

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046841**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.26

(21) Номер заявки
202192349

(22) Дата подачи заявки
2020.03.27

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) **КОМБИНАЦИИ, ПРИГОДНЫЕ В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ**

(31) **62/825,017**

(32) **2019.03.27**

(33) **US**

(43) **2022.02.01**

(86) **PCT/US2020/025532**

(87) **WO 2020/198705 2020.10.01**

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

(72) Изобретатель:
**Уитолл Марла Л., Цао Лянсянь,
Шици Джозефин, Спигел Роберт (US)**

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

(56) **US-A1-20150315182**
US-A1-20200024260A1
WO-A2-2020055544
WO-A1-2002047690
US-A-3978055

(57) Один аспект, описанный в настоящем документе, включает в себя способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества низкомолекулярного соединения. Более конкретно, другой аспект, описанный в настоящем документе, включает в себя способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества низкомолекулярного соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с химиотерапевтическим агентом.

B1

046841

046841

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет на основании предварительной заявки США № 62/825,017, поданной 27 марта 2019 г., содержание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Область техники

В настоящем документе описан способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества низкомолекулярного соединения. Более конкретно, в настоящем документе описан способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества низкомолекулярного соединения отдельно или в комбинации с химиотерапевтическим агентом.

Уровень техники

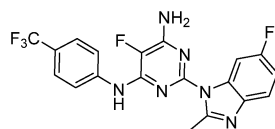
Саркома мягких тканей (СМТ) представляет собой рак, происходящий из мезенхимальных тканей, таких как гладкие мышцы (матки, желудка, тонкой кишки, забрюшинного пространства, кровеносных сосудов и кожи), сухожилия, жир, лимфатические сосуды, сосудистая ткань и нервы, а также хрящевые и другие ткани, окружающие суставы. Несмотря на то, что это только около 1% от общего числа новых раков ежегодно, каждый год в США диагностируется около 15000 новых случаев саркомы. Саркомы мягких мышц являются более распространенными, составляя около 5-10% от всех сарком мягких тканей. В одном таком примере саркомы агрессивная, местно-рецидивирующая, неоперабельная, с метастатическим рецидивом/не поддающаяся лечению лейомиосаркома (ЛМС) представляет около 24% таких сарком.

Стандарт медицинской помощи (SOC) при лечении саркомы включает в себя хирургическое лечение, лучевую терапию и химиотерапию. Однако наблюдается небольшой прогресс в лечении агрессивных ЛМС. Терапии первой линии включают в себя комбинации Adriamycin® или Rubex® (доксорубин), с или без Ifex® (ифосфамид), а также Gemzar® (гемцитабин) с Taxotere® (доцетаксел). Цитотоксический агент трабектедин и ангиогенный ингибитор рецепторной тирозинкиназы пазопаниб были недавно одобрены для лечения ЛМС в качестве терапии второй или более поздней линии, обеспечивая преимущество в выживаемости без признаков прогрессирования заболевания (PFS) в несколько месяцев, хотя и не демонстрируя улучшения общей выживаемости (OS) (van der Graaf, 2012, Demetri 2016). DTIC-Dome® (дакарбазин), широко используемый для лечения саркомы мягких тканей, часто применяется в качестве терапии более поздней линии и в случае ЛМС позволяет добиться частоты ответов на лечение, составляющей приблизительно 10%.

Основываясь на незначительных улучшениях частоты краткосрочного ответа в случае комбинации трабектедина и пазопаниба, дакарбазин остается подходящим выбором для терапии ЛМС, несмотря на низкую частоту ответа на лечение. Соответственно, ЛМС представляет собой относительно распространенный подвид саркомы, нуждающийся в новых клинически эффективных химиотерапевтических агентах или их комбинациях.

Краткое описание

Одним аспектом, описанным в настоящем документе, является способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N⁴-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина, имеющего структуру Соединения 1:



Соединение 1

или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

Другим аспектом, описанным в настоящем документе, является способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

Одним аспектом, описанным в настоящем документе, является применение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, для лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащее введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

Другим аспектом, описанным в настоящем документе, является применение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащее введение субъекту эффективного количества Соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

Одним аспектом, описанным в настоящем документе, является применение Соединения 1, или его

фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащего введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

Другим аспектом, описанным в настоящем документе, является применение Соединения 1 в приготовлении лекарственного препарата для применения в лечении саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащем введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

В одном аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из DTIC-Dome® (дакарбазина), Taxotere® (доцетаксела), Adriamycin® или Rubex® (доксорубина), Doxil® (липосомального доксорубина), гемцитабина, эпирубина, эрибулина, ифосфамида, темозоломида, трабектедина и Oncovin® (винкристина).

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина, гемцитабина, эпирубина, эрибулина, ифосфамида, темозоломида, трабектедина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина, гемцитабина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом является дакарбазин.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом является доцетаксел.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом является доксорубин.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом является липосомальный доксорубин.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом является винкристин.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1A и 1B показана комбинация Соединения 1 и дакарбазина (DTIC), приводящая к синергетическому сокращению среднего объема опухоли на мышинной модели SK-LMS-1 после лечения с использованием комбинации по сравнению с Соединением 1 отдельно, DTIC отдельно и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю, tiw представляет собой введение дозы три раза в неделю и где qd5 представляет собой введение дозы один раз в день в течение пяти дней. Сравнение фиг. 1A и 1B показывает дозозависимое синергетическое сокращение среднего объема опухоли после лечения с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и DTIC (4 мг/кг интраперитонеально три раза в неделю) (см. фиг. 1A) по сравнению с лечением с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и DTIC (21 мг/кг интраперитонеально один раз в день в течение пяти дней) (см. фиг. 1B).

