

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045926**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 471/12 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190165

(22) Дата подачи заявки
2016.01.29

(54) **7-БЕНЗИЛ-4-(3,4-ДИФТОРБЕНЗИЛ)-2,4,6,7,8,9-ГЕКСАГИДРОИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДО[3,4-е]ПИРИМИДИН-5(1Н)-ОН, ЕГО СОЛИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ**

(31) 62/109,737; 62/148,844; 62/233,757

(32) 2015.01.30; 2015.04.17; 2015.09.28

(33) US

(43) 2021.04.05

(62) 201791727; 2016.01.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОНКОСЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Стогниев Мартин, Аллен Джошуа Э.,
Потторф Ричард С., Наллаганчу
Бхаскара Рао, Олсон Гэри Л., Сунь
Яньцзюнь (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) PUBCHEM-CID 72716768 Create Date: 07 February 2014 (07.02.2014) pg 3 Figure

JACOB et al. 'Pharmacophore Reassignment for Induction of the Immunosurveillance Cytokine TRAIL', Angew.Chem. Int. Ed., 18 May 2014, Vol.53, pp. 6628-6631. pg 6628, Fig 1; pg 6628, col 1, para 1; pg 6630, col 2, para 3

US-A1-20140271540

JACOB et al. 'Pharmacophore Reassignment for Induction of the Immunosurveillance Cytokine TRAIL', Angew.Chem. Int. Ed., 18 May 2014, Vol.53, pp. 6628-6631. pg 6628, Fig 1; pg 6628, col 1, para 1; pg 6630, col 2, para 3

US-B2-6869958

WO-A2-2012149546

DE-A1-2150062

(57) Настоящее изобретение относится к (7-бензил-4-(3,4-дифторбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1Н)-ону или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей его фармацевтической композиции и способу лечения с применением указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

B1

045926

**045926
B1**

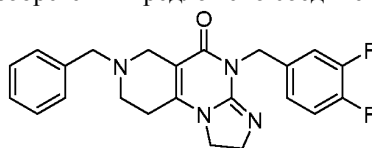
Уровень техники

TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL; Apo2L) представляет собой эндогенный белок, который избирательно индуцирует апоптоз в раковых клетках. TRAIL является мощным индуктором апоптоза для широкого спектра раковых клеточных линий человека через проапоптотический рецептор смерти 4 (DR4; TRAIL-R1) и рецептор смерти 5 (DR5; TRAIL-R2) на клеточной поверхности через внешние или внутренние пути апоптоза. TRAIL играет непосредственную роль в подавлении опухоли в процессе иммунного надзора, но этот противоопухолевый механизм утрачивается во время прогрессирования заболевания. Способность TRAIL избирательно инициировать апоптоз в раковых клетках привела к проводимым в настоящее время клиническим испытаниям с введением рекомбинантного TRAIL и более долгоживущих антител-агонистов TRAIL, направленных на два его проапоптотических рецептора смерти.

Несмотря на свою активность, рекомбинантный TRAIL имеет свойства, ограничивающие его эффективность, такие как короткий период полувыведения из сыворотки крови, стабильность, стоимость и доставка. Доставка рекомбинантного TRAIL или антител-агонистов TRAIL к мозгу ограничена неспособностью рекомбинантного TRAIL и антител-агонистов TRAIL преодолевать гематоэнцефалический барьер. Соответственно, существует постоянная потребность в противораковых композициях и способах.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую моносоль указанного соединения по изобретению. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую ди-соль указанного соединения по изобретению. В одном варианте реализации указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной соли, бромистоводородной соли, кислой сернистой соли, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фумаратсульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата, глюкуроната, аскорбата и малеата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или других противоионов, таких как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит гидрохлоридную ди-соль или гидробромидную ди-соль соединения по изобретению. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция изготовлена для перорального введения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтически приемлемого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный субъект, подвергаемый лечению, имеет или подвержен риску наличия рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак выбран из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, мантийноклеточной лимфомы и колоректального рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак выбран из группы, состоящей из актинического кератоза, пищевода Барретта, атрофического гастрита, врожденного дискератоза, сидеропенической дисфагии, красного плоского лишая, подслизистого фиброза полости рта, солнечного эластоза, цервикальной дисплазии, лейкоплакии и эритроплакии.

В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное соединение по изобретению вводят перорально. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение по изобретению вводят через путь введения, выбранный из группы, состоящей из: внутривенного, ректального, назального, легочного, эпидурального, глазного, ушного, внутриартериального, местного, внутрисердечного, интрацеребровентрикулярного, внутрикожного, внутримышечного, внутрибрюшинного, внутрико-

стного, интратекального, интравезикального, подкожного, трансдермального, трансмукозального, сублингвального, буккального, вагинального и ингаляционного пути введения.

Вышеизложенное краткое описание изобретения, а также нижеследующее подробное описание вариантов реализации указанных композиций и способов лечения, будут более понятны при их прочтении совместно с прилагаемой формулой изобретения. Однако должно быть понятно, что настоящее изобретение не ограничивается точными сочетаниями и инструментарием, описанными в настоящем документе.

Краткое описание графических материалов

Вышеизложенное краткое описание изобретения, а также последующее подробное описание вариантов реализации настоящего изобретения будут более понятны при их прочтении совместно с прилагаемыми чертежами иллюстративного варианта реализации. Однако должно быть понятно, что настоящее изобретение не ограничивается представленными точными сочетаниями и инструментарием.

На чертежах.

На фиг. 1 показана зависимость "доза-эффект", показывающая влияние различных концентраций соединения (1) на жизнеспособность опухолевых и нормальных клеток.

На фиг. 2 показан анализ жизнеспособности клеток на фибробластах легких эмбриона человека (MRC-5) после 72-часовой обработки соединением (1).

На фиг. 3 проиллюстрирован антагонизм ONC201 допаминового рецептора (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 и DRD5).

На фиг. 4 показан растворимый пролактин, обнаруженный методом ELISA в периферической крови у пациентов с распространенной солидной опухолью, на исходном уровне и после одной дозы ONC201 (PO 125-625 мг). Моменты выборки времени после введения включают 6 ч, 1, 2, 7 и 21 день после введения.

На фиг. 5 показаны средние значения концентрации ONC201 в плазме в зависимости от времени после первой дозы ONC201. Концентрации показаны как (A) среднего для когорты каждой дозы, или (B) для лиц, получавших лечение при 625 мг. Шкала ошибок указывает стандартное отклонение.

На фиг. 6 показаны отдельные измерения ONC201 (A) AUC и (B) C_{max} в зависимости от дозы. *Предполагаемая линия пропорциональности дозы базируется на группе мужчин при дозе в 625 мг.

На фиг. 7 показаны клинические ответы и фармакодинамика в стадии повышения дозы относительно анализа M30 в зависимости от (A) времени после введения первой дозы и (B) локации опухоли и дней после введения первой дозы.

На фиг. 8 показано сравнение чувствительности *in vitro* типов опухолей, определенных в большом наборе клеточных линий из программы Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC), с результатами исследования пациентов.

Подробное описание изобретения

Предполагается, что научные и технические термины, используемые в настоящем документе, имеют обычные значения, понятные обычным специалистам в данной области техники. Такие термины определены и используются в контексте различных стандартных ссылок, включая, например, J. Sambrook и D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson and M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol.* 2002;185, Humana Press; *Current Protocols in Stem Cell Biology*, ISBN: 9780470151808, а также патент США № 8 673 923. Содержание каждой из вышеприведенных ссылок включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

Формы единственного числа не предназначены для ограничения и включают в себя множественное число, если иное явно не оговорено или не следует из контекста.

Термин "замещенный" при использовании в настоящем документе означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме замещены заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена и что замещение привело к стабильному соединению. Если заместитель представляет собой кето (т.е. =O), то на атоме заменены 2 атома водорода. Кетозаместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Кольцевые двойные связи, при использовании в настоящем документе, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

Когда любая переменная (например, R⁴) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 0-3 R⁴ фрагментами, тогда группа может быть необязательно замещена включительно до трех R⁴ фрагментов и R⁴ в каждом случае выбирают независимо от определения R⁴. Также, комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Когда за атомом или химическим фрагментом следует индексированный числовой диапазон (например, C₁₋₆), будет понятно, что он предназначен для охвата каждого числа в пределах диапазона и также всех промежуточных диапазонов. Например, "C₁₋₆алкил" означает алкильные группы с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 и 5-6 атомами углерода.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" предназначен для включения как разветвленных, так и неразветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп с указанным числом атомов углерода. Например, C₁₋₆алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, и-пропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, т-бутил, н-пентил, втор-пентил, неопентил и н-гексил. В некоторых вариантах реализации алкил с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи) и в другом варианте реализации неразветвленная цепь или алкил с разветвленной цепью содержит четыре или менее атомов углерода. Аналогично, циклоалкилы содержат от трех до восьми атомов углерода в своей кольцевой структуре и в других вариантах реализации циклоалкилы содержат пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Наиболее предпочтительным является (C₁-C₆)алкил, в частности этил, метил, изо-пропил, изобутил, н-пентил, н-гексил и циклопропилметил.

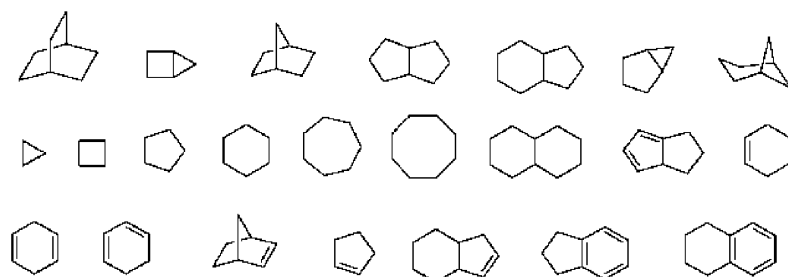
Используемый в настоящем документе термин "замещенный алкил" означает алкил, как определено выше, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, алкокси, -NH₂, -N(CH₃)₂, C(=O)OH, трифторметила, -C≡N, -C(=O)O(C₁-C₄) алкила, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ и -NO₂, предпочтительно содержащие один или два заместителя, выбранных из галогена, -OH, алкокси, -NH₂, трифторметила, -N(CH₃)₂ и -C(=O)OH, более предпочтительно выбранных из галогена, алкокси и -OH. Примеры замещенных алкилов включают, но не ограничиваются ими, 2,2 дифторпропил, 2 карбоксициклопентил и 3-хлорпропил.

Если не указано иное количество атомов углерода, "низший алкил" включает алкильную группу, как определено выше, но содержащую от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех, в своей основной структуре. "Низший алкенил" и "низший алкинил" имеют длину цепи в 2-6 атомов углерода и предпочтительно в 2-4 атома углерода.

"Алкенил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине, и возможное замещение алкилами, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин "алкенил" включает алкенильные группы с неразветвленной цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил), алкенильные группы с разветвленной цепью, циклоалкенильные (например, алициклические) группы (например циклопропенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил), замещенные алкилом или алкенилом циклоалкенильные группы и замещенные циклоалкилом или циклоалкенилом алкенильные группы. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₂-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Аналогично, циклоалкильные группы могут содержать от трех до восьми атомов углерода в своей кольцевой структуре и в некоторых вариантах реализации циклоалкильные группы содержат пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Термин "C₂-C₆" включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин "C₃-C₆" включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

"Алкинил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине, и возможное замещение алкилами, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Например, "алкинил" включает алкинильные группы с неразветвленной цепью (например, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил), алкинильные группы с разветвленной цепью и циклоалкильные или алкинильные группы, замещенные циклоалкенилом. В некоторых вариантах реализации алкильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₂-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин "C₂-C₆" включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин "C₃-C₆" включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), является атомом углерода. В одном варианте реализации циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. В другом варианте реализации циклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, следующие фрагменты:



Моноциклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Дициклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин и норборнан. Термин циклоалкил включает "ненасыщенные неароматические карбоциклические" или "неароматические ненасыщенные карбоциклические" группы, обе из которых относятся к неароматическому карбоциклу, как определено в настоящем документе, который содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную связь.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкилалкил" относится к алкильной группе, замещенной циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкильных групп включают циклопропилалкил, циклогексилалкил и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклоалкил" относится к неароматическому гетероциклу, где один или несколько образующих кольцо атомов могут быть гетероатомом, таким как атом O, N или S. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы, и также спироциклы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрогенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тому подобное. Также в определение гетероциклоалкила могут быть включены фрагменты, которые содержат одно или несколько ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, фталимидил, нафталиимидил и бензопроизводные гетероциклов. Гетероциклоалкильная группа, содержащая одно или несколько конденсированных ароматических колец, присоединена либо ароматической, либо неароматической частью. Также под определение гетероциклоалкила могут попадать фрагменты, в которых один или несколько образующих кольцо атомов могут быть замещены 1 или 2 оксогруппами или сульфидогруппами. В некоторых вариантах реализации указанная гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода и в других вариантах реализации от примерно 3 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 20, от 3 до примерно 14, от 3 до примерно 7 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или от 1 до 2 гетероатомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 тройных связей.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклоалкилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклоалкильной группой. Примеры гетероциклоалкилалкильных групп включают морфолиноалкил, пиперазинилалкил и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к моноциклическим или полициклическим (например, содержащим 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическим углеводородам, таким как, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил и тому подобное. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения арильная группа содержит от 6 до примерно 20 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "арилалкил" относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Примеры арилалкильных групп включают бензил и фенилэтил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" относится к ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один гетероатомный кольцевой элемент, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают моноциклические и полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. Любой N атом, образующий кольцо в гетероарильной группе, также может быть окислен с образованием N-оксо фрагмента. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридил, N-оксопиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-гиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода и в других вариантах реализации от примерно 3 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых вари-

антах реализации гетероарильная группа содержит от 3 до примерно 14, от 3 до примерно 7 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа содержит от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарилалкильная" группа относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой. Примером гетероарилалкильной группы является пиридилметил.

Используемый в настоящем документе термин "гало" или "галоген" относится к атому фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтора, хлора или брома, более предпочтительно фтора или хлора. Термин "пергалогенированный" относится к фрагменту, в котором все атомы водорода замещены атомами галогена.

Термин "галогеналкил" относится к алкильным остаткам, в которых атом галогена заменяет атом водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного каркаса. Термин C₁-C₆-галогеналкил предназначен для включения алкила с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащего шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи, и атом галогена, заменяющий атом водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного каркаса.

Термин "алкокси" или "алкоксил" включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно соединенные с атомом кислорода. Термин C₁-C₆-алкокси относится к остаткам, содержащим шесть или менее атомов углерода в углеводородном каркасе. Примеры алкоксигрупп (или алкоксильных радикалов) включают группы метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси. Предпочтительными являются (C₁-C₃) алкокси, в частности этокси и метокси. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" включает группы с -ОН или -О-.

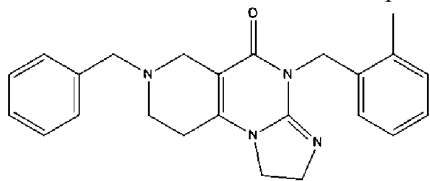
Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения существующего фрагмента кислоты или основания в форму соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочных или органических солей кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованного, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению синтезируют обычными химическими способами из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную часть. Обычно указанные соли можно получить путем взаимодействия свободной кислотной или основной форм указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси двух этих соединений; обычно предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), и в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised edition, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA (2011), каждая публикация включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту или бромистоводородную кислоту, в то время как примеры подходящих органических кислот могут включать карбоновую кислоту, сульфокислоту или сульфоновую кислоту, такую как уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, дубильная кислота, янтарная кислота, альгиновая кислота, бензойная кислота, 2-феноксibenзойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, салициловая кислота, трифторуксусная кислота, 3-аминосалициловая кислота, аскорбиновая кислота, эмбоновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, щавелевая кислота, глюконовая кислота, аминокислоты, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-метилбензолсульфонокислота или нафталин-2-сульфоновая кислота. Примеры подходящих неорганических оснований могут включать гидроксид натрия, гидроксид калия и аммиак, в то время как примерами подходящих органических оснований являются амины, например, третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, хинолин, изохинолин, α-пиколин, β-пиколин, γ-пиколин, хинальдин или пиримидин.

I. Синтез соединения (1) и его солей.

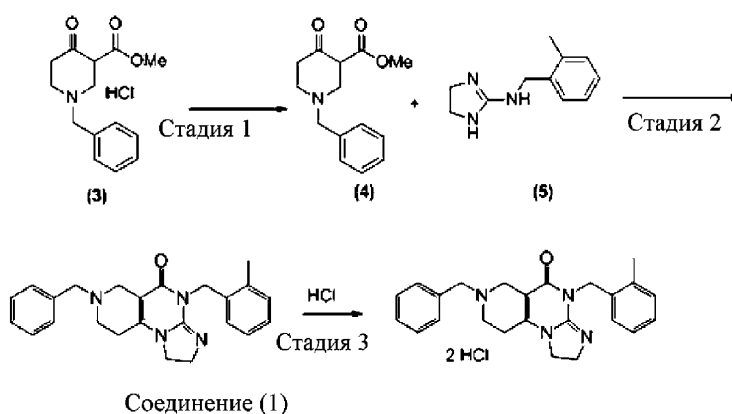
Изобретатели обнаружили на моделях *in vitro*, на моделях животных и в клинических испытаниях у человека, что ONC201 (соединение (1)) обладает широкой противораковой активностью, низкой токсичностью, включая незначительные, если таковые имеются, побочные действия, низкую генотоксичность и высокую биодоступность, включая пероральную биодоступность. Благодаря указанным особенностям ONC 201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для различных применений.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение (1):



его аналоги и фармацевтически приемлемые соли, а также способы их получения. Соединение (1) можно получить при помощи способа синтеза, показанного на схеме 1 ниже.

Схема 1.



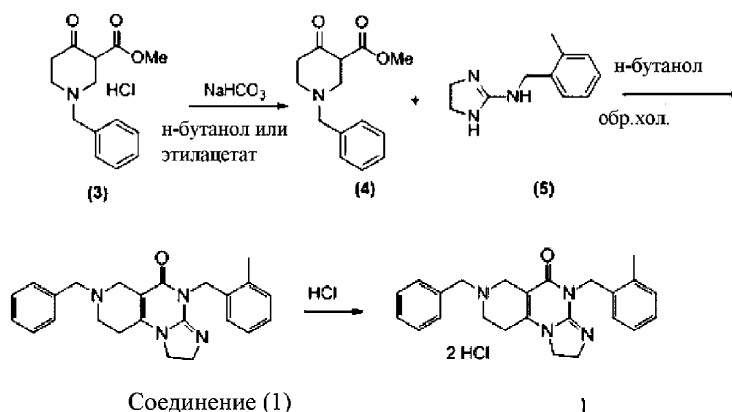
В одном варианте реализации синтез дигидрохлоридной соли соединения (1) начинают с коммерчески доступного промежуточного гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона, соединение (3). В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью основания (стадия 1) с получением соединения (4), свободного основания. В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью неорганического основания с получением соединения (4). В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью органического основания с получением соединения (4). В одном варианте реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии спирта. Например, промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола. В одном варианте реализации настоящего изобретения промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии по меньшей мере одного органического растворителя. Например, промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и/или этилацетата. В одном варианте реализации настоящего изобретения промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии основания и по меньшей мере одного органического растворителя. Например, промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии NaHCO_3 и н-бутанола. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и триэтиламина (Et_3N).

В одном варианте реализации настоящего изобретения процесс синтеза включает взаимодействие указанного соединения (4) с соединением (5) (стадия 2) с получением промежуточного соединения для (1). В одном варианте реализации реакция на стадии 2 включает нагревание указанного соединения (4) с соединением (5). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 2 включает нагревание с обратным холодильником указанных соединения (4) и соединения (5) в присутствии растворителя. В одном варианте реализации реакция на стадии 2 включает использование ловушки Дина-Старка для удаления воды и/или метанола (MeOH), образующихся в реакции.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный процесс синтеза включает образование дигидрохлоридной соли указанного соединения (1) (стадия 3). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 3 включает обработку соединения (1) с помощью HCl в диоксане. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 3 включает обработку соединения (3) с помощью 4N HCl в диоксане. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный процесс синтеза необязательно включает рекристаллизацию ди-соли соединения (1).

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный процесс синтеза для получения дигидрохлоридной соли соединения (1) представляет собой такой, как проиллюстрировано на схеме 2 ниже.

Схема 2.



II. TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд ("TRAIL").

Белок TRAIL можно проанализировать в тестируемом образце, полученном от субъекта, для выявления экспрессии TRAIL, индуцированной соединениями или их фармацевтически приемлемыми солями, описанными в настоящем документе. Для анализа TRAIL в образце можно применять иммунологические методы, включая, но не ограничиваясь ими, фермент-связанный иммуносорбентный анализ (ELISA), фермент-связанный иммунофилтративный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблот, иммунопреципитацию, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (ЛИА), флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) и радиоиммуноанализ. Методы анализа можно использовать для получения качественных и/или количественных результатов. Конкретные детали подходящих методов анализа как для качественного, так и количественного анализа образца описаны в стандартных ссылках, в качестве примера включая E. Harlow and D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B. K. C Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2003; F. M. Ausubel et al., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols*, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J. R., *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook, 3rd Edition*, Elsevier Science, 2005, и J. Sambrook and D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd Ed., 2001.

Примеры протоколов для количественного определения и анализа образца на TRAIL с целью выявления эффекта фармацевтической композиции описаны в патенте США № 8 673 923 Вафика С. Эль-Дейри (Wafik S. El-deiry) и др., который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте.

В одном варианте реализации анализа TRAIL применяют для контроля субъекта. Так, например, тестовый образец берут у указанного субъекта до начала лечения фармацевтической композицией и один или более раз во время и/или после введения для оценки эффективности лечения. В еще одном примере тестовый образец берут у указанного субъекта в различные моменты времени для оценки хода или развития заболевания или лечения. В одном варианте реализации также можно анализировать рецепторы смерти циркулирующих опухолевых клеток, чтобы увидеть, увеличивает ли введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли количество или тип рецепторов смерти.

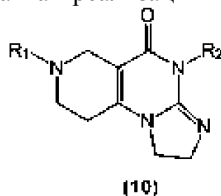
Раки, которые лечат с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, характеризуются аномальной клеточной пролиферацией, включая, но не ограничиваясь, пренеопластическую гиперпролиферацию, рак *in-situ*, новообразования и метастазы. Способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для предотвращения, и также ослабления признаков и/или симптомов рака. Термины "лечить" и "лечение", используемые для обозначения лечения рака у субъекта, включают: предотвращение, ингибирование или ослабления указанного рака у субъекта, например, замедление прогрессирования указанного рака и/или уменьшение или ослабления признаков и/или симптомов указанного рака. Примеры раковых заболеваний, которые лечат с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, рак молочной железы, раки ЦНС, рак толстой кишки, рак яичников, рак предстательной железы, лейкоз, рак легких и лимфому.

III. Соединение (10) и его соли.

В одном аспекте предложены аналоги и родственные соли соединения (10) и способы их получения.

Специалистам в данной области техники понятно, что общие принципы и концепции, описанные в настоящем документе в отношении соединения (1) и его солей, включая принципы и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, относятся к соединениям формулы (10) и их солям одинаково.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения представлены соединения, представ-



ленные формулой (10): где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио и ацильные радикалы, при этом в случае, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не представляет собой $\text{CH}_2((2\text{-CH}_3)\text{-Ph})$.

