С - 2Е). AsiDNA полностью ликвидировал приобретенную резистентность к эрлотинибу у клеток NSCLC двух субклонов - HCC827 sc2 в течение 40 суток (фиг. 2В) и PC9-3 в течение 70 суток (фиг. 2Д), а у клеток NSCLC исходной линии PC9 частично, но значительно снижал резистентность (фиг. 2F).

Фиг. 3 - длительное влияние обработки AsiDNA на приобретенную резистентность к осимертинибу у клеток PC9-3 EGFR-зависимого немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). AsiDNA сам по себе не влиял на выживание клеток (фиг. 3А). AsiDNA значительно снижал резистентность к осимертинибу у клеток NSCLC исходной линии PC9 (фиг. 3В).

Фиг. 4 - длительное влияние обработки AsiDNA на приобретенную резистентность к алектинибу у клеток H3122 EGFR-зависимого немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). AsiDNA сам по себе не влиял на выживание клеток (фиг. 4A). AsiDNA полностью ликвидировал приобретенную резистентность к алектинибу у клеток NSCLC H3122 в течение 40 суток (фиг. 4B).

Фиг. 5 - AsiDNA в сочетании с эрлотинибом значительно уменьшал опухолевый рост *in vivo*. Эрлотиниб сам по себе влиял на опухолевый рост временно (фиг. 5B); AsiDNA сам по себе несколько уменьшал опухолевый рост (фиг. 5C) по сравнению с контролем (фиг. 5A). AsiDNA в сочетании с эрлотинибом значительно уменьшал опухолевый рост, а в двух случаях эта комбинация вызвала полную регрессию опухоли (фиг. 5D).

Осуществление изобретения

Данное изобретение относится к способности соединений Dbait значительно сокращать возникновение персистирующих раковых клеток, в частности раковых клеток, устойчивых к ингибиторам киназ.

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции, комбинации или набору (составному комплекту), содержащему соединение Dbait и ингибитор киназы, в частности для применения при лечении рака. Говоря конкретнее, фармацевтическая композиция, комбинация или набор содержат соединение Dbait и один или несколько ингибиторов протеинкиназ, воздействующих на одну и ту же киназу или на разные киназы.

Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Dbait и ингибитор киназы для применения при лечении рака; к комбинации или к набору (составному комплекту), содержащему соединение Dbait и ингибитор киназы в составе комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, в частности, для применения при лечении рака. Данное изобретение также относится к способу лечения рака у нуждающегося в том индивиду, включающему введение этому индивиду терапевтически эффективного количества соединения Dbait и терапевтически эффективного количества ингибитора киназы, и при необходимости фармацевтически приемлемого носителя. Данное изобретение также относится к применению соединения Dbait и ингибитора киназы при изготовлении лекарства для лечения рака.

Данное изобретение относится к соединению Dbait или к фармацевтической композиции, содержащей соединение Dbait, для применения при лечении рака в сочетании с ингибитором киназы. Говоря конкретнее, данное изобретение относится к соединению Dbait или к фармацевтической композиции, содержащей соединение Dbait, для применения с целью задерживания и/или предотвращения развития рака у индивида с резистентностью к ингибитору киназы. Данное изобретение относится к соединению Dbait для применения при лечении рака у индивида с целью продления периода ответа его организма на ингибитор киназы. Данное изобретение также относится к способу задерживания и/или предотвращения развития рака у индивида с резистентностью к ингибитору киназы и/или продления периода ответа организма на ингибитор киназы при лечении рака у данного индивида, включающему введение индивиду терапевтически эффективного количества соединения Dbait и терапевтически эффективного количества ингибитора киназы, и при необходимости фармацевтически приемлемого носителя. Данное изобретение относится к применению соединения Dbait при изготовлении лекарства для лечения рака в сочетании с ингибитором киназы для задерживания и/или предотвращения развития рака у индивида с резистентностью к ингибитору киназы и/или для продления периода ответа организма на ингибитор киназы при лечении рака у индивида.

Наконец, в более общем смысле данное изобретение относится к соединению Dbait для применения с целью подавления или предотвращения пролиферации персистирующих раковых клеток или образования популяций персистирующих раковых клеток и тем самым предотвращения или задерживания наступления рецидива ракового заболевания и/или возникновения приобретенной резистентности к средствам лечения рака. Кроме того, противодействие Dbait персистирующим раковым клеткам позволяет достигнуть полноценного ответа организма на лечение рака. В самом деле, Dbait должно быть способно ликвидировать персистирующие раковые клетки. Данное изобретение также относится к способу ликвидации или сокращения популяции персистирующих раковых клеток и/или предотвращения или задерживания рецидива ракового заболевания и/или возникновения приобретенной резистентности к лечению рака, включающему введение индивиду терапевтически эффективного количества соединения Dbait и тем самым ликвидацию или сокращение популяции персистирующих раковых клеток. Лечение с использованием Dbait помогло бы прицельно воздействовать на жизнеспособные персистирующие опухолевые клетки и таким образом предотвращать возникновение клонов клеток, устойчивых к противораковым лекарствам, в частности, при комбинированной терапии с использованием ингибиторов киназ.

Определения

Термины "набор", "продукт", "комбинация (лекарственных средств)" или "комбинированный препарат" в настоящем документе относятся к составным комплектам в том смысле, что комбинируемые терапевтические агенты, указанные выше, дозируются независимо либо используются в тех или иных фиксированных сочетаниях, включающих известные количества комбинируемых агентов, то есть одновременно или в различные моменты времени. Введение компонентов составного комплекта в организм может быть одновременным или разнесенным во времени, то есть в различные моменты времени через

равные или разные интервалы, что относится к любому компоненту составного комплекта. Соотношение суммарных количеств комбинируемых агентов, которые должны быть введены индивиду в составе комбинированного препарата, может варьировать. Введение компонентов составного комплекта в организм может осуществляться одним и тем же путем или же различными путями.

В контексте данного изобретения термин "лечение" означает радикальные, симптоматические или профилактические лечебные мероприятия, а также поддерживающую терапию. Фармацевтические композиции, наборы, продукты и комбинированные препараты по данному изобретению можно использовать применительно к людям с раковыми заболеваниями или опухолями, в том числе на ранних или поздних стадиях прогрессирования злокачественного процесса. Фармацевтические композиции, наборы, продукты и комбинированные препараты по данному изобретению не обязательно излечивают больного раком, однако они задерживают или замедляют прогрессирование заболевания или предотвращают дальнейшее прогрессирование, облегчая состояние индивида. В частности, у млекопитающих фармацевтические композиции, наборы, продукты и комбинированные препараты по данному изобретению сдерживают развитие опухолей, снижают опухолевую нагрузку, вызывают регрессию опухолей и/или предотвращают метастазирование и рецидивы ракового заболевания. Фармацевтические композиции, наборы, продукты и комбинированные препараты по данному изобретению предпочтительно предотвращают, задерживают возникновение или развитие, сокращают количество или ликвидируют персистирующие опухолевые клетки и/или размножение персистирующих носителей толерантности к лекарственным средствам.

Термин "терапевтически эффективное количество" в настоящем документе означает такое количество нужного вещества - отдельно взятого или в сочетании с другими активными ингредиентами - фармацевтической композиции, набора, комбинации лекарственных средств, продукта или комбинированного препарата по данному изобретению, которое предотвращает, ликвидирует или уменьшает разрушительное воздействие ракового процесса на организм млекопитающего, включая человека. Ясно, что вводимая доза каждого из компонентов композиции может быть меньше терапевтически эффективного количества, определенного для данного компонента, взятого в отдельности или в комбинации с другими лечебными средствами, отличной от описанных в настоящем документе. Терапевтически эффективное количество композиции по данному изобретению для данного пациента подбирает специалист в данной области техники соответственно индивидуальным особенностям больного, характеру патологии, пути и способу введения препарата и др.

В настоящем описании везде, где термин "лечение рака/ракового заболевания" и синонимичные выражения употребляются в связи с фармацевтической композицией, набором, комбинацией лекарственных средств, продуктом или комбинированным препаратом по данному изобретению, они подразумевают а) способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в том индивиду фармацевтической композиции, набора, комбинации лекарственных средств, продукта или комбинированного препарата по данному изобретению; б) использование фармацевтической композиции, набора, комбинации лекарственных средств, продукта или комбинированного препарата по данному изобретению для лечения рака; с) использование фармацевтической композиции, набора, комбинации лекарственных средств, продукта или комбинированного препарата по данному изобретению для изготовления лекарства для лечения рака; и/или d) фармацевтическую композицию, набор, комбинацию лекарственных средств, продукт или комбинированный препарат по данному изобретению для применения при лечении рака.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции, наборы, комбинации средств, продукты или комбинированные препараты могут содержать помимо одного или более активных ингредиентов еще фармацевтически приемлемый носитель. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" в настоящем документе подразумевает любой носитель (например, подложку, субстрат, растворитель, несущую среду и проч.), который не мешает эффективности биологической активности активного ингредиента (ингредиентов) и введение которого индивиду не оказывает на его организм токсического действия. Например, в случае парентерального введения активные вещества могут входить в состав инъекционной лекарственной формы в виде отдельных единиц дозы вместе с несущей средой, например, солевым (физиологическим) раствором, раствором декстрозы, сывороточным альбумином и раствором Рингера.

Фармацевтическая композиция, набор, комбинация средств, продукт или комбинированный препарат по данному изобретению могут быть представлены раствором в фармацевтически совместимом растворителе или эмульсией, суспензией или дисперсией в фармацевтически приемлемом растворителе или несущей среде, или пилюлями, таблетками или капсулами, содержащими твердую несущую среду; указанные лекарственные формы получают способами, известными в данной области техники. Препараты по данному изобретению, пригодные для перорального применения, могут быть в дискретной лекарственной форме, например в виде капсул, саше, таблеток или пилюль для рассасывания; при этом каждая единица формы содержит определенное количество активного ингредиента (ингредиентов); в неразделенной лекарственной форме, например, в виде порошка или гранул; в жидкой лекарственной форме, например, в виде раствора или суспензии в воде или иной жидкости или в виде эмульсии типа "масло в воде" или "вода в масле". Препараты, пригодные для парентерального введения, обычно содержат сте-

рильную масляную или водную несущую среду, в которой распределен активный ингредиент и которая предпочтительно изотонична крови пациента. Каждый такой препарат может также содержать другие фармацевтически совместимые и нетоксичные вспомогательные ингредиенты, например, стабилизирующие агенты, антиоксиданты, связующие агенты, красители, эмульгаторы или ароматизаторы. Препараты по данному изобретению содержат активный ингредиент вместе с фармацевтически приемлемым носителем и при необходимости с другими терапевтическими ингредиентами. Носитель должен быть приемлемым в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для пациента. Фармацевтические композиции, наборы, комбинации средств, продукты или комбинированные препараты по данному изобретению применяются предпочтительно путем инъекций или внутривенной инфузии пригодных для этого стерильных растворов или же путем введения в пищеварительный тракт лекарственных форм для перорального приема. Способы безопасного и эффективного введения большинства описанных в настоящем документе терапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в общедоступной литературе.

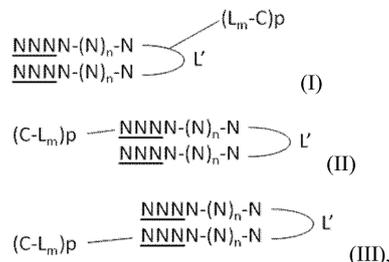
Термины "персистирующая клетка", "персистирующая раковая клетка", "персистирующий носитель толерантности к лекарственному средству" или обозначение "DTP" относятся к небольшой субпопуляции раковых клеток, сохраняющих жизнеспособность в условиях прицельной противораковой терапии, в частности, при лечении ингибиторами киназ. Говоря конкретнее, эти термины относятся к раковым клеткам, переносящим высокие концентрации ингибиторов киназ, в 100 раз превышающие IC_{50} . Эти клетки медленно размножаются и пребывают в почти латентном состоянии.

Термин "пролиферирующий/размножающийся персистирующий носитель толерантности к лекарственному веществу" (DTEP) в настоящем документе относится к раковым клеткам, способным размножаться в условиях непрерывного присутствия противоракового лекарственного вещества в высокой концентрации, в частности, при лечении ингибиторами киназ.

Соединения Dbait

Термин "соединения Dbait" относится к веществам, известным также под названием "сигнальные интерферирующие ДНК" (siDNA); в настоящем документе он употребляется применительно к молекулам нуклеиновых кислот, предпочтительно содержащим структуру типа шпильки, сконструированным так, чтобы они мешали репарации ДНК. В молекуле Dbait имеются по меньшей мере один свободный конец и двухцепочечный участок ДНК длиной 20-200 п.н., степень идентичности которого с любым геном генома человека менее 60%.

Соединения Dbait, пригодные для использования по данному изобретению, предпочтительно описываются следующей формулой:



где N - дезокси nucleotide;

n - целое число от 15 до 195;

нижнее подчеркивание обозначает, что между этими нуклеотидами фосфодиэфирный скелет модифицирован или не модифицирован;

L' - линкер;

C - группировка, способствующая эндоцитозу, предпочтительно выбираемая из липофильных соединений или лигандов, связывающихся с клеточным рецептором, обеспечивая эндоцитоз с участием данного рецептора;

L - линкер;

m и p независимо друг от друга - целые числа 0 или 1.