На фиг. 2A и 2B показана комбинация Соединения 1 и доцетаксела, приводящая к синергетическому сокращению среднего объема опухоли на мышинной модели лейомиосаркомы (ЛМС) SK-UT-1 после лечения с использованием комбинации по сравнению с Соединением 1 отдельно, доцетакселом отдельно и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю, и где qw6 представляет собой введение дозы один раз в неделю в течение шести недель. Сравнение фиг. 2A и 2B показывает дозозависимое подавление среднего роста опухоли после лечения с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и доцетаксела (5 мг/кг интраперитонеально два раза в неделю в шести дозах) (см. фиг. 2A) по сравнению с лечением с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и доцетаксела (15 мг/кг интраперитонеально один раз в неделю

в течение шести недель) (см. фиг. 2B).

На фиг. 3A и 3B показана комбинация Соединения 1 и Doxil, приводящая к синергетическому сокращению среднего объема опухоли на мышинной модели SK-LMS-1 после лечения с использованием комбинации по сравнению с Соединением 1 отдельно, Doxil отдельно и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю, qw5 представляет собой введение дозы один раз в неделю в течение пяти недель. Сравнение фиг. 3A и 3B показывает дозозависимое синергетическое сокращение среднего роста опухоли после лечения с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и Doxil (3 мг/кг интраперитонеально один раз в неделю в течение пяти недель) (см. фиг. 3A) по сравнению с лечением с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и Doxil (9 мг/кг интраперитонеально один раз в неделю в течение пяти недель) (см. фиг. 3B).

На фиг. 4 показана комбинация Соединения 1 и доксорубина, приводящая к синергетическому сокращению среднего объема опухоли на мышинной модели фибросаркомы HT1080 после лечения с использованием комбинации по сравнению с Соединением 1 отдельно (15 мг/кг перорально biw), доксорубином отдельно (0,3 мг/кг интраперитонеально q2d) и носителя, где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю, и где q2d представляет собой введение дозы один раз в два дня.

Фиг. 5 обобщает продолжительность терапии Соединением 1 отдельно в клиническом испытании (NCT02404480) фазы 1a прогрессирующей солидной опухоли (AST) с участием 31 пациента, подлежащего оценке, с целью определения безопасности и фармакокинетики. Исходная доза для человека, составляющая 0,65 мг/кг, была взята на основе модели MTD крысы, составляющей 40 мг/кг, с последующим подбором более высокой дозы для человека в пределах 1,3, 2,6, 5,2, 7 и 10 мг/кг. Стандартный дизайн испытания 3+3, с 3 пациентами на когорту, позволял повышать дозу для каждой когорты при отсутствии токсичности (DLT), ограничивающей дозу, создавая возможность подвергнуть следующую когорту терапии следующей, более высокой дозой. В случае, если любой один пациент из группы испытал DLT при определенной дозе, то следующую когорту будут подвергать терапии той же дозой. Полный обзор фармакокинетики для каждого пациента был проведен на День 1 и День 29, с частичным обзором, проведенным на 15 День.

Фиг. 6A-6D обобщают фармакокинетику Соединения 1, которое вводили в виде монотерапии людям (измеряемые AUC_{last} и C_{max}) два раза в неделю в испытании AST, причем на каждой фигуре пунктирной линией показана концентрация свободного лекарственного средства.

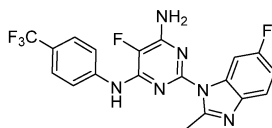
Фиг. 6A и 6B показывают рассчитанную целевую AUC_{last} , составляющую около 13,125 ч·нг/мл (фиг. 6A) и рассчитанную целевую C_{max} , составляющую около 688 нг/мл (фиг. 6B), что соотносится с дозой Соединения 1 для пациента-человека, составляющей около 2,0 мг/кг или выше, или около 1,4 мг/кг или выше, соответственно, требуемых для поддержания у человека AUC и C_{max} , соответственно, выше целевых концентраций, которые, как прогнозируется, будут эффективными.

Фиг. 6C и 6D показывают рассчитанную целевую AUC_{last} , составляющую 15,625 ч·нг/мл (фиг. 6C) и рассчитанную целевую C_{max} , составляющую около 859 нг/мл (фиг. 6D), что соотносится с дозой Соединения 1 для пациента-человека, составляющей около 2,3 мг/кг или выше, или около 1,8 мг/кг или выше, соответственно, требуемых для поддержания у человека AUC и C_{max} выше целевых концентраций, которые, как прогнозируется, будут эффективными.

Фиг. 7A и 7B показывают, что комбинация Соединения 1 и винкристина приводит к сокращению среднего объема опухоли на мышинной модели ксенотрансплантатов фибросаркомы HT1080 после лечения с использованием комбинации по сравнению с Соединением 1 отдельно, винкрестином отдельно, и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю, и где tiw представляет собой введение дозы три раза в неделю. Сравнение фиг. 7A и 7B показывает для каждого агента дозозависимое сокращение среднего роста опухоли после лечения с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и винкристина (0,1 мг/кг интраперитонеально три раза в неделю) (см. фиг. 7A) по сравнению с лечением с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и винкристина (0,3 мг/кг интраперитонеально три раза в неделю) (см. фиг. 7B).

Подробное описание

Одним аспектом, описанным в настоящем документе, является способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N⁴-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина, имеющего структуру Соединения 1:



Соединение 1

или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

Другим аспектом, описанным в настоящем документе, является способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

Одним аспектом, описанным в настоящем документе, является применение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащего введение субъекту эффективного количества Соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

Другим аспектом, описанным в настоящем документе, является применение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащего введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

Одним аспектом, описанным в настоящем документе, является применение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, для приготовления лекарственного препарата для лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащего введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

Другим аспектом, описанным в настоящем документе, является применение Соединения 1 в приготовлении лекарственного препарата для применения в лечении саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащем введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

В одном аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из DTIC-Dome® (дакарбазина), Taxotere® (доцетаксела), Adriamycin® или Rubex® (доксорубицина), Doxil® (липосомального доксорубицина), гемцитабина, эпирубицина, эрибулина, ифосфамида, темозоломида, трабектедина и Oncovin® (винкристина).

