

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046190**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.15

(21) Номер заявки
202190771

(22) Дата подачи заявки
2019.10.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) НОВОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА, РЕЗИСТЕНТНОГО К ХИМИОТЕРАПИИ

(31) 201811195239.3

(32) 2018.10.12

(33) CN

(43) 2021.09.07

(86) PCT/CN2019/110904

(87) WO 2020/074010 2020.04.16

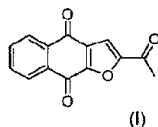
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛОУБ БИОМЕДИКАЛ КО., ЛТД.
(CN)

(56) WO-A1-2017132049
SONBOL, M.B. et al. "CanStem111P trial: a Phase III study of napabucasin plus nab-paclitaxel with gemcitabine", Future Oncology, Vol. 15, No. 12, 15 February 2019 (2019-02-15), p. 1295-1302
CN-B-101854802
CN-A-106211758
CN-A-107666906
WO-A1-2013166618

(72) Изобретатель:
Ли Чжан Дж. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Применение фармацевтической композиции для лечения рака у субъекта, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), терапевтически эффективное количество паклитаксела и низкую дозу гемцитабина, а также набор, содержащий указанную композицию.



046190

B1

046190

B1

В заявке на данное изобретение испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент КНР CN 201811195239.3, поданной 12 октября 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к комбинации лекарственных средств для лечения резистентного к химиотерапии рака.

Уровень техники

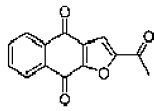
На сегодняшний день рак остается основной причиной смертности по всему миру. И хотя люди серьезно продвинулись в лечении некоторых форм рака путем использования новых методов хирургии, лучевой терапии и химиотерапии, однако рак по большей части все еще остается неизлечимым. Даже если для какой-либо отдельной формы рака имеется эффективный способ лечения, побочные эффекты от такого лечения могут быть достаточно тяжелыми, приводя к нежелательному снижению качества жизни пациента, а раковая опухоль при этом всегда вырабатывает устойчивость к действию химиотерапии.

Большинство общепринятых препаратов для химиотерапии обладает значительной токсичностью и лишь ограниченной действенностью, особенно в случае пациентов, имеющих солидные опухоли на поздних стадиях. И хотя традиционные химиотерапевтические препараты убивают раковые клетки, они также повреждают и нормальные здоровые клетки человека. Терапевтический индекс (т.е. мера способности данного способа лечения отличать раковые клетки от нормальных) у таких химиотерапевтических препаратов может быть весьма невысоким. Очень часто доза химиотерапевтического средства, эффективно убивающая раковые клетки, также убивает и нормальные клетки, особенно такие, которые претерпевают частое клеточное деление. При воздействии такой терапии на нормальные клетки часто имеют место побочные эффекты, проявляющиеся в виде выпадения волос, подавления кроветворной функции и тошноты. В зависимости от общего уровня здоровья пациента, эти неблагоприятные проявления могут вызвать у пациента, страдающего раком, как минимум, весьма неприятные побочные эффекты, либо вообще вынудить его прекратить дальнейший прием химиотерапевтических препаратов. Даже если у пациента, страдающего раком, первоначально наблюдалась положительная реакция на химиотерапию с видимым уменьшением опухоли, очень часто происходит быстрый рецидив онкологического заболевания. Такие возвратные формы рака часто становятся высокорезистентными или устойчивыми к химиотерапии.

За быстрый рецидив опухоли и выработку у нее резистентности к дальнейшему действию традиционной химиотерапии ответственны так называемые раковые стволовые клетки (CSC (Cancer Stem Cells), которые также часто называют, например, опухоль-иницирующими клетками, опухолевыми стволоподобными клетками, стволоподобными раковыми клетками, клетками высокого онкогенного потенциала или суперзлокачественными клетками). Растет число убедительных данных, позволяющих предположить, что клетки CSC присутствуют практически во всех типах опухолей в виде отдельных популяций и что именно они дают начало росту специализированных клеток, которые формируют основную объемную массу опухоли и фенотипически характеризуют заболевание. Было показано, что клетки CSC принципиально ответственны за канцерогенез, образование метастазов, повторные проявления и рецидивы рака (см., например, фиг. 1). Клетки CSC обладают природной резистентностью к традиционным методам химиотерапии, и это значит, что они остаются неповрежденными после действия общепринятых химиотерапевтических методов, убивающих основной объем опухолевых клеток (см., например, фиг. 2). Исходя из этого, сам факт признания существования клеток CSC влечет за собой ряд последствий, касающихся дальнейшего развития способов лечения рака и совершенствования методов терапии. Это касается, например, идентификации заболеваний, выбора целевых мишеней для действия лекарственных средств, предотвращения метастазирования и рецидивов рака, лечения видов рака, резистентных к химиотерапии и/или лучевой терапии, лечения видов рака, имеющих природную устойчивость к химиотерапии или лучевой терапии, и разработки новых стратегий борьбы с раком.

Сигнальный белок STAT3 является мощным регулятором транскрипции, нацеленным на большое число генов, участвующих в процессах клеточного цикла, выживания клеток, онкогенеза, прорастания опухоли и образования метастазов, включая, но не ограничиваясь, BCL-XL, c-MYC, CYCLIN D1, IDO1, PDL1, VEGF, MMP-2 и SURVIVIN (см., например, фиг. 3). Коллективная экспрессия этих STAT3-чувствительных генов поддерживает "стволовость" раковых стволовых клеток (CSC), необходимую для выживания и распространения таких стволовых клеток. Следовательно, STAT3 может играть ключевую роль в способности клеток CSC к выживанию и самообновлению в самом широком спектре видов рака. Соответственно, STAT3 становится многообещающей целью для решения задач по подавлению выживаемости раковых стволовых клеток и предотвращения образования метастазов. Лекарственные препараты, направленные конкретно против сигнального белка STAT3 и обладающие активным действием против клеток CSC, дают большие надежды для раковых пациентов (Boman, B.M., et al. J. Clin. Oncol., 2008. 26(17): p. 2795-99).

Согласно патентной заявке PCT WO 2009/036059 соединение формулы (I)



(I)

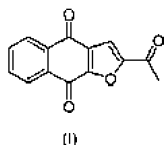
является ингибитором роста и выживания клеток CSC.

Соединение формулы (I) подавляет активность STAT3 по контролю алгоритма транскрипции с клеточной полумаксимальной ингибирующей концентрацией IC_{50} порядка $\sim 0,25$ мкМ. Соединение формулы (I) можно синтезировать согласно патентной заявке согласно PCT WO 2009/036059, см. пример 13. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) используют в способе лечения раковых заболеваний. Согласно патентной заявке согласно PCT WO 2014/169078, пример 6, соединение формулы (I) было выбрано для проведения клинических испытаний на пациентах с поздними стадиями рака. Согласно патентной заявке согласно PCT WO 2009/036101 режим комбинирования двух лекарственных средств, одним из которых является соединение формулы (I), а другим - обычный противоопухолевый препарат, производит потенциальный синергетический противоопухолевый эффект. Перспективы развития новых противоопухолевых стратегий, основанных на подавлении контролируемого клетками CSC алгоритма транскрипции, для предотвращения образования метастазов и рецидивов рака, для лечения видов рака, выработавших резистентность к химиотерапии и/или лучевой терапии, и для лечения видов рака, по своей природе резистентных к химиотерапии и/или лучевой терапии, связаны с насущной потребностью в дальнейших разработках новых, альтернативных и более эффективных сочетаний различных терапевтических режимов на основе соединения формулы (I) для лечения пациентов с конкретными видами рака.

Рак поджелудочной железы является достаточно распространенным видом рака, характеризующимся быстрым развитием заболевания и плохими перспективами для пациента, поскольку он имеет скрытый характер и плохо идентифицируется на ранних стадиях заболевания, опухоль трудно удаляется хирургическим путем и легко дает рецидивы после хирургической операции, а химиотерапия против него малоэффективна. В настоящее время единственным возможным способом лечения такого рака является хирургическая операция. Однако более 80% пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы уже имеют местнораспространенную или метастазированную форму рака на момент постановки диагноза. Из небольшого числа пациентов, которые в таких условиях все же смогут получить хирургическое лечение, большинство будут постепенно переходить к более поздним стадиям рака поджелудочной железы со значениями коэффициента пятилетней выживаемости не более 5% (Hidalgo, 2010). На сегодняшний день стандартные режимы химиотерапии первой линии для пациентов с неоперабельным метастатическим раком поджелудочной железы включают FOLFIRINOX (5-фторурацил (5-FU), лейковорин/LV), иринотекан и оксалиплатин для комбинированной химиотерапии. Для пациентов, не получавших лечения, медианный период общей выживаемости (mOS) составляет 11,1 месяца (Songyu, 2011), а в случае режима комбинированной химиотерапии с использованием гемцитабина в комбинации с напаклитакселом, который недавно был применен в фазе II/III клинических испытаний MPACT (Von Hoff, 2013), величина mOS в объединенной группе составила 8,7 месяца, при этом данная объединенная группа имела беспрецедентный коэффициент трехлетней выживаемости, составляющий порядка 4% (Goldstein, 2014). Для пациентов, у которых болезнь продолжила развиваться после получения лечения (терапии) первой линии, выбор имеющихся на сегодня средств для дальнейшего лечения очень ограничен. Например, для тех, кто не использовал гемцитабин в ходе лечения первой линии, при лечении второй линии можно использовать стандартные дозы гемцитабина. Для тех же, кто уже использовал гемцитабин в ходе лечения первой линии, стандартным выбором для лечения второй линии обычно является 5-FU/LV. Величина mOS у пациентов с раком поджелудочной железы после неудавшегося лечения первой линии составляет примерно 4-5 месяцев. Недавние исследования терапевтического режима с использованием препарата Onivyde в комбинации с 5-FU/LV показывают, что для пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, который продолжал развиваться после лечения первой линии, проведенной на основе гемцитабина, величина mOS в комбинированном режиме повышается до 6,1 месяца (Chen, 2015). В настоящее время продолжается напряженная работа исследователей, и существует настоятельная потребность в выработке новых режимов лечения, которые позволили бы улучшить картину выживаемости у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, особенно у тех из них, которые потерпели неудачу после проведения лечения первой линии.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении раскрыты варианты применения новой комбинации лекарственных средств для лечения резистентного к химиотерапии рака, при этом указанная комбинация лекарственных средств включает терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов, низкую дозу гемцитабина, или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов и терапевтически эффективные количества паклитаксела, или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

При разработке настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что в терапевтическом режиме с использованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов в комбинации с низкими дозами гемцитабина или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов и паклитаксела или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов соединение формулы (I) обеспечивает противоопухолевую активность и устойчивый отклик у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, предыдущие курсы лечения которого не давали положительных результатов.