В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина, C_{1-4} алкилтиенила, C_{1-4} алкилпиридинила, C_{1-4} алкилизоксазолидинила, C_{1-4} алкилморфолинила, C_{1-4} алкилтиазолила и C_{1-4} алкилпиразинила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон, C_{1-4} бензилпиперазин, C_{1-4} алкилтиенил, C_{1-4} алкилпиридинил, C_{1-4} алкилизоксазолидинил, C_{1-4} алкилморфолинил, C_{1-4} алкилтиазолил и C_{1-4} алкилпиразинил необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 и/или R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил или гетероарилалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный гетероарилалкил выбран из C_{1-4} алкилпирролила, C_{1-4} алкилфурила, C_{1-4} алкилпиридила, C_{1-4} алкил-1,2,4-тиадиазолила, C_{1-4} алкилпиримидила, C_{1-4} алкилтиенила, C_{1-4} алкилизотиазолила, C_{1-4} алкилимидазолила, C_{1-4} алкилтетразолила, C_{1-4} алкилпиразинила, C_{1-4} алкилпиримидила, C_{1-4} алкилхинолила, C_{1-4} алкилизохинолила, C_{1-4} алкилтиофенила, C_{1-4} алкилбензотиенила, C_{1-4} алкилизобензофурила, C_{1-4} алкилпиразолила, C_{1-4} алкилиндолила, C_{1-4} алкилпуридила, C_{1-4} алкилкарбазолила, C_{1-4} алкилбензимидазолила и C_{1-4} алкилизоксазолила.

В некоторых вариантах реализации R_1 и/или R_2 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей в бензильном кольце: X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -алкил, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_{1-4} -алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор.

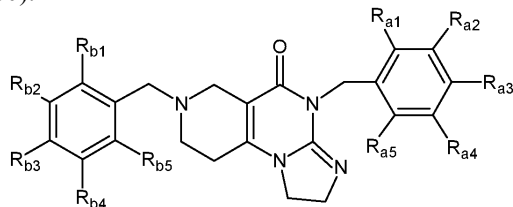
В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2(4\text{-CF}_3\text{-Ph})$, $\text{CH}_2(4\text{-F-Ph})$, $\text{CH}_2(4\text{-Cl-Ph})$, $\text{CH}_2(\text{OCH}_3\text{-Ph})$, $\text{CH}_2((2\text{-Cl})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2(2\text{-тиенил})$, $\text{CH}_2(3\text{-тиенил})$, $\text{CH}_2(2\text{-пиридинил})$, $\text{CH}_2(4\text{-метил-2-тиазолил})$, $\text{CH}_2(2\text{-пиразинил})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-N-бензил-пиперазин})$, $\text{CH}_2(2,4\text{-di F-Ph})$, $\text{CH}_2(3,4\text{-ди Cl-Ph})$, $\text{CH}_2(3,4\text{-ди F-Ph})$, $\text{CH}_2(3,5\text{-ди F-Ph})$, $\text{CH}_2((2\text{-CH}_3)\text{-Ph})$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, $(4\text{-F-Ph})\text{-4-оксобутил}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, и $\text{CD}_2\text{C}_6\text{D}_5$. В некоторых вариантах реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2(4\text{-CF}_3\text{-Ph})$, $\text{CH}_2((2\text{-Cl})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2((2\text{-F})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2(2\text{-тиенил})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-N-бензил-пиперазин})$, $\text{CH}_2(2,4\text{-ди F-Ph})$, $\text{CH}_2(2,4\text{-ди F-Ph})$, $\text{CH}_2(2,4\text{-ди Cl-Ph})$, $\text{CH}_2(3,4\text{-ди Cl-Ph})$, $\text{CH}_2(3,4\text{-ди F-Ph})$, $\text{CH}_2(3,5\text{-ди F-Ph})$, $\text{CH}_2((2\text{-CH}_3)\text{-Ph})$, $\text{CH}_2(2\text{-CH}_3, 4\text{-F-Ph})$, $\text{CH}_2((4\text{-OCH}_3)\text{-Ph})$, $\text{CH}_2(3\text{-пиридинил})$, $\text{CH}_2(3\text{-изоксазолидинил})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-морфолинил})$, $\text{CH}_2(2\text{-F}, 4\text{-CF}_3\text{-Ph})$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CO-4F-Ph}$, $(4\text{-F-Ph})\text{-4-оксобутил}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, и $\text{CD}_2\text{C}_6\text{D}_5$.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или

пиридилметильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

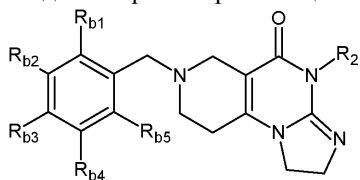
В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (80):



(80), где каждый из R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} ,

R_{b4} и R_{b5} независимо выбран из группы, состоящей из X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 алкила, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1-C_4 алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген.

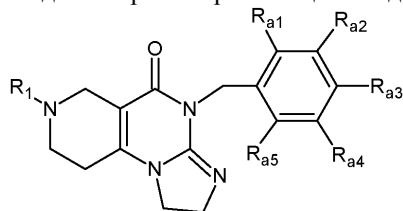
В одном варианте реализации соединения (10) имеет структуру соединения (90):



(90), где R_2 является таким, как определено выше, и где каждый из

R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} и R_{b5} независимо выбран из группы, состоящей из X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 -алкила, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1-C_4 -алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген.

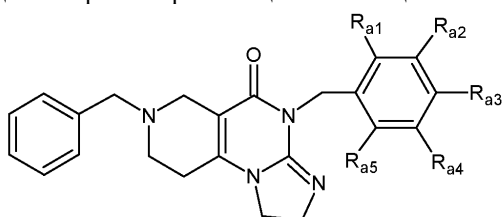
В одном варианте реализации соединения (10) имеет структуру соединения (40):



(40), где R_1 является таким, как определено выше, и где каж-

дый из R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} и R_{a5} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 -алкила, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1-C_4 -алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или более галогенами. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним галогензаместителем, например, фтором в орто- или пара-положении. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен двумя галогензаместителями, например, фтором в обоих мета-положениях.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (40) имеет структуру соедине-

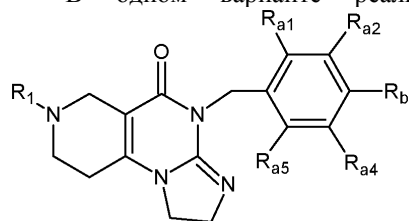


ния (45):

(45), где R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} и R_{a5} являются такими,

как определено выше. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации R_{a1} или R_{a5} представляет собой галоген, например, фтор. В одном варианте реализации R_{a2} или R_{a3} представляют собой галогеновые заместители, например, фтор.

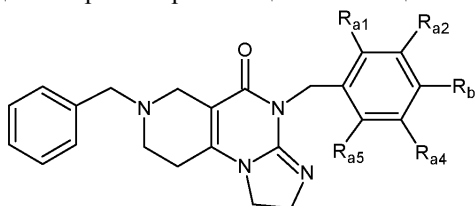
В одном варианте реализации соединения (10) имеет структуру соединения (50)



(50), где R_1 такой, как определено выше, и где R_b выбран из группы,

состоящей из X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 -алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1 - C_4 -алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген и где каждый из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , и R_{a5} независимо выбран из группы, состоящей из водорода X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 -алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1 - C_4 -алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} -алкилом, C_{1-4} -алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} -алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, CF_3 и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения один или более из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , и R_{a5} выбраны из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , и R_{a5} представляют собой водород и R_b выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой галоген, например, фтор, и R_{a1} представляет собой метил. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой фтор или хлор и R_{a2} представляет собой фтор или хлор. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой CF_3 . В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой хлор и R_{a1} представляет собой хлор.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (50) имеет структуру соедине-

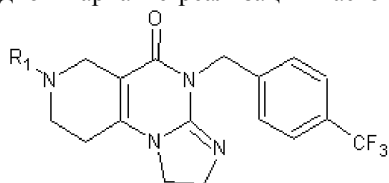


ния (55):

(55), где R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , R_{a5} и R_b являются такими, как

определено выше. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения один или более из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , и R_{a5} выбраны из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} и R_{a5} представляют собой водород и R_b выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой галоген, например, фтор, и R_{a1} представляет собой метил. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой фтор или хлор и R_{a2} представляет собой фтор или хлор. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой CF_3 . В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой OCH_3 . В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой хлор и R_{a1} представляет собой хлор.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соедине-



ния (60):

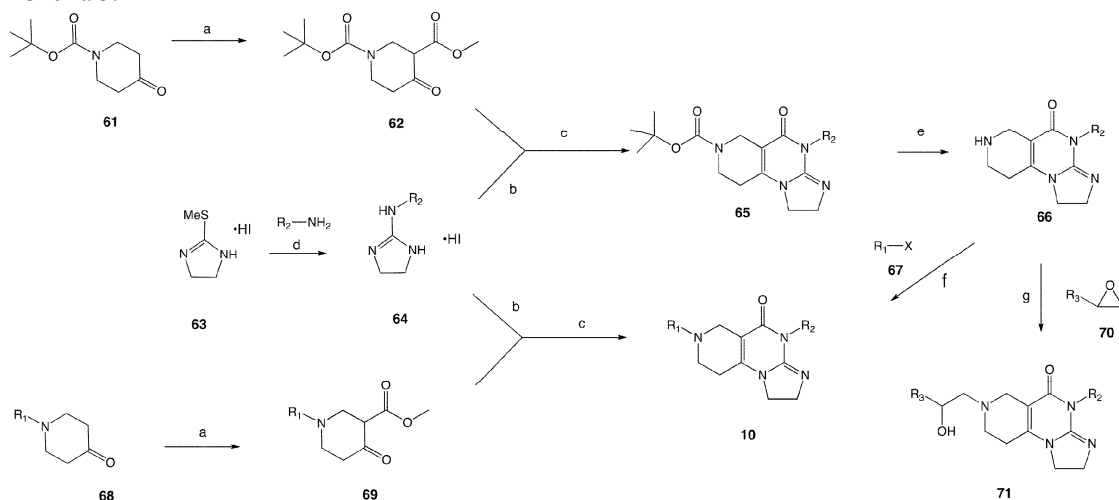
(60). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения

R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил или замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как C_2 -(2-тиенил), CH_2 -(3-тиенил), CH_2 -пиридинил, CH_2 -3-пиридинил, CH_2 -4-метил-2-тиазолил, CH_2 -2-пиразинил, CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), CH_2 -(3-изоксазолидинил) и CH_2CH_2 -(4-морфолинил). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (например, фтора), $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен в пара-положении заместителем, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой фторфенилоксибутил или гидроксифенилэтил.

На схеме 3 представлен синтез соединений формулы (10).

Схема 3.



Способы: а) NaH, диметил карбонат, толуол, 80С, 4 ч; б) 1N NaOH/ CH_2Cl_2 конвертировать в свободное основание, затем нагрев в диоксане при 70С; с) 1-бутанол/нагрев с обр.хол. 3-6 ч (ловушка Дина-Старка) PPTS; d. диоксан 70С; e. HCl в диоксане - 25С - комн.темп., с получением

Соединения формулы (10) синтезировали, начиная с замещенного пиперидона, который модифицировали при помощи взаимодействия с замещенным аминокимидазолином с получением основного соединения (10). Существует два пути: один, в котором заместитель R_1 присутствует в пиперидоне (например, 68). В указанном способе соединение (68) ацилируют диметилкарбонатом с применением гидрида натрия в толуоле при 80°С с получением сложного эфира пиперидона (69). Коммерчески доступную HI соль метилтиоимидазолина (63) подвергали взаимодействию с амином в диоксане при 70°С с получением R_2 -замещенного аминокимидазолина (64) в виде его HI соли. После прямого взаимодействия соединения (64) с пиперидоном эфиром (69) в 1-бутаноле при нагреве с обратным холодильником с удалением воды через ловушку Дина-Старка в течение 3-6 ч получали трициклическое соединение (10). В варианте этой схемы защищенный N-BOC пиперидон (61) преобразовали теми же способами в BOC-защищенное соединение (65), которое обрабатывали HCl в диоксане для удаления BOC группы, а затем превращали в свободное основание (66) при помощи 1N NaOH с экстракцией метиленхлоридом. После обработки (66) галогенидом (67) или эпоксидом (70) получали желаемое соединение (10).

Указанные неочищенные продукты можно очистить при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью метиленхлорид:метанол или при помощи ВЭЖХ с использованием ацетонитрил:TFA:H₂O, с получением конечных продуктов в виде свободных оснований или в виде солей TFA. Обработка указанных свободных оснований с помощью HCl в диоксане или лиофилизация солей TFA приводит к получению продуктов (10) в виде солей HCl или TFA. Альтернативно, указанное свободное основание можно обработать другой неорганической или органической кислотой с получением других солей, обычно выбранных из тех, которые известны как фармацевтически приемлемые соли. Соли соединения (10) обычно представляют собой твердые вещества, и примеры кристаллизуют из этанола или других растворителей с получением кристаллов высокого качества. Трициклическая структура была окончательно подтверждена в случае соединения (1) рентгеновской кристаллической структурой и по ЯМР.

Соединение, описанное в настоящем документе, может применять, с или без аминокильного линкера (например, соединение (33)), для идентификации молекул (например, белков), которые взаимодействуют с ними в клеточном контексте. Экспрессию указанных связывающих мишеней можно использо-

вать для прогнозирования реакции на соединение (1) (ONC201) или его аналогов (т.е. в качестве биомаркеров). Кроме того, указанные соединения можно применять для скрининга структурно не родственных противораковых соединений с применением конкурентных анализов, известных в данной области техники, для идентификации лекарственных средств, способных превосходить взаимодействие с мишенью с более высокой аффинностью. Кроме того, указанные молекулы могут иметь лекарственные свойства, которые создают терапевтические улучшения или допускают дополнительное терапевтическое применение путем изменения свойств лекарственного средства, включая, но не ограничиваясь ими, фармакокинетику, активность, безопасность, биораспределение или метаболизм.

Примеры соединения (10)

| № | Номер ONC | R ₁ | R ₂ |
|----|-----------|---|--|
| 1 | ONC201 | CH ₂ Ph | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |
| 13 | | CH ₂ Ph | CH ₃ |
| 14 | ONC902 | CH ₂ Ph | CH ₂ -((2-Cl)-Ph) |
| 15 | ONC903 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (2-тиенил) |
| 16 | ONC904 | CH ₂ Ph | CH ₂ CH ₂ Ph |
| 17 | ONC905 | CH ₂ Ph | CH ₂ CH ₂ (4-N-бензил-пиперазин) |
| 18 | ONC906 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (2, 4-ди-F-Ph) |
| 19 | ONC907 | H | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |
| 20 | ONC908 | CH ₃ | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |
| 21 | ONC909 | CH ₂ CH ₂ Ph | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |
| 22 | | CH ₂ CH ₂ - (4-N-бензил-пиперидин) | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |
| 23 | | CH ₂ CHONPh | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |
| 24 | | (CH ₂) ₃ CO-4F-Ph | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |
| 32 | ONC910 | CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃ | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |
| 33 | ONC911 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) |

| | | | |
|----|--------|---|--|
| 41 | ONC210 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (3, 5-ди F-Ph) |
| 51 | ONC211 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (3, 4-ди Cl-Ph) |
| 52 | ONC212 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 53 | ONC213 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (3, 4-ди F-Ph) |
| 54 | ONC214 | CD ₂ C ₆ D ₅ | CH ₂ - ((2-CH ₃) -Ph) |
| 43 | ONC217 | CH ₂ Ph | CH ₂ (2-F-Ph) |
| 55 | ONC218 | CH ₂ Ph | CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph) |
| 56 | ONC219 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (2, 4-ди Cl-Ph) |
| 57 | ONC220 | CH ₂ Ph | CH ₂ - ((4-OCH ₃) -Ph) |
| 34 | ONC226 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (3-пиридинил) |
| 35 | ONC222 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (3-изоксазолидинил) |
| 36 | ONC224 | CH ₂ Ph | CH ₂ CH ₂ - (4-морфолинил) |
| 37 | ONC223 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (4-CH ₃ -Ph) |
| 38 | ONC221 | H | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 73 | ONC227 | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 72 | ONC225 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (2-F, 4-CF ₃ -Ph) |
| 74 | ONC228 | CH ₂ (4-F-Ph) | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 75 | ONC229 | CH ₂ - (OCH ₃ -Ph) | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 76 | ONC230 | (4-F-Ph) -4-оксобутил | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 77 | ONC231 | CH ₂ -3-пиридил | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 78 | ONC232 | CH ₂ -4-метил-2-тиазолил | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 79 | ONC233 | CH ₂ -2-пиразинил | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 81 | ONC234 | CH ₂ - (3, 4-ди Cl-Ph) | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 82 | ONC235 | CH ₂ - (4-Cl-Ph) | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 83 | ONC236 | CH ₂ - (-3-тиенил) | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |
| 84 | ONC237 | CH ₂ CH (OH) Ph | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) |

Как описано в примере 12 ниже, соединение (1) с аминокильным линкером (т.е. соед. (33)) применяли для идентификации белков, которые взаимодействуют с соединением (1). Было обнаружено, что соединение (1) взаимодействует с белками, задействованными в метилировании мРНК N6-метиладенозина (m⁶A). Белки, которые связаны с эпигенетической модификацией m⁶A мРНК, включают приведенные в табл. 1. Указанные белки включают метилирующие мРНК (РНК-записыватели), такие как METTL3, METTL14, WTAP и KIAA1429; деметилирующие m⁶A мРНК (РНК-ластик), такие как FTO и ALKBH5; и также те, которые специфически распознают m⁶A РНК (РНК-считыватели), такие как YTHDF3, YTHDF2, YTHDF1, YTHDC1 и YTHDC2.

Таблица 1
m⁶A мРНК метилирующие белки

| | |
|-------------------------|----------|
| РНК-считыватели | |
| | YTHDF3 |
| | YTHDF2 |
| | YTHDF1 |
| | YTHDC1 |
| | YTHDC2 |
| РНК-записыватели | |
| | METTL3 |
| | METTL14 |
| | WTAP |
| | KIAA1429 |
| РНК-ластики | |
| | FTO |
| | ALKBH5 |

IV. Оценка чувствительности и эффективности схем лечения.

Измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для прогнозирования реакции или чувствительности к способу лечения, описанному в настоящем документе, и для идентификации того, будут ли субъекты реагировать на описанный в настоящем документе способ лечения, такой как обработка соединением (1), его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом. Кроме того, измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для оценки эффективности или контроля способа лечения, описанного в настоящем документе. Кроме того, измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для скрининга *in vivo*, *in vitro* или *in silico* для структурно не родственных между собой противораковых соединений. Например, конкурентный и другие анализы, известные в данной области техники, можно применять для идентификации лекарственных средств, способных вытеснить взаимодействие с мишенью с более высокой аффинностью, для сравнения изменений указанных уровней с соответствующими изменениями, полученными для соединения (1) или его аналогов. Анализы также можно проводить на живых клетках млекопитающих, которые более близко аппроксимируют влияние определенного уровня лекарственного средства в сыворотке крови в организме, или на микросомальных экстрактах, полученных из культивируемых клеточных линий.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1) или соединения (10) или их аналога. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В некоторых вариантах

реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур соединения (25), соединения (26), соединения (27), соединения (28), соединения (29), соединения (30) или соединения (31).

Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть, например, средними или медианными уровнями, измеренными в образцах у субъектов. Уровни для предварительно определенного стандарта можно измерять в тех же или по существу аналогичных экспериментальных условиях, как при измерении образца у указанного субъекта. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать у субъектов, которые реагируют на лечение соединением (1) или соединением (10) или их аналогом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта аналогичны уровням в стандарте, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта отличаются, (например, в сторону повышения или понижения) от предварительно определенных в стандарте, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать от нормальных здоровых субъектов.

Иммуноанализы можно использовать для анализа уровней белка или метилирования в образце, включая, но не ограничиваясь ими, фермент-связанный иммуносорбентный анализ (ELISA), фермент-связанный иммунофилтрационный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблот, иммунопреципитацию, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (ЛИА), флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) и радиоиммуноанализ. Уровень метилирования m^6A мРНК в образце можно получить с помощью иммунопреципитации метилированной РНК (Me-RIP) или другими количественными биохимическими анализами, известных в данной области техники.

Мутации нуклеиновой кислоты можно определить любым из ряда известных способов. Например, сначала можно получить биологический образец от индивидуума. Такие биологические образцы включают, но не ограничиваются ими, физическую жидкость (например, мочу, слюну, плазму или сыворотку) или образец ткани (например, образец щечной ткани или клетка буккального эпителия). Затем указанный биологический образец можно секвенировать или сканировать с использованием известных методов. Например, массивы ДНК можно применять для анализа по меньшей мере части геномной последовательности субъекта. Кроме того, можно применять полные или частичные данные по последовательности генома. Указанные последовательности можно определить с использованием стандартных методов секвенирования, включая обрыв цепи (дидезоксинуклеотид Сэнгера), секвенирование красителя-терминатора и секвенирование SOLID™ (Applied Biosystems). Целые геномные последовательности можно разрезать при рестрикции ферментами или разрезать (механически) на более короткие фрагменты для секвенирования. Последовательности ДНК также можно амплифицировать с использованием известных методов, таких как ПЦР и методы клонирования на основе векторов (например, *Escherichia coli*). В одном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере часть генетического материала субъекта (например, ДНК, РНК, мРНК, кДНК, другие нуклеотидные основания или их производные) сканируют или секвенируют, применяя, например, обычные секвенаторы ДНК или технологии на основе микропроцессоров, для определения наличия или отсутствия мутаций или количества вариаций копий.

В одном аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы идентификации и лечения субъекта, имеющего состояние, который, вероятно, будет реагировать на режим лечения, описанный в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ содержит (i) определение вероятности ответа у субъекта, имеющего состояние, на схему лечения, описанную в настоящем документе; и (ii) лечение с помощью указанной схемы лечения субъекта, для которого было определено, что он, вероятно, будет реагировать на указанную схему лечения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1), или соединения (10), или их аналога. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет

собой соединение формулы (60). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур соединения (25), соединения (26), соединения (27), соединения (28), соединения (29), соединения (30) или соединения (31).

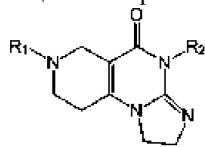
Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть, например, средними или медианными уровнями, измеренными в образцах у субъектов. Уровни для указанного предварительно определенного стандарта могут быть измерены в тех же или по существу аналогичных экспериментальных условиях, как при измерении образца у субъекта. Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть получены у субъектов, которые реагируют на лечение соединением (1) или соединением (10) или их аналогом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта аналогичны уровням в стандарте, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть получены у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта отличаются, (например, в сторону повышения или понижения) от предварительно определенных для стандарта, тогда указанного субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть получены от нормальных здоровых субъектов. Иммуноанализы можно использовать для анализа уровней белка в образце.

В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы лечения и оценки эффективности лечения у субъекта, имеющего указанное состояние. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) обработку субъекта согласно способу лечения, описанному в настоящем документе (ii), оценку эффективности лечения, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1) или соединения (10) или их аналога. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур соединения (25), соединения (26), соединения (27), соединения (28), соединения (29), соединения (30) или соединения (31).

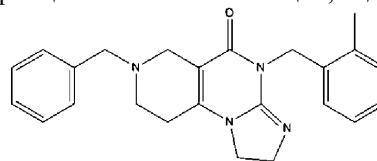
Другие условия, которые могут быть пригодны для описанных в настоящем документе способов, включают, но не ограничиваются ими, синдром дефицита внимания; зависимость; эпилепсию; вирусную инфекцию; воспаление; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз; сердечнососудистые заболевания, такие как болезнь коронарных артерий, кардиомиопатия, гипертоническая болезнь сердца, сердечная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность, сердечные аритмии, воспалительная болезнь сердца, эндокардит, воспалительная кардиомиопатия, миокардит, болезнь клапанов сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, врожденные пороки сердца, ревматическую болезнь сердца; диабеты и амилоидоз легкой цепи.

V. Композиции.

В одном аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие



(10)



(1)

соединения формулы (10):

или формулы (1):

и их фармацевтически приемлемые соли. В одном варианте реализации указанная терапевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. В одном варианте реализации указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую моносоль указанного соединения. В одном варианте реализации указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую моносоль указанного соединения. В одном варианте реализации указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую моносоль или мульти соль (например, дисоль или трисоль), выбранную из

группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, бисульфата, сульфатов, фосфатов, fumarатов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксидов, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, fumarатсульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, цитрата, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, fumarата и малеата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития, и/или с противоионами, такими как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино. В одном варианте реализации указанная соль представляет собой дигидрохлоридную или дигидробромидную соль указанного соединения.