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубицина, липосомального доксорубицина, гемцитабина, эпирубицина, эрибулина, ифосфамида, темозоломида, трабектедина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубицина, липосомального доксорубицина, гемцитабина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубицина, липосомального доксорубицина и винкристина.

Соединение 1 и способ его получения описаны в публикации Международной заявки № WO2014/081906 (упоминается как соединение 109).

Определения

В контексте настоящего документа термин "около" означает диапазон вблизи заданного значения, причем полученное значение является по существу тем же, что и точно указанное значение. В одном аспекте "около" означает в пределах 25% от заданного значения или диапазона. Например, фраза "около 70% по массе" содержит, по меньшей мере, все значения от 52 до 88% по массе. В другом аспекте термин "около" означает в пределах 10% от заданного значения или диапазона. Например, фраза "около 70% по массе" содержит, по меньшей мере, все значения от 63 до 77% по массе. В другом аспекте термин "около" означает в пределах 7% от заданного значения или диапазона. Например, фраза "около 70% по массе" содержит, по меньшей мере, все значения от 65 до 75% по массе. Концентрации, количества, количества клеток, проценты и другие числовые значения могут быть представлены в настоящем документе в формате диапазона. Следует понимать, что такой формат диапазона используется исключительно для удобства и краткости, и следует применять гибкий подход к его толкованию таким образом, чтобы включались не только числовые значения, явно указанные как пределы диапазона, но и все отдельные числовые значения или поддиапазоны, охватываемые данным диапазоном, как если бы каждое численное значение или поддиапазон был явно указан.

Используемые в настоящем документе термины "терапии" и "терапия" могут относиться к любому протоколу(ам), способу(ам), композициям, составам и/или агенту(ам), которые могут использоваться для предотвращения, лечения, контроля течения или улучшения состояния, или расстройства, или одного или более их симптомов (например, саркомы, или одного или более симптомов, или одного или более

связанных с ней состояний).

В одном аспекте термины "терапии" и "терапия", а также "стандартная терапия" относятся к одной или более терапиям, включающим в себя лекарственную терапию, такую как химиотерапия или адьювантная терапия, лучевая терапия, хирургическое лечение, биологическая терапия, иммунотерапия, поддерживающая терапия, противовирусная терапия и/или другие терапии, пригодные для лечения, контроля течения, предотвращения, или улучшения состояния или расстройства, или одного или более их симптомов (например, саркомы, или одного или более симптомов, или одного или более состояний, связанных с ними).

В другом аспекте термин "химиотерапевтический агент" относится к лекарственным средствам, применяемым в химиотерапии для того, чтобы прямо или косвенно подавлять пролиферацию быстрорастущих клеток, обычно в контексте злокачественного образования. Такие лекарственные средства, классифицированные в соответствии с их механизмом действия, включают в себя алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы митоза, такие, которые прямо или косвенно влияют на механизмы, связанные с РНК или ДНК, и тому подобное.

В другом аспекте термин "адьювантная терапия" относится к терапии, отличной от применения Соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции, в качестве монотерапии или химиотерапевтической комбинированной терапии, включающей в себя Соединение 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" может использоваться взаимозаменяемо с термином "пациент", причем один из или оба термина относятся к индивиду, которому надлежит получить терапию, которая оказывает положительный или терапевтический эффект, как описано в настоящем документе. В определенном аспекте индивид является человеком.

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" в контексте введения Соединения 1 субъекту, страдающему саркомой, относится к такой дозе Соединения 1, которая приводит к положительному или терапевтическому эффекту. В одном аспекте "эффективное количество" Соединения 1 относится к такому количеству Соединения 1, которого достаточно для достижения по меньшей мере одного, двух, трех, четырех или более следующих положительных или терапевтических эффектов: (i) подавление саркомы; (ii) ремиссия саркомы; (iii) уничтожение, удаление или полная ремиссия саркомы; (iv) предотвращение развития или появления одного или более симптомов, связанных с саркомой; (v) сокращение или уменьшение выраженности симптомов, связанных с саркомой; (vi) сокращение количества одного или более симптомов, связанных с саркомой; (vii) уменьшение выраженности одного или более симптомов, связанных с саркомой; (viii) сокращение продолжительности одного или более симптомов, связанных с саркомой; (ix) предотвращение рецидива пролиферации или одного или более симптомов, связанных с саркомой; (x) сокращение смертности; (xi) увеличение частоты выживания субъектов; (xii) увеличение безрецидивной выживаемости; (xiii) увеличение количества субъектов с саркомой в ремиссии; (xiv) сокращение госпитализаций субъекта; (xv) сокращение длительности госпитализации; (xvi) сокращение частоты случаев госпитализации; (xvii) увеличение выживаемости субъекта; (xviii) увеличение бессимптомной выживаемости субъекта с саркомой; (xix) увеличение продолжительности периода ремиссии саркомы у субъекта; (xx) улучшение качества жизни (QOL), оцениваемое методами, хорошо известными в данной области техники, например, QOL опросники и подобное; (xxi) сокращение пролиферации от введения Соединения 1 до лечения другим химиотерапевтическим агентом; (xxii) сокращение пролиферации от введения Соединения 1 после лечения другим химиотерапевтическим агентом; (xxiii) сокращение пролиферации при комбинированной терапии от введения Соединения 1 с другим химиотерапевтическим агентом; (xxiv) аддитивный антипролиферативный эффект комбинированной терапии от введения Соединения 1 с другим химиотерапевтическим агентом; (xxv) синергетический антипролиферативный эффект комбинированной терапии от введения Соединения 1 с другим химиотерапевтическим агентом; (xxvi) сокращение пролиферации от введения Соединения 1 до лучевой терапии; (xxvii) сокращение пролиферации от введения Соединения 1 после лучевой терапии; (xxviii) сокращение пролиферации от введения Соединения 1 в комбинации с лучевой терапией; (xxix) сокращение пролиферации от введения Соединения 1 до хирургического лечения; (xxx) сокращение пролиферации от введения Соединения 1 в комбинации с хирургическим лечением; (xxxi) усиление или улучшение терапевтического эффекта от введения Соединения 1 с паллиативной терапией; (xxxii) снижение плазменной концентрации ВМ1-1 у субъекта с саркомой; (xxxiii) уменьшение циркулирующих пролиферативных клеток в плазме субъекта, страдающего саркомой; (xxxiv) изменение (например, уменьшение или увеличение) плазменной концентрации биомаркеров саркомы у субъекта, страдающего саркомой (например, ВМ1-1, полимеризация тубулина, апоптотические маркеры или ткань или подобное); (xxxv) снижение концентрации ВМ1-1 в биологическом образце (например, плазме, сыворотке, моче или других биологических жидкостях) субъекта, страдающего саркомой; (xxxvi) количество пролиферативных клеток уменьшается после применения терапии, как описано в настоящем документе, измеренное стандартными методами, доступными специалисту в данной области техники, такими как магнитно-резонансная томография (МРТ), динамическая МРТ с контрастом (DCE-MRI), рентгенография, компьютерная томография (КТ) сканирование, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сканирова-