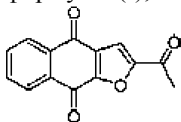
В некоторых раскрытых в настоящем документе вариантах реализации предложены способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов, низкую дозу гемцитабина или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов и терапевтически эффективного количества паклитаксела или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединение формулы (I), низкая доза гемцитабина и паклитаксел можно вводить пациенту одновременно, параллельно, раздельно и/или последовательно. Так, в некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) и низкую дозу гемцитабина вводят пациенту одновременно, параллельно, раздельно и/или последовательно. В некоторых других вариантах реализации соединения формулы (I) и паклитаксел вводят пациенту одновременно, параллельно, раздельно и/или последовательно.

Соединение формулы (I) можно вводить в виде однократной дозы или в виде разделенной общей дозы ежедневно. Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят ежедневно в дозе примерно 80-960 мг и примерно 80-480 мг. Соединение формулы (I) вводят два раза в сутки в дозе примерно 80 мг, примерно 160 мг или примерно 240 мг. Паклитаксел можно вводить еженедельно. В этом варианте паклитаксел можно вводить в количестве 10-100 мг/м² каждую неделю. При этом терапевтически эффективное количество паклитаксела вводят еженедельно в дозах примерно 80 мг/м², примерно 60 мг/м² и примерно 40 мг/м² путем внутривенного вливания. Низкую дозу гемцитабина можно вводить еженедельно. В этом варианте низкую дозу гемцитабина можно вводить в количестве 100-800 мг/м² каждую неделю, и эта доза гемцитабина составляет менее 50% от рекомендованной эффективной дозы. При этом низкую дозу гемцитабин вводят еженедельно в количествах примерно 600 мг/м², примерно 550 мг/м², примерно 500 мг/м², примерно 450 мг/м², примерно 400 мг/м², примерно 300 мг/м², примерно 200 мг/м² или примерно 100 мг/м² путем внутривенного вливания.

В некоторых вариантах реализации изобретения раковые заболевания представляют собой раковые заболевания поздних стадий, метастатические, неоперабельные, резистентные или рецидивные. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой по меньшей мере один рак поджелудочной железы, который продолжил прогрессировать после предыдущего курса лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак поджелудочной железы представляет собой по меньшей мере один рак поджелудочной железы, который продолжил прогрессировать после предыдущего курса лечения.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыты применения комбинаций лекарственных средств в способах повышения восприимчивости субъекта по меньшей мере к одному терапевтическому режиму, включающие введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), выбранного соединений формулы (I)



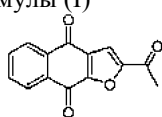
(I)

или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыты способы повышения восприимчивости субъекта по меньшей мере к одному терапевтическому режиму, включающие введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыты способы повышения восприимчивости субъекта по меньшей мере к одному режиму предварительной терапии, включающие введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения

формулы (I), выбранного из соединений формулы (I)

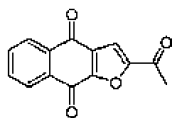


(I)

или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыты применения комбинаций лекарственных средств в способах повышения восприимчивости субъекта по меньшей мере к одному режиму предварительной терапии, включающих введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыты применения комбинаций лекарственных средств в способах повышения восприимчивости субъекта по меньшей мере к одному режиму предварительной терапии, включающих введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), выбранного из соединений формулы (I)

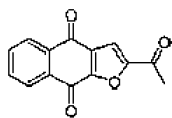


(I)

или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один режим предварительной терапии выбран из режимов химиотерапии. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один режим предварительной терапии выбран из режимов применения гемцитабина. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один режим предварительной терапии выбран из монотерапии на основе гемцитабина или комбинированной терапии. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один режим предварительной терапии выбран из режимов применения паклитаксела. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один режим предварительной терапии выбран из режимов FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX или Gem-Abraxane (гемцитабин и стабилизированный альбумином паклитаксел). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один режим предварительной терапии выбран из обычных режимов лечения рака, таких как хирургия, лучевая терапия, таргетная терапия или иммунотерапия.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыты способы повышения восприимчивости субъекта к режиму химиотерапии, включающие введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), выбранного из соединений формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, низкой дозы гемцитабина и терапевтически эффективного количества паклитаксела.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой пациента, страдающего раком поджелудочной железы с неудавшимся предшествующим курсом лечения. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой пациента, страдающего метастатическим раком поджелудочной железы с неудавшимся предшествующим курсом лечения.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыты способы повышения восприимчивости субъекта к режиму химиотерапии, включающие введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыты способы подавления, сокращения и/или сведения к минимуму выживаемости и/или самообновления раковых стволовых клеток и гетерогенных раковых клеток, включающие введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), низкой дозы гемцитабина и терапевтически эффективного количества паклитаксела.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыт набор, включающий по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений, имеющих формулу (I), пролекарств, производных, фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений, и сольватов любых из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыт набор, включающий по меньшей мере один гемцитабин, выбранный из гемцитабина, его пролекарств, производных, фармацевтически приемлемых солей, и сольватов любых из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыт набор, вклю-

чающий по меньшей мере один паклитаксел, выбранный из паклитаксела, его пролекарств, производных, фармацевтически приемлемых, и сольватов. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе раскрыт набор, включающий по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений, имеющих формулу (I), пролекарств, производных, фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений, и сольватов любых из вышеуказанных соединений, по меньшей мере один гемцитабин, выбранный из гемцитабина, пролекарств, производных, фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений, и сольватов любых из вышеуказанных соединений, и по меньшей мере один паклитаксел, выбранный из паклитаксела, пролекарств, производных, фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений, и сольватов любых из вышеуказанных соединений.

Аспекты и варианты реализации настоящего изобретения более детально изложены и будут очевидно выражены в последующем подробном описании изобретения. Следует понимать, что, как предыдущее общее описание, так и последующее подробное описание, являются по своей сути лишь примерными и пояснительными и не предназначены для ограничения формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает образование гетерогенных раковых клеток из раковых стволовых клеток.

Фиг. 2 показывает действие терапии, специфически направленной на раковые стволовые клетки, и традиционной противоопухолевой терапии.

Фиг. 3 показывает сигнальный путь активатора транскрипции STAT3 при раке.

Фиг. 4 показывает типичное действие 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона, гемцитабина (Gemzar) и комбинированного лечения 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дионом и гемцитабином на мышиную модель ксенотрансплантатной опухоли согласно конкретным вариантам реализации настоящего изобретения.

Фиг. 5 показывает типичное действие 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона, паклитаксела и комбинированного лечения 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дионом и паклитакселом на маркеры раковой стволовости p-Stat3 и уровни β -катенина в раковых стволовых клетках поджелудочной железы (Panc-1) *in vitro*.

Подробное описание изобретения

Далее представлены определения, используемые в данном описании. Определение, впервые данное группе или термину в данном описании, применяется к этой же группе или отдельному термину по всему дальнейшему тексту настоящего описания как индивидуально, так и в составе других групп или терминов, если иное не оговорено особо.

Когда термин "примерно" используется в связи с диапазоном численных значений, он показывает, что этот диапазон может быть также расширен выше верхней и ниже нижней границы его численных значений. В целом же термин "примерно" в данном описании используется, чтобы показать, что рассматриваемое численное значение может быть изменено в большую или в меньшую сторону за счет отклонения от его указанного значения на 20, 10, 5 или 1%. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "примерно" используется, чтобы показать, что рассматриваемое численное значение может быть изменено за счет отклонения в большую или в меньшую сторону от его указанного значения на 10%. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "примерно" используется, чтобы показать, что рассматриваемое численное значение может быть изменено за счет отклонения в большую или в меньшую сторону от его указанного значения на 5%. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "примерно" используется, чтобы показать, что рассматриваемое численное значение может быть изменено за счет отклонения в большую или в меньшую сторону от его указанного значения на 1%.

Если термин "менее чем" используется в связи с диапазоном численных значений, он предназначен показать возможность охвата любого произвольного численного значения или поддиапазона, которые меньше указанного диапазона и не пересекаются с ним. Например, "менее 5 мг" означает возможность включения таких значений, как 1, 2, 3 и 4 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения выражение "вводить менее 600 мг/м²" означает также возможность вводить 599 мг/м², вводить 598 мг/м² и т.д.

Фразу "и/или" при использовании ее в данном описании, в данных рекомендациях и в формуле данного изобретения следует понимать как "любой из двух или оба одновременно" в отношении рассматриваемых элементов, связанных этой фразой, т.е. элементов, которые в одних случаях могут присутствовать совместно, а в других случаях присутствовать по отдельности. Так, в качестве неисчерпывающего примера можно рассмотреть выражение "А и/или В". Если оно используется в связке с неограничивающим выражением типа "включающий", то может относиться в одном воплощении только к А (может также опционально включать и другие элементы, но отличные от В), в другом воплощении только к В (может также опционально включать и другие элементы, но отличные от А), а в третьем воплощении - к А и В одновременно (может также опционально включать и другие элементы) и т.д. Если в данном описании изобретения указан диапазон значений, это означает охват каждого значения и поддиапазона, входящих в данный диапазон. Например, выражение "1-5 мг" означает охват таких значений и поддиапазонов, как 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 1-2 мг, 1-3 мг, 1-4 мг, 1-5 мг, 2-3 мг, 2-4 мг, 2-5 мг, 3-4 мг, 3-5 мг и 4-5 мг.

Термины "вводить", "ввод" или "введение" в данном описании используется в их самом широком

смысле. Эти термины касаются любого способа введения субъекту химического соединения или фармацевтической композиции, из описываемых в данном документе, и могут включать, например, введение данного средства субъекту системно, т.е. в отношении всего организма в целом, местно или *in situ*. Так соединение, заявляемое в качестве объекта данного изобретения, которое может производиться внутри субъекта из введенной ему композиции (включающей или не включающей данное соединение), также охватывается данными терминами. Если эти термины используются в связке с терминами "системный" или "системно", они в целом относятся к *in vivo* системной абсорбции или системному накоплению данного соединения или композиции в кровотоке с последующим их распределением по всему организму.

Термин "субъект" в целом относится к организму, которому могут быть введены описываемое в данном документе вещество или фармацевтическая композиция. Субъектом может быть млекопитающее животное или его клетка, включая человека или клетку человека. Этот термин также относится к организму, включающему клетку или являющемуся донором или реципиентом такой клетки. В различных вариантах реализации данного изобретения термин "субъект" относится к любому животному (например, к млекопитающему), включая, но не ограничиваясь следующими, людьми, млекопитающих и немлекопитающих, таких как нечеловекообразные приматы, мыши, кролики, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, амфибии, рептилии, рыбы, нематоды и насекомые, которые должны будут выступать в качестве реципиентов описываемого в данном документе вещества или фармацевтической композиции. В некоторых обстоятельствах термин "субъект" эквивалентен термину "пациент", и оба этих термина в данном описании могут использоваться на равных основаниях, обозначая субъекта-человека.