Соединение (1) имеет такую же химическую структуру, которую можно обнаружить с помощью структурного анализа (например, ЯМР, дифракции рентгеновских лучей) соединения NSC 350625, доступного в архиве данных программы по разработке лекарственных средств Национального института рака.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция включает ди-соль (например, дигидрохлоридную соль) соединения (1) или его аналога (например, соединение формулы (10)). Соли (например, ди-соли или три-соли) аналога соединения (1) можно получить из аналога соединения (1), который может быть синтезирован, как описано в настоящем документе, или с применением стандартных способов химического синтеза, известных специалисту в данной области техники.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, те, которые перечислены в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th edition, edited by Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; и более ранних изданиях. Иллюстративные фармацевтически приемлемые носители, способы получения фармацевтических композиций и различных лекарственных форм, а также способы введения, хорошо известны в данной области техники, например, как описано в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, edited by Larry L. Augsburger and Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; и в L. V. Allen, Jr. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, особенно в главе 89; и J. G. Hardman et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция составлена для глазного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция составлена для местного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции составлены в виде капель, мазей или жидкостей. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит общепринятые фармацевтические носители, например, водную, порошкообразную или масляную основу, загустители и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция представляет собой состав для внутривенного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная внутривенная композиция содержит соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемую соль, растворенную в растворителе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит воду. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная внутривенная композиция содержит указанное соединение или его соль в концентрации примерно 0,05, примерно 0,25, примерно 0,5, примерно 2,5, примерно 5, примерно 25 или примерно 50 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации от примерно 0,05, 0,5 или 5 мг/мл до примерно 1, 10 или 100 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит от примерно 0,005%, 0,05% или от 0,5% до примерно 0,1%, 1% или 10% указанного соединения или его соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит примерно 0,05%, 0,5% или 5% указанного соединения или его соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит более высокую или более низкую концентрацию указанного соединения или его соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения имеет pH примерно 3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения доводят до pH 3 при помощи фосфатного буфера. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит декстрозу или натрия хлорид. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации примерно 5 мг/мл и pH 3 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав

для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации примерно 5 мг/мл и $\text{pH} < 5$ и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль и один или более антиоксидантов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридной соли указанного соединения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в виде 1% раствора в концентрации примерно 10 мг/мл. Например, указанный состав для внутривенного введения представляет собой раствор, имеющий pH примерно 3,3. В одном варианте реализации настоящего изобретения pH составляет менее 4,0.

В одном варианте реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит масло. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит стерильную воду. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит водный носитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит декстрозу и/или натрия хлорид.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль, растворенные в воде в концентрации 25 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения доводят до pH 3 при помощи фосфатного буфера. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит декстрозу или натрия хлорид. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит более высокую или более низкую концентрацию дигидрохлоридной соли соединения (1) или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль в концентрации примерно 5 мг/мл, имеет pH 3 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль в концентрации примерно 5 мг/мл, имеет $\text{pH} < 5$ и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль и один или более антиоксидантов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридной соли соединения (1) или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль в виде 1% раствора в концентрации примерно 10 мг/мл. Например, указанный состав для внутривенного введения представляет собой раствор, имеющий pH примерно 3,3. В одном варианте реализации настоящего изобретения pH составляет менее 4,0.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит от примерно 0,5% до примерно 10% (или от примерно 5 мг/мл до примерно 100 мг/мл) соединения (1) или его аналога или его ди-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит примерно 5% (или примерно 50 мг/мл) соединения (1) или его аналога или его ди-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную скорость внутривенного введения можно замедлять для уменьшения побочных эффектов соединения (1) или его аналога или его ди-соли.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит примерно 0,1-99% соли соединения (1) или его аналога; и фармацевтически приемлемый носитель, например, масло или стерильную воду или другие водные носители. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит моно-или ди-соль соединения (1) или его аналога в диапазоне от примерно 5% до примерно 50% для пероральных лекарственных форм.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит антиоксидант. Подходящие антиоксиданты включают: производные аскорбиновой кислоты, такие как аскорбиновая кислота, эриторбиновая кислота, аскорбат натрия, тиольные производные, такие как тиоглицерин, цистеин, ацетилцистеин, цистин, дитиозеритритол, дитиотреитол, глутатион, токоферолы, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), соли сернистой кислоты, такие как сульфат натрия, бисульфит натрия, ацетон бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия и тиосульфат натрия, нордигидрогвайаретовую кислоту. Следует отметить, что антиоксиданты, применяемые для водных составов, обычно включают: сульфит натрия, метабисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия и аскорбиновую кислоту и их комбинации, в то время как антиоксиданты, применяемые в растворах на масляной основе и органических растворителях, включают бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гид-

роксианизол (ВНА) и пропилгаллат и их комбинации. В других вариантах реализации настоящего изобретения указанный антиоксидант может представлять собой один или более из флавоноида, изофлаво-на, монотиоглицерина, L-цистеина, тиогликолевой кислоты, α -токоферола, аскорбиновой кислоты 6-пальмитата, дигидролипоевой кислоты, бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), бутилированного гидроксанизола (ВНА), витамина Е, пропилгаллата, β -каротина, аскорбиновой кислоты. Антиоксиданты обычно применяют в количестве примерно от 0,1% до 1,0% по массе, наиболее часто примерно 0,2%.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один другой терапевтический агент. Например, указанный другой терапевтический агент выбран из группы, состоящей из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов LHRH, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антимиетаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимиетотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серии/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов RAF, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, ингибиторов ВТК, ингибиторов CRM1 (например, KPT185), модуляторов P53 (например, нутлинов), антиангиогенных веществ (например, акситиниба, афлиберцепта, сорафениба и регорафениба), амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, 3СРА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-694 6, BBR-34 64, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикочара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбрестатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thea, CMT-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотретида, эфпроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратуумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-ОСНЗ, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрина-В, изофлавонона, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютетия тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-064 6 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридро-

ната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панигумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), регорафениба, ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитол, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацедиалина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит аналог гормона и/или антигормона, или и то, и другое, выбранных из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестролацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастерид, бусерелинацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более агонистов и/или антагонистов LHRH, выбранных из группы, состоящей из гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинаций, и где антагонисты LHRH выбраны из группы, состоящей из Дегареликса, Цетрореликса, Абареликса, Озареликса, их комбинаций с Дегареликсом. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов фактора роста, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), эпидермального фактора роста человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов эпидермального фактора роста человека, выбранных из группы, состоящей из HER2, HER3, и HER4. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов тирозинкиназы, выбранных из группы, состоящей из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, латиниба и трастузумаба и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов ароматазы, выбранных из группы, состоящей из анастрозола, летроззола, лиароззола, вороззола, экземестана, атаместана и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антимаболитов, которые представляют собой антифолаты, выбранные из группы, состоящей из метотрексата, ралтитрекседа и аналогов пиримидина. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антимаболитов, которые являются аналогами пиримидина, выбранными из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина и гемцитабина. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антимаболитов, которые являются аналогами пурина и/или аденозина, выбранными из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более противоопухолевых антибиотиков, выбранных из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идарубицина, митомицина-C, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более производных платины, выбранных из группы, состоящей из

цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более алкилирующих агентов, выбранных из группы, состоящей из эстрамустина, мехлорэтаммина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосамида, ифосаамида, темозоламида, нитрозомочевин и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит нитрозомочевин, выбранные из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепы и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит антимитотические агенты, выбранные из группы, состоящей из алкалоидов барвинка и таксанов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более таксанов, выбранных из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более алкалоидов барвинка, выбранных из группы, состоящей из винбластина, виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов топоизомеразы, которые являются эпиподофиллотоксинами. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более эпиподофиллотоксинов, выбранных из группы, состоящей из этопозида и этопозифоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов серии/треонинкиназы, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTORC1/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов AKT, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Аутога и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов тирозинкиназы, которые представляют собой ингибиторы PTK2/FAK. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов белок-белковых взаимодействий, выбранных из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более аналогов рапамицина, выбранных из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, аливектина-7, алретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковона, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатины PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азопафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосаамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, цефкоксиба, целмолейкина, цемадотина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклосприна, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксирубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксориубицина, дезоксирубицина, дезоксиформинина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотретида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-OCN3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретиноида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосаамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-

5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксугумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрина-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоназола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосафида, маримаастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаба), MLN518, мотесафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексава-ра, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимесена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитолы, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, со-рафениба, спиropлатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалаина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелиумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселола, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит стероид. Указанные стероиды включают, но не ограничиваются ими, дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит противорвотное средство. Указанные противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, агонисты рецептора 5-HT₃ (такие как доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палонсетрон и миртазапин), агонисты допамина (такие как домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин и метоклопрамид), антагонисты рецептора NK1 (такие как апрепитант и касопитант), антигистаминные средства (такие как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (такие как мидазолам и лоразепам), антихолинэргические вещества (такие как гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, мяту перечную, мусцимол и ажгон.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит противораковый агент, который включает ингибитор митоза. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор митоза включает таксан. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор митоза включает таксан, выбранный из группы, состоящей из паклитаксела и доцетаксела.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один противораковый агент, при этом указанный противораковый агент включает без

ограничения один или более из: активина, акларубина, акодозола, акронина, адозелезина, альдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбومیцина, аметантрона, амифостина, аминоклотиимиды, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азациитидина, азетепы, азотомидина, батимаастата, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капещитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубицина, карзелезина, цедефингола, цецекоксисба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, криснатола мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатина, деазагуанина, деазагуанина мезилата, диазиковна, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолонна, дуазомицина, эдатрексата, элфомитина (eflomithine), элсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эзорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозиды, этоприна, фадрозолола, фазарабина, фенретинида, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фторцитабина, фосквидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевина, идаруцибина, ифосфамида, илмофосина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1а, интерферона гамма-1b, ипроплатина, иринотекана, ланреотиды, летрозолола, лейпролида, лиарозолола, лометрексола, ломустина, лозоксантрона, масопротола, майтанзина, мехлорэтамидина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метоприина, метуредепы, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомалцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловоы кислоты, неларабина, нокодазола, ногаламицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, епломидина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пиразофурина, рибоприина, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфосата, спарсомицина, спирогермания, спирумидина, спиروطлатина, стрептонигрина, стрептозоцина, сулофенура, тализомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозиды, тероксирона, тестолактона, тиамиприина, тиогуанина, тиотепы, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолона, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепы, вапреотида, вертепорфина, винбластинна, винкристина сульфата, виндезина, винепидина, винглицината, винлейрозина, винорелбина, винрозидина, винзолидина, ворозола, зениплатина, зиностаина, золедроната, зорубицина и их комбинаций.

Примеры подходящих противораковых агентов включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., edited by Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

В некоторых иллюстративных вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соль (например, моно- или ди-соль) соединения (1) или соединения (10) или его аналога и по меньшей мере один другой терапевтический агент, при этом указанный другой терапевтический агент содержит антиангиогенный агент. Например, указанный антиангиогенный агент представляет собой бевацизумаб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный антиангиогенный агент выбран из группы, состоящей из афлиберцепта, акситиниба, ангиостатина, эндостатина, фрагмента пролактина 16кДа, ламининовых пептидов, фибронектиновых пептидов, ингибиторов тканевой металлопротеиназы (TIMP 1, 2, 3, 4), активаторов плазминогена, ингибиторов (PAI-1, -2), фактора некроза опухолей α , (в высоких дозах, *in vitro*), TGF- β 1, интерферонов (IFN- α , - β , γ), хемокинов ELR-CXC-, IL-12; SDF-1; MIG; тромбоцитарного фактора 4 (PF-4); IP-10, тромбоспондина (TSP), SPARC, 2-метоксиэстрадиола, пролиферин-связанного белка, сурамина, сорафениба, регорафениба, талидомида, кортизона, линомида, фумагиллина (AGM-1470; TNP-470), тамоксифена, ретиноидов, CM101, дексаметазона, лейкоз-ингибирующего фактора (LIF), ингибитора Hedgehog и их комбинаций.

Фармацевтическая комбинация может содержать первый и второй терапевтические агенты в любых требуемых пропорциях при условии, что синергетический эффект или кооперативный эффект по-прежнему имеет место. Указанная синергическая фармацевтическая комбинация предпочтительно содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении примерно от 1:9 примерно до 9:1. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении от примерно 1:8 до примерно 8:1, от примерно 1:7 до примерно 7:1, от примерно 1:6 до примерно 6:1, от примерно 1:5 до примерно 5:1, от примерно 1:4 до примерно 4:1, от примерно 1:3 до примерно 3:1 или от примерно 1:2 до примерно 2:1. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении приблизительно 1:1.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из Аллопуринола, триоксида мышьяка, Азациитидина, Бортезомида, Бевацизумаба, Капещитабина, Карбоплатина, Цецекоксисба, Хлорамбуцила, Клофарабина, Цитарабина, Дакарбазина, Даунорубицина HCl, Доцетаксела, Доксорубицина HCl, Флоксуридина, Гемцитабина HCl, гидроксимочевина, Ифосфамида, Иматиниба мезилата, Иксабепилона, Леналидомида, Мегестрола ацетата, Метотрексата, Митотана, Митоксантрона HCl, Оксалиплатина, Паклитаксела, Пралатрексата, Ромидеп-

сина, Сорафениба, Стрептозоцина, Тамоксифена цитрата, Топотекана HCl, Третиноин, Вандетаниба, Висмодегиба, Вориностата и их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит низкомолекулярный ингибитор мультикиназы, т.е. сорафениб или регорафениб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор сигнального пути Hedgehog, т.е. висмодегиб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит лекарственные средства, выбранные из табл. 2 ниже.

Таблица 2

Классы лекарственных средств

| Классы лекарственных средств | Примеры |
|------------------------------|---|
| Аналоги пурина | Аллопуринол, оксипуринол, клофарабин и тизопурин |
| Аналоги пиримидина | 5-фторурацил, Флоксуридин (FUDR), капецитабин, цитарабин, 6-азаурацил (6-AU) и гемцитабин (Гемзар) |
| Ингибиторы протеасомы | бортезомиб, карфилзомиб, цедираниб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспорамид А, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, эпоксомидин и MG132 |
| Антиангиогенные | бевацизумаб, афлиберцепт, сунитиниб, сорафениб, |

| | |
|--|--|
| вещества | пазопаниб, вандетаниба, кабозантиниб, акситиниб, понатиниб, регорафениб, ранибизумаб, лапатиниб и вандетаниб |
| Платиносодержащие противоопухолевые лекарственные средства | Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недолатин и триплатин |
| Ингибиторы COX-2 | Целекоксиб, валдекоксиб (Vextra), парекоксиб (Dynastat), люмиракоксиб, эторикоксиб и рофекоксиб |
| Азотистые иприты | Циклофосфамид, хлорамбуцил, урамустин, ифосфамид, мелфалан, бендамустин и иприт |
| Алкилирующие агенты | циклофосфамид, мехлорэтамин или мустин (HN2) (торговое название Mustardgen), урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, кармустин, ломустин, стрептозоцин и бусульфан |
| Антрациклины | даунорубицин (дауномицин), даунорубицин (липосомальный), доксорубицин (адриамицин), доксорубицин (липосомальный), эпирубицин, идаруцибин, валрубицин и митоксантрон |
| Таксаны | паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер) и связанный с альбумином паклитаксел (абраксан) |
| Ингибитор синтеза нуклеотидов | метотрексат, пралатрексат, гидроксимочевина и 5-фтордезоксифуридин, 3,4-дигидроксибензиламин |
| Ингибиторы Vcr-ab1 | иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб |
| Другие | триоксид мышьяка, талидомид, ремилид и митотан |
| Ингибиторы топоизомеразы | амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, доксорубицин, Топотекан (Гикамтин), Иринотекан (CPT-11, Камптозар), Экзатекан, Луртотекан, ST 1481, СКД 602, ICRF-193 и генистеин |
| Ингибиторы HDAC | Вориностат (SAHA), Ромидепсин (Истодакс), Панобиностат (LBH589), вальпроевую кислоту (в виде Mg вальпроата), Белиностат (PXD101), Моцетиностат (MGCD0103), Абексиностат (PCI-24781), Энтиностат (MS-275), SB939, Ресминостат (4SC-201), Гивиностат, Квизиностат (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, сульфорафан, Кеветрин и ATRA |
| Ингибиторы | сорафениб, регорафениб и вандетаниб |

| | |
|--------------------------------------|--|
| мультикиназ | |
| Гормональные средства | тамоксифен, торемифен, аримидекс (анастрозол), аромазин (экземестан), фемара (летрозол) и фулвестрант (фаслодекс) |
| Ингибиторы сигнального пути Hedgehog | висмодегиб, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 и TAK-441 |
| Ингибиторы контрольных точек | Опдиво (ниволумаб), Дурвалумаб (Medi4736), Кейтруда (пембролизумаб, MK3475), BGB-A317, AMP-224, PDR001, REGN 281атезолизумаб (MPDL3280A), пидилизумаб (BMS-936559, CT-011, ONO-4538), авелумаб (MSB0010718 C), Иервой (ипилимумаб), тремелимумаб |
| Ингибиторы BCL2 | AT-101, ингибитор Bcl-2/xL, навитоклак (ABT-263), венетоклак (ABT-199), апогоссипол, PTN1258, обатоклак, G3139 |

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит лекарственные средства, которые нацелены на рецепторы фактора некроза опухолей-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит рекомбинантный TRAIL или агонистическое антитело, которое активирует один или более рецепторов TRAIL. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит одно или более антител или рекомбинантных TRAIL, которые активируют передачу сигналов посредством DR4, DR5, или их оба. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит один или несколько из AMG-655, LBY-135, мапатумумаб, лексатумумаб, апомаб и rhApo2L/TRAIL. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит активный агент, выбранный из группы, состоящей из Камптотецина, 5-FU, капецитабина, цисплатина, доксорубина, иринотекана, паклитаксела, цисплатина, бортезомиба, ВН3I-2, ритуксимаба, облучения, тритерпеноидов, сорафениба, гемцитабина, ингибиторов HDAC, карбоплатина, T-101 (производного госсипола), ABT-263, ABT-737 и GX-15-070 (обатоклакса), вориноста, цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, ганитумаба, интерферона гамма, сорафениба, антагонистов XIAP, антагонистов Bcl-2 и миметиков Smac.

VI. Доза.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от 40, 50, 60 или 100 мг до примерно 2000 мг; от примерно 4, 5, 6 или 10 мг до примерно 200 мг; или от около 0,4, 0,5, 0,6 или от 1 мг до примерно 20 мг, при этом масса может быть рассчитана по указанному соединению в форме свободного основания. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 5 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,5 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 40 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 4 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,4 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 60 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 6 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,6 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 100 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 мг или 2000 мг; от примерно 10 мг до примерно 20,

30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 1 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 200 мг до примерно 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 20 мг до примерно 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг; или от примерно 2 мг до примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 19 или 20 мг в расчете на соединение в форме его свободного основания. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 400 мг до примерно 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 40 мг до примерно 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг; или от примерно 4 мг до примерно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 19 или 20 мг в расчете на соединение в форме его свободного основания. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 50 до примерно 60, 70, 80, 90 или 100 мг; от примерно 60 до примерно 70, 80, 90 или 100 мг; от примерно 70 до примерно 80, 90 или 100 мг, от примерно 80 до примерно 90 или 100 мг; от примерно 90 мг до примерно 100 мг; от примерно 5 мг до примерно 6, 7, 8, 9 или 10 мг; от примерно 6 до примерно 7, 8, 9 или 10 мг; от примерно 7 до примерно 8, 9 или 10 мг, от примерно 8 до примерно 9 или 10 мг; от примерно 9 мг до примерно 10 мг; от примерно 0,5 мг до примерно 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг; от примерно 0,6 мг до примерно 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг; от примерно 0,7 до примерно 0,8, 0,9 или 1 мг, от примерно 0,8 до примерно 0,9 или 1 мг; или от примерно 0,9 мг до примерно 1 мг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от примерно 1 мг/кг до примерно 40 мг/кг; 0,1 мг/кг до примерно 4 мг/кг; или от 0,01 мг/кг до около 0,40 мг/кг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или от 9 мг/кг до примерно 10, 20, 30 или 40 мг/кг; от примерно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или от 19 мг/кг до примерно 20, 30 или 40 мг/кг; от примерно 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или от 29 мг/кг до примерно 30 или 40 мг/кг; от примерно 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 или 39 мг/кг до примерно 40 мг/кг; от примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 или 0,9 мг/кг до примерно 1, 2, 3 или 4 мг/кг; от примерно 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 или 1,9 мг/кг до примерно 2, 3 или 4 мг/кг; от примерно 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 или 2,9 мг/кг до примерно 3 или 4 мг/кг; или от примерно 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8 или 3,9 мг/кг до примерно 4 мг/кг; от примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 мг/кг до примерно 0,10, 0,20, 0,30 или 0,40 мг/кг; от примерно 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18 или от 0,19 до примерно 0,20, 0,30 или 0,40 мг/кг; от примерно 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28 или от 0,29 до примерно 0,30 или 0,40 мг/кг; или от примерно 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38 или 0,39 мг/кг до примерно 0,40 мг/кг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 37,5 мг/м² до примерно 1500 мг/м²; от примерно 3,75 мг/м² до примерно 150 мг/м²; или от примерно 0,4 мг/м² до примерно 15 мг/м². В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 мг/м² до примерно 1500 мг/м²; от примерно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62,

63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 мг/м² до примерно 150 мг/м²; или примерно от 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,1, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 мг/м² до примерно 15 мг/м².