В предпочтительных воплощениях данного изобретения соединения Dbait, описываемые формулами (I), (II) или (III), отличаются одним или несколькими из следующих признаков:

N - дезокси nucleotide, предпочтительно выбираемый из группы, состоящей из аденина (A), цитозина (C), тимина (T) и гуанина (G), и выбираемый так, чтобы в молекуле не встречались динуклеотиды CpG и чтобы получалась нуклеотидная последовательность, менее чем на 80 или 70% или менее чем на 60 или 50% идентичная последовательности любого гена человеческого генома; и/или

n - целое число от 15 до 195, от 19 до 95, от 21 до 95, от 27 до 95, от 15 до 45, от 19 до 45, от 21 до 45 или от 27 до 45; предпочтительно n=27; и/или

нижнее подчеркивание означает, что в цепочке этих нуклеотидов фосфодиэфирный скелет модифицирован или не модифицирован, а именно связи между нуклеотидами являются или не являются фосфоротиоатными или метилфосфонатными, более предпочтителен фосфоротиоатный скелет; предпочти-

тельно нижнее подчеркивание означает что в цепочке этих нуклеотидов фосфодиэфирный скелет модифицирован; и/или

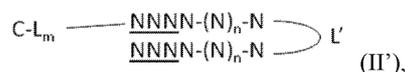
линкер L' выбирают из группы, состоящей из гексаэтиленгликоля, тетрадезокситимидилата (Т4), 1,19-бис(фосфо)-8-гидраза-2-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана и 2,19-бис(фосфо)-8-гидраза-1-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана; и/или

m=1 и L - это карбоксамидополетиленгликоль, более предпочтительно карбоксамидотриэтиленгликоль или карбоксамидотетраэтиленгликоль; и/или

C выбирают из группы, состоящей из холестерина, жирных кислот, представленных одной или двумя жирнокислотными цепями, например, октадецила, олеиновой кислоты, диолеоила или стеариновой кислоты; или лиганда (в том числе пептида, белка, аптамера), связывающихся с клеточным рецептором, например, фолиевой кислоты, токоферола, Сахаров, например, галактозы и маннозы, и состоящих из них олигосахаридов; пептидов, например, аргинилглициласпарагиновой кислоты (RGD-последовательности) и бомбезина; и белков, например, трансферрина и интегрина; предпочтительно C - это холестерин или токоферол, более предпочтительно - холестерин;

C-Lm - это предпочтительно триэтиленгликолевый линкер (радикал 10-O-[1-пропил-3-N-карбамоилхолестерил]-триэтиленгликоля). Или же C-Lm - это тетраэтиленгликолевый линкер (радикал 10-O-[1-пропил-3-N-карбамоилхолестерил]тетраэтиленгликоля).

В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения соединение Dbait описывается следующей формулой:



где N, \underline{N} , n, L, L', C и m обозначают то же, что и в формулах (I), (II) и (III).

В одном из конкретных воплощений данного изобретения Dbait представлены соединениями, описанными в заявках на патент по РСТ WO2005/040378, WO 2008/034866, WO 2008/084087 и WO 2011/161075, описание которых включается в настоящий документ путем отсылки.

Соединения Dbait характеризуются рядом признаков, необходимых для их терапевтической активности, например, минимальной длиной молекулы, наличием в ней по меньшей мере одного свободного конца и наличием двухцепочечного участка, предпочтительно двухцепочечного участка ДНК. Как обсуждается ниже, важно, что точная нуклеотидная последовательность Dbait не влияет на активность этих соединений. Кроме того, скелет молекулы Dbait может быть модифицирован и/или отличен от природного.

Соединения Dbait имеют предпочтительно не человеческое происхождение (то есть такие нуклеотидные последовательности и/или конформация, например, шпилька, не существуют в человеческих клетках); предпочтительно эти соединения синтетические. Поскольку нуклеотидная последовательность Dbait играет очень малую или вообще никакую роль, то эти соединения предпочтительно не обладают существенной гомологией или степенью идентичности с известными генами, промоторами, энхансерами, последовательностями перед 5'- или 3'-концом, экзонами, интронами и другими генетическими элементами. Иными словами, степень идентичности нуклеотидных последовательностей в соединениях Dbait и любого гена человеческого генома меньше 80 или 70%, даже меньше 60 или 50%. Методы определения степени идентичности нуклеотидных последовательностей хорошо известны в данной области техники и включают, например, программы семейства BLAST. Молекулы Dbait не гибридизируются с человеческой геномной ДНК в строгих условиях. Как правило, строгие условия гибридизации позволяют отличить полностью комплементарные молекулы нуклеиновых кислот от частично комплементарных.

Кроме того, в нуклеотидных последовательностях Dbait предпочтительно отсутствуют динуклеотиды CpG для того, чтобы исключить известные иммунологические реакции с участием Toll-подобных рецепторов.

Длина молекулы Dbait может быть разной, но она должна быть достаточной для правильного связывания с комплексом Ku, содержащим белок Ku и каталитическую субъединицу ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-РKcs). Показано, что длина молекулы Dbait должна быть больше 20 п.н., предпочтительно около 32 п.н., иначе не гарантируются связывание с комплексом Ku и активация DNA-РKcs. Предпочтительно молекула Dbait содержит 20-200 п.н., более предпочтительно 24-100 п.н., еще более предпочтительно 26-100 п.н., наиболее предпочтительно 24-200, 25-200, 26-200, 27-200, 28-200, 30-200, 32-200, 24-100, 25-100, 26-100, 27-100, 28-100, 30-100, 32-200 или 32-100 п.н. Например, молекула, Dbait содержит 24-160, 26-150, 28-140, 28-200, 30-120, 32-200 или 32-100 п.н. Употребление обозначения "п.н." подразумевает, что речь идет о длине двухцепочечного участка.

В одном из конкретных воплощений данного изобретения соединения Dbait, в которых длина двухцепочечного участка молекулы составляет по меньшей мере 32 п.н. или около 32 п.н., включают такую же нуклеотидную последовательность, как Dbait32 (SEQ ID NO: 1), Dbait32Ha (SEQ ID NO: 2), Dbait32Hb (SEQ ID NO: 3), Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4) или Dbait32Hd (SEQ ID NO: 5). При необходимости соединения Dbait имеют тот же нуклеотидный состав, что и Dbait32 (SEQ ID NO: 1), Dbait32Ha (SEQ ID NO: 2), Dbait32Hb (SEQ ID NO: 3), Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4) или Dbait32Hd (SEQ ID NO: 5), но последователь-

ности нуклеотидов другие. Тогда в двухцепочечном участке молекулы Dbait одна цепь содержит 3А, 6С, 12G и 11Т. Предпочтительно нуклеотидная последовательность Dbait не содержит ни одного динуклеотида CpG.

Или же двухцепочечный участок содержит по меньшей мере 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32 непрерывно расположенных нуклеотидов Dbait32 (SEQ ID NO: 1), Dbait32Ha (SEQ ID NO: 2), Dbait32Hb (SEQ ID NO: 3), Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4) или Dbait32Hd (SEQ ID NO: 5). В более конкретном воплощении данного изобретения двухцепочечный участок состоит из 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32 непрерывно расположенных нуклеотидов Dbait32 (SEQ ID NO: 1), Dbait32Ha (SEQ ID NO: 2), Dbait32Hb (SEQ ID NO: 3), Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4) или Dbait32Hd (SEQ ID NO: 5).

У соединений Dbait, описанных в настоящем документе, в молекуле имеется по меньшей мере один свободный конец, что имитирует разрыв двухцепочечной нити ДНК (DSB). Указанный свободный конец может быть "тупым" либо "липким" - с выступающим 5'-/3' одноцепочечным участком В контексте настоящего документа термин "свободный конец" относится к молекулам нуклеиновой кислоты, в частности, к двухцепочечным, которые имеют и 5'-, и 3'-конец, или же имеют либо 3-, либо 5'-конец. При необходимости один из концов 5' и 3' можно использовать для конъюгирования данной молекулы нуклеиновой кислоты или для связывания с блокирующей группировкой, например, для образования межнуклеотидной связи 3'-3'.

В одном из конкретных воплощений данного изобретения в молекулах соединений Dbait имеется только один свободный конец. Эти молекулы предпочтительно имеют структуру типа шпильки с участком двухцепочечной ДНК и петель. Петля может быть образована нуклеиновой кислотой, или другими химическими группировками, известными специалистам в данной области техники, или и тем, и другим. Нуклеотидный линкер может содержать от 2 до 10 нуклеотидов, предпочтительно 3, 4 или 5 нуклеотидов. Не нуклеотидные линкеры включают, не ограничиваясь перечисленным здесь, нуклеотиды, из которых удалено азотистое основание, полиэферы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, липиды, полимерные углеводороды или другие полимерные соединения (например, олигоэтиленгликоли, например, содержащие 2-10 этиленгликолевых мономеров, предпочтительно 3, 4, 5, 6, 7 или 8 этиленгликолевых мономеров). Линкер, предпочтительный по данному изобретению, выбирают из группы, состоящей из гексаэтиленгликоля, тетрадезокситимидилата (Т4) и других линкеров, например, 1,19-бис(фосфо)-8-гидраза-2-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана и 2,19-бис(фосфо)-8-гидраза-1-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана. В одном из конкретных воплощений данного изобретения молекула Dbait представляет собой структуру типа шпильки с двухцепочечным участком ("стеблем"), содержащим по меньшей мере 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32 непрерывно расположенных нуклеотида Dbait32 (SEQ ID NO: 1), Dbait32Ha (SEQ ID NO: 2), Dbait32Hb (SEQ ID NO: 3), Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4) или Dbait32Hd (SEQ ID NO: 5), и петлю, являющуюся гексаэтиленгликолевым линкером, тетрадезокситимидилатным линкером, 1,19-бис(фосфо)-8-гидраза-2-гидрокси-4-окса-9-оксононадеканом или 2,19-бис(фосфо)-8-гидраза-1-гидрокси-4-окса-9-оксононадеканом. В одном из более конкретных воплощений данного изобретения в молекулах Dbait имеется двухцепочечный участок, состоящий из 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32 непрерывно расположенных нуклеотида Dbait32 (SEQ ID NO: 1), Dbait32Ha (SEQ ID NO: 2), Dbait32Hb (SEQ ID NO: 3), Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4) или Dbait32Hd (SEQ ID NO: 5).

В молекуле Dbait предпочтительно 2'-дезоксинуклеотидный скелет; при необходимости молекула Dbait содержит один или несколько (2, 3, 4, 5 или 6) модифицированных нуклеотидов и/или азотистых оснований, отличных от аденина, цитозина, гуанина и тимина. То есть молекула Dbait в основном имеет структуру дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В частности, двухцепочечный участок ("стебель") молекулы Dbait образован дезоксирибонуклеотидами.

Соединения Dbait, предпочтительные по данному изобретению содержат один или несколько модифицированных нуклеотидов или группировок на конце одной или обеих цепей, в частности, для защиты от расщепления. В одном из предпочтительных конкретных воплощений данного изобретения свободный конец (концы) молекулы Dbait защищен тем, что на конце одной или обеих цепей в фосфодиэфирном скелете модифицированы одна, две или три межнуклеотидные связи. Предпочтительными химическими группами для такой модификации являются фосфоротиоатные группы. Или же в предпочтительных соединениях Dbait имеется межнуклеотидная связь 3'-3', или скелет молекулы метилфосфонатный. Другие модификации скелета этих молекул известны в данной области техники и включают фосфоамилаты, морфолиновые нуклеиновые кислоты, нуклеиновые кислоты с 2'-O,4'-C метилен/этиленовыми мостиками (называемые запертыми), пептиднуклеиновые кислоты (PNA) и короткоцепочечные алкилы или циклоалкилы, или короткоцепочечные гетероатомные или гетероциклические структуры различной длины между остатками Сахаров, или любые иные модификации нуклеотидов, известные специалистам в данной области техники. В первом предпочтительном воплощении данного изобретения свободный конец (концы) молекулы Dbait защищены одной, двумя или тремя модифицированными межнуклеотидными связями фосфодиэфирного скелета на конце одной или обеих цепей, более предпочтительно тремя модифицированными связями (в частности, фосфоротиоатными или метилфосфонатными) по меньшей мере на 3'-конце, еще более предпочтительно и на 5'-, и на 3-конце.

В одном из наиболее предпочтительных воплощений данного изобретения молекула Dbait является

нуклеиновой кислотой со структурой типа шпильки, содержащей двухцепочечный участок ДНК (стебель), состоящий из 32 п.н. (например, имеющий нуклеотидную последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID No 1-5, в частности SEQ ID No 4), и петлеобразную структуру, связывающую две цепи ДНК, образующие двухцепочечный участок, которая содержит линкер, выбираемый из группы, состоящей из гексаэтиленгликоля, тетрадезокситимидилата (Т4), 1,19-бис(фосфо)-8-гидраза-2-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана и 2,19- бис(фосфо)-8-гидраза-1-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана, или состоит из указанного линкера, причем в свободных концах двухцепочечного участка ДНК, или стебля (на противоположной от петли стороне молекулы), имеются три модифицированные межнуклеотидные связи в фосфодиэфирном скелете (в частности, фосфоротиоатные связи).

Указанные нуклеиновые кислоты получают путем химического синтеза, частично биологического или полностью биологического синтеза с последующей амплификацией, выделением, очисткой и модификацией любыми методами, известными в данной области техники. Линкеры используются такие, чтобы они могли быть включены в состав молекулы Dbait стандартными методами химического синтеза нуклеиновых кислот. Более предпочтительно получают нуклеиновые кислоты по данному изобретению специально разработанными методами конвергентного синтеза, а именно: получают две комплементарные цепи путем стандартного химического синтеза нуклеиновых кислот, включают соответствующий предшественник линкера, проводят очистку, после чего осуществляют ковалентное сшивание.

При необходимости молекулы нуклеиновых кислот конъюгируют с молекулами, способствующими эндоцитозу или иному поглощению клетками.