Термин "терапевтически эффективное количество" при его использовании в данном описании соответствует его значению, обычно принятому в данной области. Этот термин в целом относится к количеству вещества или композиции, которое будет вызывать требуемый биологический или медицинский отклик в клетке, ткани, системе, животном или человеке. Например, если рассматриваемая клиническая терапия считается эффективной, когда она дает по меньшей мере приблизительно 25% снижения измеряемого параметра, которым характеризуется данное заболевание или расстройство, то терапевтически эффективное количество лекарственного средства, применяемого для лечения данного заболевания или расстройства, будет представлять собой количество, необходимое для получения эффекта, приводящего к снижению этого измеряемого параметра по меньшей мере примерно на 25%.

Термин "терапевтически эффективное количество" в отношении лечения рака означает количество лекарственного средства, способное вызывать один или более следующих эффектов: (1) подавление, в той или иной степени, роста клеток рака или злокачественной опухоли, включая замедление роста или его полную остановку; (2) снижение количества раковых или опухолевых клеток; (3) сокращение размеров опухоли; (4) подавление (т.е. снижение, замедление или полное прекращение) инфильтрации раковых или опухолевых клеток в периферические органы; (5) подавление (т.е. снижение, замедление или полное прекращение) образования метастазов; (6) повышение противоопухолевого иммунного отклика, который может (но необязательно будет) приводить к регрессии или отторжению опухоли; или (7) облегчение, в той или иной степени, одного или нескольких измеримых симптомов, связанных с наличием рака или опухоли. В некоторых вариантах реализации данного изобретения термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, вводимому системно, местно или *in situ* (например, количество вещества, которое образуется в организме субъекта *in situ*). Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как болезненные состояния, возраст, пол и вес индивидуума, а также способность одного или нескольких противораковых агентов вызывать желаемый отклик у данного индивидуума. "Терапевтически эффективное количество" - это также количество, при котором терапевтически выгодные эффекты перевешивают любые возможные токсичные или вредоносные эффекты.

Такие термины, как "лечить", "лечение", "смягчать", "облегчать", "облегчение" при их использовании в данном описании относятся (1) к терапевтическим мерам, предназначенным излечивать, замедлять нарастание, снижать уровень симптомов и/или останавливать развитие диагностированного паталогического состояния или заболевания, и (2) к профилактическим или превентивным мерам, которые предупреждают или замедляют развитие паталогического состояния или заболевания ("предупреждение" или "предупредить"). Так, в число нуждающихся в лечении входят те, которые уже имеют заболевание, те, которые склонны к заболеванию, и те, у которых данное заболевание следует предупредить.

Термины "лечить рак", "лечение рака" или их эквиваленты означают снижать, сокращать или подавлять репликацию раковых клеток, снижать, сокращать или подавлять распространение (образование метастазов) рака, уменьшать размеры опухоли, уменьшать количество опухолей (т.е. снижать опухолевую нагрузку), уменьшать или сокращать количество раковых клеток в организме, предупреждать рецидив рака после хирургического удаления опухоли или после других противораковых терапий и/или приводить в норму измеримые конечные показатели оценки проводимого лечения (т.е. его результаты).

Термин "стандартное лечение" при его использовании в данном описании является обычным, признаваемым в данной области, и его следует понимать как термин, относящийся к способу лечения рака, наиболее широко применяемому в клинической практике. Его обычно относят к химиотерапии, которая для целей лечения рака может сочетаться с хирургическим вмешательством и лучевой терапией. описа-

ние специализированных режимов лечения можно найти на веб-сайтах, поддерживаемых, например, Национальным институтом рака [National Cancer Institute (www.cancer.gov)], Американским обществом клинической онкологии [American Society for Clinical Oncology (www.asco.org)] и Национальной сетью многопрофильных онкологических учреждений США [National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org)]. В некоторых вариантах реализации термин "лечение первой линии" или "терапия первой линии" соответствуют термину, общепризнанному в данной области, который следует понимать как первоначальное лечение заболевания, которое обычно является частью стандартных режимов лечения, таких как хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией и лучевой терапией, которые считаются наилучшими способами лечения, и их также называют первичным лечением или первичной терапией. В некоторых вариантах реализации термин "лечение второй линии" или "терапия второй линии" соответствуют термину, общепризнанному в данной области, который следует понимать как лечение методами химиотерапии, назначаемое тогда, когда первоначальное или первичное лечение (терапия первой линии или первичная терапия) не дает результатов или прекратило давать результаты, и его также можно сочетать с хирургией, лучевой терапией и/или иммунотерапией. При использовании в данном описании термин "предыдущее лечение" может включать все виды и курсы лечения, которые пациент получал для лечения данного заболевания до назначения ему режима лечения согласно настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь следующими, все виды лечения первой линии, второй линии, третьей линии и т.д.

Термины "синергия", "синергетически", "синергетический" или "взаимно усиленный" при их использовании в данном описании относятся к эффекту взаимодействия или сочетания действия двух или более компонентов, в результате чего возникает комбинированный эффект, превышающий сумму их отдельно взятых эффектов (или их "аддитивный эффект").

Термин "рак" относится к явлению присутствия клеток, имеющих характеристики, типичные для канцерогенных клеток, такие как неконтролируемая пролиферация, клеточная бессмертность, способность к метастазированию, быстрый рост и скорость размножения, а также определенные морфологические особенности. Часто раковые клетки представлены в виде опухоли или массы, но такие клетки могут существовать и по отдельности внутри организма субъекта или циркулировать в потоке крови в качестве независимых клеток, таких как клетки лейкемии или лимфомы.

Термин "рак" включает, например, СПИД-ассоциированные раковые заболевания, раковые заболевания молочной железы, раковые заболевания пищеварительного и желудочно-кишечного тракта, раковые заболевания эндокринной и нейроэндокринной системы, раковые заболевания глаз, раковые заболевания мочеполовой системы, герминогенные раковые заболевания, гинекологические раковые заболевания, раковые заболевания головы и шеи, гематологические раковые заболевания, раковые заболевания скелетно-мышечной системы, неврологические раковые заболевания, респираторные и торакальные раковые заболевания, кожные раковые заболевания, детские раковые заболевания, а также раковые заболевания неизвестной первичной локализации.

Типичные виды СПИД-ассоциированных раковых заболеваний включают, но не ограничиваются следующими, СПИД-ассоциированную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы и саркому Капоши.

Типичные виды раковых заболеваний пищеварительного и желудочно-кишечного тракта включают, но не ограничиваются следующими, рак анального канала, рак анальной области, рак аппендикса, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, рак желчного протока, карциноидную опухоль, желудочно-кишечный рак, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак печени, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, колоректальную аденокарциному, рак тонкой кишки, рак желудочно-пищеводного соединения (GEJ), аденокарциному желудка и рак желудка.

Типичные виды эндокринных и нейроэндокринных раковых заболеваний включают, но не ограничиваются следующими, аденокарциномы, желудочно-кишечные карциноидные опухоли, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, аденокарциномы, карциномы клеток Меркеля, немелкоклеточные нейроэндокринные опухоли легких, мелкоклеточные нейроэндокринные опухоли легких, раковые заболевания паразитовидных желёз, феохромоцитомы, опухоли гипофиза и раковые заболевания щитовидной железы.

Типичные раковые заболевания мочеполовой системы включают, но не ограничиваются следующими, рак мочевого пузыря, рак почки (почечно-клеточный рак), рак полового члена, рак предстательной железы, рак почечных лоханок и мочеточника, переходноклеточный рак яичка, рак уретры, опухоль Вильмса и другие детские почечные опухоли.

Типичные гинекологические раковые заболевания включают, но не ограничиваются следующими, рак шейки матки, рак эндометрия (тела матки), рак матки, рак фаллопиевой трубы, гестационную трофобластическую опухоль, эпителиальный рак яичников, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, опухоль яичников с низким (пограничным) потенциалом злокачественности, первичный перитонеальный рак, саркому матки, рак влагалища и рак вульвы.

Типичные раковые заболевания головы и шеи включают, но не ограничиваются следующими, гипофарингеальный рак, рак гортани, рак губ и ротовой полости, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным очагом, рак ротоглотки, рак носоглотки, рак полости рта, рак губ и ротоглотки, рак придаточных пазух носа и носовой полости, рак парашитовидных желёз, фарингеальный рак, рак слюнных желез, рак горла и рак щитовидной железы.

Типичные гематологические раковые заболевания включают, но не ограничиваются следующими, лейкемии, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз во взрослом и детском возрасте, острую миелоидную лейкемию во взрослом возрасте, острую миелоидную лейкемию в детском возрасте, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лейкоз ворсистых клеток, лимфомы, СПИД-ассоциированную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина во взрослом возрасте, лимфому Ходжкина в детском возрасте, лимфому Ходжкина во время беременности, фунгоидные микозы, неходжкинскую лимфому во взрослом возрасте, неходжкинскую лимфому в детском возрасте, неходжкинскую лимфому во время беременности, первичную лимфому центральной нервной системы, синдром Сезари (ретикулез), кожную Т-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрёма, хронические миелопролиферативные новообразования, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, множественную миелому или новообразования из плазматических клеток, миелодиспластические синдромы и миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования.

Типичные раковые заболевания скелетно-мышечной системы включают, но не ограничиваются следующими, рак костей, саркому Юинга, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому костей, рабдомиосаркому в детском возрасте, хондросаркому и саркому мягких тканей.

Типичные неврологические раковые заболевания включают, но не ограничиваются следующими, опухоли мозга во взрослом возрасте, опухоли мозга в детском возрасте, астроцитомы, опухоли головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, мультиформную глиобластому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, герминогенные опухоли центральной нервной системы, астроцитомы, эпендимоглиомы, шванномы, медуллобластомы, менингиомы, краниофарингиомы, нейробластомы, опухоль гипофиза, аденомы гипофиза и первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС).

Типичные респираторные и торакальные раковые заболевания включают, но не ограничиваются следующими, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, злокачественную мезотелиому, тимому и карциному вилочковой железы.

Типичные кожные раковые заболевания включают, но не ограничиваются следующими, кожную Т-клеточную лимфому, саркому Капоши, меланому, карциному клеток Меркеля, рак кожи, кожную Т-клеточную лимфому, фунгоидный микоз, интраокулярную меланому и синдром Сезари (ретикулез).