ние, флуоресценция 7 AAD или флуоресценция DAPI; (xxxvii) количество пролиферативных клеток сохраняется после применения терапии, как описано в настоящем документе, измеренное стандартными методами, доступными специалисту в данной области техники, такими как магнитно-резонансная томография (МРТ), динамическая МРТ с контрастом (DCE-MRI), рентгенография, компьютерная томография (КТ) сканирование, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сканирование, флуоресценция 7 AAD или флуоресценция DAPI; или (xxxviii) количество пролиферативных клеток не увеличивается или увеличивается меньше, чем ожидалось, после применения терапии, как описано в настоящем документе, измеренное стандартными методами, доступными специалисту в данной области техники, такими как магнитно-резонансная томография (МРТ), динамическая МРТ с контрастом (DCE-MRI), рентгенография, компьютерная томография (КТ) сканирование, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сканирование, флуоресценция 7 AAD или флуоресценция DAPI.

Используемый в настоящем документе термин "в течение 24 ч" относится к периоду времени, в течение которого состояние поддерживается; например, эффективное количество Соединения 1 фиксируют тогда, когда средняя плазменная концентрация Соединения 1 достигается и поддерживается в течение множества 24-часовых периодов. Другими словами, средняя плазменная концентрация Соединения 1 может достигаться за подходящее время, которое может составлять больше или меньше чем 24 ч.

Используемый в настоящем документе термин "терапия, как описано в настоящем документе" относится к способу применения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в лечении или улучшении состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержащему введение субъекту эффективного количества Соединения 1.

В одном аспекте описанная в настоящем документе терапия, применение или способ применения Соединения 1, включает в себя его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. В другом аспекте описанная в настоящем документе терапия, применение или способ применения Соединения 1, включает в себя применение или способ применения Соединения 1, фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции Соединения 1 или комбинации Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, с другим химиотерапевтическим агентом(ами), причем данная комбинация обладает синергетической антипролиферативной активностью. В другом аспекте другой химиотерапевтический агент подавляет полимеризацию тубулина. В другом аспекте другой химиотерапевтический агент подавляет функциональную активность ВМ1-1.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль(ли)" относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая в себя неорганическую кислоту и основание, а также органическую кислоту и основание (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) or Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Используемый в настоящем документе термин "Соединение 1" относится к 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N⁴-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамину, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В различных аспектах термин "Соединение 1" относится к Соединению 109, раскрытому в публикации Международной заявки № WO2014/081906, которая включена в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Способ применения

Не ограничиваясь теорией, механистические исследования показали, что Соединение 1 подавляет полимеризацию микротрубочек, связывание с тубулином, вызывая остановку в G2/M, что приводит к множественным клеточным эффектам, включая в себя эффекты на митоз, клеточный цикл и апоптоз.

В одном аспекте Соединение 1 может вводиться в виде монотерапии в дозах, которые приводят к терапевтически эффективным целевым плазменным концентрациям.

В другом аспекте Соединение 1 может вводиться в виде комбинированной терапии по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом в дозах, которые приводят к терапевтически эффективным аддитивным или синергетическим плазменным концентрациям. При использовании в комбинации применение Соединения 1 значительно повышает активность стандартных химиотерапевтических средств, включающих в себя дакарбазин, доцетаксел, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, гемцитабин, винкристин и другие агенты, связывающие тубулин.

Основываясь на этих данных и предыдущих доклинических исследованиях, в настоящее время проводится оценка Срд 1 в определенных клинических исследованиях, размещенных на Clinical Trials. gov, включающих в себя:

NCT02404480: Исследование фазы 1, открытое, первое с участием человека, оценивающее безопасность и фармакокинетический (ФК) профиль для применения Соединения 1 у пациентов, страдающих раком с прогрессирующей солидной опухолью (AST), определяющее RP2D (рекомендованную дозу для фазы II клинических испытаний) в соответствии с возрастающими величинами доз;

NCT03206645: Исследование фазы 1b для оценки безопасности и эффективности лечения овариального рака с применением Соединения 1 в комбинации со стандартными паклитакселом и карбоплатином у женщин с эпителиальным овариальным раком III или IV стадии, первичным перитонеальным раком

или раком маточных труб, получающих неoadъювантную химиотерапию;