В частности, молекулярными агентами, способствующими эндоцитозу или иному поглощению клетками, могут быть липофильные соединения, например, холестерин, жирные кислоты, представленные одной или двумя жирнокислотными цепями, или лиганды, связывающиеся с клеточным рецептором, обеспечивающие эндоцитоз с участием данного рецептора, например, фолиевая кислота и ее производные или трансферрин (Goldstein et al. Ann. Rev. Cell Biol. 1985 1:1-39; Leamon & Lowe, Proc Natl Acad Sci USA. 1991, 88: 5572-5576). Такими молекулярными агентами могут быть также токоферол, сахара, например, галактоза и манноза, и состоящие из них олигосахариды; пептиды, например, RGD и бомбезин; и белки, например, интегрин. Жирные кислоты могут быть насыщенными или не насыщенными, содержащими 4-28 атомов углерода (C₄-C₂₈), 14-22 атома углерода (C₁₄-C₂₂), более предпочтительно это C₁₈-жирные кислоты, например, олеиновая или стеариновая. В частности, жирные кислоты могут быть представлены октадецилом или диолеилом. Жирные кислоты могут быть по две цепи связаны с подходящим линкером, например, с глицерином, фосфатидилхолином или этаноламином и т.п. или же связаны вместе линкером, используемым для присоединения к молекуле Dbait. В настоящем документе термин "фолаты" относится к собственно фолиевой кислоте и фолату, а также к их производным, включая аналоги и производные птероевой кислоты. Аналоги и производные фолиевой кислоты, пригодные для использования в данном изобретении, включают, не ограничиваясь перечисленным здесь, антифолаты, дигидрофолаты, тетрагидрофолаты, фолиновую кислоту, птерополиглутаминовую кислоту, 1-деаза-, 3-деаза-, 5-деаза-, 8-деаза-, 10-деаза-, 1,5-дидеаза-, 5,10-дидеаза-, 8,10-дидеаза- и 5,8-дидеаза-аналоги фолатов, а также производные птероевой кислоты. Другие аналоги фолатов описаны в заявке на патент США № 2004/242582. Агенты, способствующие эндоцитозу, выбирают из группы, состоящей из жирных кислот в виде одной или двух жирнокислотных цепей, фолатов и холестерина. Более предпочтительно агенты, способствующие эндоцитозу, выбирают из группы, состоящей из диолеоила, октадецила, фолиевой кислоты и холестерина. В наиболее предпочтительном воплощении данного изобретения молекулы нуклеиновых кислот конъюгированы с холестерином.

Для облегчения эндоцитоза соединения Dbait конъюгируют с агентами, способствующими эндоцитозу, предпочтительно посредством линкера. Для присоединения молекулы вещества, способствующего эндоцитозу, к молекуле Dbait можно использовать любой линкер, известный в данной области техники. Например, в публикации WO 09/126933 (стр. 38-45) приводится обзор пригодных линкеров. Линкером могут быть, не ограничиваясь перечисленным здесь, алифатические цепи, полиэферы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, липиды, полимерные углеводороды или другие полимерные соединения (например, олигоэтиленгликоли, например, состоящие из 2-10 этиленгликолевых мономеров, предпочтительно 3, 4, 5, 6, 7 или 8 этиленгликолевых мономеров, более предпочтительно 3 этиленгликолевых мономеров), а также соединения, содержащие любые связи, которые могут быть расщеплены химическим или ферментативным путем, например, дисульфидную связь, защищенную дисульфидную связь, кислотолабильную связь (например, гидразоновую связь), сложноэфирную связь, ортоэфирную связь, фосфонамидную связь, пептидную связь, расщепляемую биологическим путем, азосвязь или связь с участием альдегидной группы. Такие расщепляемые линкеры подробно описаны в публикациях WO 2007/040469 (стр. 12-14) и WO 2008/022309 (стр. 22-28).

В одном из конкретных воплощений данного изобретения молекула нуклеиновой кислоты связана с одной молекулой агента, способствующего эндоцитозу. Или же к одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты присоединено несколько (например, две, три или четыре) молекул агента, способствующего эндоцитозу

В одном из конкретных воплощений данного изобретения линкером между молекулой агента, спо-

собствующего эндоцитозу, в частности, холестерина, и молекулой нуклеиновой кислоты является $\text{CO-NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n$, где n - целое число от 1 до 10, предпочтительно n выбирают из группы, состоящей из 3, 4, 5 и 6. В одном из конкретных воплощений данного изобретения линкером является карбоксамидотетраэтиленгликоль $\text{CO-NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_4$ или карбоксамидотриэтиленгликоль $\text{CO-NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_3$. Линкер может быть присоединен к молекуле нуклеиновой кислоты в любом подходящем положении, которое не влияет на ее активность. В частности, линкер может быть присоединен к 5'-концу. Таким образом, в одном из предпочтительных воплощений данного изобретения конъюгат соединения Dbait состоит из молекулы Dbait, имеющей структуру типа шпильки присоединенной к ее 5'-концу - предпочтительно посредством линкера - молекулы агента, способствующего эндоцитозу

В другом конкретном воплощении данного изобретения линкером между молекулой нуклеиновой кислоты и молекулой агента, способствующего эндоцитозу, в частности, холестерина, является диалкилдисульфид {например, $(\text{CH}_2)_r-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_s$, где r и s - целые числа от 1 до 10, предпочтительно от 3 до 8, например 6}.

В одном из наиболее предпочтительных воплощений данного изобретения конъюгированная молекула Dbait - это молекула нуклеиновой кислоты, имеющая структуру типа шпильки, содержащая двухцепочечный участок ДНК, или стебель, длиной 32 п.н. и петлю, соединяющую две цепи этого двухцепочечного участка ДНК, или стебля, содержащую или представляющую собой линкер, выбираемый из группы, состоящей из гексаэтиленгликоля, тетрадезокситимидилата (Т4), 1,19-бис(фосфо)-8-гидраза-2-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана и 2,19-бис(фосфо)-8-гидраза-1-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана, причем на свободных концах двухцепочечного участка ДНК, или стебля, (то есть на стороне, противоположной петле) в фосфодиэфирном скелете три связи модифицированы (в частности, фосфоротиоатные межнуклеотидные связи), и к указанной молекуле Dbait на ее 5'-конце присоединена, предпочтительно посредством линкера (например, карбоксамидодигэтиленгликоля, предпочтительно карбоксамидотетраэтиленгликоля или карбоксамидотриэтиленгликоля) молекула холестерина.

В одном из конкретных воплощений данного изобретения соединения Dbait представляют собой конъюгаты Dbait, например, такие, как описаны в заявке на патент по РСТ WO 2011/161075, описание которой полностью включено в настоящий документ путем отсылки.

В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения $\overline{\text{NNN}}-(\text{N})_n-\text{N}$ содержит по меньшей мере 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32 непрерывно расположенных нуклеотидов Dbait32 (SEQ ID NO: 1), Dbait32Ha (SEQ ID NO: 2), Dbait32Hb (SEQ ID NO: 3), Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4) или Dbait32Hd (SEQ ID NO: 5) или состоит из 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32 непрерывно расположенных нуклеотидов Dbait32, Dbait32Ha, Dbait32Hb, Dbait32Hc или Dbait32Hd. В одном из конкретных воплощений данного изобретения $\overline{\text{NNN}}-(\text{N})_n-\text{N}$ содержит Dbait32 (SEQ ID NO: 1), Dbait32Ha (SEQ ID NO: 2), Dbait32Hb (SEQ ID NO: 3), Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4) или Dbait32Hd (SEQ ID NO: 5), более предпочтительно Dbait32Hc (SEQ ID NO: 4), или состоит из указанных молекул.

Соответственно, конъюгаты молекул Dbait выбирают из группы, состоящей из соединений, где

$\overline{\text{NNN}}\overline{\text{N}}-(\text{N})_n-\text{N}$ представлен SEQ ID NO: 1;

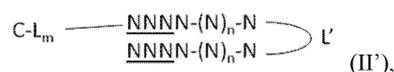
$\overline{\text{NNN}}\text{N}-(\text{N})_n-\text{N}$ представлен SEQ ID NO: 2;

$\overline{\text{NNN}}\overline{\text{N}}-(\text{N})_n-\text{N}$ представлен SEQ ID NO: 3;

$\overline{\text{NNN}}\text{N}-(\text{N})_n-\text{N}$ представлен SEQ ID NO: 4; или

$\overline{\text{NNN}}\overline{\text{N}}-(\text{N})_n-\text{N}$ представлен SEQ ID NO: 5

В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения молекула Dbait описывается следующей формулой:



где $\overline{\text{NNN}}\overline{\text{N}}-(\text{N})_n-\text{N}$ содержит 28, 30 или 32 нуклеотида, предпочтительно 32 нуклеотида; и/или

нижнее подчеркивание означает, что между этими нуклеотидами связь является или не является фосфоротиоатной или метилфосфонатной, более предпочтителен фосфоротиоатный скелет; предпочтительно нижнее подчеркивание означает что между этими нуклеотидами связь является фосфоротиоатной или метилфосфонатной, более предпочтителен фосфоротиоатный скелет n ; и/или

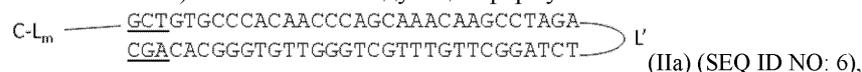
линкер L' выбирают из группы, состоящей из гексаэтиленгликоля, тетрадезокситимидилата (Т4), 1,19-бис(фосфо)-8-гидраза-2-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана или 2,19-бис(фосфо)-8-гидраза-1-гидрокси-4-окса-9-оксононадекана; и/или

$m=1$ и L - это карбоксамидополиэтиленгликоль, более предпочтительно карбоксамидотриэтиленгликоль или карбоксамидотетраэтиленгликоль; и/или

C выбирают из группы, состоящей из холестерина; жирных кислот, представленных одной или двумя жирнокислотными цепями, например, октадецила, олеиновой кислоты, диолеоила или стеариновой кислоты; или лиганда (в том числе пептида, белка, аптамера), связывающегося с клеточным рецептором, например, фолиевой кислоты, токоферола, сахаров, например галактозы и маннозы, и состоящих из

них олигосахаридов; пептидов, например, RGD и бомбезина; и белков, например трансферрина и интегрин; предпочтительно С - это холестерин.

В одном из конкретных воплощений данного изобретения молекула Dbait (обозначаемая в настоящем документе также AsiDNA) описывается следующей формулой:

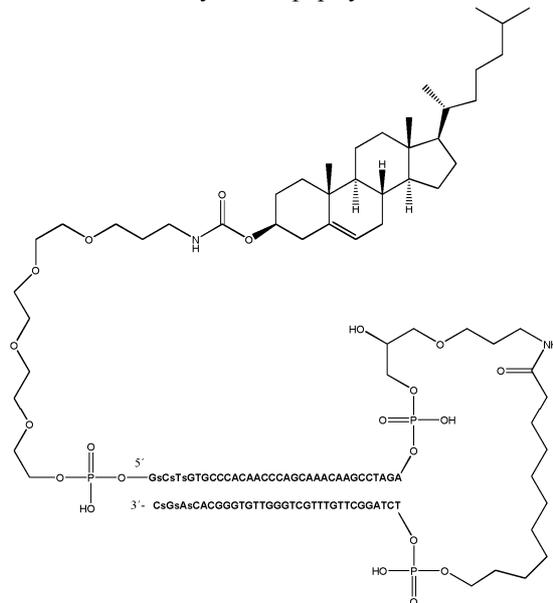


где С - это холестерин,

L_m - тетраэтиленгликоль,

L' - 1,19-бис(фосфо)-8-гидраза-2-гидрокси-4-окса-9-оксононадекан;

это соединение описывается также следующей формулой:



где "s" обозначает фосфотиоатную связь между двумя нуклеотидами.

Ингибиторы киназ

Ингибитор киназы по данному изобретению - это ингибитор киназы для лечения рака. В частности, киназа мишенью может быть тирозинкиназа, серин-треониновая киназа или киназа с двойной специфичностью. В одном из частных вариантов осуществления данного изобретения ингибитор киназы ассоциирован с резистентностью к лекарственным средствам, приобретенной в процессе лечения ракового заболевания. В более частном варианте осуществления данного изобретения ингибитор киназы ассоциирован с появлением персистирующих раковых клеток у индивида в процессе лечения ракового заболевания данным ингибитором киназы.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть одна из следующих киназ: белки семейства рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецепторная киназа анапластической лимфомы (ALK), сигнальная протеинкиназа B-Raf, киназа митогенактивируемой протеинкиназы (MEK), рецепторы фактора роста фибробластов 1-4 (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4), рецептор Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3), рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R), рецептор фактора роста гепатоцитов (с-Met), представители семейства янус-киназ (JAK), рецепторы тромбоцитарного фактора роста типов α и β (PDGFR- α и PDGFR- β), рецепторные тирозинкиназы RET, AXL, с-KIT, TrkA, TrkB, TrkC и ROS1, нерецепторные тирозинкиназы Syk и Брутона (BTK).

В одном из частных вариантов осуществления данного изобретения мишенью ингибитора киназы является рецепторная тирозинкиназа, в частности, выбираемая из группы, состоящей из представителей семейства EGFR, белков ALK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, с-Met, RET, FLT3, PDGFR β и β , с-KIT, IGF1R, AXL, TrkA, TrkB, TrkC, и ROS1.

В одном из конкретных вариантов осуществления данного изобретения мишенью ингибитора киназы является тирозинкиназа, в частности, выбираемая из группы, состоящей из EGFR, ALK, B-Raf, MEK, с-Met, JAK, PDGFR α и β , RET и BTK. Например, белку ALK эволюционно и структурно родственны тирозинкиназы RET, ROS1, AXL и представители семейства Trk.