VII. Лекарственные формы.

Подходящие фармацевтические композиции для применения в способах, описанных в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде лекарственной формы, которую можно вводить пациенту. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы или парентеральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная пероральная дозированная лекарственная форма разделена на несколько меньших доз, которые вводят субъекту в течение заранее заданного периода времени с целью снижения токсичности вводимого терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную пероральную дозированную лекарственную форму вводят в виде таблетки или капсулы, содержащей состав с контролируемым высвобождением, которая может включать в себя множество частиц, гранулы, пеллеты, мини-таблетки или таблетки. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде парентеральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде парентеральной дозированной лекарственной формы выбранной из группы, состоящей из внутривенной (в/в), подкожной (п/к) и внутримышечной (в/м), ректальной (р) и трансдермальной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиториев, таблеток и капсул. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблетки, каплеты, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблеток, твердых капсул, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых форм.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения подходящие формы фармацевтических композиций, предназначенных для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают в себя дерматологические композиции, адаптированные для местного введения через кожу. Например, указанные дерматологические композиции содержат косметически или фармацевтически приемлемую среду. Указанные дерматологические композиции для местного введения могут включать мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. В некоторых вариантах реализации обычные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основания, загустители, усилители проницаемости кожи и тому подобное могут быть необходимы или желательны и поэтому их можно применять. Примеры подходящих усилителей включают, но не ограничиваются ими, простые эфиры, такие как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (коммерчески доступный как Transcutol®) и монометилвый эфир диэтиленгликоля; поверхностно-активные вещества, такие как лаурат натрия, лаурилсульфат натрия, бромид цетилтриметиламмония, бензалкония хлорид, Полоксамер (231, 182, 184), Твин (20, 40, 60, 80) и лецитин (патент США № 4783450); спирты, такие как этанол, пропанол, октанол, бензиловый спирт и тому подобные; полиэтиленгликоль и его сложные эфиры, такие как полиэтиленгликоль монолаурат; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как мочевины, диметил-ацетамид (ДМА), диметилформамид (ДМФА), 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, этаноламин, диэтианоламин и триэтианоламин; терпены; алканоны; и органические кислоты, в частности, лимонную кислоту и янтарную кислоту. Также можно применять Azone® и сульфоксиды, такие как ДМСО и C₁₀MSO, но они менее предпочтительны.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

VIII. Способы применения.

Композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении многих болезненных состояний, включая рак (например, колоректальный рак, рак мозга и глиобластому). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как меланома глаза, десмопластическая мелкоклеточная опухоль, хондросаркома, лептоменингеальная болезнь, диффузная крупноклеточная В-

клеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокортикальная карцинома, СПИД-ассоциированные раки, СПИД-ассоциированная лимфома, рак анального канала и рак прямой кишки, рак аппендикса, астроцитомы и атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как базальноклеточная карцинома, синдром базальноклеточного невуса, синдром Горлина, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоли бронхов, лимфома Беркитта и опухоли спинного мозга. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как карциноидная опухоль, карцинома неизвестной первичной локализации, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, лептоменингеальная болезнь, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миелолиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома и Т-клеточная лимфома кожи (включая, но не ограничиваясь, синдром Сезари и фунгоидный микоз (ФМ)). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, семейство сарком Юинга, экстракраниальные герминогенные опухоли, внегонадные герминогенные опухоли, рак внепеченочных желчных протоков и рак глаз. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль и глиома. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как саркома Капоши и рак почки (почечно-клеточный рак). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как лингергансоклеточный гистиоцитоз, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, рак легких, неходжкинская лимфома и первичная лимфома центральной нервной системы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмоцитарная лимфома), злокачественная фиброзная гистиоцитома костей и остеосаркома, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неизвестной первичной локализацией, синдром множественной эндокринной неоплазии, рак ротовой полости, множественная миелома/плазмноклеточное новообразование, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные новообразования, множественная миелома и миелолиферативные заболевания. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки и нейробластома. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома костей, рак яичников, герминогенная опухоль яичников, эпителиальный рак яичников и опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак паразитовидной железы, рак полового члена, рака глотки, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоли гипофиза, плевропальмональная бластома, беременность и рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы и рак предстательной железы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей с вовлечением NUT-гена на хромосоме 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы высокой степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы средней степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем докумен-

те, применяют для лечения рака предстательной железы низкой степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Изобретатели обнаружили в моделях *in vitro*, на моделях животных и в клинических испытаниях у человека, что ONC201 (соединение (1)) обладает широкой противораковой активностью, низкой токсичностью, включая незначительные, если таковые имеются, побочные действия, низкую генотоксичность и высокую биодоступность, включая пероральную биодоступность. Благодаря указанным особенностям ONC 201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для пациентов детского возраста. Благодаря этим особенностям ONC 201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для продолжительной терапии, для пациентов с высоким риском, а также для обеспечения длительных ответов или предотвращения рецидива стабильного заболевания или для предотвращения возврата заболевания.

В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака у детей (солидных опухолей у детей, сарком у детей, сарком Юинга у детей, глиом у детей, рака центральной нервной системы у детей, лейкемии у детей и лимфомы у детей).

В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения пролиферативного расстройства кожи, такого как псориаз. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, рака глаз, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака гортани, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходного-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычных раков детского возраста, переходного-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры и саркомы матки. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из вагинального рака и рака вульвы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из опухоли Вильмса и женских раков.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии первой линии (иногда называемой первичной терапией). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии второй линии. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии третьей линии. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве "терапии спасения". Термин "терапия спасения", используемый в настоящем документе, обозначает терапевтический агент, который можно принимать в любом режиме после того, как потерпела неудачу первоначальная схема лечения субъекта или после того, как состояние субъекта не ответило на первоначальное лечение. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве резервной терапии. В одном варианте реализации резервной терапии указанные композиции применяют в качестве резервного агента для нейтрализации действия первоначального лечения. В одном варианте реализации резервной терапии указанные композиции применяют в качестве резервного агента, который вводят субъекту, который уже имеет резистентность к стандартному или первоначальному лечению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве неоадьювантной терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная неоадьювантная терапия включает введение субъекту одного или более терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, перед основной или первой линией терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная неоадьювантная терапия уменьшает размер или степень рака, подлежащего лечению, перед введением основной или первой линии терапии субъекту, подвергаемого лечению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве адьювантной терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная адьювантная терапия включает введение субъекту одного или более терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, где указанные один или более терапевтических агентов модифицируют действие других терапевтических агентов, которые уже ввели субъекту или одновременно вводят субъекту или последовательно вводят субъекту.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, демонстрируют пониженную вероятность лекарственных взаимодействий. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение (1) или соединение (10) или их аналог удаляют из организма пациента, прежде чем он сможет взаимодействовать с другим фармацевтически активным веществом.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, демонстрируют уровни токсичности, которые облегчают комбинации с другими фармацевтическими агентами.

Способы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничиваются конкретными видами животных. В одном варианте реализации субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанными в настоящем документе, может представлять собой млекопитающее или не представлять собой млекопитающее. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект-млекопитающее включает любое млекопитающее, но не ограничивается ими: человека; не являющихся человеком приматов; грызуна, такого как мышь, крыса или морская свинка; одомашненное животное, такое как кошка или собака; лошадь, корова, свинья, овца, коза, или кролик. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, не являющийся млекопитающим, включает, но не ограничивается ими: птицу, такую как утку, гусь, курицу или индейку. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный субъект представляет собой человека. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные субъекты могут быть любого пола и любого возраста. Композиции и способы также можно применять для предотвращения рака. Композиции и способы также можно применять для стимуляции иммунной системы.

Способы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничены конкретным возрастом субъекта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может быть в возрасте старше 50 лет, в возрасте старше 55 лет, в возрасте старше 60 лет или в возрасте старше 65 лет. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может быть в возрасте моложе 50 лет, в возрасте моложе 55 лет, в возрасте моложе 60 лет или в возрасте моложе 65 лет.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может являться пациентом детского возраста. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 18 лет, младше 17 лет, младше 16 лет, младше 15 лет, младше 14 лет, младше 13 лет, младше 12 лет, младше 11 лет, младше 10 лет, младше 9 лет, младше 8 лет, младше 7 лет, младше 6 лет, младше 5 лет, младше 4 лет, младше 3 лет, младше 2 лет, младше 1 года. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 12 месяцев, младше 11 месяцев, младше 10 месяцев, младше 9 месяцев, младше 8 месяцев, младше 7 месяцев, младше 6 месяцев, младше 5 месяцев, младше 4 месяцев, младше 3 месяцев, младше 2 младше, младше 1 месяца. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 4 недель, младше 3 недель, младше 2 недель, младше 1 недели. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 7 дней, младше 6 дней, младше 5 дней, младше 4 дней, младше 3 дней, младше 2 дней или младше 1 дня. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста является новорожденным. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста является недоношенным. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста является новорожденным.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент имеет вес менее 45 кг, вес менее 40 кг, вес менее 35 кг, вес менее 30 кг, вес менее 25 кг, вес менее 20 кг, менее вес менее 15 кг, вес менее 14 кг, вес менее 10 кг, вес менее 5 кг, вес менее 4 кг, вес менее 3 кг, вес менее 2 кг или менее 1 кг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект получил по меньшей мере один предшествующий терапевтический агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект получил по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре предшествующих терапевтических агентов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный предшествующий терапевтический агент представляет собой ибрутиниб, бортезомиб, карфилзомиб, темозоламид, бевацизумаб, циклофосфамид, гидроксиданурубидин, винкристин, преднизон, цитарабин, цисплатин, ритуксимаб, 5-фторурацил, оксалиплатин, лейковорин или леналидомид.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат облучением. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат хирургическим путем. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат при помощи адоптивной Т-клеточной терапии.

В некоторых вариантах реализации указанный рак больше не реагирует на лечение при помощи ибрутиниба, бортезомиба, карфилзомиба, темозоламида, бевацизумаба, циклофосфамида, гидроксиданурубидина, винкристина, преднизона, цитарабина, цисплатина, ритуксимаба, 5-фторурацила, оксалипла-

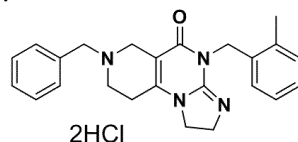
тина, лейковорина, леналидомида, облучения, хирургии или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, имеют зависимость "доза-эффект" в раковых клетках, которая отличается от зависимости "доза-эффект" тех же самых композиций и способов в нормальных клетках. Например, на фигуре 1 проиллюстрирована зависимость "доза-эффект", которая показывает воздействие соединения (1) на пролиферацию и гибель клеток в нормальных и опухолевых клетках. На фиг. 1 показана жизнеспособность клеток после обработки соединением (1) в указанных концентрациях в течение 72 ч. Тестируемые опухоли включали клеточную линию рака толстой кишки человека (HCT116), клеточную линию опухоли молочной железы (MDA-MB-231), клеточную линию первичной глиобластомы человека (U87). Нормальные тестируемые клетки включали фибробласты крайней плоти человека (HFF), фибробласты легких эмбриона человека (MRC-5) и клеточную линию фибробластов легких человека (WI-38). Доксорубин использовали в качестве положительного контроля в количестве 1 мкг/мл на нормальных фибробластах. Как показано на фиг. 1, жизнеспособность нормальных тестируемых клеток составляла по меньшей мере примерно 75% при концентрации примерно 1-5 мг/мл соединения (1), в то время как жизнеспособность опухолевых клеток была значительно ниже (например, на уровне или ниже 50%) при той же концентрации соединения (1). Кроме того, когда концентрация соединения (1) возрастала за пределы примерно 5 мг/мл, жизнеспособность опухолевых клеток падала до уровня ниже 2-5%, в то время как жизнеспособность нормальных клеток оставалась на уровне примерно 75%.

На фиг. 2 показан анализ жизнеспособности клеток на фибробластах легких эмбриона человека (MRC-5) после 72-часовой обработки соединением (1) (5 мкМ) или ДМСО и указанного периода восстановления в среде, полностью свободной от лекарственного средства, после обработки. Моменты времени приведены как время после удаления соединения (1) после 72-часовой обработки. Как показано на фиг. 2, восстановление клеток наблюдалось с соединением (1), но не с ДМСО.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении рака у субъекта. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении рака у субъекта, который представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтически эффективного количества соединения (1) или соединения (10) или их аналога или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая соединение (1) или соединение (10) или их аналог или их фармацевтически приемлемую соль, в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом указанный первый и указанный второй терапевтический агенты вводят одновременно или последовательно. Второй терапевтический агент может представлять собой любой подходящий терапевтический агент, включая любой фармацевтически активный агент, описанный в настоящем документе. Фармацевтически приемлемая соль соединения (1) включает дигидрохлоридную соль, приведенную ниже:



Следует понимать, что дигидрохлоридная соль соединения (1) или его аналога (включая, но не ограничиваясь ими, соединение формулы (10)) или их альтернативная ди-соль, описанная в настоящем документе, может быть заменена соединением (1) или его аналогом в композиции или режиме дозирования, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение синергетической фармацевтической комбинации, или одновременно или последовательно, субъекту, нуждающемуся в таком лечении, где указанная синергетическая фармацевтическая комбинация содержит (i) первый терапевтический агент, содержащий соединение (1) или соединение (10) или их фармацевтически приемлемую соль; и (ii) второй терапевтический агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно или последовательно, терапевтически синергетически эффективного количества указанного первого терапевтического агента в комбинации с указанным вторым терапевтическим агентом. В одном варианте реализации указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества указанного первого терапевтического агента в комбинации с эффективным количеством указанного второго терапевтического агента, при этом указанная комбинация производит синергетический эффект при лечении *in vivo* рака, чувствительного к комбинации, и при этом указанные первый и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества указанного первого терапевтиче-

ского агента в комбинации с эффективным количеством указанного второго терапевтического агента, в котором указанная комбинация производит синергетический эффект при лечении *in vivo* минимальной остаточной болезни, чувствительной к указанной комбинации, и при этом первый и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент может быть введен до или перед первым терапевтическим агентом.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из солидных опухолей, гемобластозов (liquid tumors), лимфом, лейкозов или миелом.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на солидную опухоль, где солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из: рака шейки матки, рака эндометрия, экстракраниальных герминогенных опухолей; внегонадных герминогенных опухолей; герминогенной опухоли; гестационной трофобластической опухоли; рака яичников, герминогенной опухоли яичников, эпителиального рака яичников и опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом; рака полового члена, рака предстательной железы; рака молочной железы беременных; рака предстательной железы высокой степени; рака предстательной железы средней степени; рака предстательной железы низкой степени; кастрационно-резистентного рака предстательной железы; рака молочной железы; рака желчных протоков; рака внепеченочных желчных протоков; рака желчного пузыря; гепатоцеллюлярного рака (печени); рака (почечно-клеточного) почки; рака печени, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника; базальноклеточной карциномы; синдрома базально-клеточного невуса, синдрома Горлина, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, папилломатоза, синдрома множественной эндокринной неоплазии; рака поджелудочной железы, рака паращитовидной железы, меланомы глаза; рака глаз; ретинобластомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы; семейства сарком Юинга; десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли; хондросаркомы, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы; опухолей спинного мозга, лептоменингеальной болезни, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, хордомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эпендимобластомы, эпендимомы, нейробластомы; опухолей паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы; адренокортикальной карциномы; рака костей, остеосаркомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы; остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, опухолей бронхов, рака легких, плевропульмональной бластомы; карциномы дыхательных путей с вовлечением NUT-гена на хромосоме 15, астроцитом, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли; атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, краниофарингиомы, глиомы, рака головного мозга, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей; опухоли гипофиза; рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST), рака мочевого пузыря, рака анального канала и рака прямой кишки, рака аппендикса, рака пищевода, гипофарингеального рака; рака гортани, рака губ и полости рта, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неизвестной первичной локализацией, рака ротовой полости, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, рака полости рта, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака глотки; рака головы и шеи и мезотелиомы.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на лимфому, выбранную из группы, состоящей из: диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, СПИД-ассоциированной лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи, синдрома Сезари, фунгоидного микоза (ФМ); гистиоцитоза; лимфомы Беркитта и лимфомы центральной нервной системы; неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема; фунгоидного микоза; первичной лимфомы центральной нервной системы; лимфоплазмочитарной лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на неходжкинскую лимфому (НХЛ), выбранную из группы, состоящей из мантийноклеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфоплазмочитарной НХЛ, макроглобулинемии Вальденстрема и лимфом кожи.

В одном варианте реализации способ лечения направлен на лейкоз, выбранный из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронических миелопролиферативных заболеваний; волосатоклеточного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ); и лангергансоподобного гистиоцитоза.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на острый лейкоз, выбранный из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического лимфобластного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома и миелопролиферативного заболевания.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на миелому, выбранную из группы, состоящей из: IgA-миеломы; IgG-миеломы; IgM-миеломы; IgD-миеломы; IgE-миеломы; легкоцепочечной миеломы; несекретирующей миеломы; множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования, множественной миеломы, миелодиспластических синдромов, мие-

лодиспластических/миелопролиферативных новообразований и миелопролиферативных заболеваний.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, СПИД-ассоциированных раков, СПИД-ассоциированной лимфомы, рака анального канала и рака прямой кишки, рака аппендикса, астроцитомы и атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: базальноклеточной карциномы, синдрома базально-клеточного невуса, синдрома Горлина, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли бронхов, лимфомы Беркитта и опухоли спинного мозга.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, лептоменингеальной болезни, эмбриональной опухоли центральной нервной системы, лимфомы центральной нервной системы, рака шейки матки, хордома, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронических миелопролиферативных заболеваний, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы и Т-клеточной лимфомы кожи (включая, но не ограничиваясь, синдромом Сезари и фунгоидным микозом).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: эмбриональных опухолей центральной нервной системы, рака эндометрия, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, семейства сарком Юинга, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, хондросаркомы, экстракраниальных герминогенных опухолей, внегонадных герминогенных опухолей, рака внепеченочных желчных протоков и рака глаз, включая внутриглазную меланому и ретинобластому.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: рака желчного пузыря, рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST), герминогенной опухоли, гестационной трофобластической опухоли и глиомы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из саркомы Капоши и рака почки (почечно-клеточного рака).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: лимфангиомы, рака легкого, рака гортани, рака губ и полости рта, рака печени, рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома), злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией, синдрома множественной эндокринной неоплазии, рака ротовой полости, множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования, фунгоидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, множественной миеломы и миелопролиферативных заболеваний.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки и нейробластомы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака полости рта, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичников, герминогенной опухоли яичников, эпителиального рака яичников и опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака поджелудочной железы, папилломатоз, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, рака глотки, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, плевропульмональная бластома, рака молочной железы у беременных, первичной лимфомы центральной нервной системы и рака предстательной железы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ полезен для лечения рака,

выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей с вовлечением NUT-гена на хромосоме 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака гортани, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычных раков детского возраста, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры и саркомы матки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: вагинального рака и рака вульвы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: опухоли Вильмса и женских раков.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лечение рака включает предотвращение роста опухоли у субъекта с раком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лечение рака включает предотвращение образования раковых метастаз у субъекта с раком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лечение рака включает направленное лечение минимальной остаточной болезни у субъекта с раком, для которого известно, что он имеет минимальную раковую остаточную болезнь, или у субъекта с риском наличия минимальной остаточной болезни.

Это может быть показано после лечения первичной опухоли хирургическим путем и/или после начала химиотерапии (например, лучевой терапии) или определения их эффективности. Диссеминированные опухолевые клетки могут находиться в состоянии покоя и часто не могут быть атакованы химиотерапией (лучевой терапией). Пролеченный таким образом пациент, казалось бы, находится в состоянии исцеления, и упоминается как "минимальной остаточной болезнью". Тем не менее, покоящиеся опухолевые клетки обладают потенциалом формирования метастаз, если они становятся метастазирующими клетками из-за стимула роста после длительного состояния покоя.

Используемый в настоящем описании термин "минимальная остаточная болезнь" обозначает небольшое количество раковых клеток, которое остается у субъекта во время лечения или после лечения, когда субъект находится в стадии ремиссии (не проявляет никаких симптомов или признаков заболевания). Способы, описанные в настоящем документе, предпочтительно применяются к формам заболеваний, перечисленным в настоящем документе, включая взрослые и детские формы этих заболеваний.

В одном варианте реализации способ лечения подходит для лечения аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные заболевания включают, но не ограничиваются, очаговую алопецию, антифосфолипидный, аутоиммунный гепатит, целиакию, диабет типа 1, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника, воспалительные миопатии, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз печени, псориаз, ревматоидный артрит, склеродермию, синдром Шегрена, системную красную волчанку и витилиго.

В одном варианте реализации способ лечения согласно настоящему изобретению подходит для лечения аутоиммунных и воспалительных расстройств периферической нервной системы, таких как боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу Герига), из-за различных причин, таких как нарушения обмена веществ, которые включают диабет, недостаток витаминов B12 и фолиевой кислоты, химиотерапевтических препаратов и препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, ядов, которые вызывают повреждение периферических нервов, раков, которые развиваются в периферические нейропатии, а также паранеопластические синдромы, злоупотребления алкоголем, хронических заболеваний почек, травм, которые вызывают сдавливание нервов и другие поражения, инфекций, таких как болезнь Лайма, синдром Гийена-Барре, болезни соединительной ткани, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, системной красной волчанки, некоторых воспалительных состояний, таких как саркоидоз, целиакия, наследственных заболеваний, таких как синдром Шарко-Мари-Тута, атаксия Фридрейха, и/или идиопатии, где не найдено никакой определенной причины, но воспалительные и/или аутоиммунные механизмы являются причиной возникновения заболевания.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний с проявлениями на глазах. Такие проявления на глазах включают, но не ограничиваются, глазной рубцовый пемфигоид, язву роговицы Морена, различные формы увеита, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, узелковый полиартрит, рециди-

вирующий полихондрит, гранулематоз Вегенера, склеродермию, болезнь Бехчета, болезнь Рейтера, воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) и анкилозирующий спондилоартрит, пигментную дистрофию сетчатки, дегенерацию желтого пятна, сухой кератоконъюнктивит, склерит, эписклерит, кератит, периферическое изъязвление роговицы, и менее распространенные заболевания, такие как хориоидит, васкулит сетчатки, эписклеральные узелки, отслоения сетчатки, и/или отек желтого пятна.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения острого отторжения аллотрансплантата у пациентов после трансплантации. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения ишемического инсульта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения воспалительных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, артрит, псориаз, астму и колит.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит фармацевтически приемлемую моно-соль соединения (1) или его аналог (например, соединение формулы (10)). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный агент содержит фармацевтически приемлемую ди-соль соединения (1) или его аналог (например, соединение формулы (10)). Как описано в настоящем документе, некоторые аналоги могут представлять собой три-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный первый терапевтический агент содержит соединение (1) или его аналог (например, соединение формулы (10)) в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, выбранной из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, бисульфата, сульфатов, фосфатов, fumarатов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксидов, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, fumarатсульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит соединение (1) или его аналог в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, выбранной из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, fumarата и малеата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит соединение (1) или его аналог в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, имеющей противоион, выбранный из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития, и/или противоионов, таких как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино, триэтиламино и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит соединение, описанное в настоящем документе, в форме галогенидной ди-соли, такой как дигидрохлоридная или дигидробромидная соль.

В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит противораковый агент. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент выбран, без ограничения, из активина, акларубицина, акадазола, акроина, адозелезина, альдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азациитидина, азетепы, азотомиицина, батимастана, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубицина, карзелезина, цедефингола, цецекоксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, криснатола мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатина, деазагуанина, деазагуанина мезилата, диазиквона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолона, дуазомицина, эдатрексата, элфомитина (eflomithine), элсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эзорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозиды, этоприна, фадрозолола, фазарабина, фенретинида, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фторцитидина, фосквидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, илмофосина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1а, интерферона гамма-1b, ипроплатина, иринотекана, ланреотида, летрозолола, лейпролида, лиарозолола, лометрексола, ломустина, лозоксантрона, маспроколола, майтанзина, мехлорэтамидина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метоприна, метуредепы, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомалцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокадазола, ногамицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, епломидина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарабина, пуромиицина, пиразофурина, рибоприна, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфосата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спироплатина, стрептониридина, стрептозоцина, сулофенура, тализомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозиды, тероксирона, тестволактона, тиамиприна, тиогуанина, тиотеплы, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолона, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепы, вапреотида, вертепорфина, винбластина, винкристина сульфата, виндизина, винепидина, винглицината, винлейрозина, винорелбина, винрози-

дина, винзолидина, ворозола, зениплатина, зиностатина, золедроната, зорубицина и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент, без ограничения, выбран из: аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов LHRH, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 16-метоксистероида, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азаэпотилона B, A 105972, A 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, аловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковна, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатины PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганигумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона B, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина A, блеомицина B, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина A4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-4 61, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксикоформина, депсипептида, дезоксиэпотилона B, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотретида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона B, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-ОСНЗ, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экзестана, экзисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гепитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глрифосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуриновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритутумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрин-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, МХб, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N- ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омпразола, онкофага, opcoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патуилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупрестина, R115777,

RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, со-рафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалаина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлурина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестролацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастерида, бусерелинацетата, флуорокортизона, флуоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран, без ограничения, из группы, состоящей из агонистов LHRH и антагонистов LHRH. В некоторых вариантах реализации агонист LHRH выбран из группы, состоящей из ацетата гозерелина, ацетата люпролида, памоата трипторелина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанный второй терапевтический агент содержит антагонист LHRH, выбранный из группы, состоящей из комбинаций Дегареликса, Цетрореликса, Абареликса, Озареликса, их комбинаций с Дегареликсом. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент содержит ингибитор фактора роста. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный ингибитор фактора роста выбран, без ограничения, из группы, состоящей из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), эпидермального фактора роста человека (HER), фактора роста гепатоцитов (HGF) и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации эпидермальный фактор роста человека (HER) выбран из группы, состоящей из HER2, HER3 и HER4.