NCT03605550: Исследование фазы 1b для оценки безопасности и эффективности лечения детей с впервые диагностированной диффузной глиомой ствола головного мозга (DIPG) и/или глиомой высокой степени злокачественности (HGG) с применением Соединения 1 в комбинации с лучевой и химиотерапией. Пациенты, у которых диагностирована DIPG/HGG, могут подвергаться либо лучевой терапии, либо хирургическому лечению. В ходе исследования будут определены доза Соединения 1, которую можно назначать вместе с лучевой терапией, не вызывая серьезных побочных эффектов, концентрации Соединения 1 в плазме и опухолевой ткани до и/или в процессе хирургического лечения для удаления рецидивирующей опухоли, а также возможные изменения в биологии опухоли в результате лечения Соединением 1;

NCT03761095: Исследование фазы 1b для оценки безопасности и эффективности, а также определения MTD (максимальной переносимой дозы) для лечения пациентов, страдающих прогрессирующей лейомиосаркомой, с применением комбинации Соединения 1 (200 мг перорально два раза в неделю) и дакарбазина (DTIC) (1000 мг/м² внутривенно 3 раза в неделю).

Как показано в настоящем документе, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция представляют собой низкомолекулярный ингибитор полимеризации тубулина для применения в лечении или улучшении состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержащем введение эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

В одном аспекте применения или способа применения, описанного в настоящем документе, применение или способ применения Соединения 1 включает в себя его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию.

В другом аспекте применения или способа применения, описанного в настоящем документе, применение или способ применения Соединения 1 включает в себя применение или способ применения Соединения 1, применение или способ применения фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции Соединения 1 или применение или способ применения комбинации Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, с другим химиотерапевтическим агентом(ами), причем комбинация обладает аддитивной и синергетической антипролиферативной активностью.

В другом аспекте другой химиотерапевтический агент подавляет полимеризацию тубулина. В другом аспекте другой химиотерапевтический агент влияет на ДНК или репарацию ДНК посредством различных механизмов.

В одном аспекте комбинации, описанные в настоящем документе, подавляют или ослабляют полимеризацию тубулина, что также может вызывать остановку клеточного цикла в пролиферирующей клетке или клеточной линии.

В другом аспекте способ подавления или ослабления полимеризации тубулина, что вызывает остановку клеточного цикла в пролиферирующей клетке или клеточной линии, содержит воздействие Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции на пролиферирующую клетку или клеточную линию. В другом аспекте пролиферирующая клетка или клеточная линия может быть не подвергавшейся воздействию ингибитора тубулина или может быть известно, что она подвергалась подавлению или ослаблению полимеризации тубулина.

В другом аспекте не ограничивающие примеры таких клеток или клеточных линий выбраны из HL 60, HeLa, HT1080, HCT116, HEK293, NCI H460, U-87MG, ASPC-1, PL-45, HPAF-2, PC-3, MDA-MB-231, MDA-MB-468, A431, SNU-1, AGS, Kato III, A549, Calu-6, A375, SY5Y, SKOV3, Capan-1, sNF96,2, TIVE-L1, TIVE-L2, LNCaP клеток и подобных. В более конкретном аспекте клетка или клеточная линия может быть клеткой саркомы.

В одном аспекте способ подавления или ослабления полимеризации тубулина у субъекта с саркомой, нуждающегося в нем, содержит введение эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, субъекту, как описано в настоящем документе.

В одном аспекте, описанном в настоящем документе, саркома, которая может подлежать лечению с назначением, описанным в настоящем документе, включает в себя, но не ограничиваясь перечисленным, саркомы костной и соединительной ткани, выбранные из группы, состоящей из остеогенной саркомы, саркомы кости, остеосаркомы, хондросаркомы, хордомы, синовиомы, саркоматозной мезотелиомы, опухоли Юинга, фибросаркомы кости, периостальной саркомы, сарком мягких тканей, ангиосаркомы, гемангиосаркомы, фибросаркомы, саркомы Капоши, лейомиосаркомы, липосаркомы, лимфангиосаркомы, рабдомиосаркомы, синовиальной саркомы, миксосаркомы, эндотелиосаркомы и лимфангиоэндотелиосаркомы.

В другом аспекте у субъекта диагностирована саркома, причем саркома выбрана из группы, состоящей из опухоли Юинга, фибросаркомы, лейомиосаркомы, липосаркомы и остеосаркомы.

В конкретном аспекте субъекта, у которого диагностирована саркома, можно лечить химиотерапевтическим агентом для подавления или ослабления полимеризации тубулина.

В конкретном аспекте субъекта, у которого диагностирована саркома, можно лечить химиотерапевтическим агентом для подавления или ослабления функции BMI-1.