Раковые заболевания включают также резистентные версии всех перечисленных выше раковых заболеваний или комбинации одного или более перечисленных выше раковых заболеваний. Некоторые из раковых заболеваний, приведенных выше в качестве примеров, выступают в качестве обобщающих терминов и также в качестве отдельных терминов. Например, рак мочеполовой системы представляет собой обобщающий термин и включает рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак почки, рак яичка и т.п., а гепатобилиарный рак, другой обобщающий термин, включает рак печени (который сам является обобщающим термином и включает гепатоцеллюлярную карциному или холангиокарциному), рак желчного пузыря, рак желчных протоков или рак поджелудочной железы. При этом оба этих обобщающих термина, а именно рак мочеполовой системы и гепатобилиарный рак рассматриваются в данном описании изобретения как отдельные виды рака и включены в обобщающий термин "рак".

Также в термин "рак" для использования в данном описании включено понятие "солидная опухоль". Термин "солидная опухоль" относится к таким условиям, как рак, при котором формируется аномальная опухолевая масса, например это разные виды саркомы, карциномы и лимфомы. Примеры солидных опухолей включают, но не ограничиваются следующими, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), нейроэндокринные опухоли, тимомы, фиброзные опухоли, метастатический колоректальный рак (mCRC) и т.п. В некоторых вариантах реализации заболевание с солидной опухолью представляет собой аденокарциному, плоскоклеточную карциному, крупноклеточную карциному и т.п.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из таких видов, как аденокарцинома поджелудочной железы, аденокарцинома желудка, аденокарцинома желудочно-пищеводного соединения (GEJ), аденокарцинома гастроэзофагеального перехода, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (TNBC; т.е. рак молочной железы, дающий отрицательные тесты на рецепторы эстрогена (ER-), рецепторы прогестерона (PR-) и HER2 (рецептор тирозинпротеинкиназы erbB-2, также известный как CD340 (дифференцировочный кластер 340), протоонкоген Neu, ERBB2 (человеческий); HER2-)), рак яичников, платинорезистентный рак яичников (PROC), меланомы, мелкоклеточный рак легкого и холангиокарцинома. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой аденокарциному протоков поджелудочной железы.

Типичные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (панкреатические NET или PNET опухоли) включают, но не ограничиваются следующими, гастриномы (синдромы Золлингера-Эллисона), глюкагономы, инсулиномы, соматостатиномы, ВИПомы (синдромы Вернера-Моррисона), панкреатиче-

скую холеру (синдромы WDHA (водянистая диарея + гипокалиемия + гипохлоридрия)), нефункционирующие опухоли островков поджелудочной железы и множественные эндокринные неоплазии типа 1 (MEN1, также известные как синдромы Вермера).

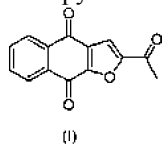
Типичные экзокринные опухоли поджелудочной железы включают, но не ограничиваются следующими, аденокарциномы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC), ацинарно-клеточные карциномы, внутрипротоковые папиллярно-муцинозные опухоли (IPMN), муцинозные цистаденокарциномы, солидные псевдопапиллярные новообразования и панкреатобластомы.

В некоторых вариантах реализации изобретения раковые заболевания представляют собой неоперабельные, на поздних стадиях, резистентные, рецидивные или метастатические раковые заболевания.

Термины "прогресс", "прогрессирование" и "прогрессирующий" при использовании в данном описании относятся по меньшей мере к одному из следующего: (1) отклику на предшествующую терапию (например, химиотерапию) прогрессирующего заболевания (PD), (2) появлению одного или более очагов поражения после лечения методами предварительной терапии (например, химиотерапии), (3) по меньшей мере к 5%-ному (например, 10- или 20%-ному) увеличению суммы диаметров целевых очагов поражения относительно наименьшей суммы, зафиксированной в исследовании (это может быть и исходный первоначальный суммарный диаметр, если он оказался наименьшим в данном исследовании), и (4) к очевидному развитию нецелевых очагов поражения.

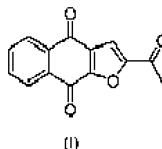
При использовании в данном описании изобретения термин "сенсibilизация" или его родственные термины (например, "сенсibilизировать" или "повышать восприимчивость") означает делать субъектов, ранее резистентных, не откликающихся или очень мало откликающихся на применяемый режим терапии (например, традиционную химиотерапию, таргетную терапию или иммунотерапию), более чувствительными, полностью откликающимися или более откликающимися на этот же режим терапии. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "сенсibilизация" или его родственные термины включают понятие "ресенсibilизировать" или его эквиваленты, означающие делать субъектов, ранее резистентных, не откликающихся или очень мало откликающихся на применяемый режим терапии (например, традиционную химиотерапию, таргетную терапию или иммунотерапию) в результате предыдущего воздействия этого режима терапии, снова чувствительными, полностью откликающимися или более откликающимися на этот же режим терапии.

При использовании в данном описании изобретения термин "по меньшей мере одно соединение формулы (I)" означает соединение, выбранное из группы соединений формулы (I)



пролекарств, производных, фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений и сольватов любых из вышеуказанных соединений.

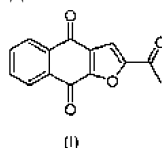
Термин "соединение формулы (I)" означает соединение, выбранное из соединений формулы (I)



или фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений и сольватов любых из вышеуказанных соединений.

В некоторых вариантах реализации изобретения пролекарства или производные соединений, имеющих формулу (I), являются ингибиторами сигнального белка STAT3. Неограничивающими примерами пролекарств соединений, имеющих формулу (I), являются их эфир фосфорной кислоты и дизфир фосфорной кислоты, описанные в патентной заявке (PCT) WO 2009/036099 как соединения номер 4011 и 4012, а также подходящие соединения, описанные в патенте США № 9150530. Примеры, не ограничиваясь следующими, производных соединений, имеющих формулу (I), включают производные, раскрытые в патентной заявке (PCT) WO 2009/036059 и патента США № 9150530 включено в данный документ посредством ссылок во всей полноте и для любых целей.

Соединение, имеющее формулу (I) и представленное ниже



может быть также известно как 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион, напabuкасин и включать его таутомеры.

Подходящие способы приготовления 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона (включая его кристаллические формы и дополнительные ингибиторы стволовости раковых клеток) описаны в заявках на патент PCT WO 2009/036099, WO 2009/036101, WO 2011/116398, WO 2011/116399 и WO 2014/169078, при этом содержание каждой из этих заявок включено в данное описание посредством ссылок во всей полноте и для любых целей.

При использовании в данном описании термин "по меньшей мере один гемцитабин" означает соединение, выбранное из группы, включающей гемцитабин, пролекарства, производные, фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленных соединений и сольваты любого из вышеперечисленных соединений. В некоторых вариантах реализации термин "гемцитабин" означает соединение, выбранное из группы, включающей гемцитабин, его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

При использовании в данном описании термин "по меньшей мере один паклитаксел" означает соединение, выбранное из группы, включающей паклитаксел, пролекарства, производные, фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленных соединений и сольваты любого из вышеперечисленных соединений. В некоторых вариантах реализации термин "паклитаксел" означает соединение, выбранное из группы, включающей паклитаксел, его фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В некоторых вариантах реализации термин "паклитаксел" относится к инъекции паклитаксела, одобренной к производству Китайским управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (ранее China Food and Drug Administration, сейчас National Medical Products Administration).

При использовании в данном описании признаки "соединение формулы (I)", "паклитаксел" и "гемцитабин", включенные в термин "комбинация лекарственных средств", могут быть смешаны вместе, чтобы получить единый препарат для введения, или использоваться для введения по отдельности, при этом эти активные компоненты могут применяться одновременно, последовательно, параллельно и отдельно.

При использовании в данном описании термин "соль(и)" включает кислые и/или основные соли, образованные неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. При использовании в данном описании термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые, в рамках здравого медицинского суждения, пригодным для применения в контакте с тканями субъектов, не проявляя токсичности, не вызывая раздражений, аллергических реакций и/или прочих неблагоприятных последствий, и соответствуют разумному соотношению вреда и пользы. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Verge et al. подробно описывают различные фармацевтически приемлемые соли в публикации *J. Pharmaceutical Sciences* (1977), 66:1-19.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы неорганическими или органическими кислотами. Неограничивающие примеры подходящих неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту и хлорную кислоту. Неограничивающие примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту и малоновую кислоту. Прочие неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых солей включают адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бесилаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, фумараты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидроиодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, п-толуолсульфонаты, ундеканоаты и валераты.

В некоторых вариантах реализации изобретения органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновою кислоту, этансульфоновою кислоту, п-толуолсульфоновою кислоту и салициловую кислоту.

Соли могут быть приготовлены *in situ* в ходе получения и очистки раскрываемого соединения или отдельно, например, путем реакции указанного соединения с подходящим основанием или кислотой соответственно. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из оснований, включают соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония (NH_4^+) и соли четвертичных аммониевых оснований ($\text{N}(\text{алкил } \text{C}_1\text{-C}_4)_4^+$). Неограничивающие примеры подходящих солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца и алюминия. Еще в качестве неограничивающих примеров подходящих фармацевтически приемлемых солей можно привести, по мере необходимости, нетоксичные соли аммония, соли четвертичных аммониевых оснований и соли аминных катионов, образованные с помощью таких противоионов, как ионы галогенидов, гидроксида, карбоксилатов, сульфата, фосфата, нитрата, низших алкилсульфонатов и арилсульфонатов. Неограничивающие примеры подходящих органических оснований, из которых могут быть получены соли, включают первичные амины, вторичные амины, тре-

тичные амины, замещенные амины, включающие природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах реализации могут быть выбраны фармацевтически приемлемые соли, получаемые по реакции присоединения оснований, такие как аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Термин "сольват" представляет собой комплекс, включающий одну или более молекул соединения согласно настоящему описанию и одну или более молекул растворителя или растворителей. Сольваты соединений согласно настоящему описанию включают, например, гидраты.

Термин "низкая доза" при использовании в данном описании относится к терапевтически эффективному количеству лекарственного средства, величина которого ниже его стандартной терапевтической дозы. Например, стандартная терапевтическая доза гемцитабина составляет от 1000 до 1200 мг/м². В некоторых вариантах реализации низкая доза гемцитабина означает меньше чем примерно 800 мг/м², примерно 600 мг/м², примерно 550 мг/м², примерно 500 мг/м², примерно 450 мг/м², примерно 400 мг/м², примерно 350 мг/м², примерно 300 мг/м², примерно 250 мг/м², примерно 200 мг/м², примерно 150 мг/м² или примерно 100 мг/м², вводимых еженедельно. В некоторых вариантах реализации низкая доза гемцитабина составляет менее 50% от рекомендованной эффективной дозы и даже еще ниже.