В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент содержит ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения ингибитор тирозинкиназы выбран, без ограничения, из группы, состоящей из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент содержит ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения ингибитор ароматазы выбран из группы, состоящей из анастрозола, летроззола, лиароззола, вороззола, экземестана, атаместана и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент содержит антимаболит. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения антимаболит содержит антифолат. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения антифолат выбран из группы, состоящей из метотрексата, ралтитрекса, аналогов пиримидина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения антимаболит содержит аналог пиримидина. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный аналог пиримидина выбран из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина, гемцитабина и их комбинации. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный антимаболит представляет собой аналог пурина или аналог аденозина. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный аналог пурина или аналог аденозина выбраны из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит противоопухолевый антибиотик. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный противоопухолевый антибиотик выбран из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идарубицина, митомидина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит производное платины. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанное производное платины выбрано из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент. В некоторых вариантах реализации спо-

соба лечения указанный алкилирующий агент выбран из группы, состоящей из эстрамустина, мехлорэтамидина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомочевин и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит нитрозомочевину. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанная нитрозомочевина выбрана из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепа и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит антимитотический агент. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный антимитотический агент выбран из группы, состоящей из алкалоидов барвинка и таксанов. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный таксан выбран из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинации. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанные алкалоиды барвинка выбраны из группы, состоящей из винбластина, виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанная топоизомераза представляет собой эпиподофиллотоксин. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный ингибитор топоизомеразы, который является эпиподофиллотоксином, выбран из группы, состоящей из этопозида, этопозифоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор серин/треонинкиназы. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный ингибитор серин/треонинкиназы, выбран из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTORC1/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов AKT, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Аугога и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор PTK2/FAK. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор белок-белковых взаимодействий. В некоторых вариантах реализации способа лечения ингибитор белок-белковых взаимодействий выбран из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит аналог рапамицина. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный аналог рапамицина выбран из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клодроната, филгратина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксидитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азэпотилона B, A 105972, A 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапипразола, AG-2037, AP-5280, апазиковна, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатины PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона B, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодера дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина A, блеомицина B, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина A4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксирубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксирубицина, дезоксирубицина, дезоксиформина, депсипептида, дезоксиэпотилона B, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфпроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона B, эпратузамаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-ОСН3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, эксисулинда, фернетинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623,

GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрин-В, изофлавона, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGTV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомидина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далогузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, опсоVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI66, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалаина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, тразутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкрестина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселола, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации указанный другой терапевтический агент содержит стероид. Стероиды включают, но не ограничиваются, дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В некоторых вариантах реализации указанный другой терапевтический агент содержит противорвотное средство. Противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, агонисты рецептора 5-HT₃ (такие как доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палонсетрон и миртазапин), агонисты допамина (такие как домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин и метоклопрамид), антагонисты рецептора NK1 (такие как апрепитант и каспитант), антигистаминные средства (такие как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (такие как мидазолам и лоразепам), антихолинергические вещества (такие как гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, мяту перечную, мусцимол и ажгон.

Фармацевтические композиции можно вводить субъекту с помощью любого подходящего пути введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, парентерально, трансдермально или трансмукозально. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту парентерально. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством парентерального пути введения, выбранного из группы, состоящей из внутривенного (в/в), подкожного (п/к) и внутримышечного (в/м) пути. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту посредст-

вом пути введения, выбранного из ректального и трансдермального пути. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиториев, таблеток и капсул. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, каплет, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, твердых капсул, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых форм.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии с редким режимом дозирования (например, вводят один раз в неделю или менее часто). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии с частым режимом дозирования (например, вводят более одного раза в неделю). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в неделю. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту каждые четыре недели. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в неделю. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в две недели. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту каждые три недели. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде повторяющегося цикла один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели или их комбинаций.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая соединение, содержащее соединение (1), соединение (10) или его аналог, или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно; и дополнительно включает определение экспрессии генов стрессового ответа эндоплазматического ретикулума (ЭР) в биологическом образце. В некоторых вариантах реализации ген стрессового ответа эндоплазматического ретикулума выбран из группы, которая включает, но не ограничивается ими, С/ЕВР-гомологичный белок (СНОР), фактор активации транскрипции 3 (АТФ3) и оба СНОР и АТФ3. В некоторых вариантах реализации ген стрессового ответа эндоплазматического ретикулума выбран из группы, которая включает, но не ограничивается ими: АТФ3, фактора активации транскрипции 3 (АТФ3), СНОР, IRE1, белка связывающего иммуноглобулины (BiP), фактора инициации эукариотической трансляции 2А (EIF2а), X-белка связывающего белка 1 (ХВР1). Биологический образец может представлять собой опухоль, мононуклеарные клетки периферической крови или биопсию кожи. Биологический образец может быть получен до, во время или после введения лекарственного средства. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600%, или более 600% одного или более гена стрессового ответа ЭР. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно от 50% примерно до 100%, примерно от 100% примерно до 150%, примерно от 150% примерно до 200%, примерно от 200% примерно до 250%, примерно от 250% примерно до 300%, примерно от 300% примерно до 350%, примерно от 350% примерно до 400%, примерно от 400% примерно до 450%, примерно от 450% примерно до 500%, примерно от 500% примерно до 550%, примерно от 550% примерно до 600%, или более 600% гена стрессового ответа ЭР. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно от 50% примерно до 100%, примерно от 100% примерно до 200%, примерно от 200% примерно до 300%, примерно от 300% примерно до 400%, примерно от 400% примерно до 500%, примерно от 500% примерно до 600%, или более 600% гена стрессового ответа ЭР.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая соединение, содержащее соединение (1) или соединение (10) или его аналог, или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом первый терапевтический агент

и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно; и дополнительно включает определение экспрессии протеасомальной активности в биологическом образце. В некоторых вариантах реализации протеасомальная активность может представлять собой химотрипсин-подобную, трипсин-подобную и/или каспаза-подобную активность. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный биологический образец может представлять собой опухоль, мононуклеарные клетки периферической крови или клетки кожи. Биологический образец может быть получен до, во время или после введения лекарственного средства. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, или примерно 100% протеасомальной активности. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% протеасомальной активности. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы для достижения ингибирования примерно 20% примерно до 30%, примерно 30% примерно до 40%, примерно 40% примерно до 50%, примерно 50% примерно до 60%, примерно 60% примерно до 70%, примерно 70% примерно до 80%, примерно 80% примерно до 90%, или более 90% протеасомальной активности.

В аспекте, приведенном в настоящем документе, представлены способы лечения, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического агента, содержащего соединение формулы (1) или формулы (10), его аналога или их фармацевтически приемлемой соли (например, ди-соли или три-соли) и второго терапевтического агента, указанный способ включает:

- (i) введение субъекту первого терапевтического агента;
- (ii) ожидание, пока не истечет заранее заданное время ожидания после времени введения первого терапевтического агента субъекту; и/или пока побочные эффекты будут устранены или устраняются; и
- (iii) введение второго терапевтического агента субъекту, при этом заранее заданное время ожидания выбирается так, чтобы получить замедленное терапевтическое действие первого терапевтического агента без повышенного риска возможных комбинированных токсических эффектов первого и второго терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанное заранее заданное время ожидания определяют на основании скорости клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения заранее заданное время ожидания определяют путем количественной оценки функции почек и параметров почек. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания определяют с помощью анализов для определения функции почек, где анализ выбирают из группы, состоящей из уровня сыворотки соединения первого терапевтического агента или его метаболита; скорости выведения соединения первого терапевтического агента или его метаболита; 24-часового почечного клиренса соединения первого терапевтического агента или его метаболита.

В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для системного выведения соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для выведения почками соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для выведения печенью соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации указанного способа лечения, заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для общего выведения соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации способа лечения заранее заданное время ожидания составляет примерно 4 ч. В других вариантах реализации время ожидания составляет 1 сутки. В некоторых вариантах реализации время ожидания составляет период, пока не пройдет St_{max} соединения первого терапевтического агента. В других вариантах реализации время ожидания составляет величину, после которой большинство побочных действий устранены или устраняются. В одном варианте реализации способа лечения заранее заданное время ожидания составляет примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В одном варианте реализации способа лечения заранее заданное время ожидания составляет в диапазоне примерно от 1 до 7 дней, примерно от 1 до 6 дней, примерно от 1 до 5 дней, примерно от 1 до 4 дней, примерно от 1 до 3 дней или примерно от 1 до 2 дней. В одном варианте реализации время ожидания составляет до 3 недель. Вышеприведенное считается "терапевтическими периодами времени."

Когда порядок введения является обратным, время для введения указанного первого терапевтического агента наступает тогда, когда проходит St_{max} указанного второго терапевтического агента (то есть

первого из вводимых лекарственных средств). В одном варианте реализации введение указанного первого терапевтического агента можно проводить после того, как большинство или по существу все первое введенное лекарственное средство будет удалено из организма или токсические эффекты первого введенного лекарственного средства будут устранены или устраняются.

В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает мониторинг уровня соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей. В некоторых таких вариантах реализации контроль уровня соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей включает построение фармакокинетического профиля соединения первого терапевтического агента или его метаболита для субъекта, используя концентрации соединения первого терапевтического агента или его метаболита по меньшей мере в двух образцах, полученных от указанного субъекта в моменты времени, подходящие для создания фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах реализации способа, который включает наблюдение за уровнями соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с помощью фармакокинетических показателей, образцы собирают у субъекта по месту лечения или по месту применения путем отбора проб или самостоятельного отбора проб в устройства по месту лечения или устройства по месту использования или в матрицы, пригодные для хранения образцов, до количественного определения в лаборатории. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения каждое из устройств по месту лечения или устройств по месту применения способно количественно определять соединение первого терапевтического агента или его метаболита. В некоторых вариантах реализации способа, который включает наблюдение за уровнем соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта, один или более образцов отбирают у субъекта по месту лечения или по месту применения посредством устройства для биопсии для анализа устройствами по месту лечения или по месту применения или для хранения до анализа в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала 3-8 ч после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала 3-24 ч после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала 8-24 ч после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала в 2 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала в 3 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала в 4 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала в 1-7 суток после введения первого терапевтического агента.

В некоторых вариантах реализации способа лечения фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для регулирования дозирования первого терапевтического агента субъекту, подлежащего лечению. В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) ("C_{max}") субъекта после его введения указанному субъекту находится в диапазоне примерно от 1000 нг/дл до 1500 нг/дл в течение терапевтического периода времени. В некоторых вариантах реализации C_{max} составляет менее 1500 нг/дл и более 85 нг/дл в течение терапевтического периода времени. В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) ("C_{max}") субъекта после его введения указанному субъекту находится в диапазоне примерно от 1000 нг/дл до 1500 нг/дл в течение терапевтического периода времени. В некоторых вариантах реализации C_{max} составляет менее 1500 нг/мл и более 85 нг/мл в течение терапевтического периода времени.

В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) ("C_{max}") субъекта после введения указанному субъекту составляет C_{max} от примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/дл до примерно 1500 нг/дл; от примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл до примерно 150 нг/дл; или от примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл до примерно 15 нг/дл.

В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) ("C_{max}") субъекта после введения составляет C_{max} от примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/мл до примерно

96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) ("Cmax") субъекта после введения выбрана из примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) ("Cmax") субъекта после введения указанному субъекту находится в диапазоне от примерно 85 нг/дл до 1500 нг/дл; от примерно 8,5 нг/дл до 150 нг/дл; или от примерно 0,85 нг/дл до 15 нг/дл. В некоторых вариантах реализации, максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) ("Cmax") субъекта после введения указанному субъекту выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 или 1495 нг/дл до примерно 1500 нг/дл; из примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл до примерно 150 нг/дл; или от примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл до примерно 15 нг/дл.

В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) ("Cmax") субъекта после введения находится в диапазоне от примерно 85 нг/мл до 1500 нг/мл; от примерно 8,5 нг/мл до 150 нг/мл; или от примерно 0,85 нг/мл до 15 нг/мл. В некоторых вариантах реализации, максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) ("Cmax") субъекта после введения указанному субъекту выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 или 1495 нг/мл до примерно 1500 нг/мл; из примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл до примерно 150 нг/мл; или от примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл до примерно 15 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации указанного способа указанная общая экспозиция лекарственного средства в течение времени, измеренная как площадь под кривой ("AUC") графика зависимости концентрации лекарственного средства в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) указанного субъекта после введения лекарственного средства от времени после введения лекарственного средства, находится в диапазоне примерно от 150 нг ч/мл примерно до 8000 нг ч/мл; от примерно 15 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл; от примерно 1,5 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации AUC составляет менее 8000 нг ч/мл и более или равна 150 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации AUC составляет менее 800 нг ч/мл и более или равна 15 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации AUC составляет менее 80 нг ч/мл и более или равна 1,5 нг ч/мл.

В некоторых вариантах реализации указанного способа общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 100 нг ч/мл до примерно 8000 нг ч/мл; от примерно 10 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл; или от примерно 1 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800,

7000, 7200, 7400, 7600 или 7800 нг ч/мл до примерно 8000 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760 или 780 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76 или 780 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл.

В некоторых вариантах реализации указанного способа общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 100 нг ч/мл до примерно 8000 нг ч/мл, от примерно 10 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл; или от примерно 1 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 150 нг ч/мл до примерно 7800, 7600, 7400, 7200, 7000, 6800, 6600, 6400, 6200, 6000, 5800, 5600, 5400, 5200, 5000, 4800, 4600, 4400, 4200, 4000, 3800, 3600, 3400, 3200, 3000, 2800, 2600, 2400, 2200, 2000, 1800, 1600, 1400, 1200, 1000, 800, 600, 400 или 200 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 15 нг ч/мл до примерно 780, 760, 740, 720, 700, 680, 660, 640, 620, 600, 580, 560, 540, 520, 500, 480, 460, 440, 420, 400, 380, 360, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 80, 60, 40 или 20 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 1,5 нг ч/мл до примерно 78, 76, 74, 72, 70, 68, 66, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 50, 48, 46, 44, 42, 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4 или 2 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 100 нг ч/мл до примерно 200 нг ч/мл, от примерно 10 нг ч/мл до примерно 20 нг ч/мл; или от примерно 1 нг ч/мл до примерно 2 нг ч/мл.

В некоторых вариантах реализации указанного способа общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC, выбранный из примерно 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 7800 и 8000 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC, выбранный из примерно 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 и 800 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации указанного способа общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC, выбранный из примерно 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 460, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 и 80 нг ч/мл.

В другом аспекте, приведенном в настоящем документе, предложен способ лечения или применения композиции для лечения болезненного состояния, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, указанный способ включает:

(i) введение указанному субъекту первого терапевтического агента, содержащего соединение формулы (1) или формулы (10) или его аналог или их фармацевтически приемлемую соль;

(ii) наблюдение за уровнем соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей; и

(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от уровня указанного первого терапевтического агента у субъекта. В некоторых вариантах реализации указанного способа стадия контроля включает построение фармакокинетического профиля соединения первого терапевтического агента или его метаболита для субъекта с использованием концентраций соединения первого терапевтического агента или его метаболита во множестве образцов, полученных от субъекта в моменты времени, подходящие для построения фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца отбирают по месту лечения или по месту применения путем отбора проб или самостоятельного отбора проб в устройства по месту лечения или устройства по месту применения или в матрицы, пригодные для хранения образцов, до количественного определения соединения или его метаболита в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа каждое из устройств по месту лечения или устройств по месту применения способно количественно определять соединение или его метаболит. В некоторых вариантах реализации способа указанный фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для регулирования дозирования соединения или его соли у субъекта. В некоторых вариантах реализации способа образцы включают от 2 до 12 образцов. В некоторых вариантах реализации способа образцы отбирают в течение периода времени до 8 ч, до 24 ч, до 48 ч, или до 72 ч. В некоторых вариантах реализации способа указанные фармакокинетические параметры включают по меньшей мере один параметр, выбранный из группы, состоящей из AUC, AUC_{inf}, T_{max}, C_{max}, времени выше порога, устойчивой концентрации, скорости абсорбции, скорости выведения, скорости распределения, терминального T-1/2 или параметров, взятых из некомпартментного фармакокинетического (ФК) или компартментного ФК анализа, включая компартментный ФК анализ на основе физиоло-

гической модели. В некоторых вариантах реализации способа указанный способ лечения дополнительно включает составление отчета, включающего оценку фармакокинетических показателей субъекта. В некоторых вариантах реализации способа указанный отчет содержит рекомендации относительно дозировки, основанные на оценке фармакокинетических показателей субъекта. В некоторых вариантах реализации способа уменьшение дозы соединения (1) или его аналога или его указанной фармацевтически приемлемой соли рекомендовано для снижения риска токсичности на основании одного или более фармакокинетических параметров. В некоторых вариантах реализации способа уменьшение дозы соединения или его соли рекомендовано на основании времени выше порога, где порог представляет собой концентрацию лекарственного средства, при которой имеет место токсичность, или одного или более из AUC , AUC_{inf} , среднего времени пребывания (MRT), экспонент, определяющих фармакокинетический профиль, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения во время терминальной фазы (V_z) или комбинации группы фармакокинетических переменных для адекватного описания указанного фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах реализации указанного способа корректировка дозы соединения или его соли рекомендована для повышения эффективности на основании одного или более фармакокинетических параметров. В некоторых вариантах реализации способа увеличение дозы соединения или его соли рекомендовано на основании одного или более из AUC , AUC_{inf} , MRT, экспонент, определяющих фармакокинетический профиль, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения во время терминальной фазы (V_z) или комбинации группы фармакокинетических переменных для адекватного описания фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах реализации способа дозу указанного соединения или его соли корректируют от 5% до 25% требуемого целевого значения. В некоторых вариантах реализации указанного способа каждый из образцов помещают в устройство по месту лечения или устройство по месту применения для определения концентрации соединения или его метаболита, при этом устройство по месту лечения или устройство по месту применения содержит тест-полоску (lateral flow strip), имеющую такую конструкцию и состав, что нанесение одного или более образцов на тест-полоску вызывает связывание фракции лекарственного средства в образце с компонентом тест-полоски таким образом, что в результате получается детектируемый сигнал, пропорциональный концентрации лекарственного средства в нанесенном образце. В некоторых вариантах реализации способа образцы помещают в матрицы, пригодные для хранения образцов, до количественного определения в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа образцы хранят в виде высушенных пятен крови. В некоторых вариантах реализации способа концентрации лекарственного средства измеряют при помощи ELISA, ЖХ-МС-МС, ЖХ-УФ или ЖХ-МС. В некоторых вариантах реализации способа указанные фармакокинетические параметры включают по меньшей мере один из: устойчивой концентрации, абсорбции и терминального $T_{1/2}$. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере один из указанных образцов представляет собой цельную кровь.

IX. Мультимодальные терапевтические способы.

В одном из аспектов, приведенных в настоящем документе, представлены мультимодальные терапевтические способы, в которых введение соединения формулы (1) или формулы (10), его аналога или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дополняют введением других терапевтических способов воздействия. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией или после того, как было определено, что лучевая терапия была неэффективной. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией, в котором указанную фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (1) или формулы (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, и лучевую терапию вводят одновременно или последовательно, в любом порядке. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией в последовательном режиме. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль одновременно с лучевой терапией в последовательном режиме. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяют для лечения рака. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, и облучение раковых клеток пучком излучения. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяет технику конформной лучевой терапии (КЛТ) для доставки гистограммы доза-объем (ГДО), назначенной субъекту с раком. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяет технику лучевой терапии с модулированной интенсивно-

стью (ЛТМИ) для доставки излучения к раковым клеткам. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяет техники компенсации движения опухолей у субъекта во время лечения (например, когда дозы облучения необходимо ввести в опухоль в грудном отделе, которая перемещается, когда пациент дышит). Например, мультимодальный терапевтический способ применяет методы сканирования четырехмерной компьютерной томографии (4D КТ) для корректировки доставляемого поля излучения для компенсации движения опухоли во время дыхательного цикла.

С мультимодальным терапевтическим способом можно применять любой подходящий тип излучения, включая гамма-излучение, которое поддается фракционированию, ЛТМИ (лучевую терапию с модулированной интенсивностью), гамма-нож, протонную терапию и брахитерапию. Лучевую терапию и введение соединения формулы (1) или формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли можно применять для лечения опухолей головного мозга, таких как глиобластомы, или заболевания, при котором есть метастазы в головном мозге от рака легких. Мультимодальный терапевтический способ можно применять для лечения рака легких, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака молочной железы, саркомы, рака предстательной железы, гинекологических злокачественных опухолей и лимфомы. Гамма-нож часто применяют для лечения метастазов в головном мозге. В одном варианте реализации мультимодальный терапевтический способ включает применение протонной терапии для лечения рака, включая опухоли головного мозга, рак предстательной железы, и любой опухоли, находящийся в непосредственной близости к жизненно важным органам, где очень важно свести к минимуму токсичность по отношению к соседней нормальной ткани.

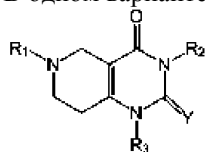
В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту с раком, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с адоптивной клеточной терапией (например, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, КТЕ-С19 или СТL019), другими Т-клетками (AFM13) или NK (CDNO-109 или NK-92)) либо одновременно, либо в комбинации.

В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ устраняет минимальное остаточное заболевание без добавления токсичности, получаемой в результате обработки соединением формулы (1) или формулы (10), его аналога или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации мультимодальный терапевтический способ улучшает прогноз и/или уменьшает нежелательные побочные эффекты, связанные с болезненным состоянием или состоянием субъекта, проходящего лечение.

Х. Дополнительные производные, их аналоги и соли соединения (1) и родственные соединения.

В одном аспекте предложены аналоги и родственные соли соединения (1) и способы их получения. Специалистам в данной области техники понятно, что те же самые общие принципы и концепции, описанные выше, в отношении соединений (1), (10) и их солей, включая принципы и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, применяются с одинаковой силой к производным и аналогам и солям соединения (1) и их солям.

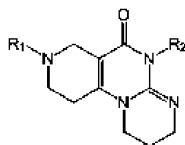
В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (25):



(25)

где Y представляет собой NR₄ или O, и где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R₁, R₂, R₃ и R₄ необязательно замещены. В некоторых вариантах реализации несколько или все атомы водорода в R₁, R₂, R₃ и R₄ могут быть замещены дейтерием. В других вариантах реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (25), где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетона, C₁₋₄бензил-пиперазина и C₁₋₄алкилтиенила, где C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилфенил, C₁₋₄алкилфенилкетон и C₁₋₄бензил-пиперазин необязательно замещены C₁₋₄алкилом, гидроксилом или галогеном. В еще других вариантах реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (25), где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-тиенил), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-бензил-пиперазин), CH₂-(2,4-ди-F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHONPh и (CH₂)₃CO-4F-Ph.

В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (26):



(26)

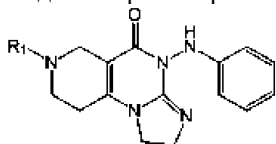
где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензил-пиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензил-пиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2((2-Cl)-Ph)$, $CH_2(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CH_2ОНPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2((2-Cl)-Ph)$, $CH_2(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CH_2ОНPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$.

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, CXH_2 , $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, и $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета- и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, CXH_2 , $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, и $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (27):



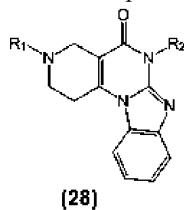
(27)

где R_1 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензил-пиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензил-пиперазин необязательно замещены

C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ ($(CH_2)_3CO-4F-Ph$).

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, CXH_2 , $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, и $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (28):



где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензил-пиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензил-пиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 , $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$, $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$.

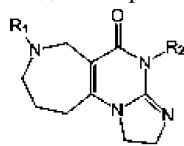
В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, CXH_2 , $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, и $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, CX_2H , $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, и $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолонилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гете-

роциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$.