Ингибиторы киназ представляют собой низкомолекулярные органические соединения. В этот термин не входят биологические макромолекулы (например, белки, нуклеиновые кислоты и др). Низкомолекулярные органические соединения, предпочтительные по данному изобретению, имеют молекулярную массу до 2000 Да, наиболее предпочтительно до около 1000 Да.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; обозначается также ErbB-1 и HER1; см. базу данных UniprotKB - P00533). Ингибито-

ры киназной активности EGFR хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности EGFR (Expert Opinion on Therapeutic Patents Dec. 2002, Vol. 12, No. 12, p. 1903-1907; Kane, Expert Opinion on Therapeutic Patents Feb 2006, Vol. 16, No. 2, p. 147-164; Traxler, Expert Opinion on Therapeutic Patents Dec 1998, Vol. 8, No. 12, p. 1599-1625; Singh et al, Mini Rev. Med. Chem. 2016;16(14): 1134-66; Cheng et al, Curr. Med. Chem. 2016;23(29):3343-3359; Milik et al, Eur. J. Med. Chem. 2017 Dec. 15;142:131-151.; Murtuza et al, Cancer Res. 2019 Feb 15;79(4):689-698; Tan et al, Onco Targets Ther. 2019 Jan 18;12:635-645; Roskoski, Pharmacol. Res. 2019 Jan.;139:395-411; Mountzios, Ann. Transl. Med. 2018 Apr.;6(8):140; Tan et al, Mol. Cancer. 2018 Feb 19;17(1):29), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности EGFR описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 19010295, WO 19034075, WO 18129645, WO 18108064, WO 18050052, WO 18121758, WO 18218963, WO 17114383, WO 17049992, WO 17008761, WO 17015363, WO 17016463, WO 17117680, WO 17205459, WO 16112847, WO 16054987, WO 16070816, WO 16079763, WO 16125186, WO 16123706, WO 16050165, WO 15081822, WO 12167415, WO 13138495, WO 10129053, WO 10076764, WO 09143389, WO 05065687, WO 05018677, WO 05027972, WO 04011461, WO 0134574, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности EGFR приведены в таблице ниже

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть киназа анапластической лимфомы (ALK), называемая также рецепторной тирозинкиназой ALK и обозначаемая CD246 (UniprotKB - Q9UM73). Ингибиторы киназной активности ALK хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности ALK (Beardslee et al., J. Adv. Pract. Oncol. 2018 Jan.-Feb.;9(1):94-101; Pacenta et al., Drug Des. Devel. Ther. 2018 Oct. 23;12:3549-3561; Spagnuolo et al., Expert Opin. Emerg. Drugs. 2018 Sep.; 23(3):231-241; Peters et al., Curr. Treat. Options Oncol. 2018 May 28;19(7):37; Goldings et al., Mol. Cancer. 2018 Feb. 19;17(1):52; Karachaliou et al., Expert Opin. Investig. Drugs. 2017 Jun.; 26(6):713-722; Liu et al., Curr. Med. Chem. 2017; 24(6):590-613; Crescenzo et al., Curr. Opin. Pharmacol. 2015 Aug.; 23:39-44; Sgambato et al., Expert Rev. Anticancer Ther.. 2018 Jan.; 18(1):71-80; Michellys et al., Bioorg. Med. Chem Lett. 2016 Feb. 1; 26(3): 1090-1096; Straughan et al., Curr. Drug Targets. 2016; 17(6):739-45), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности ALK описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 04080980, WO 05016894, WO 05009389, WO 09117097, WO 09143389, WO 09132202, WO 10085597, WO 10143664, WO 11138751, WO 12037155, WO 12017239, WO 12023597, WO 13013308, WO 14193932, WO 15031666, WO 15127629, WO 15180685, WO 15194764, WO 17076355, WO 18001251, WO 18044767, WO 18094134, WO 18127184, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности ALK приведены в таблице ниже

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть серинтреониновая протеинкиназа B-Raf, известная как продукт протоонкогена B-Raf и гомолог В1 вирусного онкогена саркомы мышей v-Raf" и обозначаемая также p94 (UniprotKB - P15056). Ингибиторы киназной активности B-Raf хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности B-Raf (Tsai et al., PNAS February 26, 2008 105 (8) 3041-3046, Garnett et Marais, 2004 Cancer cell, Volume 6, Issue 4, p. 313-319; Wilmott et al. 2012, Cancer Therapy: Clinical, Volume 18, Issue 5; Fujimura et al., Expert Opin. Investig. Drugs. 2019 Feb.; 28(2): 143-148, Trojaniello et al., Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2019 Mar.;12(3):259-266; Kakadia et al., Onco Targets Ther. 2018 Oct. 17; 11:7095-7107; Roskoski, Pharmacol. Res. 2018 Sep.; 135:239-258; Eroglu et al., Ther. Adv. Med. Oncol. 2016 Jan.; 8(1):48-56), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности B-Raf описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 14164648, WO 14164648, WO 14206343, WO 13040515, WO 11147764, WO 11047238, WO 11025968, WO 11025951, WO 11025938, WO 11025965, WO 11090738, WO 09143389, WO 09111280, WO 09111279, WO 09111278, WO 09111277, WO 08068507, WO 08020203, WO 07119055, WO 07113558, WO 07071963, WO 07113557, WO 06079791, WO 06067446, WO 06040568, WO 06024836, WO 06024834, WO 06003378, WO 05123696, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности B-Raf приведены в таблице ниже

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть киназа митогенактивируемой протеинкиназы (MEK), обозначаемая также MAP2K, MP2K, MAPKK и называемая киназой MAPK/ERK, киназой, активирующей JNK, киназой c-Jun-N-терминальной киназы (JNKK), киназой стрессактивируемой протеинкиназы (SAPKK); UniprotKB - Q02750 (MP2K1), P36507 (MP2K2), P46734 (MP2K3), P45985 (MP2K4), Q13163 (MP2K5), P52564 (MP2K6), 014733 (MP2K7). Предпочтительно мишенью ингибитора киназы по данному изобретению являются MEK-1 (обозначаемая также MAP2K1, MP2K1, MAPKK 1 или MKK1) и/или MEK-2 (обозначаемая также MAP2K2, MP2K2, MAPKK 2 или MKK2). Белки MEK-1 и MEK-2 действуют в сигнальном каскаде MAPK/ERK. Ингибиторы киназы для MEK хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности MEK (Kakadia et al., Onco Targets Ther. 2018 Oct. 17; 11:7095-7107; Steeb et al., Eur. J. Cancer. 2018 Nov.; 103:41-51; Sarkisian and Davar, Drug Des. Devel. Ther. 2018 Aug. 20;12:2553-2565; Roskoski, Pharmacol. Res. 2018 Sep.; 135:239-258; Eroglu et al., Ther. Adv. Med.

Oncol. 2016 Jan.;8(1):48-56), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности MEK описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 15022662, WO 15058589, WO 14009319, WO 14204263, WO 13107283, WO 13136249, WO 13136254, WO 12095505, WO 12059041, WO 11047238, WO 11047055, WO 11054828, WO 10017051, WO 10108652, WO 10121646, WO 10145197, WO 09129246, WO 09018238, WO 09153554, WO 09018233, WO 09013462, WO 09093008, WO 08089459, WO 07014011, WO 07044515, WO 07071951, WO 07022529, WO 07044084, WO 07088345, WO 07121481, WO 07123936, WO 06011466, WO 06011466, WO 06056427, WO 06058752, WO 06133417, WO 05023251, WO 05028426, WO 05051906, WO 05051300, WO 05051301, WO 05051302, WO 05023759, WO 04005284, WO 03077855, WO 03077914, WO 02069960, WO 0168619, WO 0176570, WO 0041994, WO 0042022, WO 0042003, WO 0042002, WO 0056706, WO 0068201, WO 9901426, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности MEK приведены в таблице ниже

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецептор фактора роста фибробластов [FGFR; UniprotKB - P11362 (FGFR1), P21802 (FGFR2), P22607 (FGFR3), P22455 (FGFR4)]. Ингибиторы киназной активности FGFR хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности FGFR (Katoh, Int. J. Mol. Med. 2016 Jul.; 38(1):3-15; Rizvi et Borad, J. Gastrointest. Oncol. 2016 Oct.; 7(5):789-796; Tan et al., Onco Targets Ther. 2019 Jan. 18; 12:635-645, Shen et al., J. Hematol. Oncol. 2018 Sep. 19; 11(1): 120; Porta et al, Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017 May; 113:256-267; Cheng et al., Eur. J. Med. Chem. 2017 Jan. 27; 126:476-490), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности FGFR описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 19034075, WO 19034076, WO 19001419, WO 18028438, WO 18049781, WO 18121650, WO 18153373, WO 18010514, WO 17028816, WO 17070708, WO 16091849, WO 16134320, WO 16054483, WO 15059668, WO 14007951, WO 14026125, WO 14129477, WO 14162039, WO 14172644, WO 13108809, WO 13129369, WO 13144339, WO 13179033, WO 13053983, WO 12008563, WO 12008564, WO 12047699, WO 09153592, WO 08078091, WO 08075068, WO 06112479, WO 04056822, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности FGFR приведены в таблице ниже. Ингибитор киназы для FGFR выбирают из ингибиторов одного или нескольких представителей семейства FGFR, в частности, выбираемых из FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецепторная Fms-подобная тирозиназная протеинкиназа-3 (FLT3), называемая также рецептором цитокина FL, фетальной печеночной киназой-2 (FLK-2), Fms-подобной тирозинкиназой 3 (FLT-3), тирозинкиназой-1 стволовых клеток 1 (STK-1) или антигеном CD135 (UniprotKB - P36888). Ингибиторы киназы для FLT3 хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности FLT3 (Stone, Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2018 Dec; 31(4):401-404; Wu et al., J. Hematol. Oncol. 2018 Dec. 4;11(1):133; Short et al., Ther. Adv. Hematol. 2019 Feb. 15; 10:2040620719827310; Elshoury et al, Expert Rev. Anticancer Ther. 2019 Mar.; 19(3):273-286; Zhi et al., Eur. J. Med. Chem. 2018 Jul. 15; 155:303-315; Tiong I.S., Wei A.H., Genes Chromosomes Cancer. 2019 Mar. 12, Gallogly et Lazarus, J. Blood Med. 2016 Apr. 19; 7:73-83; Pitoia et Jerkovich, Drug Des. Devel. Ther. 2016 Mar 11; 10:1119-31), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности FLT3 описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 19034538, WO 17148440, WO 15056683, WO 13170671, WO 13124869, WO 13142382, WO 13157540, WO 11086085, WO 09095399, WO 09143389, WO 08111441, WO 08046802, WO 06020145, WO 06106437, WO 06135719, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности FLT3 приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R), известный также под названиями "рецептор IGF-I" и "антиген CD221" (UniprotKB - P08069 или C9J5X1). Ингибиторы киназы для IGF1R хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности IGF1R (Qu et al., Oncotarget. 2017 Apr 25; 8(17):29501-29518; Chen et al., Curr Top Med Chem. 2017 Nov 20; 17(28):3099-3130), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности IGF1R описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 16082713, WO 08076415, WO 08000922, WO 08076143, WO 07121279, WO 07083017, WO 07075554, WO 06080450, WO 05095399, WO 05097800, WO 05037836, WO 02092599, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности IGF1R приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецептор фактора роста гепатоцитов, обозначаемый c-Met и известный также под названиями "рецептор HGF/SF", "продукт протоонкогена c-Met", "рецептор рассеивающего фактора" (SF) или "тирозиназная протеинкиназа Met" (UniprotKB - P08581). Ингибиторы киназы для c-Met хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности c-Met (Zhang et al., Expert Opin. Ther. Pat. 2019 Jan.; 29(1):25-41; Gozdzik-Spychalska et al., Curr. Treat. Options Oncol. 2014 Dec.; 15(4):670-82; Bahrami et

al., *J. Cell Physiol.* 2017 Oct.; 232(10):2657-2673; Zhang et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2016 Jan. 27; 108:495-504; Qi et al., *World J. Gastroenterol.* 2015 May 14; 21(18):5445-53), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности с-Мет описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 18153293, WO 18187355, WO 14000713, WO 14032498, WO 14067417, WO 14180182, WO 1307089, WO 13107285, WO 13149581, WO 12006960, WO 12015677, WO 12034055, WO 12048258, WO 12075683, WO 11039527, WO 11079142, WO 11121223, WO 11143646, WO 11149878, WO 10007317, WO 10007316, WO 10007318, WO 10019899, WO 10059668, WO 10089508, WO 10089509, WO 09143389, WO 09143211, WO 09056692, WO 09093049, WO 09068955, WO 13013308, WO 08023698, WO 08008310, WO 08102870, WO 07036630, WO 07066185, WO 07023768, WO 07002254, WO 07002258, WO 07111904, WO 06104161, WO 05082854, WO 05082855, WO 0160814 содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности с-Мет приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть киназа JAK, или тирозиновая протеинкиназа JAK2, известная также под названием "янус-киназа 2" (UniprotKB - 060674). Ингибиторы киназы для JAK хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности JAK (He et al., *Expert Opin. Ther. Pat.* 2019 Feb.; 29(2): 137-149; Hobbs et al., *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2017 Aug.; 31(4):613-626; Senkevitch et Durum, *Cytokine.* 2017 Oct.; 98:33-41; Leroy et Constantinescu, *Leukemia.* 2017 May; 31(5): 1023-1038; Jin et al, *Pathol. Oncol. Res.* 2019 Jan. 31), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности JAK описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 19034153, WO 18215389, WO 18215390, WO 18204238, WO 17006968, WO 17079205, WO 17091544, WO 17097224, WO 17129116, WO 17140254, WO 17215630, WO 16027195, WO 16032209, WO 16116025, WO 16173484, WO 16191524, WO 16192563, WO 15174376, WO 15039612, WO 14111037, WO 14123167, WO 14146492, WO 14186706, WO 13091539, WO 13188184, WO 11076419, WO 10085597, WO 10051549, WO 10083283, WO 10135621, WO 10142752, WO10149769, WO 11003065, WO 09132202, WO 09143389, WO 09062258, WO 09114512, WO 09145856, WO 09155565, WO 09155551, WO 08047831, WO 08109943, WO 08116139, WO 08157207, WO 07070514, WO 07084557, WO 07117494, WO 07007919, WO 06034116, WO 06056399, WO 06069080, WO 05095400, WO 04058753, WO 04041789, WO 04041814, WO 04041810, WO 03101989, WO 0152892, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности JAK приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), известного также как CD140, являющийся представителем семейства CD-антигенов [UniprotKB - P16234 (PGFRA) P09619 (PGFRB)].