В некоторых вариантах реализации гемцитабин и паклитаксел вводят согласно терапевтическому режиму в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. В некоторых вариантах реализации низкую дозу гемцитабина (т.е. примерно 600 мг/м², примерно 550 мг/м², примерно 500 мг/м², примерно 450 мг/м², примерно 400 мг/м², примерно 350 мг/м², примерно 300 мг/м², примерно 250 мг/м², примерно 200 мг/м², примерно 150 мг/м² или примерно 100 мг/м²) вводят еженедельно.

В некоторых вариантах реализации низкую дозу гемцитабина (т.е. примерно 600 мг/м², примерно 550 мг/м², примерно 500 мг/м², примерно 450 мг/м², примерно 400 мг/м², примерно 350 мг/м², примерно 300 мг/м², примерно 250 мг/м², примерно 200 мг/м², примерно 150 мг/м² или примерно 100 мг/м²) вводят еженедельно вплоть до 7 недель.

В некоторых вариантах реализации низкую дозу гемцитабина (т.е. примерно 600 мг/м², примерно 550 мг/м², примерно 500 мг/м², примерно 450 мг/м², примерно 400 мг/м², примерно 350 мг/м², примерно 300 мг/м², примерно 250 мг/м², примерно 200 мг/м², примерно 150 мг/м² или примерно 100 мг/м²) вводят еженедельно в течение 3 из каждых 4 недель.

В некоторых вариантах реализации низкую дозу гемцитабина от 100 до 800 мг/м² вводят еженедельно, при этом более предпочтительна низкая доза от 100 до 600 мг/м². В некоторых вариантах реализации низкая доза гемцитабина означает примерно 800 мг/м², примерно 600 мг/м², примерно 300 мг/м² или примерно 100 мг/м². В некоторых вариантах реализации низкую дозу гемцитабина менее чем примерно 600 мг/м² вводят еженедельно.

В некоторых вариантах реализации паклитаксел в дозе примерно 100 мг/м², примерно 80 мг/м², примерно 70 мг/м², примерно 60 мг/м², примерно 50 мг/м², примерно 40 мг/м², примерно 30 мг/м², примерно 20 мг/м² или примерно 10 мг/м² вводят еженедельно.

В некоторых вариантах реализации паклитаксел в дозе примерно 100 мг/м², примерно 80 мг/м², примерно 70 мг/м², примерно 60 мг/м², примерно 50 мг/м², примерно 40 мг/м², примерно 30 мг/м², примерно 20 мг/м² или примерно 10 мг/м² вводят еженедельно вплоть до 7 недель.

В некоторых вариантах реализации паклитаксел в дозе примерно 100 мг/м², примерно 80 мг/м², примерно 70 мг/м², примерно 60 мг/м², примерно 50 мг/м², примерно 40 мг/м², примерно 30 мг/м², примерно 20 мг/м² или примерно 10 мг/м² вводят еженедельно в течение 3 из каждых 4 недель.

В некоторых вариантах реализации паклитаксел в дозе от 10 до 100 мг/м² вводят еженедельно, при этом более предпочтительна доза от 40 до 80 мг/м². В некоторых вариантах реализации паклитаксел в дозах примерно 80 мг/м², примерно 60 мг/м² или примерно 40 мг/м² вводят еженедельно. В некоторых вариантах реализации паклитаксел в дозе менее чем 80 мг/м² вводят еженедельно. В некоторых вариантах реализации паклитаксел вводят внутривенно в дозе 80 мг/м² согласно заданному режиму, начиная по меньшей мере через 2 часа после приема соединения формулы (I) того же дня, при этом внутривенное вливание продолжают примерно 60 минут. В некоторых вариантах реализации гемцитабин вводят внутривенно в дозе 600 мг/м² сразу же после внутривенного введения паклитаксела согласно заданному режиму лечения, при этом внутривенное введение гемцитабина продолжают примерно от 30 до 60 мин.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) можно вводить в общей суточной дозе, варьирующейся от примерно 80 до примерно 960 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) можно вводить в общей суточной дозе, варьирующейся от примерно 80 до примерно 480 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) можно вводить в общей суточной дозе, варьирующейся от примерно 160 до примерно 480 мг. В некоторых вариантах реализации общее количество соединения формулы (I) вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят в дозе примерно 480 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят в дозе примерно 400 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят в дозе примерно 320 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят в дозе примерно 240 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят

в дозе примерно 160 мг. В некоторых вариантах реализации общее количество соединения формулы (I) вводят в виде разделенной общей дозы (более чем за один раз) за одни сутки, например, два раза в сутки (BID) и чаще. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) можно вводить в общей суточной дозе, варьирующейся от примерно 80 до примерно 480 мг, два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) можно вводить в общей суточной дозе, варьирующейся от примерно 80 до примерно 240 мг, два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят в общей суточной дозе равной примерно 240 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят в общей суточной дозе, равной примерно 480 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят в общей суточной дозе, равной примерно 160 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят в общей суточной дозе, равной примерно 80 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) вводят в дозе примерно 240 мг два раза в сутки с интервалами от 8 до 12 ч. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) вводят в дозе примерно 80 мг два раза в сутки с интервалами от 8 до 12 ч.

Соединение, раскрытое в данном описании, может быть в форме фармацевтической композиции (фармацевтического препарата). В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции (фармацевтические препараты) могут включать соединение формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции (фармацевтические препараты) могут включать соединение формулы (I), паклитаксел и низкую дозу гемцитабина. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции (фармацевтические препараты) могут включать соединение формулы (I) и паклитаксел. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции (фармацевтические препараты) могут включать соединение формулы (I) и низкую дозу гемцитабина.

Термин "носитель" при его использовании в данном описании означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или транспортное вещество, например жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал оболочки, которые способны так или иначе переносить или транспортировать рассматриваемое фармацевтическое соединение из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле его совместимости с другими компонентами состава и не быть вредоносным для пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза, крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, целлюлоза и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы, порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски, растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло, гликоли, такие как пропиленгликоль, многоатомные спирты (полиолы), такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль, сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат, агар, буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия, альгиновая кислота, апирогенная вода, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы и прочие нетоксичные и совместимые вещества, обычно используемые в фармацевтических рецептурах. В композициях также могут присутствовать различные увлажнители, эмульгаторы и смазки, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида и полипропиленоксида, а также красящие добавки, антиадгезивные присадки, пленкообразователи, подсластители, вкусовые и ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты.

Фармацевтические композиции (фармацевтические препараты), раскрываемые в данном описании, которые пригодны для перорального введения, могут быть представлены в форме капсул, крахмальных облаток, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с применением пищевкусовой основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), порошков, гранул, драже, раствора в водной или неводной жидкости, суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии масла в воде, эмульсии воды в масле, настойки, сиропа, пастилок (с применением инертной основы, такой как желатин, глицерин, сахароза и/или аравийская камедь) и/или жидкостей для полоскания рта, при этом каждая такая форма должна будет содержать заданное количество соединения, раскрываемого в данном описании.

Фармацевтическую композицию (фармацевтический препарат), описанную в данном документе, можно вводить в виде болюсов, электуариев или пасты.

Твёрдые лекарственные формы для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) могут быть приготовлены в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или с любым из следующих компонентов: наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота, связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь, увлажняющие добавки, такие как глицерин, средства для улучшения распадаемости, такие как агар-агар, карбонат кальция, крахмал картофельный или тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и натрия крахмала

гликолят, замедлители растворения, такие как парафин, ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения, смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и сополимер полиэтиленоксида и полипропиленоксида, абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, смазывающие добавки, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси, и красящие добавки. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также включать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в виде наполнителей для капсул в мягкой или твердой желатиновой оболочке, в которых применяются такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. Помимо действующих компонентов жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, растительные масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышей пшеницы, оливковое, касторовое или кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот с сорбитом, а также их смеси. Кроме того, для солюбилизации этих веществ можно применять циклодекстрины, например гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

Фармацевтические композиции (фармацевтические препараты) могут также включать вспомогательные лекарственные вещества (адьюванты), такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, пищевкусовые, красящие, ароматизирующие и консервирующие добавки. Суспензии, помимо веществ, раскрытых в данном описании, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Фармацевтические композиции (фармацевтические препараты), раскрытые в данном описании, для ректального или вагинального введения, могут быть представлены в форме суппозиториев (свечей), которые могут быть приготовлены путем смешивания одного или более компонентов согласно данному описанию с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включая, например, кокосовое масло, полиэтиленгликоль, суппозиторный воск или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела человека, и поэтому плавятся внутри прямой кишки или вагинальной полости, высвобождая вещества, раскрытые в данном описании. Фармацевтические композиции, которые подходят для вагинального введения, также могут включать pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или составы аэрозольного распыления, содержащие носители, которые из существующего уровня техники известны как подходящие.

Лекарственные формы для местного и трансдермального введения фармацевтической композиции (фармацевтического препарата) или фармацевтической таблетки согласно настоящему описанию могут включать порошки, аэрозоли (спреи), мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Фармацевтическая композиция или фармацевтическая таблетка может быть смешана в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые только могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо фармацевтической композиции (фармацевтического препарата) или фармацевтической таблетки согласно настоящему описанию, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры и масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и окись цинка, или их смеси.

Порошки и аэрозоли (спреи) могут содержать, помимо фармацевтической композиции (фармацевтического препарата) или фармацевтической таблетки согласно настоящему описанию, еще и вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошковые полиамиды, или их смеси. Кроме того, спреи могут содержать общепринятые пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также считаются лекарственными формами, охватываемые объемом настоящего изобретения.

Композиции (фармацевтические препараты), пригодные для парентерального введения, могут включать по меньшей мере один или более фармацевтически приемлемых стерильных изотонических водных или неводных растворов, дисперсий, суспензий или эмульсий, или стерильных порошков, которые могут быть восстановлены в стерильные растворы для инъекций или дисперсии непосредственно перед их применением, при этом они могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворимые добавки, позволяющие обеспечить рецептуре изотонические свойства относительно состава крови целевого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

В различных вариантах реализации изобретения соединение формулы (I), описываемое в данном

документе, содержится в составе фармацевтических композиций. Указанные фармацевтические композиции (фармацевтические препараты) включают соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, а также одно или более поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах реализации поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия (SLS), додецилсульфат натрия (SDS) или один или более полиоксиглицеридов. Например, в качестве полиоксиглицерида можно использовать лаурилполиоксиглицериды (иногда обозначаемые как Gelucire™) или линолеилполиоксиглицериды (иногда обозначаемые как Labrafil™). Примеры таких композиций представлены в заявке на патент PCT № WO 2014/169078, содержание которого включено в данное описание во всей его полноте.