В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (29):



(29)

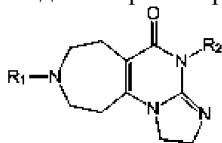
где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензил-пиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензил-пиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2((2\text{-Cl})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2(2\text{-тиенил})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-N-бензил-пиперазин})$, $\text{CH}_2(2,4\text{-ди-F-Ph})$, $\text{CH}_2((2\text{-CH}_3)\text{-Ph})$, CH_2CHONPh и $(\text{CH}_2)_3\text{CO-4F-Ph}$. В некоторых вариантах реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2((2\text{-Cl})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2(2\text{-тиенил})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-N-бензил-пиперазин})$, $\text{CH}_2(2,4\text{-ди-F-Ph})$, $\text{CH}_2((2\text{-CH}_3)\text{-Ph})$, CH_2CHONPh и $(\text{CH}_2)_3\text{CO-4F-Ph}$. В некоторых вариантах реализации, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $\text{CH}_2((2\text{-CH}_3)\text{-Ph})$.

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, CXH_2 , $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета- и/или пара-положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, CX_2H , $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$.

В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (30):



(30)

где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил

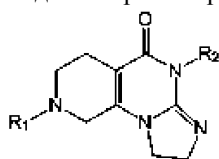
и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензил-пиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензил-пиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CH_2ОНPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CH_2ОНPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$.

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, CXH_2 , $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, и $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета- и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, CX_2H , $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, и $-OC_pX_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (31):



(31)

где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензил-пиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензил-пиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CH_2ОНPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CH_2ОНPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$.

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета- и/или пара-

положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, CXH_2 , $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета- и/или пара-положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, CX_2H , $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$.

XI. Примеры.

Должно быть понятно, что описание и конкретные примеры, приведенные ниже, предназначены исключительно в целях иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. Следующие примеры предназначены для иллюстрации описанных вариантов реализации и не являются их ограничениями. Дополнительные соединения, отличные от описанных ниже, могут быть получены с применением описанных выше схем реакций или их соответствующих вариантов или модификаций.

Пример 1. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолингидроиодида.

К перемешиваемому раствору 2-метилтио-2-имидазолингидроиодида (244 мг, 1,00 ммоль) в сухом диоксане (2,0 мл) добавляли 2-хлорбензиламин (141 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при 70°C в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали на воронке со стеклянным фильтром, промывали холодным диоксаном (2 мл) и сушили в вакууме. Получали белое твердое соединение 4-НИ ($R_2=2$ -хлорбензил) (242 мг, 72%) и использовали без дополнительной очистки.

Пример 2. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолина.

К перемешиваемому раствору гидроиодида 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (242 мг, 0,72 ммоль) в воде (3 мл) добавляли 1,0 н. гидроксид натрия (2 мл) при 7°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 7°C в атмосфере аргона. После этого добавляли метиленхлорид (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом ($2 \times 2,5$ мл), органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученное свободное основание (150 мг, 100%) получали в виде вязкой жидкости и использовали для следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) 210 (M+H).

Пример 3. Синтез метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (соединение (6)).

К перемешиваемому гидрохлориду метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,7 г, 20 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляли триэтиламин (6 мл) при 7°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 7°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный остаток свободного основания (5, $R_1=$ бензил) в виде вязкого масла использовали для следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) 248 (M+H).

Пример 4. Синтез ONC902 (соединение (14)).

К раствору 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (150 мг, 0,72 ммоль), метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5, $R_1=$ бензил) (195 мг, 0,79 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 125°C - 130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочи-

шенное свободное основание очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли трифторуксусной кислоты (ТФУ) ONC902 в виде белого твердого вещества (228 мг, выход 50%). МС (ИЭР): 407 (М+Н).

Такой же способ использовали, с применением различных бензиламинов, для получения различных аналогов, например, ONC903, 904, 905, 906, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225 и 226.

Пример 5. Синтез ONC907 (соединение (19)).

К суспензии 60% гидрида натрия (3,5 г, 88 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) добавляли по каплям диметилкарбонат (4,32 г, 48,0 ммоль) в течение 0,5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После добавления нескольких капель метанола раствор 1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидона (4,8 г, 24 ммоль), растворенный в сухом толуоле (20 мл), добавляли по каплям к реакционной смеси при перемешивании при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре и затем охлаждали до 0°C (на ледяной бане), и доводили до pH 6-6,5 с помощью уксусной кислоты. Полученную холодную смесь разбавляли водой (10 мл), и доводили pH до 8 с помощью 5% раствора гидроксида натрия. Слой толуола отделяли, и водный слой экстрагировали толуолом (20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Соединение сушили в вакууме с получением метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,0 г, 80%). Полученное соединение использовали в следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки.

К 2-метилбензиламино-2-имидазолину (190 мг, 1 ммоль), метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилату (315 мг, 1,1 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4-8 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 125°C-130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание расщепляли с помощью 10% трифторуксусной кислоты в дихлорметане, очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли ТФУ ONC907 (262 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 297 (М+Н).

Пример 6. Синтез ONC909 (соединение (21)).

Смесь ONC907 (100 мг, 0,2 ммоль), фенилэтилбромид (55,0 мг, 0,28 ммоль) и карбоната калия (150 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли ТФУ ONC909 (62 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 401 (М+Н).

Такой же способ использовали, начиная с различных галогенидов, для получения ONC910 и 214. Соединения 227, 228, 229 и 230 (плюс соединения, перечисленные в табл. X, получали с применением аналогичного способа из примеров 1 и 5, начиная с другого бензиламина.

Соединение ONC911 получали из ONC910 путем обработки ТФУ.

Соединение (72) получали путем взаимодействия предшественника NH-соединения, полученного по аналогии с примером 5, и обработки его оксидом стирола.

Пример 7. Синтез ONC908 (соединение (20)).

К раствору 2-метилбензиламино-2-имидазолина (190,0 мг, 1,0 ммоль), метил-1-метил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (185,0 мг, 1,0 ммоль) в 1-бутаноле (2,0 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 125°C-130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ВЭЖХ с применением 10%-40% ацетонитрила и воды с получением соли ТФУ ONC908 (270,0 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 311 (М+Н).

Пример 8. Синтез ONC201 (соединение (1)).

К перемешиваемому насыщенному раствору NaHCO₃ объемом 800 мл в круглодонной колбе объемом 2 л добавляли порциями соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв). К полученной смеси добавляли n-бутанол (500 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин и затем переносили в делительную воронку. Органическую фазу, содержащую соединение (4), отделяли и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термopарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. К содержимому колбы добавляли соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв) и п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 моль%). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Воду в реакционной смеси при необходимости отделяли при помощи ловушки Дина-Старка. Температуру получения конденсата при нагревании с обратным холодильником увеличивали от 93°C до 118°C. Ход реакции контролировали посредством

ВЭЖХ. Когда площадь пика соединения (1) посредством ВЭЖХ-анализа оставалась постоянной с течением времени реакции, реакцию останавливали.

Пример 9. Синтез ди-соли ONC201 (соединение (1)-2HCl).

Без выделения соединения (1) реакционную смесь, полученную в соответствии с примером 8, промывали 500 мл воды и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл). Органическую фазу промывали водой (500 мл×2) и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. При перемешивании реакционной смеси добавляли по каплям 1 н. HCl в растворе диоксана-МТБЭ (4 н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв; МТБЭ: 1200 мл) до тех пор, пока при добавлении HCl из реакционной смеси не прекращалось выпадение в осадок твердого вещества. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 60-65°C в течение 2 ч. Воду при необходимости отделяли при помощи ловушки Дина-Старка. По мере охлаждения до комнатной температуры твердый осадок фильтровали через воронку со стеклянным фильтром и промывали н-бутанолом-МТБЭ (1: 2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл) соответственно. Твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 65°C в течение ночи (16 ч) с получением 200 г желтого твердого вещества.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термопарой и холодильником, добавляли вышеуказанное твердое вещество (200 г) с последующим добавлением этанола (1000 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при 78°C в течение 2 часов. По мере охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали через воронку со стеклянным фильтром и промывали этанолом (200 мл×3). Влажное твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока содержание остаточного растворителя не удовлетворяло требованиям. Получали 120 г соединения (2) в виде белого твердого вещества с выходом 49%, при этом чистота по ВЭЖХ составляла 99,7%.

Пример 10. Активность аналогов соединения (1).

Ряд иллюстративных аналогов соединения (1) был получен на основе синтезов описанных в настоящем документе. Для каждого из указанных соединений измеряли жизнеспособность раковых клеток человека через 72 ч после обработки указанным соединением. Изменение активности (относительно ONC201) определяли и представляли в таблице ниже.

Относительная активность аналогов соединения (1)

| № | Идентификатор | R ₁ | R ₂ | Относительная активность * |
|----|---------------|--|--|----------------------------|
| 1 | ONC201 | CH ₂ Ph | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) | Нет данных |
| 14 | ONC902 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(2-Cl-Ph) | В |
| 15 | ONC903 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(2-тиенил) | С |
| 16 | ONC904 | CH ₂ Ph | CH ₂ CH ₂ Ph | В |
| 17 | ONC905 | CH ₂ Ph | CH ₂ CH ₂ (4-N-бензил-пиперазин) | С |
| 18 | ONC906 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(2,4-ди F-Ph) | А |
| 19 | ONC907 | H | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) | С |
| 20 | ONC908 | CH ₃ | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) | В |
| 21 | ONC909 | CH ₂ CH ₂ Ph | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) | В |
| 32 | ONC910 | (CH ₂) ₃ -NH-BOC | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) | В |
| 33 | ONC911 | (CH ₂) ₃ -NH ₂ | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) | В |
| 41 | ONC210 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(3,5-ди F-Ph) | А |
| 51 | ONC211 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(3,4-ди Cl-Ph) | А |
| 52 | ONC212 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph) | А |
| 53 | ONC213 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(3,4-ди F-Ph) | А |
| 54 | ONC214 | CD ₂ C ₆ D ₅ | CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph) | В |
| 43 | ONC217 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(2-F-Ph) | В |
| 55 | ONC218 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(2-CH ₃ , 4-F-Ph) | А |
| 56 | ONC219 | CH ₂ Ph | CH ₂ -(2,4-ди Cl-Ph) | А |

| | | | | |
|----|--------|--------------------|--|---|
| 57 | ONC220 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (4-OCH ₃) -Ph | А |
| 35 | ONC222 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (3-изоксазолидинил) | В |
| 36 | ONC224 | CH ₂ Ph | CH ₂ CH ₂ - (4-морфолинил) | А |
| 38 | ONC221 | H | CH ₂ - (4-CF ₃ -Ph) | А |
| 72 | ONC225 | CH ₂ Ph | CH ₂ - (2-F, 4-CF ₃ -Ph) | А |

* В отношении активности ONC201; А обозначает увеличение активности в 2 раза от ONC201; В обозначает активность, которая находится в пределах 2 раз от ONC201; и С обозначает т снижение эффективности в 2 раза от ONC201.

Кроме того, однократная доза соединения (52), введенная перорально или внутривенно мышам, несущим ксенотрансплантат рака толстой кишки человека, приводила к значительному уменьшению объема опухоли по сравнению с контрольными группами, обработанными носителем. Соединение (52) имеет широкий терапевтический диапазон, так как оно хорошо переносится при дозах у мышей, по меньшей мере, до 225 мг/кг.

Пример 11. Режим дозирования.

Соединение (1) вводили мышам с опухолью в соответствии с одним из следующих режимов дозирования с применением 7-дневного рецидивирующего цикла.

- 1) День 1: 200 мг/кг перорально.
- 2) День 1/День 4: 100 мг/кг на дозу перорально.
- 3) День 1/День 2: 100 мг/кг на дозу перорально.
- 4) Или день 1: 2 дозы, разделенные на 6 ч 100 мг/кг на дозу перорально.

Оценивали и сравнивали эффективность режимов дозирования.

Пример 12. Определение цели соединения (1).

Определяли целевой спектр соединения (1) в клеточной линии карциномы толстой кишки человека НСТ116.

Кратко, соединение (33) (ONC911) иммобилизовали при различных плотностях иммобилизации до гранул сефарозы. Для анализа количественной масс-спектрометрией клетки карциномы толстой кишки НСТ116 выращивали в средах с различными формами изотопически меченных аминокислот (SILAC=стабильная изотопная маркировка аминокислотами в клеточной культуре). Соответствующие протеомы можно отличить при помощи разности введенных масс. Эксперименты по связыванию выполняли в двух повторах с частичным переключением меток для исключения маркировки артефактов. Связанные белки полностью элюировали из аффинных матриц, разделяли при помощи электрофореза в полиакриламидном геле и подвергали триптическому расщеплению. Восстановленные пептиды анализировали с помощью ЖХ-МС/МС на масс-спектрометре LTQ Orbitrap Velos (Thermo Fisher). Исходные данные, полученные с помощью LC-MS/MS, обрабатывали с помощью MaxQuant для получения количественных данных о количестве белка.

Квантированные белки анализировали на обогащение белков по сравнению с контрольной матрицей и конкуренцией связанного белка с помощью инкубации с соединением (1). Такой характер связывания и смещения можно ожидать от конкретного целевого белка.

Результаты.

Во-первых, клетки НСТ116 культивировали и метаболически маркировали с помощью SILAC. Достигали эффективного кодирования с помощью SILAC с показателями регистрации изотопных вариантов аргинина и лизина, превышающими 95%. Для последующих экспериментов готовили соответствующие клетки. Экстракты клеток получали с помощью лизиса, опосредованного моющим средством. Кроме того, оставшиеся ядра клеток экстрагировали с помощью лизиса в присутствии 400 mM NaCl, для включения ядерных белков. Цитозольные и ядерные экстракты объединяли.

Связывающее соединение (33) (ONC911) иммобилизовали с помощью его аминокислотных групп до гранул сефарозы. Получали гранулы с четырьмя различными плотностями иммобилизации 6 mM, 3 mM, 1 mM и 0,3 mM. Эти матрицы использовались для обогащения белков из экстрактов НСТ116 и для исследования смещения связанных белков с помощью 50 мкМ соединения (1).

Всего на гранулах сефарозы было ~ 3600 белков. Удельное обогащение белков с помощью иммобилизованного соединения (33) (ONC911) наблюдали для всех плотностей связи и репликаторов.

Количество целевых кандидатов увеличилось с плотностью иммобилизации. В табл. 3 приведены целевые кандидаты соединения (1). При наивысшей плотности связи (6 mM) обогащение с помощью аффинной матрицы и последовательного смещения над двумя репликами соединением (1) наблюдали для 14 белков. При плотности связи, составляющей 3 mM, идентифицировали два потенциальных целевых кандидата, оба из которых были разделены с высокой плотностью связи. При более низких плотностях связи (1 и 0,3 mM) два и один белок последовательно вели себя как цели.

Кроме того, несколько белков показали обогащение аффинной матрицей и смещение с помощью соединения (1), но смещение наблюдали только в одной из двух реплик на плотность связи. Такие белки

обозначаются как "ОК (с выбросом)" в табл. 3.

Таким образом, иммобилизованное соединение (33) (ONC911), по-видимому, функционально и способно специфически обогащать белки из клеточного лизата. Кроме того, наблюдали отчетливую конкуренция с 50 мкМ соединения (1).

Таблица 3

Краткое описание идентифицированных целевых кандидатов

| Идент. Uniprot | Названия белков | Названия генов | Классификация мишеней 0, 3 мМ | Классификация мишеней 1 мМ | Классификация мишеней 3 мМ | Классификация мишеней 6 мМ |
|----------------|---|----------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Q7Z739 | Семейство белков 3, содержащих YTH-домен | YTHDF3 | ОК (с выбросом) | ОК (с выбросом) | ОК | ОК |
| P35637 | РНК-связывающий белок FUS | FUS | ОК (с выбросом) | | ОК | ОК |
| P52597 | Гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин F | HNRNPF | | ОК (с выбросом) | ОК (с выбросом) | ОК |
| Q96D17 | U5 малоядерный рибонуклеопротеин 40 кДа белок | SNRNP40 | ОК (с выбросом) | | ОК (с выбросом) | ОК |
| P08621 | U1 малоядерный рибонуклеопротеин 70 кДа | SNRNP70 | | | ОК (с выбросом) | ОК |
| Q9NZR1 | Тропомодулин-2 | TMOD2 | | | | ОК |
| Q01082 | Бета-цепь спектрина, незритроцитарный 1 | SPTBN1 | | | | ОК |
| Q9Y5A9 | Семейство белков 2, содержащих YTH-домен | YTHDF2 | | | | ОК |
| Q13813 | Бета-цепь Спектрина, незритроцитарный 1 | SPTAN1 | | | | ОК |
| A1L390 | Член 3 семейства G, содержащих плекстрин- | PLEKHG3 | | | | ОК |

| | | | | | | |
|---------|---|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | гомологичный домен | | | | | |
| P09234 | U1 малоядерный рибонуклеопротеин C | SNRPC | | | | OK |
| Q.86XK2 | только F-бок белок 11 | FBXO11 | | | | OK |
| 015427 | Транспортер 4 монокарбоксилата | SLC16A3 | | | | OK |
| P09012 | U1 малоядерный рибонуклеопротеин A | SNRPA | | | | OK |
| Q9Y520 | Белок PRRC2C | PRRC2C | OK (с выбросом) | OK | | |
| Q9GZS1 | ДНК-направленная РНК-полимераза I субъединица RPA49 | POLR1E | | OK | | |
| P61962 | DDB1- и CUL4-ассоциированный фактор 7 | DCAF7 | OK | | | |
| 043172 | U4/U6 малоядерный рибонуклеопротеин Prp4 | PRPF4 | OK (с выбросом) | OK (с выбросом) | OK (с выбросом) | OK (с выбросом) |
| P62314 | Малоядерный рибонуклеопротеин Sm D1 | SNRPD1 | | | OK (с выбросом) | OK (с выбросом) |
| 0,13523 | Гомолог серин/треонин-протеинкиназы PRP4 | PRPF4B | | | OK (с выбросом) | OK (с выбросом) |
| P52701 | Белок для репарации ошибочно спаренных ДНК Msh6 | MSH6 | | | | OK (с выбросом) |
| Q02880 | ДНК топоизомераза 2-альфа | TOP2B | | | | OK (с выбросом) |
| P11388 | Инозин-5-монофосфатдегидрогеназа 2 | TOP2A | | | | OK (с выбросом) |
| P12268 | Muscleblind-подобный белок 1 | IMPDH2 | | | | OK (с выбросом) |
| Q9NR56 | Богатый глутаматом белок 1, содержащий повторы WD | MBNL1 | | | | OK (с выбросом) |
| Q9BQ67 | U2 малоядерный рибонуклеопротеин B | GRWD1 | | | | OK (с выбросом) |
| P08579 | Митотический интерактор и субстрат PLK1 | SNRPB2 | | | | OK (с выбросом) |

| | | | | | | |
|--------|---|--------|--|--|--|--------------------|
| Q81VT2 | Фактор 30, относящийся к выживанию моторных нейронов | MISP | | | | ОК (с выбросом) |
| 075940 | Десмоплакин | SMNDC1 | | | | ОК (с выбросом) |
| P15924 | Белок, подобный 2, связанный с убиквитином | DSP | | | | ОК (с выбросом) |
| Q14157 | Белок 1, содержащий повторы WD | WDR1 | | | | ОК (с выбросом) |
| 075083 | Гликогенфосфоорилаза, печеночная форма | PYGL | | | | ОК (с выбросом) |
| P06737 | | | | | | ОК (с выбросом) |

Идентификатор согласно Uniprot: Лучший идентификатор Uniprot; Название белка: Название белка согласно Uniprot.

Классификация мишени: Оценка соответствующего белка при указанной плотности связи соединения ONC216. "ОК" означает, что соответствующий белок последовательно обогащался и конкурировал в течение 2 независимых повторных экспериментов. "ОК (с выбросом)" указывает на обогащение аффинной матрицей и смещение с помощью соединения (1), но смещение наблюдали только в одной из двух реплик.

Пример 13. Антагонизм GPCR соединения (1).

ONC201 оценивали в целой клетке функциональным анализом активности β -аррестина рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR), который непосредственно измерял активность допаминового рецептора с помощью обнаружения взаимодействия β -аррестина с активированным GPCR, который может служить репортером. Для каждого допаминового рецептора (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 и DRD5) клеточные линии, сверхэкспрессирующие репортерные конструкции, были расширены из запасов морозильной камеры. Клетки высевали в общем объеме 20 мкл в 384-луночные микропланшеты с белыми стенками и инкубировали при 37°C перед анализом с антагонистом с последующим введением агониста при концентрации EC_{50} . Промежуточный раствор образцов проводили для получения 5 \times образцов в буфере для анализа. К клеткам добавляли 3,5 мкл 5 \times образца и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрация носителя составляла 1%. К клеткам добавляли 5 мкл 6 \times агониста EC_{80} в буфере для анализа и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 90 или 180 мин перед анализом. % антагонизма рассчитывали по следующей формуле: % антагонизма = $100\% \times (1 - (\text{среднее значение RLU анализируемого образца} - \text{среднее значение RLU контроля носителя}) / (\text{среднее значение RLU контроля} - \text{среднее значение RLU контроля носителя}))$.

Пример 14. Оценка взаимодействия соединения (1) с белком Efflux и белком транспортера.

Способность ONC201 вмешиваться в активность белка транспортера оценивали для определения режимов дозирования ONC201 в комбинации с субстратами на белках-переносчиках. Время или уровень дозы ONC201 в комбинации с другим терапевтическим агентом можно изменить на основе этих результатов анализа. Белки транспортеры включают транспортеры растворенных веществ (SLC) OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2-f.

Способность ONC201 вмешиваться в белки выведения оценивали для определения способности ONC201 ингибировать способность этих белков выводить низкомолекулярные субстраты. Ингибирование указанных белков выведения может повысить эффективность субстратов белка выведения, объединив их с ONC201 для увеличения его внутриклеточных концентраций или для изменения его биораспределения. Белки выведения включают MDR1 и BCRP.

Взаимодействие ONC201 с транспортером MDR1 и BCRP человека исследовали *in vitro* с использованием MDR1 и BCRP сверхэкспрессирующей почки собак Madin-Darby (MDCKII-MDR1 и MDCKII-BCRP) и родительских клеток (MDCKII). Двухнаправленную проницаемость соответствующих маркерных субстратов в монослоях MDCKII-MDR1 и -BCRP и MDCKII проводили для того, чтобы выяснить, является ли ONC201 ингибитором для MDR1 и BCRP. Дигоксин и празозин использовали в качестве маркерных субстратов для MDR1 и BCRP, соответственно.

Результаты исследования ингибирования приведены в табл. 4 ниже. ONC201 является ингибитором MDR1 и BCRP при 200 мкмоль. Комбинация ONC201 с субстратами MDR1 или BCRP может повысить

эффективность субстрата за счет увеличения внутриклеточных концентраций субстрата или изменения его биораспределения.

Таблица 4

| Транспортер (Маркерный субстрат) | Ингибитор | Наблюдаемая проницаемость маркерного субстрата (10^{-6} см/с) в соответствующем системе анализе транспортера | | Коэффициент выведения | % ингибирования (Коэффициент выведения) |
|-------------------------------------|-----------------------|---|-------|-----------------------|---|
| | | А-В | В-А | | |
| MDR1 (Дигоксин) | отсутствует | 1,61 | 25,3 | 15,72 | 0,0 |
| | 200 мкМ ONC201 | 4,69 | 11,16 | 2,38 | 90,6 |
| | 10 мкМ Валсподар (РС) | 4,31 | 6,36 | 1,48 | 96,8 |
| BCRP (Празозин) | отсутствует | 2,37 | 71,37 | 30,10 | 0,0 |
| | 200 мкМ ONC201 | 9,54 | 60,53 | 6,34 | 81,6 |
| | 1 мкМ Ко134 (РС) | 24,70 | 34,31 | 1,39 | 98,7 |

А-В: апикально-базолатеральный; В-А: базолатерально-апикальный; РС: положительный контроль
Пример 15. Оценка ингибирующего потенциала соединения (1) для ферментов P450.

Оценивали потенциал ONC201 индуцирования ферментов цитохрома P450 (CYP) человека с учетом трех основных индуцибельных ферментов, метаболизирующих лекарственное средство, т.е. CYP 1A2, 2B6 и 3A4, с применением криоконсервируемых пластинчатых человеческих гепатоцитов.

Результаты экспериментального ингибирования CYP ONC201 приведены в табл. 5 ниже. ONC201 не индуцировал P450 до эффекта, который составлял $\geq 20\%$ положительных контролей в этом анализе. Поэтому его можно применять в сочетании с другими препаратами без изменения активности ферментов CYP.