Ингибиторы киназы для PDGFR хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности PDGFR (Roskoski, *Pharmacol. Res.* 2018 Mar.; 129:65-83; Andrick et Gandhi, *Ann. Pharmacother.* 2017 Dec.; 51(12):1090-1098; Khalique et Banerjee, *Expert Opin. Invest. Drugs.* 2017 Sep.; 26(9): 1073-1081; Miyamoto et al, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2018 Jun. 1; 48(6):503-513; Gallogly et Lazarus, *J. Blood Med.* 2016 Apr. 19; 7:73-83; Pitoia et Jerkovich, *Drug Des. Devel. Ther.* 2016 Mar. 11; 10:1119-31; Chen et Chen, *Drug Des. Devel. Ther.* 2015 Feb. 9; 9:773-9), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности PDGFR описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 11119894, WO 08016192, WO 07004749, WO 03077892, WO 03077892, WO 0164200, WO 0125238, WO 0172711, WO 0172758, WO 9957117 и WO 9928304, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности PDGFR приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецепторная тирозиновая протеинкиназа RET), называемая также продуктом протоонкогена с-Ret или представителем 12 семейства кадгеринов 12 (UniprotKB - P07949). Ингибиторы киназы для RET хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности RET (Roskoski et Sadeghi-Nejad, *Pharmacol. Res.* 2018 Feb.; 128:1-17; Zschäbitz et Grüllich; *Recent Results Cancer. Res.* 2018; 211:187-198; Grüllich, *Recent Results Cancer Res.* 2018; 211:67-75; Pitoia et Jerkovich, *Drug Des. Devel. Ther.* 2016 Mar. 11; 10:1119-31), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности RET описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 18071454, WO 18136663, WO 18136661, WO 18071447, WO 18060714, WO 18022761, WO 18017983, WO 17146116, WO 17161269, WO 17146116, WO 17043550, WO 17011776, WO 17026718, WO 14050781, WO 07136103, WO 06130673, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности RET приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецепторная тирозиновая протеинкиназа UFO (AXL), являющаяся продуктом онкогена AXL (UniprotKB - P30530). Ингибиторы киназы для AXL хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности AXL (Myers et al., *J. Med. Chem.* 2016 Apr 28; 59(8):3593-608; Grüllich, *Recent Re-*

sults Cancer Res. 2018; 211:67-75), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности AXL описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 18121228, WO 17059280, WO 17028797, WO 16166250, WO 16104617, WO 16097918, WO 16006706, WO 15143692, WO 15119122, WO 15100117, WO 15068767, WO 15017607, WO 15012298, WO 13115280, WO 13074633, WO 12135800, WO 12028332, WO 10090764, WO 10083465, WO 10005876, WO 10005879, WO 09127417, WO 09054864, WO 08128072, WO 08098139, WO 08083353, WO 08083357, WO 08083354, WO 08083356, WO 08083367, WO 08080134, WO 08045978, WO 07030680, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности AXL приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецептор фактора роста стволовых и тучных клеток (с-KIT), являющийся продуктом протоонкогена с-Kit и известный также как белок, ассоциированный с пьебалдизмом (PBT); иногда обозначается p145 c-kit (UniprotKB - P10721). Ингибиторы киназы для с-KIT хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности с-KIT (Abbaspour Babaei et al., Drug Des. Devel. Ther. 2016 Aug. 1;10:2443-59, Zschäbitz et Grüllich; Recent Results Cancer Res. 2018; 211:187-198; Miyamoto et al, Jpn. J. Clin. Oncol. 2018 Jun. 1; 48(6):503-513; Chen et al., Curr. Top Med. Chem. 2017 Nov. 20; 17(28):3099-3130; Gallogly et Lazarus, J. Blood Med. 2016 Apr. 19; 7:73-83; Pitoia et Jerkovich, Drug Des. Devel. Ther. 2016 Mar. 11; 10:1 119-31, Chen et Chen, Drug Des. Devel. Ther., 2015 Feb. 9; 9:773-9), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности с-KIT описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 19034128, WO 18112136, WO 18112140, WO 17167182, WO 17121444, WO 14202763, WO 13033116, WO 13033203, WO 13033167, WO 13033070, WO 13014170, WO 09105712, WO 08011080, WO 08005877, WO 07124369, WO 07092403, WO 07038669, WO 07026251, WO 06106437, WO 06135719, WO 06060381, WO 05073225, WO 05021531, WO 05021537, WO 05021544, WO 04080462, WO 04014903, WO 03035049, WO 03002114, WO 03003006, WO 03004006, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности с-KIT приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть тропомиозинрецепторная тирозинкиназа (Trk), называемая также высокоаффинным рецептором фактора роста нервов, нейротрофической рецепторной тирозинкиназой или трансформирующим TRK-белком с тирозинкиназной активностью [UniprotKB - P04629 (Trk1), Q16620 (Trk2), Q16288 (Trk3)]. Ингибиторы киназы для Trk хорошо известны.

Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности Trk (Bhangoo et Sigal, Curr. Oncol. Rep. 2019 Feb. 4; 21(2):14, Pacenta et Macy, Drug Des. Devel. Ther. 2018 Oct. 23; 12:3549-3561; Cocco et al., Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018 Dec.; 15(12):731-747; Lange et Lo, Cancers (Basel). 2018 Apr 4; 10(4); Rolfo et al., Expert Opin. Investig. Drugs. 2015; 24(11): 1493-500), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности Trk описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 18199166, WO 18079759, WO 17135399, WO 17087778, WO 17006953, WO 16164286, WO 16161572, WO 16116900, WO 16036796, WO 16021629, WO 15200341, WO 15175788, WO 15143653, WO 15148350, WO 15148344, WO 15143654, WO 15148373, WO 15148354, WO 15143652, WO 15089139, WO 15039334, WO 15042085, WO 15039333, WO 15017533, WO 14129431, WO 14105958, WO 14078417, WO 14078408, WO 14078378, WO 14078372, WO 14078331, WO 14078328, WO 14078325, WO 14078322, WO 14078323, WO 13183578, WO 13176970, WO 13161919, WO 13088257, WO 13088256, WO 13009582, WO 12158413, WO 12137089, WO 12116217, WO 12034091, WO 12037155, WO 11006074, WO 10048314, WO 10033941, WO 09054468, WO 08135785, WO 07123269, WO 06135719, WO 06123113, WO 06087538, WO 06087530, WO 06082392, WO 05049033, WO 03027111, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности Trk приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть рецепторная тирозинкиназа ROS1, являющаяся продуктом протоонкогена ROS, обозначаемого также с-Ros и с-Ros-1 (UniprotKB - P08922). Ингибиторы киназы для ROS1 хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности ROS1 (Lin et Shaw, J. Thorac. Oncol. 2017 Nov.; 12(11): 1611-1625; Facchinetti et al., Cancer Treat. Rev. 2017 Apr.; 55:83-95; Rolfo et al., Expert Opin. Investig. Drugs. 2015; 24(11): 1493-500, Yang et Gong, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2019 Mar.;12(3): 173-178, Liu et al., Ther. Clin. Risk. Manag. 2018 Jul. 20; 14:1247-1252; Sgambato et al., Expert Rev. Anticancer Ther. 2018 Jan.; 18(1):71-80), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности ROS1 описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 13183578, WO 13180183, WO 13158859, WO 12037155, WO 12005299, WO 14141129, WO 15144801, WO 15144799, WO 18170381, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности ROS1 приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть нерцепторная тирозинкиназная протеинкиназа BTK, называемая также тирозинкиназой, ассоциированной с агаммаглобулинемией

(АТК), киназой предшественников В-лимфоцитов (ВРК) и тирозинкиназой Брутона (UniprotKB - Q06187). Ингибиторы киназы для ВТК хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности ВТК (Kim HO, Arch. Pharm. Res. 2019 Feb.;42(2): 171-181; Lianget al., Eur J. Med. Chem. 2018 May 10; 151:315-326, Aw et Brown, Drugs Aging. 2017 Jul.; 34(7):509-527; Wu et al., Oncotarget. 2017 Jan. 24; 8(4):7201-7207, Wu et al., J. Hematol. Oncol. 2016 Sep. 2; 9(1):80), содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности ВТК описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 18002958, WO 18001331, WO 18009017, WO 18035080, WO 18088780, WO 18090792, WO 18095398, WO 18133151, WO 18145525, A1 WO 18154131, WO 18175512, A1 WO 18192536, WO 18192532, WO 18196757, WO 18208132, WO 18233655, WO 19034009, WO 17007987, WO 17046604, WO 17066014, WO 17077507, WO 17123695, WO 17127371, WO 17128917, WO 17190048, WO 17106429, WO 16019233, WO 16057500, WO 16065222, WO 16066726, WO 16106628, WO 16106626, WO 16106629, WO 16109215, WO 16106627, WO 16106623, WO 16106624, WO 16106652, WO 16112637, WO 16161571, WO 16161570, WO 16196776, WO 16196840, WO 16192074, WO 16210165, WO 16109220, WO 15017502, WO 15002894, WO 15022926, WO 15048689, WO 15048662, WO 15061247, WO 15084998, WO 15095102, WO 15095099, WO 15116485, WO 15169233, WO 15165279, WO 15132799, WO 15039612, WO 14104757, WO 14113932, WO 14114185, WO 14113942, WO 14116504, WO 14130693, WO 14164558, WO 14151620, WO 14152114, WO 14161799, WO 14187319, WO 14210255, WO 14005217, WO 14025976, WO 14039899, WO 14055928, WO 14055934, WO 14068527, WO 14078578, WO 14082598, WO 14082598, WO 13067264, WO 13081016, WO 13102059, WO 13116382, WO 13148603, WO 13152135, WO 13185084, WO 13067277, WO 13067274, WO 13059738, WO 13010869, WO 13010380, WO 13010868, WO 12170976, WO 12135801, WO 12021444, WO 11153514, WO 11152351, WO 11029043, WO 11029046, WO 10126960, WO 10056875, WO 10009342, WO 09156284, WO 09098144, WO 09053269, WO 08121742, WO 08039218, WO 9954286, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности ВТК приведены в таблице ниже.

Мишенью ингибитора киназы по данному изобретению может быть нерецепторная тирозинкиназа Syk, называемая также селезеночной тирозинкиназой и обозначаемая иногда p72-Syk (UniprotKB - P43405). Ингибиторы киназы для Syk хорошо известны. Например, опубликованы обзоры, в которых обсуждаются ингибиторы киназной активности Syk (Bartaula-Brevik et al., Expert Opin. Investig. Drugs. 2018 Apr.; 27(4):377-387; Liu et Mamorska-Dyga, J. Hematol. Oncol. 2017; 10: 145, Geahlen, Trends Pharmacol. Sci. 2014 Aug.; 35(8):414-22; Norman Expert Opin. Ther. Pat. 2014 May; 24(5):573-95 содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Ингибиторы киназной активности Syk описываются также в патентных заявках, например, не ограничиваясь перечисленным здесь, в публикациях WO 19034153, WO 18053189, WO 18053190, WO 18108083, WO 18228475, WO 17046302, WO 16010809, WO 15138273, WO 15140051, WO 15140054, WO 15140055, WO 15144614, WO 15017610, WO 15061369, WO 15094997, WO 15095444, WO 15095445, WO 15100217, WO 14051654, WO 14048065, WO 14060371, WO 14064134, WO 14074422, WO 14086032, WO 14093191, WO 14100314, WO 14176210, WO 14176216, WO 14023385, WO 14027300, WO 14031438, WO 14029732, WO 14045029, WO 13192125, WO 13192128, WO 13192098, WO 13192088, WO 13047813, WO 13052391, WO 13052394, WO 13052393, WO 13064445, WO 13099041, WO 13104573, WO 13104575, WO 13109882, WO 13124026, WO 13126132, WO 13124025, WO 12002577, WO 12025187, WO 12025186, WO 12061418, WO 12123311, WO 12123312, WO 12130780, WO 12151137, WO 12154519, WO 12154520, WO 12154518, WO 12167423, WO 12167733, WO 11086085, WO 11014795, WO 11014515, WO 11075515, WO 11075560, WO 11079051, WO 11092128, WO 11112995, WO 11117160, WO 11134971, WO 11144584, WO 11144585, WO 10068257, WO 10068258, WO 10097248, WO 10147898, WO 09131687, WO 09136995, WO 09145856, WO 09031011, WO 08033798, WO 07129226, WO 07042298, WO 07042299, WO 07028445, WO 07009681, WO 07009681, WO 07085540, WO 06093247, WO 05033316, WO 05026158, WO 03063794, WO 03057695, WO 0183485, WO 0147922, WO 0109134, WO 0075113, содержание которых включается в настоящий документ путем отсылки. Конкретные примеры ингибиторов киназной активности Syk приведены в таблице ниже.

В одном из конкретных вариантов осуществления данного изобретения ингибитор киназы выбирают согласно следующей таблице.