В конкретном аспекте способ подавления или ослабления полимеризации тубулина, как описано в настоящем документе, подавляет или ослабляет полимеризацию тубулина на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 80, 85, 90, 95 или 100% относительно полимеризации тубулина до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В конкретном аспекте способ подавления или ослабления функции BMI-1, как описано в настоящем документе, подавляет функцию BMI-1 на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 80, 85, 90, 95 или 100% относительно функции BMI-1 до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В конкретном аспекте способ подавления или ослабления полимеризации тубулина, как описано в настоящем документе, подавляет или ослабляет полимеризацию тубулина в диапазоне от около 5 до около 20%, от 10 до 30%, от 15 до 40%, от 15 до 50%, от 20 до 30%, от 20 до 40%, от 20 до 50%, от 30 до 60%, от 30 до 70%, от 30 до 80%, от 30 до 90%, от 30 до 95%, от 30 до 99% или от около 40 до около 100% или любой диапазон между относительно полимеризации тубулина до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В конкретном аспекте способ подавления или ослабления функции BMI-1, как описано в настоящем документе, подавляет или ослабляет функцию BMI-1 в диапазоне от около 5 до около 20%, от 10 до 30%, от 15 до 40%, от 15 до 50%, от 20 до 30%, от 20 до 40%, от 20 до 50%, от 30 до 60%, от 30 до 70%, от 30 до 80%, от 30 до 90%, от 30 до 95%, от 30 до 99% или от около 40 до около 100% или любой диапазон между относительно функции BMI-1 до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В конкретном аспекте способ подавления или ослабления полимеризации тубулина, как описано в настоящем документе, подавляет пролиферацию или сокращает популяцию пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 80, 85, 90, 95 или 100% относительно популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В конкретном аспекте способ подавления или ослабления функции BMI-1, как описано в настоящем документе, подавляет пролиферацию или сокращает популяцию пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 80, 85, 90, 95 или 100% относительно популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В конкретном аспекте способ подавления или ослабления полимеризации тубулина, как описано в настоящем документе, подавляет пролиферацию или сокращает популяцию пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* в диапазоне от около 5 до около 20%, от 10 до 30%, от 15 до 40%, от 15 до 50%, от 20 до 30%, от 20 до 40%, от 20 до 50%, от 30 до 60%, от 30 до 70%, от 30 до 80%, от 30 до 90%, от 30 до 95%, от 30 до 99%, или от около 40 до около 100%, или любой диапазон между относительно популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В конкретном аспекте способ подавления или ослабления функции BMI-1, как описано в настоящем документе, подавляет пролиферацию или сокращает популяцию пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* в диапазоне от около 5 до около 20%, от 10 до 30%, от 15 до 40%, от 15 до 50%, от 20 до 30%, от 20 до 40%, от 20 до 50%, от 30 до 60%, от 30 до 70%, от 30 до 80%, от 30 до 90%, от 30 до 95%, от 30 до 99% или от около 40% до около 100% или любой диапазон относительно популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В различных аспектах способ подавления или ослабления полимеризации тубулина, как описано в настоящем документе, уменьшает у субъекта экспрессию субъединиц $\alpha\beta$ -тубулина, связанных с GTP, доступных для встраивания в микротрубочку, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники, например ELISA.

В различных аспектах способ подавления или ослабления функции BMI-1, как описано в настоящем документе, уменьшает плазменную концентрацию BMI-1 у субъекта, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники, например, ELISA.

В одном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 в количестве, эффективном для подавления или ослабления полимеризации тубулина у субъекта, как описано в настоящем документе.

В одном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 в количестве, эффективном для подавления или ослабления функции BMI-1 у субъекта, как описано в настоящем документе.

В одном конкретном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, подавляет или ослабляет

полимеризацию тубулина на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 80, 85, 90, 95 или 100% относительно полимеризации тубулина до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В одном конкретном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, подавляет или ослабляет функцию ВМ1-1 на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 80, 85, 90, 95 или 100% относительно функции ВМ1-1 до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В одном конкретном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, подавляет или ослабляет полимеризацию тубулина в диапазоне от около 5 до около 20%, от 10 до 30%, от 15 до 40%, от 15 до 50%, от 20 до 30%, от 20 до 40%, от 20 до 50%, от 30 до 60%, от 30 до 70%, от 30 до 80%, от 30 до 90%, от 30 до 95%, от 30 до 99% или от около 40 до около 100% или любой диапазон между относительно полимеризации тубулина до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В одном конкретном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, подавляет или ослабляет функцию ВМ1-1 в диапазоне от около 5 до около 20%, от 10 до 30%, от 15 до 40%, от 15 до 50%, от 20 до 30%, от 20 до 40%, от 20 до 50%, от 30 до 60%, от 30 до 70%, от 30 до 80%, от 30 до 90%, от 30 до 95%, от 30 до 99% или от около 40 до около 100% или любой диапазон между относительно функции ВМ1-1 до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В различных аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, уменьшает концентрацию ВМ1-1 у субъекта, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники, например, ELISA.

В одном конкретном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, содержит введение Соединения 1 в количестве, эффективном для подавления пролиферации или сокращения популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* у субъекта, как описано в настоящем документе.

В одном конкретном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, подавляет пролиферацию или сокращает популяцию пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* у субъекта на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 80, 85, 90, 95 или 100% относительно популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В одном конкретном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, подавляет пролиферацию или сокращает популяцию пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* у субъекта в диапазоне от около 5 до около 20%, 10 до 30%, от 15 до 40%, от 15 до 50%, от 20 до 30%, от 20 до 40%, от 20 до 50%, от 30 до 60%, от 30 до 70%, от 30 до 80%, от 30 до 90%, от 30 до 95%, от 30 до 99% или от около 40 до около 100% или любой диапазон между относительно популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* до введения Соединения 1 субъекту, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники.

В различных аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, как описано в настоящем документе, подавляет пролиферацию или сокращает популяцию пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* у субъекта, что оценивается методами, хорошо известными в данной области техники, например, ELISA.

В одном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 в количестве, эффективном для подавления пролиферации или сокращения популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* у субъекта, в комбинации с другой терапией (например, одной или более дополнительными терапиями, которые не содержат Соединение 1 или которые содержат другой антипролиферативный агент) субъекту, нуждающемуся в этом, как описано в настоящем документе.

Такие способы могут включать введение Соединения 1 до, одновременно с или после получения дополнительной терапии. В некоторых аспектах такие способы обладают аддитивным или синергетическим эффектом.

В конкретном аспекте, представленном в настоящем документе, способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение эффективного количества Соединения 1 и эффективного количества другой терапии.

Один аспект, описанный в настоящем документе, включает в себя гемобластоз, который можно предотвратить, лечить и улучшить состояние в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, включая, но не ограничиваясь, саркому.

В одном аспекте в настоящем документе представлен способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, содержащий (а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или более доз Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции и (b) мониторинг концентрации определенных биомаркеров до и/или после этапа (а).