Таблица 5

Индукция мРНК СYP в криоконсервированных гепатоцитах человека различными методами обработки

| СYP | Донор | Кратность (Fold ^a) индукции мРНК с различными лечениями | | | | |
|-----|-------|---|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| | | ONC201 2 мкМ | ONC201 20 мкМ | ONC201 200 мкМ | NC ^b | PC ^c |
| 1A2 | CDP | 1, 56 | 0, 21 | 0, 03 | 1, 16 | 28 ,71 |
| | NHI | 2, 85 | 0, 50 | 0, 18 | 1, 31 | 35 ,53 |
| | EJW | 1, 91 | 0, 26 | 0, 02 | 1, 34 | 31 ,06 |
| 2B6 | CDP | 1, 46 | 1, 01 | 1, 41 | 1, 16 | 8, 56 |
| | NHI | 3, 69 | 2, 56 | 1, 81 | 1, 37 | 14 ,38 |
| | EJW | 2, 46 | 1, 39 | 0, 34 | 1, 27 | 8, 98 |
| 3A4 | CDP | 2, 09 | 3, 13 | 1, 27 | 1, 03 | 44 ,18 |
| | NHI | 3, 79 | 2, 91 | 0, 84 | 1, 37 | 62 ,38 |
| | EJW | 3, 39 | 8, 42 | 0, 51 | 0, 93 | 85 ,90 |

Значения кратности индукции СYP мРНК рассчитывали с применением стандартного метода $\Delta\Delta C_T$ с 18S-геном в качестве эталонного гена и экспрессии целевого гена (СYP) гепатоцитов, обработанных с помощью контроля носителя в качестве базовой линии.

^b NC: Отрицательный контроль - флумазенил (25 мкМ) использовали в качестве обработки отрицательного контроля

^c PC: Положительный контроль - омепразол (50 мкМ), фенобарбитал (750 мкМ) и рифампин (25 мкМ) использовали в качестве обработки положительного контроля для СYP 1A2, 2B6 и 3A4, соответственно.

Данные рассчитывали в трех повторностях.

Ингибирующие потенциалы ONC201 против семи (7) цитохромов P450 (СYP) человека, то есть СYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, исследованы *in vitro* в собранных микросомах печени человека (HLM) с применением восьми (8) реакций специфического маркера субстрата СYP изоформ. Они представляли собой СYP1A2 опосредованное О-деэтилирование фенацетина, СYP2B6 опосредованное гидроксилирование бупропиона, СYP2C8 опосредованное N-деэтирование амодиахина, СYP2C9 опосредованное 4'-гидроксилирование диклофенака, СYP2C19 опосредованное 4'-гидроксилирование S-мефенитоина, СYP2D6 опосредованное 1'-гидроксилирование буфуралола, СYP3A4 опосредованное 1'-гидроксилирование мидазолама и гидроксилирование 6 β -тестостерона.

ONC201 ингибировал изоферменты СYP (СYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) с величинами IC₅₀ от 34,9 до 428,6 мкМ (в 4-48 раз выше Stax 9 мкМ; в 40-480 раз выше средней концентрации в плазме в течение 24 ч 0,9 мкМ) и ингибирование существенно не зависело от времени (см. табл. 6). Эти результаты показывают, что ONC201 можно вводить с большинством других лекарственных средств без проблем с безопасностью, связанных с взаимодействием лекарственных средств.

Таблица 6

| Сур | Субстрат маркера (Конс.) | Реакция, катализируемая изоформой | Прямое ингибирование IC ₅₀ ^a (мкМ) | Ингибирование, зависящее от времени IC ₅₀ ^a (мкМ) |
|------|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| 1A2 | Фенацетин (50 мкМ) | O-деэтилирование | 428,6 | >500 ^b |
| 2B6 | Бупропион (50 мкМ) | Гидроксилирование | 51,3 | 97,7 |
| 2C8 | Амодиахин (2 мкМ) | N-деэтилирование | 34,9 | 31,4 |
| 2C9 | Диклофенак (5 мкМ) | 4'-гидроксилирование | 103,2 | 107,3 |
| 2C19 | S-мефенитоин (20 мкМ) | 4'-гидроксилирование | 85,3 | 82,8 |
| 2D6 | Буфуралол (10 мкМ) | 1'-гидроксилирование | 82,7 | 174,4 |
| 3A4 | Мидазолам (2,5 мкМ) | 1'-гидроксилирование | 73,3 | 85,8 |
| 3A4 | Тестостерон (50 мкМ) | 6β-гидроксилирование | 49,3 | 24,0 |

^a Значения IC₅₀ определяли путем подгонки нормированных данных к сигмоидальной модели нелинейной регрессии ингибирования с применением GRAPHPAD PRISM®.

^b >500 - нет ингибирования >50% в пределах диапазона концентраций (1,5-500 мкМ).

Пример 16. Исследования на людях перорального ONC201 у пациентов с солидными опухолями, трудно поддающимися лечению.

ONC201 индуцирует апоптоз в опухолевых, но не в нормальных клетках, в дозах, которые вызывают высокий уровень гибели клеток у раковых клеток человека. Профиль безопасности ONC201 в исследованиях безопасности GLP у крыс и собак соответствовал предпочтительной цитотоксичностью ONC201 в опухоли по сравнению с нормальными клетками *in vitro*. Таким образом, профили ONC201 *in vitro* и *in vivo* указывают на широкое терапевтическое окно, которое очень желательно для лечения рака. График, составляющий каждые 21 дня, выбирали для клинических исследований на основании доклинических результатов, которые указывали на устойчивое прогрессирующее заболевание (PD) в опухолях и после первоначальных предварительных экспериментов, предполагающих, что более частая доза существенно не повышала эффективность *in vivo*.

Основываясь на убедительном профиле эффективности и безопасности ONC201, и также новом взаимодействии сигнальных путей, важных для многих видов рака, было проведено клиническое введение ONC201 пациентам с распространенными раковыми заболеваниями. Первичной целью этого исследования "впервые на человеке", исследованием в I стадии, было определение рекомендуемой для II стадии дозы вводимого перорально (RP2D) ONC201 пациентам с распространенным раком, а также проведение оценки безопасности и переносимости лекарственного средства. Вторичные цели включали оценки фармакокинетики, фармакодинамики и предварительной противоопухолевой активности ONC201.

Кратко, указанная стадия I являлась открытым исследованием, было обработано 10 пациентов при повышении дозы с гистологически подтвержденными распространенными солидными опухолями. Еще 10 пациентов были добавлены на стадии продолжающегося расширения для повышения безопасности. Пациенты получали ONC201 перорально каждые 3 недели в дозах от 125 до 625 мг с использованием дизайна ускоренного определения дозы.

Указанный RP2D определяли как 625 мг, которые достигали C_{max} 1,5-7,5 мг/мл (~3,9-19,4 нМ). Концентрации в плазме на уровне насыщения при 375 мг позволили предположить, что увеличение дозы выше 625 мг не было оправданным. Побочных эффектов > 1 степени, связанных с лекарственным средством, не возникло. Во время стадии увеличения дозы среднее число циклов (21 день) составило 3,1. Стадия расширения с 10 пациентами подтвердила безопасность ONC201 на RP2D. ФК-анализ выявил период полувыведения, составляющий 9,6 ч и AUC, составляющий 25 ч.мкг/л. Наблюдали длительную индукцию сыворотки кератина, расщепленного каспазой, и индукцию TRAIL. У восьми из 10 пациентов заболевание было стабильным, а у одного пациента с аденокарциномой предстательной железы – пролонгированно стабильным; все они оставались на исследовании в течение 27 недель. Еще у одного пациента с раком эндометрия наблюдался смешанный ответ.

ONC201 чрезвычайно хорошо переносился, показал благоприятный ФК профиль с насыщаемым поглощением микромолярных концентраций в плазме и проявлял признаки клинической активности при пероральном введении 625 мг раз в 3 недели.

Пациенты и способы

Этика.

Исследование проводили в Robert Wood Johnson University Hospital/Rutgers Cancer Institute штата Нью-Джерси (CINJ) в соответствии с Хельсинкской декларацией и Международной конференцией по гармонизации надлежущей клинической практики и были одобрены соответствующими регулирующими комитетами и Институциональным ревизионным советом по вопросам этики CINJ. Пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Обследуемая группа пациентов.

Пациенты в возрасте 18 лет и старше с распространенными солидными опухолями, у которых не было стандартного лечения или которые были резистентны к стандартным способам лечения, имели статус общего состояния онкологического больного по шкале ECOG ≥ 1 и оцениваемые заболевания по критериям RECIST 1.1 подпадали под необходимые условия. Если пациенты получали лучевую терапию, у них должно было быть одно измеримое поражение вне облученного района. Пациенты должны были завершить все предыдущие цитотоксические химиотерапии по меньшей мере за 4 недели, алкилирующие агенты по меньшей мере 6 за неделю, молекулярно-направленные агенты по меньшей мере за 28 дней и лучевую терапию по меньшей мере за 14 дней до первой дозы. Все предшествующие побочные эффекты степени ≤ 2 , связанные с лечением, должны были быть устранены, за исключением случаев облысения и невропатии. Пациенты должны были проявлять нормальную функцию костного мозга и органов, определяемую по следующим параметрам: абсолютное количество нейтрофилов ≥ 1500 /мкл; тромбоцитов ≥ 100000 /мкл; гемоглобин $\geq 9,0$ мг/дл без переливания в 2 предшествующие недели; общий билирубин в нормальном диапазоне (для пациентов с метастазами в печени, билирубин в сыворотке $\leq 1,5 \times \text{ULN}$); AST (SGOT) /ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ верхний предел нормы; и измеренный или оцененный клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин/1,73 м² для пациентов с уровнем креатинина выше нормы. Критерии исключения включали симптоматические метастазы мозга или бессимптомные метастазы мозга, которые лечили стероидами, предшествующее лечение бевацизумабом, предшествующие аллергические реакции на соединение, подобные ONC201, неконтролируемые интеркуррентные болезни, комбинированную ретровирусную терапию для ВИЧ, активное сердечное заболевание/историю сердечной дисфункции, инсульт или судороги в последние 3 месяца, ухудшение гастроинтестинальной функции, которое может изменить поглощение ONC201, беременность и лечение с помощью колониестимулирующего гемопозитического фактора роста ≤ 2 за недели до начала лечения.

Дизайн исследования и оценка токсичности.

Этот проект представлял собой открытую стадию I повышения дозы моноагента ONC201 у пациентов с распространенными, трудно поддающимися лечению опухолями, которые исчерпали или отказались от стандартных вариантов лечения по соответствующим показаниям. Капсулы (125 мг) ONC201 были предоставлены компанией Oncosecotics Inc (Philadelphia, PA, США). ONC201 вводили перорально один раз в каждый 21 дневный цикл с использованием дизайна с ускоренным повышением дозы. Начальная пероральная доза составляла 125 мг (10% от уровня не наблюдаемого побочного эффекта у крыс и собак). Исследование проводили с использованием дизайна ускоренного повышения дозы у пациента, при этом было запланировано прекратить в случае наблюдения у любого пациента побочного явления класса ≥ 2 , которое по меньшей мере могло быть связано с ONC201. В этом случае применяли традиционный дизайн повышения дозы 3+3. Повышение дозы можно было продолжать после того, как ранее дозированная когорта завершила один цикл лечения и для них были выполнены критерии для перехода к следующему уровню дозы. Для оценки безопасности, для включения в исследование на каждый последующий уровень дозы требовалось, чтобы все пациенты, включенные в исследование с предыдущим уровнем дозы, завершили дозировку 1 цикла и им была проведена оценка через 21 день. Уровни дозы начинали от 125 мг до 250 мг, 375 мг, 500 мг и, наконец, до 625 мг.

После определения RP2D начинали стадию увеличения вплоть до 22 пациентов, для включения в исследование дополнительных пациентов на RP2D для повышения надежности данных по безопасности, полученных в ходе исследования.

Все виды токсичности оценивали на основе Общей терминологии критериев побочных явлений, 4 версия (англ. Common Terminology Criteria for Adverse events, version 4. Дозо-лимитирующую токсичность определяли как побочные эффекты, связанные с лекарственным средством, или ненормальный лабораторный результат, который произошел в первом цикле лечения и который соответствовал любому из следующих критериев: \geq негематологическая токсичность 3 степени; \geq тошнота, рвота или диарея 3 степени, которая сохраняется в течение > 72 ч, несмотря на оптимальную противорвотную или противодиарейную терапию; AST/ALT 3-4 степени в сочетании с повышением в билирубине 2 степени; продолжительная нейтропения 4 степени=7 дней; нейтропения 4 степени и повышенная температура $>38,5^\circ\text{C}$; нейтропения 3 степени с инфекцией > 3 степени; тромбоцитопения любой степени, если она связана с клинически значимым кровотечением; тромбоцитопения 4 степени; или анемия 4 степени; оценивали как не связанные с болезнью, прогрессированием заболевания, интеркуррентным заболеванием или сопутствующими препаратами; и определялись исследователями как "возможно связанные", "вероятно связанные" или "определенно связанные" с введением ONC201.

Оценки безопасности.

Оценки безопасности, включая полный анализ крови, химию сыворотки и токсичность, оценивали на исходном уровне, затем еженедельно в течение первых 2 циклов, и затем каждые 3 недели. Мониторинг электрокардиографии проводили непосредственно перед введением ONC201, затем через 15 мин, 1 ч и 2 ч после введения препарата. Побочные эффекты оценивали с использованием CTCAE версии 4.0. Ответ опухоли оценивали с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST от англ. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) каждые 2 цикла.

Фармакокинетические анализы.

Образцы плазмы на ФК собирали на исходном уровне, через 30 мин, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 24 ч, 48 ч и 168 ч после первой дозы ONC201 и до доз перед лечением в циклах 2-6. ФК анализировали с помощью ЖХ-МС/МС с использованием проверенного метода GLP для определения ONC201 в плазме человека. Анализ ФК проводили с использованием PHOENIX® WINNONLIN® версии 6.3 (PHARSIGHT®, Сент-Луис, Миссури, США).

Статистический анализ.

Описательную статистику использовали для анализа данных о безопасности и ответах опухоли.

Фармакодинамический анализ.

Образцы крови для ФД отбирали через 6 ч, 2, 3, 8 и 15 дней после введения ONC201 для цикла 1 и перед дозой в день введения лекарственного средства для циклов 2 и 3. Уровень сыворотки расщепленного цитокератина 18 (сСК18) оценивали с использованием анализа M30, и уровень сыворотки общего цитокератина 18 (СК18) оценивали с использованием анализа M65 (Perviva AB, Швеция). Анализ других маркеров, специфичных для опухоли, также оценивали по общепринятому стандарту для лечения.

Чувствительность типа опухоли *in vitro*.

Активность ONC201 *in vitro* оценивали в 1020 генетически аннотированных клеточных линиях, полученных из коллекции Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (<http://www.cancertxgene.org>). Значения IC₅₀ определяли с помощью анализов жизнеспособности клеток через 72 ч после обработки, как указано выше. Оцененные значения IC₅₀ усредняли по нескольким клеточным линиям для каждого типа опухоли. Типы опухолей разделяли на три группы, которые представляли собой терцили средних значений IC₅₀. Эти группы названы "высокими", "низкими" и "средними" в табл. 11 на основе классификации их терциля в спектре чувствительности ONC201.

Результаты

Характеристики пациента.

Во время стадии повышения дозы в это исследование были включены 10 пациентов, подлежащих оценке. Характеристики пациентов приведены в табл. 7. После завершения стадии повышения дозы в исследование были включены дополнительные 10 пациентов (табл. 8).

Таблица 7

Демографические данные пациентов и опыт безопасности с ONC201, вводимым каждые три недели в стадии повышения дозы.

| Пациент № | Тип опухоли | Возраст | Пол | Масса | ONC201 | Побочные эффекты | |
|-----------|----------------|---------|-----|-------|--------|------------------|-------------|
| | | (годы) | | (кг) | (мг) | 1 степень | 2-4 степень |
| 1 | Немелкоклеточ- | 80 | F | 47,3 | 125 | Повышенная | 0 |

| | | | | | | | |
|----|---------------------------------|------|---|------|-----|---|---|
| | ный рак легких | | | | | температу- ра (возможно связанная) | |
| 2 | Аденокарцинома аппендицита | 47 | М | 77,8 | 250 | 0 | 0 |
| 3 | Рак матки | 72 | F | 48 | 375 | 0 | 0 |
| 4 | Почечный рак | 62 | М | 123 | 500 | 0 | 0 |
| 5 | Рак молочной железы | 55 | F | 87 | 625 | 0 | 0 |
| 6 | Аденокарцинома простаты | 69 | М | 92,4 | 625 | 0 | 0 |
| 7 | Мелкоклеточный рак легких | 70 | М | 55 | 625 | 0 | 0 |
| 8 | Аденокарцинома толстой кишки | 71 | М | 73,5 | 625 | 0 | 0 |
| 9 | Веретенклеточ ная саркома | 74 | F | 95,2 | 625 | 0 | 0 |
| 10 | Яичники | 68 | F | 61 | 625 | 0 | 0 |
| | Средн. | 69,5 | | 75,7 | | | |

Таблица 8

Демография пациентов и опыт безопасности в стадии увеличения ONC201 RP2D
(625 мг каждые три недели)

| Пациент № | Тип опухоли | Возраст | Пол | Масса | Номер доз | Побочные эффекты | |
|--------------|--|---------|-----|-------|--------------|--|----------------|
| | | (годы) | | (кг) | | 1 степень | 2-4 степень |
| 11 | Рак матки | 67 | F | 72,7 | 5* | 0 | 0 |
| 12 | Рак матки | 56 | F | 47,7 | 5* | 0 | |
| 13 | Рак яичников | 64 | F | 49,3 | 2 | Рвота (воз- можно связан- ная) | 0 |
| 14 | Рак желчного пузыря | 75 | F | 60,6 | 4* | 0 | 0 |
| 15 | Десмоплас тическая мелкокруп- локлеточ- ная опухоль | 26 | М | 49,3 | 2 | 0 | 0 |

| | | | | | | | |
|----|-------------------------|----|---|-------|----|---|---|
| | (DSRCT) | | | | | | |
| 16 | Рак толстой кишки | 48 | М | 84,5 | 2 | 0 | 0 |
| 17 | Аденокарцинома простаты | 69 | М | 82,2 | 3* | 0 | 0 |
| 18 | Рак яичников | 56 | F | 62,7 | 2 | 0 | 0 |
| 19 | Аденокарцинома простаты | 67 | М | 118,2 | 3* | 0 | 0 |
| 20 | Рак матки | 60 | F | 82,7 | 2* | 0 | 0 |
| | Средн. | 62 | | 67,7 | 3 | | |

*означает, что пациент оставался на учете.

Способ повышения дозы, определение RP2D и безопасность.

Когорты доз приведены в табл. 9. Наибольшая доза достигала 625 мг и была определена как RP2D. Единственным побочным эффектом на стадии повышения дозы, который, возможно, был связан с ONC201, была низкая степень повышения температуры у одного пациента. Один пациент, включенный в исследование когорты с верхней дозой, был заменен из-за быстрого прогрессирования заболевания в цикле 1.

Единственным побочным эффектом среди 10 пациентов, включенных в стадию увеличения, который, возможно, был связан с ONC201, была рвота у одного пациента. Оба этих побочных явления были 1 степени и были быстро устранены. Лабораторные исследования и физические проверки не выявили никаких связанных с лекарственными средствами аномалий. Аналогично, сердечнососудистые оценки не выявили эффектов, связанных с лекарственными средствами.

Таблица 9

Когорты повышения дозы и увеличения, дозированные ONC201 каждые 3 недели

| Когорта | Доза ONC201 (мг) | Количество пациентов |
|------------|------------------|----------------------|
| 1 | 125 | 1 |
| 2 | 250 | 1 |
| 3 | 375 | 1 |
| 4 | 500 | 1 |
| 5 | 625 | 6 |
| Увеличение | 625 | 10 |
| Итого | | 20 |

Фармакокинетика.

Плазму, собранную в последовательные моменты времени, использовали для анализа системных уровней воздействия ONC201 у пациентов (фиг. 5). Параметры ФК определяли для всех пациентов и суммировали для когорты с верхней дозой (табл. 10). Повышение дозы исследовали на когортах из одиночных пациентов, при этом системное воздействие ONC201, определяемое по AUC и C_{max}, выходило на уровень насыщения при дозе 375 мг (фиг. 6). Для когорты верхней дозы среднее значение C_{max} составляло 3312 (SD 2133) нг/мл, что происходило в среднем через 1,8 часа после введения. Среднее значение V_z составляло 381 (SD 164) L, что соответствовало большому объему распределения. Среднее значение AUC составило 26,3 (SD 10,8) ч.мкг/мл, и среднее значение CL/F составляло 27,19 (SD 10,95) л/ч. Среднее значение t_{1/2} составляло 9,62 (SD 1,76) ч.

Таблица 10

Средние фармакокинетические параметры ONC201, определенные у пациентов, получающих 625 мг ONC201 каждые три недели

| | C_{max} | T_{max} | T_{lag} | AUC_{last} | λ_z | $t_{1/2}$ | AUC | V_z/F | CL/F |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|--------------------|-----------|---------------|---------|-------|
| | (нг/мл) | (ч) | (ч) | (ч- нг/л) | (ч ⁻¹) | (ч) | (ч- нг/мл) | (л) | (л/ч) |
| N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Среднее значение | 3312 | 1,79 | 0,05 | 25515 | 0,074 | 9,62 | 26344 | 381 | 27,19 |
| SD | 2133 | 1,30 | 0,12 | 10677 | 0,013 | 1,76 | 10763 | 164 | 10,95 |
| Мин. | 1530 | 0,37 | 0,00 | 13490 | 0,055 | 7,71 | 13868 | 156 | 14,03 |
| Средн. | 2725 | 1,91 | 0,00 | 24265 | 0,072 | 9,60 | 25620 | 404 | 24,83 |
| Макс. | 7470 | 3,95 | 0,30 | 43830 | 0,090 | 12,5 | 44555 | 616 | 45,07 |
| | | | | | | 5 | | | 7 |
| CV% | 64,4 | 72,4 | 244,9 | 41,8 | 17,4 | 18,3 | 40,9 | 42,9 | 40,3 |
| Geo. Среднее значение | 2894 | 1,34 | . | 23777 | 0,073 | 9,49 | 24601 | 348 | 25,41 |
| Geo. CV% | 58,0 | 113,5 | . | 42,9 | 18,0 | 18,0 | 42,4 | 52,9 | 42,4 |

Обычно CL/F наблюдали как изменяющуюся, но устойчивую величину во всех группах доз. Не было никаких очевидных взаимосвязей между CL/F лекарственного средства и полом или возрастом пациента. Наблюдалась заметная небольшая корреляция с массой тела пациента и площадью поверхности тела (BSA). Наблюдалось общее увеличение CL/F при увеличении массы и BSA. Хотя наблюдали небольшой восходящий тренд, сильной корреляции между CL/F и CL_{CR} не наблюдали.

Более сильные корреляции наблюдали для кажущегося объема распределения (V_z) и массы пациента и BSA. При увеличении массы пациента наблюдали выраженное увеличение V_z . Более чем 2-кратное увеличение V_z прогнозировали из этой тенденции при увеличении массы с 50 до 100 кг. Аналогичную тенденцию наблюдали между V_z и BSA. Влияние массы пациента дополнительно изучали на нормализованных по дозе параметрах воздействия. Тенденции снижения воздействия с увеличением массы наблюдали на графиках $C_{max}/\text{доза}$ и $AUC/\text{доза}$ в зависимости от массы пациента. Нормализованные по массе значения CL/F были нанесены на график в зависимости от дозы, демонстрируя тренд, схожий с ненормализованными значениями CL/F, но со значительно меньшей вариабельностью у пациентов в группе с дозой 625 мг.

Клинические ответы пациентов.