Мишень	Тип киназы (сайт фосфорилирования)	Лекарство
EGFR	Тирозин	Гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, нератиниб, дакомитиниб, бригагиниб, канертиниб, наквотиниб, назартиниб, пелитиниб, роцилетиниб, икотиниб, AZD3759, AZ5104 (CAS № 1421373-98-9), позитиниб, WZ4002
ALK	Тирозин	Кризотиниб, энтретиниб, церитиниб, алектиниб, бригагиниб, лорлатиниб, TSR-011, CEP-37440, энсартиниб
B-Raf	Серин/треонин	Вемурафениб, дабрафениб, регорафениб, PLX4720

MEK1/2	Двойная специфичность	Кобиметиниб, траметиниб, биниметиниб, селуметиниб, PD-325901, CI-1040, PD035901, U0126, TAK-733
FGFR family including FGFR1, FGFR2, FGFR3 and FGFR4	Тирозин	Ленватиниб, (FGFR1/2/3/4); Debio-1347 и довитииниб (FGFR 1/2/3); BLU9931 (FGFR4); регорафениб
IGF1R	Тирозин	Сорафениб, сунитиниб, лестауртиниб, тандутиниб, квизартиниб, креноланиб, гилтеритиниб, понатиниб, ибрутиниб
IGF1R	Тирозин	Линситиниб, NVP-AEW541, BMS-536924, AG-1024, GSK1838705A, BMS-754807, PQ 401, ZD3463, NT157, пикроподофиллин (PPP)
c-Met	Тирозин	Тиватиниб, JNJ-38877605, PF-04217903, форетиниб (GSK 1363089), мерестиниб
JAK	Тирозин	Руксолитиниб, тофацитиниб, оклацитиниб, барицитиниб, филготиниб, цердулатиниб, гандотиниб, лестауртиниб, момелотиниб, пакритиниб, PF-04965842, упадацитиниб, рефицитиниб, федратиниб
PDGFR α/β	Тирозин	Иматиниб, регорафениб, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, телатиниб, бозутиниб, нилотиниб, понатиниб, ленватиниб
RET	Тирозин	Кабозантиниб, вандетаниб, ленватиниб,
AXL	Тирозин	Бемцентиниб, амуватиниб, босутиниб, кабозантиниб, форетиниб, гилтеритиниб (ASP2215), глезатиниб (MGCD 265), SGI-7079
TrkA, TrkB, TrkC	Тирозин	Ларотректиниб, энтректиниб, RXDX-102, алтиратиниб, LOXO-195, ситраватиниб
ROS1	Тирозин	Кризотиниб, энтректиниб, лорлатиниб, церитиниб, кабозантиниб, TPX-0005, DS-6051b
BTK	Тирозин	Ибрутиниб, акалабрутиниб, GS-4059, спебрутиниб, BGB-3111, HM7122
Syk	Тирозин	Фостаматиниб, энтосплетиниб, цердулатиниб, TAK-659

CAS - идентификатор по реестру химических соединений Американского химического общества

Лечение ингибиторами киназы может быть комбинированным, то есть сочетают несколько ингибиторов киназ, мишенью которых является одна и та же киназа либо разные киназы. Например, лечение, сочетающее несколько ингибиторов киназ, подавляющих разные киназы, может включать использование комбинации ингибитора киназы B-raf с ингибитором киназы MEK, причем ингибитор киназы B-raf предпочтительно выбирают из группы, состоящей из вемурафениба, дабрафениба, регорафениба и PLX4720, а ингибитор киназы MEK предпочтительно выбирают из группы, состоящей из кобиметиниба, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, PD-325901, CI-1040, PD035901, U0126 и TAK-733, например, используют комбинацию вемурафениба и траметиниба. Или же берут ингибиторы киназ, воздействующие на разные киназы.

В одном из частных вариантов осуществления данного изобретения ингибитор киназы - это ингибитор EGFR. Например, его выбирают из группы, состоящей из gefitinibi, erlotinibi, lapatinibi, vandetanibi, afatinibi, osimertinibi, neratinibi, дакомитиниба, бригафиниба, канертиниба, наковотииниба, назартиниба, пелитиниба, роцилетиниба, икотиниба, AZD3759, AZ5104 (CAS № 1421373-98-9), poziotinibi, WZ4002; более предпочтителен эрлотиниб.

Раковые заболевания и опухоли, подлежащие лечению по данному изобретению

Термины "рак/раковое заболевание", "раковый" или "злокачественный" в настоящем документе относятся к физиологическому состоянию млекопитающего, отличающемуся, как правило, неконтролируемым клеточным ростом, или описывают это состояние. Примеры раковых заболеваний включают, например, лейкозы, лимфомы, бластомы, карциномы и саркомы.

В объем данного изобретения входят различные раковые заболевания, включающие, не ограничиваясь перечисленным здесь, следующие: карциномы, в том числе карциному мочевого пузыря (включая быстро прогрессирующий и метастазирующий рак мочевого пузыря), молочной железы, толстой кишки (включая колоректальный рак), почки, печени, легкого (включая мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого и аденокарциному легкого), яичника, предстательной железы, яичка, мочеполового тракта, компонентов лимфатической системы, прямой кишки, гортани, поджелудочной железы (включая карциному экзокринной части поджелудочной железы), пищевода, желудка, желчного пузыря, шейки матки, щитовидной железы, кожи (включая плоскоклеточную карциному); опухоли кроветворной ткани лимфоидного происхождения, в том числе лейкозы, включая острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому (включая кожные и периферические Т-клеточные лимфомы), лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому, гистиоцитарную лимфому, лимфому Беркитта; опухоли кроветворной ткани миелоидного происхожде-

ния, включая острые и хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром, миелоидный лейкоз и промиелоцитарный лейкоз; опухоли центральной и периферической нервной системы, в том числе астроцитому, нейробластому, глиому и невриноме; опухоли мезенхимального происхождения, в том числе фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому; другие опухоли, в том числе меланому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, семиному, фолликулярный рак щитовидной железы и тератокарциному; меланому, неоперабельную злокачественную меланому III или IV стадии, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, глиому, раковые поражения желудочно-кишечного тракта, рак почки, рак яичника, рак печени, колоректальный рак, рак эндометрия, рак почки, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак поджелудочной железы, полиформную глиобластому, рак шейки матки, рак желудка, рак мочевого пузыря, гепатокарциному, рак молочной железы, карциному толстой кишки, рак головы и шеи, ретинобластому, рак желудка, герминогенные опухоли, рак кости, опухоли костей, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости взрослых, детскую злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, саркому, детскую саркому; миелодиспластические синдромы; нейробластому; герминогенную опухоль яичка, интраорбитальную меланому, миелодиспластические синдромы; миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, синовиальную саркому.

В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения раковое заболевание является солидной опухолью. Например, это может быть саркома или остеосаркома, например, саркома Капоши, саркома Капоши, обусловленная синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом), меланому, в частности, увеальная меланома, и раковые опухоли головы и шеи, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, пищевода, молочной железы, в частности рак молочной железы с тройным негативным фенотипом (TNBC), мочевого пузыря, колоректальный рак, раковые опухоли печени и желчных путей, матки, аппендикса, шейки матки, яичка, желудочно-кишечного тракта, эндометрия, перитонеальный рак. Раковое заболевание, предпочтительное по данному изобретению, это саркомы, меланомы, в частности увеальная меланома, рак головы и шеи, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, пищевода, молочной железы, в частности рак молочной железы с тройным негативным фенотипом (TNBC), мочевого пузыря, колоректальный рак, рак печени, шейки матки, эндометрия и перитонеальный рак.

В одном из частных вариантов осуществления данного изобретения раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из лейкозов, лимфом, сарком, меланом, рака головы и шеи, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, пищевода, молочной железы, мочевого пузыря, головного мозга, колоректального рака, рака печени и рака шейки матки.

В другом варианте осуществления данного изобретения раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из раковых заболеваний легких, в частности, немелкоклеточного рака легкого; лейкозов, в частности, острого миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза; лимфом, в частности, периферической Т-клеточной лимфомы, хронического миелоидного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы поздних стадий с мутацией в гене BRAF, колоректального рака, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта; рака молочной железы, в частности HER2-положительного; рака щитовидной железы, в частности, медулярного поздних стадий; рака почки, в частности, почечноклеточной карциномы; рака предстательной железы, глиомы; рака поджелудочной железы, в частности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы; множественной миеломы и рака печени, в частности, печеночноклеточной карциномы.

Например, если ингибитором киназы является ингибитор EGFR, то раковое заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из рака легких, в частности, немелкоклеточного рака легких; рака поджелудочной железы; рака молочной железы в частности, ранних стадий рака молочной железы; рака щитовидной железы, в частности, медулярного рака щитовидной железы; колоректального рака, в частности, метастазирующего или поздних стадий; плоскоклеточной карциномы головы и шеи и глиомы. В одном из частных вариантов осуществления данного изобретения ингибитор киназы является ингибитором EGFR, раковое заболевание предпочтительно является раком легкого, в частности, немелкоклеточным раком легкого. Если ингибитором киназы является ингибитор ALK, то раковое заболевание предпочтительно является раком легкого, в частности, немелкоклеточным раком легкого. Если ингибитором киназы является ингибитор B-Raf, то раковое заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из меланомы, рака легкого, колоректального рака и стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, в частности, меланомы поздних стадий с мутацией в гене BRAF. Если ингибитором киназы является ингибитор MEK, то раковое заболевание предпочтительно является меланомой или раком легкого, в частности, меланомой поздних стадий с мутацией в гене BRAF. Если ингибитором киназы является ингибитор FGFR, то раковое заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из карциномы щитовидной железы, колоректального рака и стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Если ингибитором киназы является ингибитор FLT3, то раковое заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из рака почки, рака поджелудочной железы, в частности, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, множественной миеломы, рака предстательной железы, лейкозов, например, острого миелоидного лейкоза и

хронического лимфоцитарного лейкоза, и лимфом. Если ингибитором киназы является ингибитор JAK, то раковое заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из лимфом, в частности, периферической Т-клеточной лимфомы, миелопролиферативных неоплазий, множественной миеломы, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы. Если ингибитором киназы является ингибитор PDGFR, то раковое заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из лейкозов, например хронического миелоидного лейкоза с филадельфийской хромосомой, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, миелодиспластических и миелопролиферативных синдромов, колоректального рака, рака почки, рака поджелудочной железы, в частности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, рака печени, рака молочной железы и карциномы щитовидной железы. Если ингибитором киназы является ингибитор RET, то раковое заболевание предпочтительно является раком почки или раком щитовидной железы, например медуллярным раком щитовидной железы. Если ингибитором киназы является ингибитор AXL, то раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из лейкозов, в частности острых лейкозов, например, острого миелоидного лейкоза или хронического миелоидного лейкоза с филадельфийской хромосомой, рака почки и рака легкого, например, NSCLC. Если ингибитором киназы является ингибитор Trk, то раковое заболевание предпочтительно является метастазирующей солидной опухолью. Если ингибитором киназы является ингибитор ROS1, то раковое заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из рака легкого, например NSCLC, и рака почки. Если ингибитором киназы является ингибитор BTK, то раковое заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из В-клеточных раковых заболеваний, например, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и неходжкинской лимфомы. Если ингибитором киназы является ингибитор Syk, то раковое заболевание предпочтительно является лимфомой, в частности, периферической Т-клеточной лимфомой.

Если лечение ингибиторами киназ комбинированное, а именно ингибитор B-Raf сочетают с ингибитором MEK1/2, например, вемурафениб с траметинибом, то такому лечению подлежат меланомы, в частности, поздние стадии меланомы с мутацией гена BRAF

В одном из аспектов данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, комбинация или набор, содержащие соединение Dbait и несколько ингибиторов киназ, в частности, комбинацию ингибиторов B-Raf и MEK1/2. В одном из конкретных воплощений данного изобретения этой комбинацией является сочетание вемурафениба и траметиниба.

Таким образом, данным изобретением предлагается фармацевтическая композиция, комбинация или набор, содержащие соединения Dbait, описанные в настоящем документе, и вемурафениб с траметинибом, для применения при лечении меланомы, конкретнее - поздних стадий меланомы с мутацией гена BRAF

Фармацевтические композиции и продукты, наборы, комбинации или комбинированные препараты по данному изобретению можно использовать для подавления роста солидных опухолей, уменьшения объема такой опухоли, предотвращения метастазирования опухолей и роста или развития микрометастазов, предотвращения рецидивов опухолевого роста и предотвращения возврата заболевания. Фармацевтические композиции и продукты, наборы, комбинации или комбинированные препараты по данному изобретению особенно пригодны для больных с плохим прогнозом или для лечения опухолей, не поддающихся лучевой или химиотерапии. В одном из конкретных воплощений данного изобретения рак, подлежащий предлагаемому лечению, является высококачественным, или поздних стадий, или метастазирующим.

Схема лечения, дозировка и пути введения

Эффективная дозировка каждого из комбинируемых лекарственных средств в составе комбинированного препарата по данному изобретению варьирует в зависимости от того, какие конкретно лекарственные средства используются и какова фармацевтическая композиция, от способа и пути введения препарата в организм, от подлежащего лечению состояния, от степени тяжести этого состояния. Таким образом, схему лечения и режим дозирования комбинированного препарата по данному изобретению выбирают соответственно различным факторам, включая путь введения препарата в организм и состояние больного. Эффективные количества активных ингредиентов препарата, требующиеся для предотвращения, или прекращения прогрессирования заболевания, или противодействия этому, определяет и назначает лечащий или другой врач либо ветеринар, являющийся рядовым специалистом в данной области техники. Для того, чтобы достигнуть оптимальной концентрации активных ингредиентов в организме в тех пределах значений, которые обеспечивают эффект без токсичности, нужна схема лечения и режим дозирования, основанные на кинетике доступности этих активных ингредиентов в областях их мишеней.