По меньшей мере четыре свойства клеток CSC считаются вносящими вклад в их злокачественность. Это их стволовость, дисрегуляция сигнальных путей стволовости, устойчивость к традиционным способам лечения рака и склонность к метастазированию. При использовании в данном описании термин "стволовость" обычно означает способность популяции стволовых клеток к самообновлению и трансформации в раковые стволовые клетки (CSC) (Gupta P.B. et al., *Nat. Med.* 2009; 15(9):1010-1012). Хотя клетки CSC составляют лишь небольшой процент от общей популяции раковых клеток в опухоли (Clarke M.F., *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 11 (2 suppl. 2):14-16), они дают начало гетерогенным линиям дифференцированных раковых клеток, составляющих основную часть опухоли (см. Gupta et al., 2009). Кроме того, клетки CSC обладают способностью распространяться в другие точки организма посредством метастазирования, где они создают зародыши для роста новых опухолей (Jordan C.T. et al. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(12):1253-1261).

Иницирование и поддержание свойств стволовости в клетках CSC обеспечивается прогрессивной дисрегуляцией сигнальных путей стволовости, включая, но не ограничиваясь следующими, сигнальные пути, ассоциированные с Янус-киназой/переносчиками сигнала и активаторами транскрипции (JAK/STAT), а именно Hedgehog (Desert (DHH), Indian (IHH) и Sonic (SHH))/PATCHED/(PTCH1)/SMOOTHENED (SMO), NOTCH/DELTA-LIKE (DLL1, DLL3, DLL4)/JAGGED (JAG1, JAG2)/CSL (CBF1/Su(H)/Lag-1), WNT/APC/GSK3/p-CATENIN/TCF4 и NANOG (Voman B.M. et al., *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(17):2828-2838).

Именно сбившаяся регуляция этих сигнальных путей стволовости в клетках CSC (см. Voman et al. 2008) считается фактором, обеспечивающим устойчивость клеток CSC к химиотерапии и лучевой терапии, что впоследствии приводит к восстановлению и дальнейшему распространению рака. Так, хотя химиотерапия и лучевая терапия убивает большинство быстро делящихся раковых клеток в основной части опухоли, дисрегуляция сигнальных путей стволовости в клетках CSC может позволить клеткам CSC избегать клеточной смерти под действием химиотерапии, а также объясняет, как выживающие клетки CSC приобретают способность метастазировать в точки организма, достаточно удаленные от первичного очага опухоли.

Переносчик сигнала и активатор транскрипции 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3 или STAT3, также известный как Acute-Phase Response Factor или APRF, DNA-Binding Protein APRF, ADMIO 3, HIES) функционирует на стыке нескольких цитокиновых сигнальных путей (см., например, фиг. 3, Catlett-Falcone, R., et al. *Immunity*, 1999. 10(1): p. 105-115; Bromberg, J.F., et al. *Cell*, 1999. 98(3): p. 295-303; Kanda, N., et al. *Oncogene*, 2004. 23(28): p. 4921-29; Schlette, E.J., et al. *J. Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1682-88; Niu, G., et al. *Oncogene*, 2002. 21(13): p. 2000-08; Xie, T. X., et al. *Oncogene*, 2004. 23(20): p. 3550-60). STAT3 регулирует не только экспрессию генов, контролирующих клеточный цикл (CYCLIN D1, D2 и c-MYC), выживаемость клеток (BCL-XL, BCL-2, MCL-1) и ангиогенез (HIF1 α , VEGF) (Furqan et al. *Journal of Hematology & Oncology* (2013), 6:90), но также является и важнейшим негативным регулятором иммунного надзора за опухолью и мобилизации иммунных клеток в очаге поражения (Kotylewski, M., et al. *Nat. Med.*, 2005. 11(12): p. 1314-21; Burdelya, L., et al. *J. Immunol.*, 2005. 174(7): p. 3925-31 и Wang, T., et al. *Nat. Med.*, 2004. 10(1): p. 48-54).

В нормальных клетках активация STAT3 является временной и строго регулируемой, длящейся, например, от примерно 30 мин до нескольких часов. Однако при большинстве самых разнообразных человеческих раковых заболеваниях, включая все основные карциномы, а также некоторые гематологических опухоли, STAT3 оказывается аномально активным (Lin et al., *Oncogene* (2000), 19, 2496-2504; Bromberg J. *Clin. Invest.* (2002), 109:1139-1142; Buettner et al., *Clinical Cancer Research* (2002), 8, 945-954; Frank *Cancer Letters*, 251 (2007), 199-21, Oyu et al. *Nature Reviews Cancer* (2004), 4, 97-105). Устойчиво активный STAT3 присутствует более чем в половине всех грудных и легочных раковых заболеваний, а также раковых заболеваний толстой и прямой кишки (CRC), раковых заболеваний яичников, гепатоклеточных карцином, множественных миелом, раковых заболеваний поджелудочной железы и более чем в 95% всех раковых заболеваний головы и шеи.

Подавление сигнальной функции STAT3 посредством антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК (siRNA), доминантно-негативной формы STAT3 и/или целевое подавление STAT3-зависимой тирозинкиназной активности приводит к торможению роста раковых клеток, их апоптозу и снижению частоты метастазирования в условиях *in vitro* и/или *in vivo*, предполагая, что стволо-

вость клеток CSC находится в зависимости от конститутивной активации фактора транскрипции STAT3 (Pedranzini, L., et al. *J. Clin. Invest.*, 2004. 114(5): p. 619-22; Bromberg, J.F., et al. *Cell*, 1999. 98(3): p. 295-303; Darnell, J.E. *Nat. Med.*, 2005. 11(6): p. 595-96 и Zhang, L., et al. *Cancer Res*, 2007. 67(12): p. 5859-64). Следовательно, STAT3 может играть ключевую роль в способности клеток CSC к выживанию и самообновлению в самом широком спектре видов раковых заболеваний.

Как уже упоминалось выше, способы, раскрываемые в данном описании, могут лечить по меньшей мере одно заболевание, связанное с нарушенной сигнальной активностью STAT3 у субъекта. Аномальную активность сигнального пути STAT3 можно идентифицировать по экспрессии фосфорилированного белка STAT3 ("pSTAT3") или его суррогатных вышележащих или нижележащих регуляторов, или путем выявления pSTAT3, локализованного в ядре.

Сигнальный путь STAT3 может активироваться в ответ на цитокины, например IL-6, или одной или более тирозинкиназами, например EGFR, JAKs, ABL, KDR, c-MET, SRC и HER2 (см., например, фиг. 3). Нижележащие эффекторы STAT3 включают, но не ограничиваются следующими, BCL-XL, c-MYC, CYCLIND1, VEGF, MMP-2 и SURVIVIN. Было установлено, что сигнальный путь STAT3 является аномально активным в самом широком спектре онкологических заболеваний. Устойчиво активный сигнальный путь STAT3 может присутствовать в более чем половине всех грудных и легочных раковых заболеваний, гепатоклеточных карцином, множественных миелом и более чем в 95% всех раковых заболеваний головы и шеи. Блокирование сигнального пути STAT3 приводит к торможению роста раковых клеток, их апоптозу и снижению частоты метастазирования в условиях *in vitro* и/или *in vivo*. Активированный STAT3 также был продемонстрирован при ряде аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Кроме того, поскольку было открыто, что опосредованное интерлейкином-6 воспаление является наиболее распространенной причиной для начала развития атеросклероза, заболевания периферических кровеносных сосудов, коронарной болезни сердца, гипертонии, остеопороза, диабета 2-го типа и деменции, и к тому же было также открыто, что gp130-JAKs-STATs является главным сигнальным путем, активируемым посредством IL-6, то подавление сигнального пути STAT3 может также способствовать лечению или предотвращению и этих заболеваний (Libby, P., et al. *Circulation*, 2002. 105(9): p. 1 135-43; Stephens, J.W., et al. *Mol. Genet. Metab.*, 2004. 82(2): p. 180-86; Cesari, M., et al. *Circulation*, 2003. 108(19): p. 2317-22; Orshal, J.M. and R.A. Khalil. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2004. 286(6): p. R1013-23; Manolagas, S. C. *Bone*, 1995. 17(2 Suppl): p. 63S-67S и Yaffe, K., et al. *Neurology*, 2003. 61(1): p. 76-80).

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно заболевание может быть выбрано из раковых заболеваний, имеющих аномальную активность сигнального пути STAT3. Например, активированный pSTAT3 был обнаружен в клетках рака поджелудочной железы (Wei et al. *Oncogene* (2003), 22(3):319-329; Scholz et al. *Gastroenterology* (2003), 125:891-905; Toyonaga et al. *Cancer Lett.* (2003), 10; 201(1):107-16; Qiu et al. *Cancer Sci.* (2007), 98(7):1099-106).

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно заболевание может быть выбрано из аутоиммунных заболеваний, связанных с аномальной активностью сигнального пути STAT3, и воспалительных заболеваний, связанных с аномальной активностью сигнального пути STAT3. В некоторых вариантах реализации заболевания, связанные с аномальной активностью сигнального пути STAT3, могут быть выбраны из воспалительных заболеваний кишечника, артрита, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, астмы, аллергии и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно заболевание может быть выбрано из заболеваний ЦНС, связанных с аномальной активностью сигнального пути STAT3. В некоторых вариантах реализации заболевания ЦНС могут быть выбраны из аутоиммунных заболеваний, связанных с демиелинизацией, болезни Альцгеймера, инсультов, ишемических и реперфузионных повреждений и рассеянного склероза. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно заболевание может быть выбрано из болезней, вызываемых воспалениями и связанных с аномальной активностью сигнального пути STAT3. В некоторых вариантах реализации заболевания, вызываемые воспалениями и связанные с аномальной активностью сигнального пути STAT3, могут быть выбраны из заболеваний периферических кровеносных сосудов, коронарной болезни сердца, гипертонии, остеопороза, диабета 2-го типа и деменции.

Как уже обсуждалось выше, клетки CSC являются субпопуляцией раковых клеток (находящейся внутри твердых опухолей или в кровяном русле при гематологических раках), обладающих характеристиками, обычно присущими стволовым клеткам. Эти клетки могут расти быстрее после сокращения количества не стволовых, регулярных раковых клеток под действием химиотерапии, и это свойство может быть причиной частых рецидивов рака после курсов химиотерапии. В противоположность основной массе раковых клеток, которые не дают опухолевых новообразований, клетки CSC являются опухолеобразующими (инициирующими новые опухоли). В случае острой миелоидной лейкемии человека частота обнаружения этих клеток менее чем 1 в 10000 раковых клеток (Bonnet, D. and J.E. Dick. *Nat. Med.*, 1997. 3(7): p. 730-37).