В табл. 11 приведены результаты для 10 пациентов, включенных в стадию повышения дозы. Из 10 прошедших оценку пациентов, завершивших не менее 2 циклов, 4 пациента закончили по меньшей мере 4 цикла и 1 пациент получил 8 циклов и остался на лечении. В среднем, пациенты получили 3,1 дозы ONC201. Среди 10 пациентов, включенных в стадию увеличения, 6 пациентов остались на лечении.

Таблица 11

Клинические ответы и фармакодинамика в стадии повышения дозы

| Паци- ент № | Тип опухоли | ONC201 | | Луч- ший общий ответ * | Время на иссле- довании (в неделях) | Индук- ция M30 (>50%) | Чувстви- тельность типа опухоли in vitro |
|----------------|------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------|---|--------------------------------|--|
| | | Стабиль- ность | Но- мер доз | | | | |
| | | | | | | | |
| 1 | Немелкоклеточный рак легких | 125 | 4 | SD | 12 | Нет | Средн. |
| 2 | Рак аппендикса | 250 | 4 | SD | 12 | Нет | Нет данных |
| 3 | Рак матки | 375 | 2 | MR | 6 | Да | Средн. |
| 4 | Почечный рак | 500 | 2 | SD | 6 | Нет | Средн. |
| 5 | Рак молочной железы | 625 | 2 | SD | 6 | Да | Низкая |
| 6 | Аденокарцинома простаты | 625 | 9 | SD | 27 | Да | Высокая |
| 7 | Мелкоклеточный рак легких | 625 | 2 | SD | 6 | Да | Высокая |
| 8 | Аденокарцинома толстой кишки | 625 | 4 | SD | 12 | Да | Высокая |
| 9 | Веретеноклеточная саркома | 625 | 2 | SD | 6 | Нет | Низкая |
| 10 | Яичники | 625 | 1 | PD | 3 | Нет | Средн. |

* MR - смешанный ответ, SD - стабильное заболевание, PD - прогрессирующее заболевание. Категоризация чувствительности типа опухоли in vitro описана в разделе "Способы".

Клинические и лабораторные результаты показали, что лекарственное средство обладало биологической активностью у пациентов, получавших лечение. Пациент №3, 72-летний пациент с прогрессирующим мезонефрическим раком эндометрия имел смешанный ответ с уменьшением нескольких уплотнений на > 30% вместе с развитием новых уплотнений. Пациент №4, 62-летний мужчина с раком почек и метастазами в кости с изнурительной болью в ключице, испытывал облегчение ключичной боли. Пациент №6, 69-летний пациент с аденокарциномой предстательной железы, испытал пролонгированное стабильное заболевание и находился на исследовании в течение 27 недель. Пациент № 8, 71-летний пациент с раком толстой кишки, имел стабильное заболевание в течение 12 недель с 4 дозами ONC201.

Фармакодинамика.

Учитывая гетерогенность типов опухолей у включенных в исследование пациентов, для однотипного анализа всех образцов пациентов не было широко применяемого биомаркера. В частности, анализ M30 сыворотки позволяет обнаруживать расщепленную каспазой форму цитокератина-18, которая возникает во время апоптоза, которая полезна при гетерогенном исследовании солидных опухолей, поскольку большинство солидных опухолей экспрессируют цитокератин-18. Сэндвич M30 ELISA широко применяли в клинических испытаниях в качестве биомаркера гибели клеток, вызванной различными химиотерапевтическими агентами для лечения рака в спектре различных солидных опухолей. В дополнение к анализу M30 сыворотки, для определения апоптоза опухоли от некроза применяли исследование с помощью сэндвича M65 ELISA, который также применяли в клинических исследованиях для выявления увеличения общего цитокератина 18, что может возникать при некрозе опухолей и прогрессировании заболевания.

Как и ожидалось, у пациента с быстрым развитием заболевания, который находился на исследовании в течение одного цикла, было обнаружено увеличение в анализе M65, но не в анализе M30. В отли-

чие от этого, для пациент, который остался на исследовании в течение 8 циклов, было обнаружено увеличение в анализе M30, но не в анализе M65. Четыре пациента, включенных в фазу повышения дозы настоящего исследования, имели индукцию в анализе M30 после однократной дозы ONC201, чаще всего на 21 день после введения (фиг. 7). Для того, чтобы попытаться больше понять значимость наблюдаемой гетерогенной индукции M30, чувствительности *in vitro* типов опухолей, определенных в большом наборе клеточных линий из программы Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC), сравнивали с результатами исследования пациентов (фиг. 8). Примечательно, что пациенты, которые испытали индукцию в M30, также являлись 3 пациентами с типами опухолей, которые проявляли высокую чувствительность *in vitro* к ONC201 (табл. 11).

Учитывая расположенную по ходу транскрипции индукцию TRAIL ONC201 у доклинических моделей, уровень TRAIL в сыворотке также определяли количественно с использованием анализов ELISA. Половина пациентов продемонстрировала умеренное (~20%) увеличение TRAIL в сыворотке, которая в основном достигала максимума в течение первых 24 ч после введения лекарственного средства.

Обсуждение

Этот пример является первым исследованием ONC201 -экспериментальной терапии рака - у людей. Основная цель исследования состояла в определении RP2D при пероральном введении ONC201 каждые 3 недели пациентам с солидными опухолями, которые исчерпали все варианты лечения. Как и предполагалось на основе положительного доклинического профиля безопасности ONC201, при микромолярных концентрациях в плазме, которые эффективны в доклинических моделях у любого пациента, не наблюдали токсичности > 1 степени, связанной с лекарственным средством. Благодаря превосходному профилю безопасности указанного лекарственного средства настоящее исследование позволило перейти к следующим уровням дозы, не требуя дополнительного вовлечения пациентов в исследование, и оно было завершено без отступления от дизайна с ускоренным повышением дозы. Это исследование определило, что 625 мг, вводимые один раз каждые 3 недели в качестве RP2D, не вызывают токсичности, а также установило тот факт, что эта доза достигала терапевтической концентрации в плазме. Этот RP2D превышал порог насыщения, наблюдаемый при 375 мг, и, таким образом, не требовал корректировки для площади поверхности тела для последовательно достижимых целевых уровней в крови. RP2D был подтвержден с точки зрения безопасности в фазе увеличения при помощи дополнительных 10 пациентов, подлежавших оценке.

Фармакокинетический профиль ONC201 указывал на значительную абсорбцию препарата при пероральном введении, которое являлось быстрым, на что указывает среднее значение, составляющее 1,8 ч. Важно отметить, что параметры ФК, такие как C_{max} и AUC в когорте с верхней дозой, обработанные на RP2D, превышали параметры ФК, связанные максимальной дозой, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (NOAEL) в надлежащей лабораторной практике. Наблюдение показало, что системное воздействие ONC201, уровень насыщения при 2 дозах ниже RP2D, указывает на насыщение поглощения. Поскольку насыщение абсорбции происходит в дозе, которая дает терапевтические концентрации в плазме, которые, по-видимому, хорошо переносятся, это может действовать как признак безопасности. Эти наблюдения подтверждают решение о прекращении дальнейшего повышения дозы ONC201 за пределы RP2D, обеспечивая при этом зону безопасности вокруг целевой дозы.

Учитывая, что основная конечная точка исследования основывалась на клинической безопасности в группе высокогетерогенных пациентов с агрессивными раковыми заболеваниями, следует отметить, что некоторые пациенты показали некоторые свидетельства клинического результата. К ним относятся: пациент с устойчивым к лечению мезонефрическим раком эндометрия, у которого был смешанный ответ, 2 пациента, у которых было облегчение симптомов, связанных с местами проявления опухоли, и 2 пациента (аденокарциномы предстательной железы и толстой кишки) со стабильным заболеванием в течение > 2 месяцев. В этом клиническом исследовании лечение прекращалось после прогрессирования заболевания с использованием критериев RECIST, которые задают увеличение размера опухоли на 20%. Признаки противоопухолевой активности и отсутствие каких-либо значимых побочных эффектов в этом исследовании указывают на то, что ONC201 может предложить клинический результат без типичных токсических воздействий, которым обычно подвергаются пациенты при противораковых терапиях.

Подобно доклиническим данным, измерения PD с помощью анализа M30 показали, что эффекты ONC201 были стабильны во времени у нескольких пациентов. Индукцию TRAIL в сыворотке отмечали у 2 пациентов; однако этот анализ был ограничен обнаружением растворимого в сыворотке TRAIL, поскольку биопсия не была доступна. ФК профиль ONC201 вместе с его устойчивыми эффектами PD дает возможность для комбинированных схем со ступенчатым введением, которые минимизируют риски взаимодействия лекарственное средство-лекарственное средство при сохранении синергетической биологической активности. Синергические взаимодействия между ONC201 и одобренными терапиями рака было определено с таксанами, бевацизумабом, бортезомибом и сорафенибом.

В заключение авторы настоящего изобретения отмечают, что настоящее исследование демонстрирует, что ONC201 очень хорошо переносится при RP2D в 625 мг и проявляет признаки биологической активности у пациентов с солидными опухолями в поздних стадиях.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в представленные и описанные

выше иллюстративные варианты реализации могут быть внесены изменения без отклонения от общей идеи настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается представленными и описанными иллюстративными вариантами реализации, но оно охватывает модификации в рамках настоящего изобретения, определенных формулой изобретения. Например, конкретные признаки иллюстративных вариантов реализации могут являться или не являться частью заявленного изобретения, и признаки описанных вариантов реализации могут быть объединены. Если в настоящем описании не указано конкретно, то неопределенная и определенная форма единственного числа не ограничивается одним элементом, а вместо этого должна быть прочитана как означающая "по меньшей мере один".

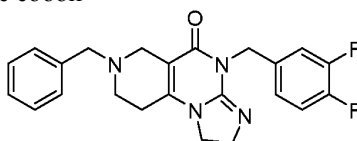
Следует понимать, что по меньшей мере некоторые из чертежей и описаний настоящего изобретения были упрощены для того, чтобы сфокусировать внимание на элементах, необходимых для четкого понимания настоящего изобретения, при устранении, в целях наглядности, других элементов, которые, по оценкам специалистов в данной области техники, также могут составлять часть настоящего изобретения. Однако, поскольку такие элементы хорошо известны в данной области техники и поскольку они не обязательно способствуют лучшему пониманию изобретения, описание таких элементов не приведено в настоящем документе.

Кроме того, в той степени, в которой способ не зависит от конкретного порядка выполнения стадий, описанных в настоящем документе, указанный конкретный порядок стадий не должен рассматриваться как ограничивающий объем притязаний. Пункты формулы изобретения, относящиеся к способу согласно настоящему изобретению, не ограничиваются выполнением его стадий в описанном порядке, и специалист в данной области техники может легко понять, что указанные стадии могут изменяться и тем не менее оставаться в рамках настоящего изобретения.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патент и патенты, приведенные в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально и конкретно включена посредством ссылки и была полностью приведена в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой



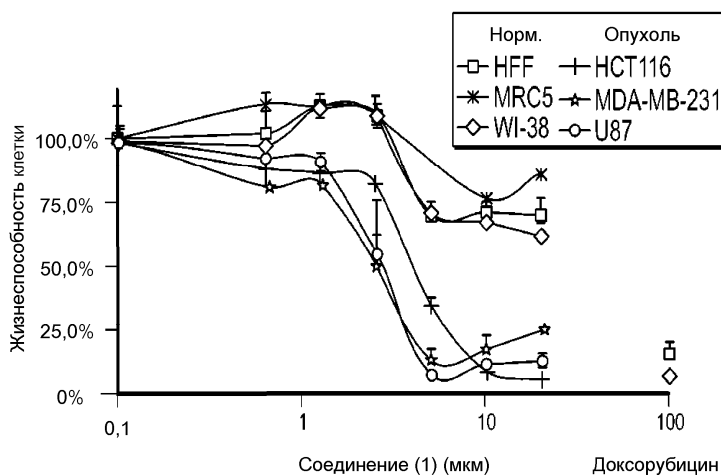
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

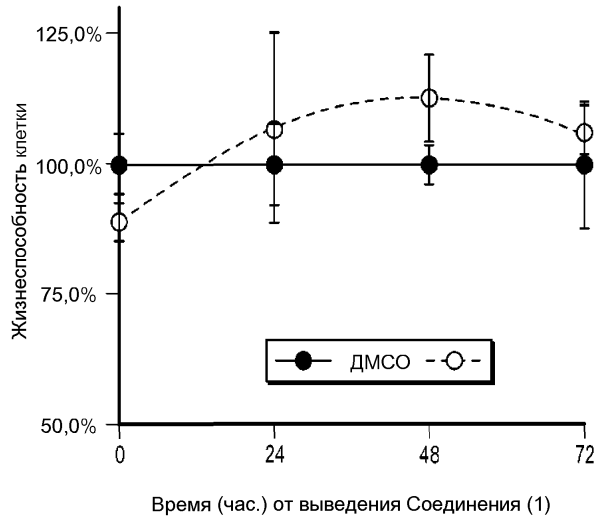
3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой ди-соль.

4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что указанная ди-соль представляет собой гидрохлоридную ди-соль.

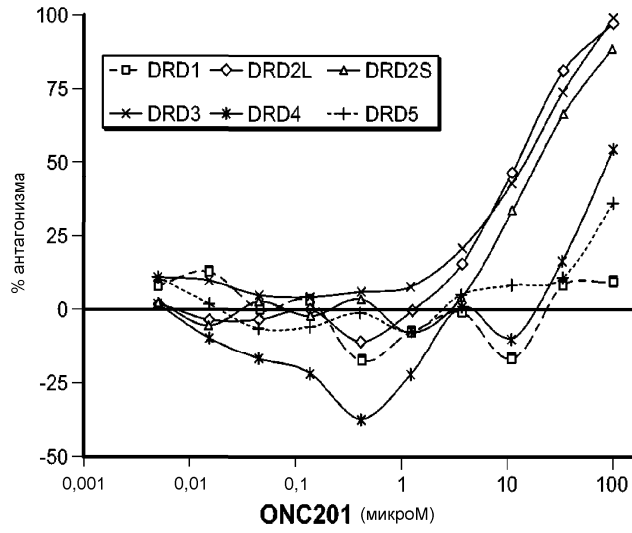
5. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтически приемлемого количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.



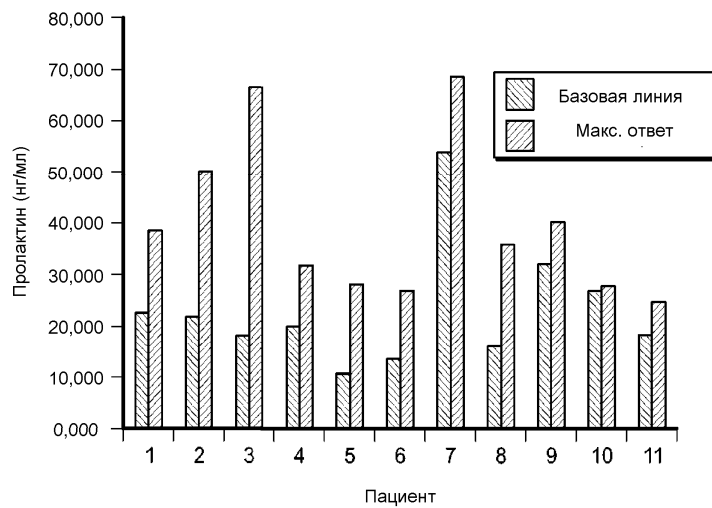
Фиг. 1



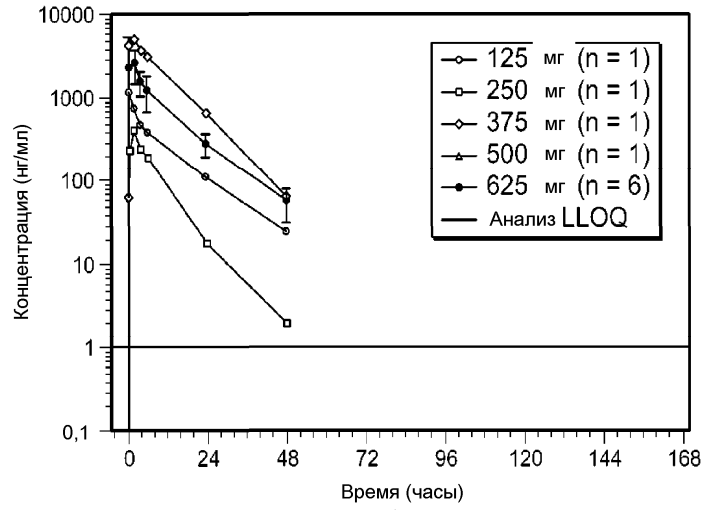
Фиг. 2



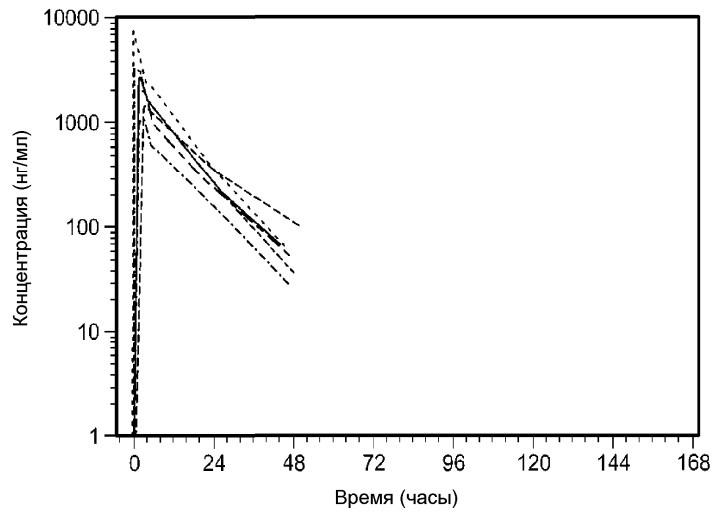
Фиг. 3



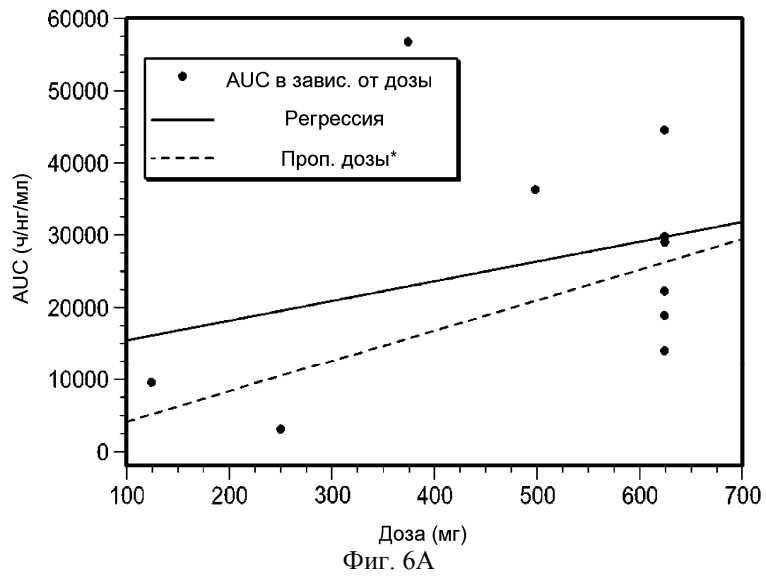
Фиг. 4



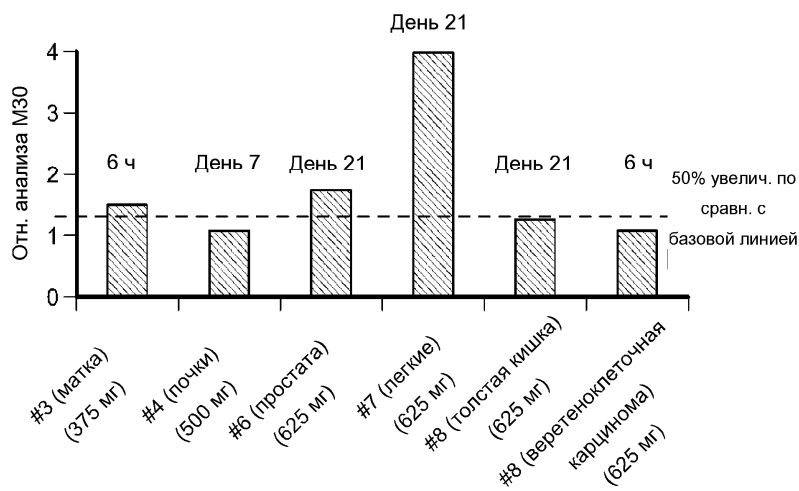
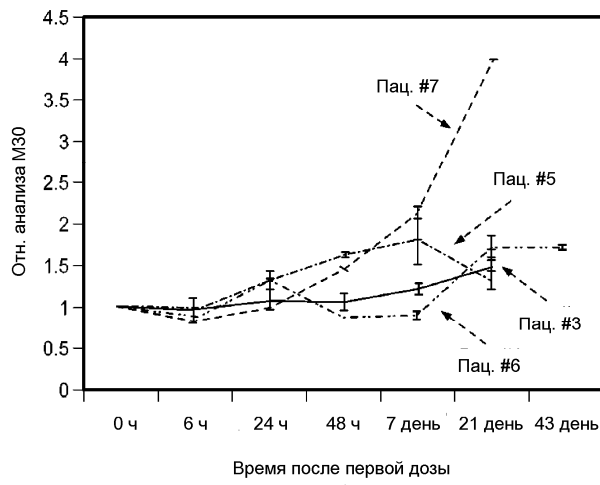
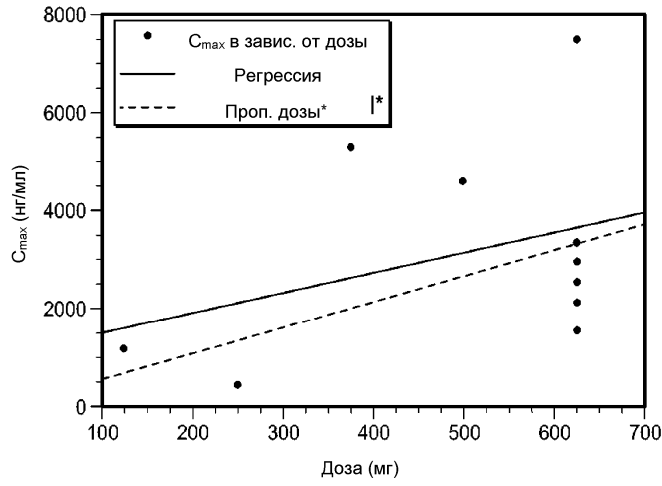
Фиг. 5А

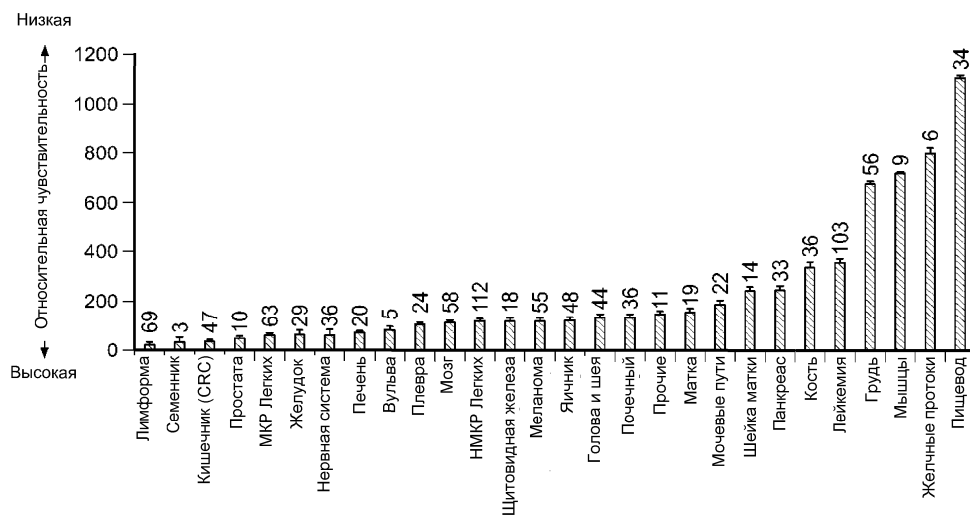


Фиг. 5В



Фиг. 6А





Фиг. 8