Фармакологическая активность комбинации по данному изобретению может быть продемонстрирована, например, в клинических исследованиях или, более предпочтительно, в испытаниях. Применительно к больным с поздними стадиями опухолей пригодны такие клинические исследования, как, например, открытое не рандомизированное исследование с повышением дозы. В таких исследованиях можно доказать синергическое действие активных ингредиентов комбинации по данному изобретению. Благотворный эффект в отношении пролиферативных заболеваний можно определить непосредственно по результатам этих исследований или путем изменения дизайна исследования, что, собственно, должно быть известно специалистам в данной области техники. Такие исследования подходят, в частности, для

сравнения эффекта от монотерапии активными ингредиентами по отдельности и от использования комбинации по данному изобретению. Комбинируемые лекарственные средства применяют предпочтительно следующим образом. Средство (a) вводят в фиксированной дозе, а дозу средства (b) повышают до максимальной переносимой. Или же средство (b) вводят в фиксированной дозе, а дозу средства (a) повышают до максимальной переносимой.

В некоторых воплощениях данного изобретения подразумевается, что термин "комбинированная терапия" охватывает введение разных терапевтических агентов в разное время, а также введение по меньшей мере двух разных терапевтических агентов параллельно, или последовательно, или практически одновременно. Предпочтительно введение соединений Dbait и ингибиторов киназ осуществляют параллельно или одновременно.

Термин "параллельное введение" в настоящем документе употребляется применительно к введению двух или более терапевтических агентов в достаточно близкие моменты времени, так что их терапевтические эффекты перекрываются по времени. Соответственно, параллельное введение включает такой режим дозирования, когда введение одного или более агентов продолжается после прекращения введения одного или более других агентов.

Соединения Dbait и ингибиторы киназ вводят в одном режиме или в разных. В некоторых воплощениях данного изобретения первый агент вводят до (например, за 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или 12 недель), по существу параллельно или после (например, через 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1 неделю, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического агента; или же используют любые сочетания указанных моментов времени. Например, в одном из воплощений данного изобретения первый терапевтический агент вводят прежде второго, например, на 1 неделю раньше. В другом воплощении данного изобретения первый терапевтический агент начинают вводить на некоторое время ранее второго (например, на 1 сутки раньше), а затем вводят одновременно со вторым агентом.

Соединение Dbait и ингибитор киназы вводят в организм одинаковым путем или же разными. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации вводят путем внутривенной инъекции, а другой перорально. Или же все терапевтические агенты данной комбинации вводят, например, перорально либо все эти агенты вводят внутривенно. Терапевтические агенты также могут вводиться по очереди. Путь введения терапевтических агентов по данному изобретению может быть пероральным, парентеральным, внутривенным, внутриопухолевым, подкожным, интракраниальным, интраартериальным, местным, ректальным, чрескожным, внутрикожным, назальным, внутримышечным, внутрикостным и др.

Лечение по данному изобретению может включать один или несколько циклов, например, от двух до десяти, в частности, два, три, четыре или пять циклов. Эти циклы могут следовать друг за другом непрерывно или же с перерывами. Например, между последовательными циклами может быть промежуток времени продолжительностью от одной до восьми недель, предпочтительно три-четыре недели.

Далее в настоящем документе другие аспекты и преимущества данного изобретения описываются на приведенных ниже примерах, которые следует считать иллюстративными и не имеющими ограничительного характера.

Примеры

Пример 1.

Материалы и методы

Для того, чтобы продемонстрировать специфическое действие AsiDNA на персистирующие клетки, авторы данного изобретения взяли модельную систему из двух известных линий раковых клеток немелкоклеточной опухоли легкого (NSCLC), зависящих от рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), а именно линий PC9 и HCC827.

Исходной клеточной линии PC9 свойственна мутация в гене EGFR, обозначаемая T790 (Hata et al, Nat. Med. 2016). В клеточной линии PC9-3, полученной в результате субклонирования PC9, мутации T790 нет. В клетках HCC827 sc2 и sc3, полученных в результате субклонирования HCC827, тоже отсутствует мутация T790. Таким образом, в случае клеточных линий PC9-3 и HCC827 sc2 пролиферация на фоне лечения эрлотинибом обусловлена механизмами адаптации персистирующих клеток.

Культуры клеток

Человеческие клетки NSCLC линий HCC827 (CRL-2868, EGFR с делецией E749-A750) и PC9 (EGFR с делецией E746-A750) были любезно предоставлены Антонио Маравером [Antonio Maraver, Научно-исследовательский институт рака в Монпелье (IRCM), Франция]. Клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) при температуре 37°C в камере с увлажнением в атмосфере, содержащей 5% CO₂. Аутентичность клеточных линий подтверждалась анализом методом коротких tandemных повторов (STR) с помощью набора PowerPlex 16 HS (Promega).

Определение пролиферации клеток

Клетки PC9 высевали на 96-луночные планшеты с плотностью 20 000 клеток/см² за 24 ч до воздействия. В течение 5 суток клетки обрабатывали несколькими дозами эрлотиниба в сочетании с AsiDNA или без него в концентрации 1, 5 или 10 мкМ, после чего определяли относительное количество жизне-

способных клеток с помощью желтого тетразола (MTS) (CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay, производство Promega) согласно инструкциям производителя. Выживаемость клеток в присутствии испытываемых агентов нормализовали по данным для необработанных клеток с учетом фоновой поправки.

Обработка клеток испытываемыми агентами, реакция на AsiDNA

Клетки высевали на 6-луночные планшеты с нужной плотностью и инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч, после чего добавляли эрлотиниб (1 мкМ), или AsiDNA (1, или 5, или 10 мкМ), или оба этих агента. Клетки обрабатывали на протяжении 21 суток; контрольную среду и среду, содержащую испытываемые агенты, заменяли два раза в неделю. Выжившие клетки промывали, фиксировали параформальдегидом (PFA) и окрашивали кристаллическим фиолетовым. Планшеты сканировали с помощью системы визуализации ChemiDoc Imaging System (Bio-Rad) и рассчитывали относительное количество (%) жизнеспособных клеток с помощью программного обеспечения NIS Elements Imaging Software (Nikon).

Результаты

Обработка клеток одним только AsiDNA не влияла на выживание клеток (фиг. 1 А). AsiDNA не усиливало гибель клеток, обусловленную эрлотинибом (фиг. 1В) Но AsiDNA значительно снижало относительное количество появляющихся клонов, устойчивых к эрлотинибу (фиг. 1С) в случае клеточных линий PC9-3 и HCC827 sc2; это свидетельствовало о том, что AsiDNA эффективно противодействует возобновлению пролиферации персистирующих клеток.

Пример 2.

Материалы и методы

Культуры клеток

Человеческие клетки NSCLC линии HCC827 (CRL-2868, EGFR с делецией E749-A750) были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Манассас, шт. Вайоминг, США). Человеческие клетки NSCLC линии PC9 (EGFR с делецией E746-A750) были любезно предоставлены Антонио Маравером (Antonio Maraver Научно-исследовательский институт рака в Монпелье, Франция). Эти клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS при температуре 37°C в камере с увлажнением в атмосфере, содержащей 5% CO₂. Аутентичность клеточных линий подтверждалась анализом методом STR с помощью набора PowerPlex 16 HS (Promega).

Поскольку клеточные линии могут изначально включать субпопуляции устойчивых клеток, все использовавшиеся клеточные линии субклонировали (то есть получали потомство от одной отдельно взятой клетки и размножали его в отсутствие лекарственного давления, совершая ограниченное количество пассажей), чтобы изучить состояния толерантности к лекарственному агенту и возникновение механизмов резистентности *de novo*.

Для того, чтобы можно было следить за происходящим по изменению флуоресценции, все клетки были трансдуцированы лентивирусным вектором, несущим репортерный ген зеленого флуоресцирующего белка (GFP) [множественность заражения (MOI) равнялась 2]; флуоресцирующие клетки анализировали путем проточной цитометрии методом сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS).

Лекарственное воздействие, определение выживания персистирующих клеток

Клетки указанных выше линий обрабатывали либо не обрабатывали эрлотинибом (1 мкМ) в присутствии или в отсутствие AsiDNA (10 мкМ) и строили кривые выживания (реакция на лекарство и рецидив) по данным измерения флуоресценции с помощью спектрофлуориметра (Synergy 2, BioTek). Культуральную среду заменяли два раза в неделю и тотчас после замены среды проводили измерения.

Результаты

Воздействие одного только AsiDNA не влияло на выживание клеток (фиг. 2А - 2С - 2Е). AsiDNA полностью нивелировало приобретенную резистентность к эрлотинибу у двух субклонов - HCC827 sc2 (фиг. 2В) и PC9-3 (фиг. 2D), а у клеток исходной линии PC9 частично, но существенно снижало такую резистентность (фиг. 2F), что демонстрировало длительную эффективность AsiDNA против персистирующих клеток.

Пример 3.

Культуры клеток

Человеческие клетки NSCLC линии PC9 (EGFR с делецией E746-A750) были любезно предоставлены Антонио Маравером (Antonio Maraver Научно-исследовательский институт рака в Монпелье, Франция). Эти клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS при температуре 37°C в камере с увлажнением в атмосфере, содержащей 5% CO₂. Аутентичность клеточных линий подтверждалась анализом методом STR с помощью набора PowerPlex 16 HS (Promega).

Для того, чтобы можно было следить за происходящим по изменению флуоресценции, все клетки были трансдуцированы лентивирусным вектором, несущим репортерный ген GFP (MOI=2); флуоресцирующие клетки анализировали путем проточной цитометрии методом FACS.

Лекарственное воздействие, определение выживания персистирующих клеток

Клетки PC9 обрабатывали либо не обрабатывали осимертинибом (1 мкМ) в присутствии или в от-

сутствие AsiDNA (10 мкМ) и строили кривые выживания (реакция на лекарство и рецидив) по данным измерения флуоресценции с помощью спектрофлуориметра (Synergy 2, BioTek). Культуральную среду заменяли два раза в неделю и тотчас после замены среды проводили измерения.

Результаты

Воздействие одного только AsiDNA не влияло на выживание клеток (фиг. 3А). AsiDNA значительно снижало резистентность исходных клеток РС9 к осимертинибу (фиг. 3В). Эти результаты подтверждают те результаты, которые получены ранее с другим ингибитором тирозинкиназы - эрлотинибом.

Пример 4.

Материалы и методы

Культуры клеток

Человеческие клетки линии H3122 (модель NSCLC с экспрессией EML4-ALK) были любезно предоставлены Антонио Маравером (Antonio Maraver Научно-исследовательский институт рака в Монпелье, Франция). Эти клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS при температуре 37°C в камере с увлажнением в атмосфере, содержащей 5% CO₂. Аутентичность клеточных линий подтверждалась анализом методом STR с помощью набора PowerPlex 16 HS (Promega).

Для того, чтобы можно было следить за происходящим по изменению флуоресценции, все клетки были трансдуцированы лентивирусным вектором, несущим репортерный ген GFP (MOI=2); флуоресцирующие клетки анализировали путем проточной цитометрии методом FACS.

Лекарственное воздействие, определение выживания персистирующих клеток

Клетки указанной выше линии обрабатывали либо не обрабатывали алектинибом (2 мкМ) в присутствии или в отсутствие AsiDNA (10 мкМ) и строили кривые выживания (реакция на лекарство и рецидив) по данным измерения флуоресценции с помощью спектрофлуориметра (Synergy 2, BioTek). Культуральную среду заменяли два раза в неделю и тотчас после замены среды проводили измерения.

Результаты

Воздействие одного только AsiDNA не влияло на выживание клеток (фиг. 4А). AsiDNA полностью нивелировало приобретенную резистентность к алектинибу (фиг. 4В), что демонстрировало эффективность AsiDNA в отношении общего механизма резистентности к ингибитору тирозинкиназы, обеспечиваемому толерантными к нему клетками. У клеток H3122 AsiDNA ликвидировало резистентность к алектинибу, что подтверждало его цитотоксическую активность против персистирующих клеток.

Пример 5.

Материалы и методы

Модель на мышах

Использовали самок голых мышей линии NMRI (Crl:NMRI-Foxnlnu) возрастом 6 недель, полученных из предприятия корпорации Charles River Laboratories, Inc. (Франция). Перед началом эксперимента животным давали адаптироваться к условиям содержания в течение по меньшей мере 5 суток. Все работы in vivo проводились в Региональном центре ресурсов для функциональных и экспериментальных исследований Национального института здравоохранения и медицинских исследований Франции (CREFRE - INSERM U006) с одобрения Комитета по содержанию животных и биоэтике (Animal Care and Ethical Committee; #4181-2016040116494282). Животных держали при контролируемых температуре и освещенности (12 ч темнота/12 ч свет), давая готовые корма и воду без ограничений. Все процедуры с животными и уход за ними осуществлялись согласно установленным правилам использования животных в медико-биологических исследованиях.

Ксенотрансплантат клеток РС9

Отбирали из культуры линии РС9 клетки и имплантировали голым мышам NMRI подкожно в левый бок по 5×10^6 клеток/особь.

Лекарственное воздействие, измерение объема опухоли

Когда опухоли достигали в среднем 250 ± 50 мм³, животных случайным образом разделяли на группы по 10 особей в каждой; мыши получали либо эрлотиниб в дозе 10 мг на 1 кг массы тела, либо AsiDNA в количестве 10 мг, либо несущую среду. Эрлотиниб вводили один раз в сутки 5 дней в неделю перорально в виде суспензии, используя в качестве несущей среды раствор 0,5% гидроксипропилцеллюлозы (HPMC) с 0,1% полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеата (Tween 80). AsiDNA разводили в 0,9%-ном растворе NaCl, хранили при температуре -20°C, перед введением нагревали до 37°C. AsiDNA вводили либо в отдельности, либо в сочетании с эрлотинибом путем внутрибрюшинной инъекции в дозе 10 мг на особь в 1-е, 2-е и 3-й сутки, а затем один раз в неделю. Контрольные особи получали раствор 0,5% HPMC с 0,1% Tween 80 перорально. Указанная обработка продолжалась на протяжении 10 недель; два раза в неделю измеряли опухоли с помощью микрометра и определяли объем опухоли по формуле $V=(\text{длина} \times \text{ширина})^2/2$.