В конкретном аспекте этап (b) мониторинга осуществляют до и/или после определенного количества доз (например, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15 или 29 или более доз; от 2 до 4, от 2 до 8, от 2 до 20 или от 2 до 30 доз) или определенного промежутка времени (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней или 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 48 или 50 недель) введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

В конкретном аспекте один или более данных параметров мониторинга определяют до введения субъекту Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

В конкретном аспекте сокращение пролиферации популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* вследствие введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции указывает на то, что курс лечения эффективен для предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме.

В конкретном аспекте изменение пролиферации популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo* вследствие введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции может указывать на то что, дозировка, частота и/или продолжительность введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции могут быть скорректированы (например, увеличены, уменьшены или сохранены).

В конкретном аспекте мониторинг концентрации определенных биомаркеров в биологических образцах осуществляют до, во время и/или после курса лечения саркомы, включающего введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции субъекту.

Дозировка, частота и/или продолжительность введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции субъекту могут быть изменены в результате пролиферации популяции пролиферирующих клеток или линий клеток *in vitro* или *in vivo*. В качестве альтернативы изменение данных параметров мониторинга (например, концентрации определенных биомаркеров) могут указывать на то, что курс лечения саркомы, включающий введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции субъекту эффективен для предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме.

Концентрацию определенных биомаркеров у субъекта можно определять любым методом, известным специалисту в данной области техники. В некоторых аспектах способ определения концентрации определенных биомаркеров у субъекта содержит получение биологического образца (например, ткани или образца жидкости) субъекта и определение концентрации биомаркеров в биологическом образце (например, плазме, сыворотке, моче или любых других биологических жидкостях), который был подвергнут определенным видам обработки (например, центрифугированию), и определение с использованием иммунологических методов, таких как ELISA.

В одном конкретном аспекте для определения концентрации определенных биомаркеров в биологическом образце (например, плазме, сыворотке, моче или любых других биологических жидкостях), который был подвергнут определенным видам обработки (например, центрифугированию), может использоваться анализ ELISA, как описано в настоящем документе. Другие известные в данной области техники методы, которые могут использоваться для определения концентрации биомаркеров в биологическом образце, включают себя мультиплексный или протеомный анализы.

В конкретных аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, позволяют облегчить или держать под контролем один, два или более симптомов, связанных с саркомой. Облегчение и контроль одного, двух или более симптомов саркомы можно использовать в качестве конечной точки в клинических исследованиях эффективности Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в предотвращении, лечении или улучшении состояния при саркоме. В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, уменьшают продолжительность и/или степень тяжести одного или более симптомов, связанных с саркомой. В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, подавляют возникновение, развитие и/или повторение одного или более симптомов, связанных с саркомой. В некоторых аспектах способы лечения саркомы, предложенные в настоящем документе, сокращают количество симптомов, связанных с саркомой.

В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, продлевают или задерживают G1/S-фазу или позднюю G1/S-фазу клеточного цикла (т.е. периода между поздней контрольной точкой (покоя или пресинтетической фазой ДНК) и ранней фазой синтеза ДНК). В других аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, продлевают или задерживают

S-фазу или G2/M-фазу клеточного цикла (т.е. период между фазой синтеза ДНК и ранней фазой деления).

В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, уменьшают, улучшают состояние или смягчают тяжесть саркомы и/или одного или более ее симптомов. В других аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, сокращают госпитализации (например, частоту или продолжительность госпитализации) субъекта, у которого диагностирована саркома.

В некоторых аспектах способы, предложенные в настоящем документе, увеличивают выживаемость субъекта, у которого диагностирована саркома. В конкретных аспектах, способы, предложенные в настоящем документе, увеличивают продолжительность жизни субъекта, у которого диагностирована саркома на около 6 месяцев и более, около 7 месяцев и более, около 8 месяцев и более, около 9 месяцев и более или около 12 месяцев и более.

В конкретных аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, подавляют или уменьшают прогрессирование саркомы или одного, или более симптомов, связанных с ней. В конкретных аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, усиливают или улучшают терапевтический эффект другой терапии (например, противоракового агента, лучевой терапии, лекарственной терапии, такой как химиотерапия, антиандрогенная терапия или хирургическое лечение). В конкретных аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, включают применение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в качестве адьювантной терапии.

В конкретных аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, снижают смертность субъектов, у которых диагностирована саркома. В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, увеличивают количество субъектов в стадии ремиссии или сокращают частоту госпитализации. В других аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, предотвращают развитие, возникновение или прогрессирование одного, или более симптомов, связанных с саркомой.

В конкретных аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, увеличивают бессимптомную выживаемость субъектов с саркомой. В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, не излечивают саркому у субъектов, но предотвращают прогрессирование или обострение данного заболевания. В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, улучшают качество жизни субъектов.

В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, увеличивают частоту безраковой выживаемости субъектов, у которых диагностирован рак. В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, увеличивают частоту безрецидивной выживаемости. В некоторых аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, увеличивают количество субъектов в стадии ремиссии. В других аспектах способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенные в настоящем документе, увеличивают продолжительность ремиссии у субъектов.

Лечение популяции.

В одном аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек с или у которого диагностирована саркома. В другом аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек, предрасположенный к или подверженный саркоме. В другом аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек с риском развития саркомы. В другом аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек с генетической или соматической мутацией, которая создает риск или делает субъекта предрасположенным к развитию саркомы.

В одном аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеческим младенцем. В другом аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеческим ребенком раннего возраста. В другом аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеческим ребенком. В другом аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является взрослый человек. В другом аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем

документе, является человек среднего возраста. В другом аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек пожилого возраста.

В некоторых аспектах субъект, получающий лечение от рака в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, страдает от саркомы с метастазами в других областях тела, таких как кости, легкие и печень. В некоторых аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, находится в стадии ремиссии саркомы. В некоторых аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, имел рецидив саркомы. В некоторых аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, испытывает рецидив одного или более симптомов, связанных с саркомой.