Эффективность различных способов лечения рака (особенно на начальных стадиях их испытаний) часто измеряют по количеству и размеру опухолевой массы, уничтожаемой этими способами. Поскольку клетки CSC составляют очень небольшую долю от всей популяции клеток опухоли и имеют заметно от-

личающиеся биологические характеристики, чем их потомственные дифференцированные клетки, изменение массы опухоли может оказаться бессмысленным в случае применения лекарственных средств, действующих избирательно только на раковые стволовые клетки. В действительности клетки CSC резистентны к лучевой терапии и устойчивы к химиотерапевтическим средствам и препаратам целенаправленного действия. Нормальные соматические стволовые клетки человека обычно по своей природе резистентны к химиотерапевтическим средствам, так как они имеют различные белковые насосы (например, белковый насос множественной лекарственной резистентности), которые отводят лекарственные препараты, более высокую ремонтную способность ДНК и замедленную скорость обновления клеточной популяции (химиотерапевтические агенты по своей природе нацелены на быстро реплицирующиеся клетки). Клетки CSC, являясь мутировавшими аналогами нормальных стволовых клеток, могут также иметь аналогичные свойства, позволяющие им пережить терапию. Иными словами, традиционные способы химиотерапии убивают дифференцированные (или дифференцирующиеся) клетки, формирующие основную часть опухоли, которые не способны генерировать новые клетки (см., например, фиг. 2). Популяция клеток CSC, дающая начало опухоли, может оставаться незатронутой и впоследствии вызывать рецидивы заболевания. Кроме того, лечение химиотерапевтическими средствами может оставлять только резистентные к химиотерапии клетки CSC, повышая вероятность того, что последующая опухоль будет также резистентной к химиотерапии. Помимо этого, было также продемонстрировано, что раковые стволовые клетки резистентны и к лучевой терапии (XRT) (Hambarzumyan, et al. *Cancer Cell*, 2006. 10(6): p. 454-56 и Baumann, M., et al. *Nat. Rev. Cancer*, 2008. 8(7): p. 545-54).

Поскольку выживающие клетки CSC могут восстановить популяцию клеток опухоли и вызвать рецидив, противораковые терапии, включающие специальные стратегии против клеток CSC, обещают большие перспективы (Jones R.J. et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96(8):583-585). Нацелившись на сигнальные пути CSC, можно лечить пациентов с агрессивными неоперабельными опухолями или резистентными, рецидивными раками, а также предотвращать метастазирование и восстановление опухолей. Ведется разработка специализированных терапий, нацеленных на сигнальные пути CSC. Следовательно, можно ожидать увеличение периода выживания и улучшения качества жизни раковых пациентов, особенно тех, которые страдают от метастатических заболеваний.

В недавних исследованиях было открыто, что раковые стволовые клетки способны регенерировать опухоли (например, фиг. 1). Установлено, что эти раковые стволовые клетки функционально связаны с продолжающимися злокачественными новообразованиями, метастазированием рака, его рецидивами и резистентностью к противораковым средствам. Раковые стволовые клетки и их потомственные дифференцированные клетки имеют заметно отличающиеся биологические характеристики. Раковые стволовые клетки сохраняются в опухолях в виде четко ограниченных, но редких популяций. Сравнительные анализы традиционных противораковых средств основаны на измерениях количества и массы опухолей и, следовательно, не могут правильно идентифицировать те лекарственные средства, которые специально направлены в своем действии на раковые стволовые клетки. В действительности, было открыто, что раковые стволовые клетки устойчивы к стандартным видам химиотерапии и увеличивают свою концентрацию после курсов стандартной химиотерапии (см., например, фиг. 2), что может приводить к рецидивному и резистентному к химиотерапии раку. Также было показано, что раковые стволовые клетки устойчивы к лучевой терапии (Baumann, M., et al. *Nat. Rev. Cancer*, 2008. 8(7): p. 545-54). Типы рака, в которых по литературным данным были выделены раковые стволовые клетки, включают рак груди, рак головы, рак шеи, рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, карциному прямой и толстой кишки, рак предстательной железы, меланому, множественную миелому, саркому Капоши, саркому Юинга, рак печени, медуллобластому, опухоли мозга и лейкемию. STAT3 был идентифицирован как фактор выживания и самообновления раковых стволовых клеток. Следовательно, ингибиторы STAT3 могут убивать раковые стволовые клетки и/или могут подавлять самообновление раковых стволовых клеток. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения, термин "раковые стволовые клетки", упоминаемый в описании, относится к очень малой популяции раковых клеток, которые имеют способность к самообновлению и являются опухолеобразующими (способными давать начало новым опухолям). В предыдущих исследованиях было доказано, что соединение формулы (I) может эффективно подавлять сигнальные пути STAT3, и за счет этого ингибировать рост и выживание клеток CSC. В клинических исследованиях соединение формулы (I) может быть использовано для лечения пациентов с поздними стадиями рака. Исходя из предыдущих экспериментов, в данном изобретении было неожиданно открыто, что новые типы фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I), низкую дозу гемцитабина и паклитаксел, могут также эффективно лечить пациентов с поздними стадиями рака, особенно пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы после неудачных предыдущих курсов лечения. До этого в литературе никогда не сообщалось, что комбинированный режим химиотерапии, в котором используют низкую дозу гемцитабина и паклитаксел, можно эффективно применять для лечения пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы. Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает новую опцию для повышения выживаемости пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы на поздних стадиях, особенно после неудачного лечения первой линии.

В данном описании раскрываются способы подавления, снижения и сведения к минимуму выжи-

ваемости и самообновления раковых стволовых клеток, включающие введение терапевтически эффективных фармацевтических композиций, которые содержат соединение формулы (I) в комбинации с низкой дозой гемцитабина. В данном описании раскрываются способы подавления, снижения и сведения к минимуму выживаемости и самообновления раковых стволовых клеток, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с терапевтически эффективным количеством паклитаксела. В данном описании также раскрываются способы подавления, снижения и сведения к минимуму выживаемости и самообновления раковых стволовых клеток, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с низкой дозой гемцитабина и терапевтически эффективным количеством паклитаксела. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) включено в фармацевтическую композицию.

В данном описании раскрываются способы лечения по меньшей мере одного вида рака, резистентного к традиционным методам химиотерапии и/или таргетной терапии у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с низкой дозой гемцитабина. В данном описании также раскрываются способы лечения по меньшей мере одного вида рака, резистентного к традиционным методам химиотерапии и/или таргетной терапии у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с терапевтически эффективным количеством или низкой дозой гемцитабина еженедельно. В данном описании также раскрываются способы лечения по меньшей мере одного вида рака, резистентного к традиционным методам химиотерапии и/или таргетной терапии у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с низкой дозой гемцитабина и терапевтически эффективным количеством паклитаксела еженедельно. В различных вариантах реализации соединения формулы (I) включено в фармацевтическую композицию.

В данном описании раскрываются способы лечения или предотвращения рецидивов рака или его метастазирования у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с низкой дозой гемцитабина. Также в данном описании раскрываются способы лечения или предотвращения рецидивов рака или его метастазирования у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с терапевтически эффективным количеством или низкой дозой гемцитабина еженедельно. Также в данном описании раскрываются способы лечения или предотвращения рецидивов рака или его метастазирования у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с низкой дозой гемцитабина и терапевтически эффективным количеством или низкой дозой паклитаксела еженедельно. В различных вариантах реализации соединения формулы (I) включено в фармацевтическую композицию. В различных вариантах реализации субъектом является больной раком поджелудочной железы с неудавшимся предыдущим курсом лечения. В различных вариантах реализации субъектом является больной с метастатическим раком поджелудочной железы после неудавшегося предыдущего курса лечения.

В данном описании раскрываются способы лечения рака у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с низкой дозой гемцитабина. В данном описании раскрываются способы лечения рака у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с терапевтически эффективным количеством или низкой дозой паклитаксела еженедельно. В данном описании раскрываются способы лечения рака у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации с низкой дозой гемцитабина и терапевтически эффективным количеством или низкой дозой паклитаксела еженедельно. В различных вариантах реализации соединения формулы (I) включено в фармацевтическую композицию.

В данном описании раскрываются применения фармацевтических композиций в способах лечения рака у субъекта, при этом композиция включает терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), низкую дозу гемцитабина и терапевтически эффективное количество или низкую дозу паклитаксела с еженедельным введением. Соединение формулы (I) вводят ежедневно в дозе от 80 до 960 мг. Паклитаксел можно вводить в дозе от 10 до 100 мг/м² ежедневно. Гемцитабин можно вводить в дозе от 100 до 800 мг/м² ежедневно. В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы (I) вводят в общей суточной дозе, варьирующейся от примерно 80 до примерно 480 мг. В некоторых предпочтительных вариантах реализации паклитаксел вводят в дозе от 40 до 80 мг/м² еженедельно. В некоторых предпочтительных вариантах реализации гемцитабин вводят в дозе от 100 до 600 мг/м² еженедельно. В некоторых вариантах реализации субъектом является больной раком поджелудочной железы после неудавшегося предыдущего курса лечения. В различных вариантах реализации субъектом является больной с метастатическим раком поджелудочной железы после неудавшегося предыдущего курса лечения.

В некоторых вариантах реализации каждый из раковых заболеваний может быть неоперабельным, в поздних стадиях, резистентным, рецидивным или метастатическим. В некоторых вариантах реализации рак может быть раком поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак может быть раком поджелудочной железы, который прогрессировал после предыдущего курса лечения. В некоторых

вариантах реализации рак поджелудочной железы может быть аденокарциномой поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы может быть аденокарциномой протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак может быть метастатическим раком поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак может быть метастатическим раком поджелудочной железы, который прогрессировал после предыдущего курса лечения. В некоторых вариантах реализации рак может быть ассоциирован со сверхэкспрессией активированного pSTAT3. В некоторых вариантах реализации рак может быть ассоциирован с внутриядерной локализацией β -катенина.

Примеры

Ниже приведены примеры, дополнительно иллюстрирующие различные особенности настоящего изобретения. Примеры также иллюстрируют полезную методологию по практическому применению данного изобретения. Эти примеры не ограничивают заявленное изобретение.

Раскрываемые здесь способы включают введение субъекту, нуждающемуся в лечении, фармацевтической композиции, включающей низкую дозу гемцитабина, паклитаксела и соединения формулы (I), еженедельно.

Пример 1.