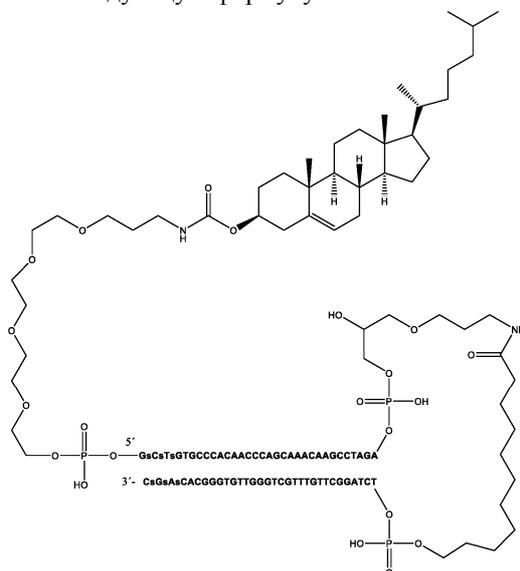
Результаты

Воздействие одного эрлотиниба только на время сдерживало рост опухоли, как это наблюдается в клинике (фиг. 5В). Воздействие одного AsiDNA немного уменьшало опухолевый рост (фиг. 5С), а комбинация двух этих агентов значительно сокращала рост опухоли и в двух случаях вызвала полную регрессию (фиг. 5Д); таким образом, в условиях in vivo продемонстрирована возможность с помощью

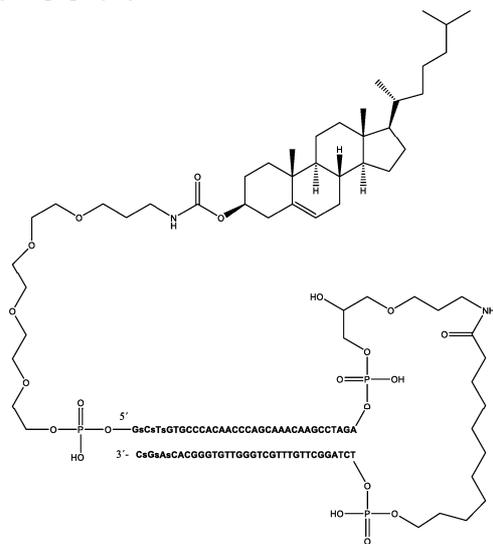
AsiDNA влиять на приобретенную резистентность к ингибитору тирозинкиназной активности EGFR.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

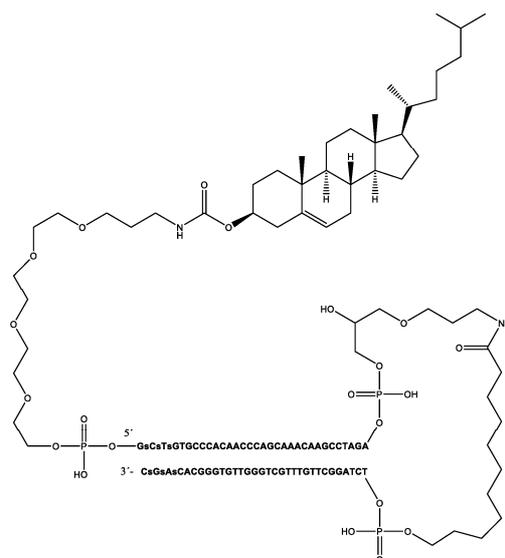
1. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение Dbait и ингибитор протеинкиназы, где ингибитор киназы выбран из группы, состоящей из эрлотиниба, осимертиниба и алектиниба, и где соединение Dbait имеет следующую формулу:



2. Комбинация для лечения рака, содержащая соединение Dbait и ингибитор протеинкиназы, где ингибитор киназы выбран из группы, состоящей из эрлотиниба, осимертиниба и алектиниба, и где соединение Dbait имеет следующую формулу:



3. Набор для лечения рака, содержащий соединение Dbait и ингибитор протеинкиназы, где ингибитор киназы выбран из группы, состоящей из эрлотиниба, осимертиниба и алектиниба, и где соединение Dbait имеет следующую формулу:



4. Фармацевтическая композиция по п.1, где рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, саркомы, меланомы и рака головы и шеи, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, пищевода, молочной железы, мочевого пузыря, головного мозга, ободочной кишки, печени и шейки матки.

5. Комбинация по п.2, где рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, саркомы, меланомы и рака головы и шеи, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, пищевода, молочной железы, мочевого пузыря, головного мозга, ободочной кишки, печени и шейки матки.

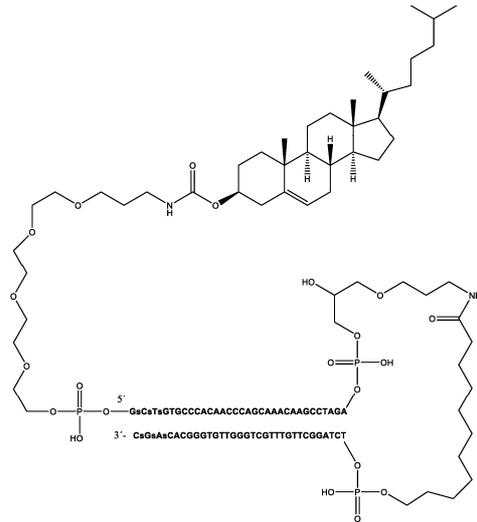
6. Набор по п.3, где рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, саркомы, меланомы и рака головы и шеи, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, пищевода, молочной железы, мочевого пузыря, головного мозга, ободочной кишки, печени и шейки матки.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, где рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого, лейкоза, в частности острого миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы, в частности периферической Т-клеточной лимфомы, хронического миелогенного лейкоза, плоскоклеточного рака головы и шеи, прогрессирующей меланомы с мутацией BRAF, колоректального рака, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, в частности HER2+ рака молочной железы, рака щитовидной железы, в частности медуллярного рака щитовидной железы в поздней стадии, рака почки, в частности почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, глиомы, рака поджелудочной железы, в частности нейроэндокринного рака поджелудочной железы, множественной миеломы и рака печени, в частности гепатоцеллюлярной карциномы.

8. Комбинация по п.2, где рак выбирают из группы, состоящей из рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого, лейкоза, в частности острого миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы, в частности периферической Т-клеточной лимфомы, хронического миелогенного лейкоза, плоскоклеточного рака головы и шеи, прогрессирующей меланомы с мутацией BRAF, колоректального рака, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, в частности HER2+ рака молочной железы, рака щитовидной железы, в частности медуллярного рака щитовидной железы в поздней стадии, рака почки, в частности почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, глиомы, рака поджелудочной железы, в частности нейроэндокринного рака поджелудочной железы, множественной миеломы и рака печени, в частности гепатоцеллюлярной карциномы.

9. Набор по п.3, где рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого, лейкоза, в частности острого миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы, в частности периферической Т-клеточной лимфомы, хронического миелогенного лейкоза, плоскоклеточного рака головы и шеи, прогрессирующей меланомы с мутацией BRAF, колоректального рака, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, в частности HER2+ рака молочной железы, рака щитовидной железы, в частности медуллярного рака щитовидной железы в поздней стадии, рака почки, в частности почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, глиомы, рака поджелудочной железы, в частности нейроэндокринного рака поджелудочной железы, множественной миеломы и рака печени, в частности гепатоцеллюлярной карциномы.

10. Применение соединения Dbait, имеющего следующую формулу:



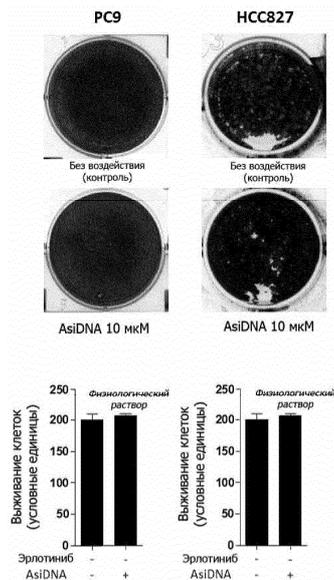
для лечения рака в сочетании с ингибитором киназы, выбранным из группы, состоящей из эрлотиниба, осимертиниба и алектиниба.

11. Применение по п.10 для задержки и/или предотвращения развития рака у больного с резистентностью к ингибитору киназы, выбранному из группы, состоящей из эрлотиниба, осимертиниба и алектиниба.

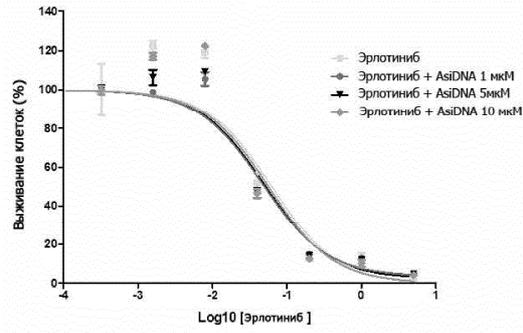
12. Применение по п.10 или 11, где раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из лейкозов, лимфом, сарком, меланом и рака головы и шеи, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, пищевода, молочной железы, мочевого пузыря, головного мозга, печени, шейки матки и колоректального рака.

13. Применение по п.10 или 11, где раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого; лейкозов, в частности острого миелоидного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза; лимфом, в частности периферической Т-клеточной лимфомы; хронического миелогенного лейкоза; плоскоклеточной карциномы головы и шеи; метастатической меланомы с мутацией гена BRAF; колоректального рака; стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта; рака молочной железы, в частности HER2-позитивного рака молочной железы; рака щитовидной железы, в частности метастатического медуллярного рака щитовидной железы; рака почки, в частности почечно-клеточной карциномы; рака предстательной железы; глиомы; рака поджелудочной железы, в частности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы; множественной миеломы и рака печени, в частности гепатоцеллюлярной карциномы.

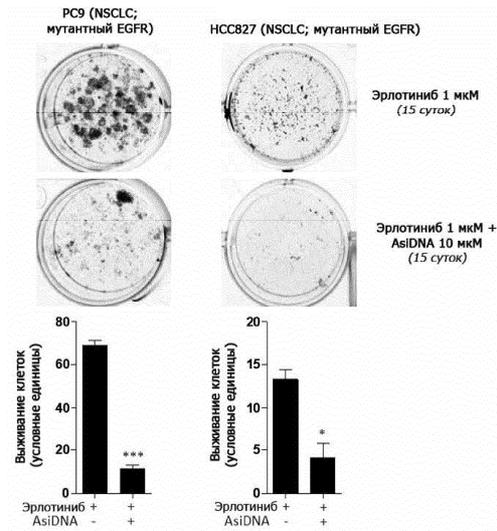
14. Применение по п.10 для прицельного противодействия персистирующим раковым клеткам при лечении рака.



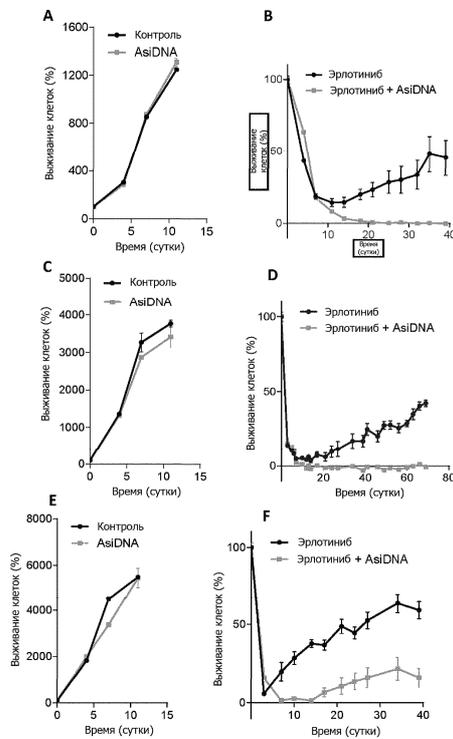
Фиг. 1А



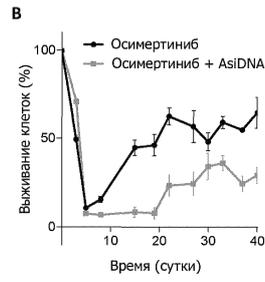
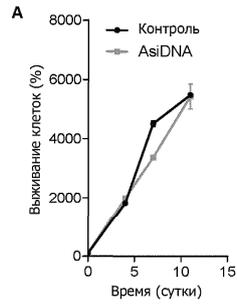
Фиг. 1В



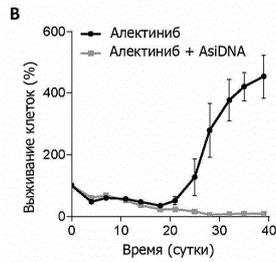
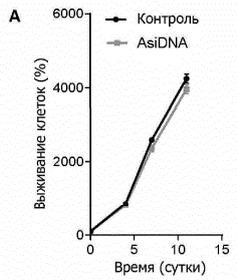
Фиг. 1С



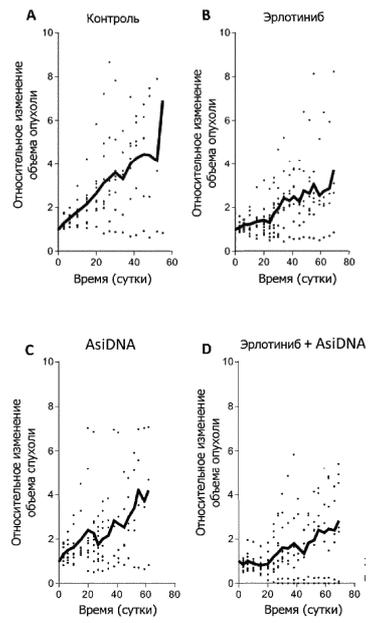
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5