Исследовали эффекты 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона (т.е. соединения формулы (I)), гемцитабина и комбинации 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона и гемцитабина. В частности, иммуносупрессированных мышей с установленной аденомой поджелудочной железы человека (Panc-1) лечили с контролем по чистому растворителю путем введения 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона (100 мг/кг, перорально, два раза в сутки), гемцитабина (Gemzar, 80 мг/кг, внутривенно, q3d) или комбинации 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона и гемцитабина. Размер опухоли оценивали периодически по ходу лечения. Каждая точка данных представляет собой среднее \pm SEM (стандартная погрешность среднего) из измерений пяти опухолей. Как показано на фиг. 4, хотя 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион или гемцитабин проявили определенные эффекты в подавлении роста опухоли, их комбинация на мышинной модели показала значительно большее сокращение роста опухоли.

Пример 2.

Регистрация эффектов 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона с паклитакселом или без него на раковые стволовые клетки по маркерам раковых стволовых клеток на животных моделях ксенотрансплантата рака.

Клетки рака человека имплантировали подкожно в районе правой части брюшной полости 5-7 недельным голым (бестимусным) мышам. Когда размер опухоли достигал 200 мм³, им вводили 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион (например, 50 мг/кг два раза в сутки через желудочный зонд (в группах по n=3)), паклитаксел или 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион в комбинации с паклитакселом для лечения животных. Опухоли собирали через 24 ч после введения первой дозы.

Собранные ткани фиксировали в 3,7%-ном растворе формальдегида в нейтральном буфере при 4°C в течение ночи. Затем проводили заливку в парафин. Выполняли срезы примерно по 5 микрон и фиксировали эти срезы на положительно заряженных предметных стеклах. После прогревания и депарафинизации предметные стекла с образцами опухолей или контрольных тканей инкубировали в 10 мМ растворе цитрата натрия (pH 6,0) в течение 10 мин. После демаскировки антигена использовали первичное антитело p-STAT3 (Rabbit, Cell Signaling, 1:100), β -катенин (Mouse, Santa Cruz, 1:400) для маркировки образцов в течение ночи при 4°C, и затем вторичное антитело, конъюгированное с красителем Alexa Fluor Fluorescent (1:500, Invitrogen). После заливки в среду предметные стекла, содержащие DAPI (Invitrogen) с заливочной средой Prolong, регистрировали через 20-кратный объектив флуоресцентного микроскопа Zeiss и анализировали с помощью программного обеспечения Zen.

Как показано на фиг. 5, паклитаксел сам по себе может приводить к усилению окрашивания маркеров стволовых клеток, а 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион сам по себе может значительно снижать экспрессию маркеров стволовых клеток p-STAT3 и β -катенин, поэтому когда 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион сочетается с паклитакселом, экспрессия маркеров стволовых клеток снижается, опускаясь на более низкий уровень.

Пример 3.

В фазе II/III расширенных открытых международных многоцентровых клинических исследований изучали действие соединения формулы (I), т.е. 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона, с паклитакселом и низкой дозой гемцитабина на пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы после неудавшихся предыдущих курсов лечения.

В этих клинических исследованиях наблюдали противоопухолевую активность и безопасность 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона в комбинации с еженедельным приемом паклитаксела и низкой дозой гемцитабина у пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы и неудавшимися предыдущими курсами лечения. Имеются снимки, отображающие прогрессирование заболевания у пациентов, получивших в прошлом по меньшей мере системное лечение первой линии, оказавшееся неудачным. Предыдущие курсы лечения включали монотерапию на основе гемцитабина, комбинированную терапию и/или химиотерапию типа FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX.

Пациенты, внесенные в список для получения 4-недельного (28-дневного) цикла лечения, получали 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион по 240 мг перорально два раза в сутки (с общей суточной дозой 480 мг) в комбинации с лечением паклитакселом и низкой дозой гемцитабина. В первый день первого цикла лечения начинали с приема паклитаксела в дозе 80 мг/м² внутривенно, после чего давали гемцитабин в дозе 600 мг/м² внутривенно, принимавшийся в первый, восьмой и пятнадцатый день каждого 28-дневного цикла лечения. В случае проявлений лекарственной токсичности доза могла быть откорректирована (снижена или вообще отменена).

Для оценки противоопухолевой активности 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона в комбинации с паклитакселом и низкой дозой гемцитабина производили анализ ремиссии и прогрессии опухоли согласно стандарту RECIST 1.1.

Среди пациентов, включенных в списки с поздними стадиями рака поджелудочной железы, один пациент получал ранее химиотерапию третьей линии (после лечения первой линии гецитабин + тегафуром, второй линии - гемцитабином и третьей линии - авелумабом), и после его включения в списки участников исследований заболевание прогрессировало. После лечения в рамках этих клинических испытаний целевой очаг поражения сократился на 9,1% при первой его оценке (через 8 недель после рандомизации для проведения исследований) (показатель RECIST соответствовал уровню SD (стабилизация заболевания)). При второй его оценке (через 20 недель после рандомизации для проведения исследований) целевой очаг поражения сократился на 41%, а показатель RECIST достиг уровня PR (частичный отклик), а нецелевые очаги поражения значительно уменьшились.

Один пациент ранее получал химиотерапию первой линии (с приемом капецитабина + тегафура), и заболевание прогрессировало до его включения и после его включения в списки участников исследований. После получения лечения в рамках клинических испытаний целевые очаги поражения сократились на 25,6% при первой оценке (через 8 недель после рандомизации для проведения исследований) (показатель RECIST соответствовал уровню SD (стабилизация заболевания)), при этом значительно сократились и нецелевые очаги поражения. Два пациента в настоящее время все еще находятся в режиме прохождения курса лечения.

Нежелательные явления, связанные с приемом 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-диона, у всех пациентов, получавших лечение, в основном относились к желудочно-кишечным побочным эффектам (таким как диарея, запоры, тошнота, рвота и т.п.), при этом комбинированный режим приема лекарственных средств не усиливал этих побочных эффектов у пациентов и отличался хорошей безопасностью.

Эти исследования показывают, что 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион в комбинации с паклитакселом и низкой дозой гемцитабина обладает хорошим синергетическим эффектом у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы после неудавшихся предыдущих курсов его лечения. Показано, что 2-ацетилнафто[2,3-b]фуран-4,9-дион (240 мг два раза в сутки) в комбинации с паклитакселом (80 мг/м² внутривенно один раз в неделю) и гемцитабин (600 мг/м² внутривенно) является безопасным, хорошо переносимым и обладающим хорошей противоопухолевой активностью.

Многие особенности и преимущества данного изобретения становятся очевидными, исходя из его подробного описания, и авторы намереваются с помощью прилагаемой формулы изобретения охватить все эти особенности и преимущества описываемого изобретения, соответствующие истинному духу и объему данного изобретения. Кроме того, поскольку специалисты в данной области могут легко вносить в содержание изобретения самые разные изменения и вариации, то желательно не ограничиваться в данном описании какими-либо точными конструкциями и операциями, которые были бы в нем соответствующим образом проиллюстрированы и описаны, а все возможные изменения и эквивалентные варианты могут рассматриваться как попадающие в рамки объема настоящего изобретения.

Если иное не определено особо, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют те же значения, что и обычно понимаемые средним специалистом в данной области техники при определенном порядке их раскрытия.

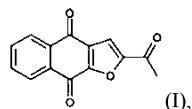
Включение литературных данных путем ссылок

В данном описании изобретения приводятся ссылки и цитаты из других литературных источников, таких как патенты, патентные заявки, патентные публикации, журналы, книги, статьи, веб-сайты и т.п. Все эти литературные источники включены в данное описание посредством ссылок во всей полноте и для любых целей. Любой материал или часть его, о котором сказано, что он включен в данное описание посредством ссылки, но который вступает в противоречие с существующими определениями, положениями или другими материалами описания, явно изложенными в этом описании, считается включенным только в той его части, которая не создает противоречий между включаемым материалом и материалом данного описания. В случае возникновения противоречия оно должно решаться в пользу настоящего описания в качестве наиболее предпочтительного варианта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения резистентного к химиотерапии рака поджелудочной железы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении:

соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов в дозе от примерно 480 до примерно 960 мг в сутки



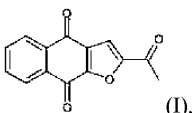
гемцитабина или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов в дозе примерно 600 мг/м² один раз в неделю путем внутривенного вливания;

паклитаксела или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов в дозе примерно 80 мг/м² один раз в неделю путем внутривенного вливания.

2. Способ по п.1, в котором рак поджелудочной железы имеет резистентность к традиционным методам химиотерапии.

3. Способ ресенсибилизации субъекта с раком поджелудочной железы, предыдущее лечение которого методами химиотерапии оказалось неудачным, включающий введение указанному субъекту:

соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов в дозе от примерно 480 до примерно 960 мг в сутки



гемцитабина или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов в дозе примерно 600 мг/м² один раз в неделю путем внутривенного вливания;

паклитаксела или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов в дозе примерно 80 мг/м² один раз в неделю путем внутривенного вливания.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором рак является поздним, метастатическим, неоперабельным, резистентным или рецидивным, резистентным к химиотерапии раком.

5. Способ по любому из пп.1-3, в котором субъект прошел по меньшей мере один предыдущий курс химиотерапии рака поджелудочной железы, оказавшийся неудачным.

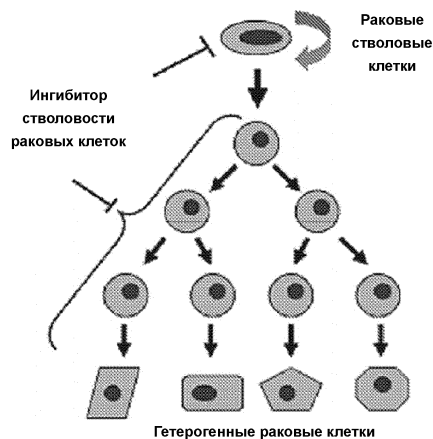
6. Способ по любому из пп.1-3, в котором у субъекта после по меньшей мере одного предыдущего курса лечения рак поджелудочной железы развился до стадии метастатического рака.

7. Способ по любому из пп.1-3, в котором соединение формулы (I), гемцитабин и паклитаксел можно использовать при лечении второй линии, лечении третьей линии или лечении четвертой линии.

8. Способ по любому из пп.1-3, в котором соединение формулы (I), гемцитабин и паклитаксел можно вводить субъекту одновременно, отдельно и/или последовательно.

9. Способ по любому из пп.1-7, в котором соединение формулы (I) вводят в виде разделенной общей дозы.

10. Способ по любому из пп.1-7, в котором соединение формулы (I) вводят в дозе примерно 240 мг два раза в сутки.



Фиг. 1