В некоторых аспектах субъектом, получающим лечение саркомы в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является i) человеческий ребенок раннего возраста, который находится в возрасте в диапазоне от около 1 до около 5 лет; ii) человеческий ребенок, который находится в возрасте в диапазоне от около 5 до 10 лет или от около 10 до около 18 лет; iii) взрослый человек, который находится в возрасте в диапазоне от около 18 до около 30 лет, или от около 25 до около 35 лет; или от около 35 до около 45 лет; iv) взрослый человек среднего возраста, который находится в возрасте в диапазоне от около 40 до около 55 лет или от около 50 до около 65 лет; v) взрослый человек, который находится в возрасте в диапазоне от около 60 до около 75 лет, vi) человек пожилого возраста, которому от около 70 до около 85 лет, от около 80 до около 90 лет, от около 90 до около 95 лет или от около 95 до около 100 лет или любого возраста между.

В конкретном аспекте субъектом, получающим лечение саркомы в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек в возрасте 18 лет или старше. В конкретном аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеческий ребенок, который находится в возрасте от 1 года до 18 лет. В определенном аспекте субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек, который находится в возрасте от 12 до 18 лет. В определенном аспекте субъектом является человек мужского пола. В другом аспекте субъектом является человек женского пола. В одном аспекте субъектом является человек женского пола, который не является беременным или не кормит грудью. В одном аспекте субъектом является человек женского пола, который является беременной, или планирует/может забеременеть, или кормит грудью.

Используемый в настоящем документе термин "человеческий младенец" относится к человеку от рождения до 1 года.

Используемый в настоящем документе термин "человеческий ребенок раннего возраста" относится к человеку в возрасте от 1 года до 5 лет.

Используемый в настоящем документе термин "человеческий ребенок" относится к человеку в возрасте от 5 до 18 лет.

Используемый в настоящем документе термин "взрослый человек" относится к человеку в возрасте 18 лет или старше.

Используемый в настоящем документе термин "человек среднего возраста" относится к человеку в возрасте от 40 до 65 лет.

Используемый в настоящем документе термин "человек старшего возраста" относится к человеку в возрасте 65 лет или старше.

В конкретных аспектах субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек, который находится в состоянии ослабленного иммунитета или состоянии угнетенного иммунитета. В некоторых аспектах субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек, который получает или восстанавливается после иммуносупрессивной терапии. В некоторых аспектах субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек, который страдает от или с риском развития саркомы. В некоторых аспектах субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человек, который проходит, пройдет или прошел хирургическое лечение, лекарственную терапию, такую как химиотерапия, гормональная терапия и/или лучевая терапия.

В некоторых аспектах субъекту, получающему лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, вводят Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию или применяют комбинированную терапию до развития любых негативных последствий или непереносимости терапии, отличной от Соединения 1. В некоторых аспектах субъектом, получающим лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является невосприимчивый субъект. В некоторых аспектах невосприимчивый субъект - это субъект, невосприимчивый к стандартной терапии (например, хирургическому лечению, лучевой и/или лекарственной терапии, такой как химиотерапия). В некоторых аспектах субъект с сарко-

мой невосприимчив к терапии, когда саркома не была значительно искоренена и/или один или более симптомов не были значительно облегчены. Определить действительно ли субъект невосприимчив можно либо *in vivo*, либо *in vitro* любым методом, известным в данной области техники для анализа эффективности лечения саркомы, с применением общепринятых в данном контексте значений термина "невосприимчивый".

В некоторых аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеком, для которого была доказана невосприимчивость к терапиям, отличным от Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, но он больше не получает данные терапии. В некоторых аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеком, уже получающим одну или более традиционных противораковых терапий, таких как хирургическое лечение, антиандрогенная терапия или лучевая терапия. Среди таких субъектов есть невосприимчивые субъекты, субъекты, которые слишком молоды для традиционных терапий и субъекты с саркомой, рецидивирующей, несмотря на лечение с применением существующих терапий.

В некоторых аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеком, подверженным побочным реакциям на традиционные терапии. В некоторых аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеком, который не получал терапию, например, лекарственную терапию, такую как химиотерапия, хирургическое лечение, антиандрогенная терапия или лучевая терапия, до введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В других аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеком, который получал терапию до введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах субъект, получающий лечение при саркоме в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе, является человеком, который испытал негативные побочные эффекты предыдущей терапии или предыдущая терапия была прекращена из-за неприемлемого уровня токсичности для человека.

Дозировка и введение.

В соответствии со способами предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенными в настоящем документе, Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, различными путями, в количествах, которые приводят к положительному или терапевтическому эффекту. Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, перорально, в соответствии со способами предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенными в настоящем документе. Пероральное введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции может облегчить пациентам, нуждающимся в таком лечении, соблюдение схемы приема Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Таким образом, в конкретном аспекте Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, перорально. В другом аспекте Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию можно вводить перорально с пищей или водой, или без них.

Другие пути введения включают в себя, но не ограничиваясь ими, внутривенный, внутрикожный, интратекальный, внутримышечный, подкожный, интраназальный, ингаляционный, трансдермальный, местный, трансмукозальный, интракраниальный, эпидуральный и внутрисиновиальный. В одном аспекте Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, системно (например, парентерально). В одном аспекте Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию вводят путем, позволяющим Соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, проходить через гематоэнцефалический барьер (например, перорально).

В соответствии со способами предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенными в настоящем документе, которые включают введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в комбинации с одной или более дополнительными терапиями, причем Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию, а также одну или более дополнительных терапий можно вводить одним и тем же или различными путями введения.

Дозировка и частота введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в соответствии со способами предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме, предложенными в настоящем документе, будут эффективными, пока любые побочные эффекты сведены к минимуму. Точная дозировка и частота введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, могут определяться практикующим врачом, с учетом факторов, относящихся к субъекту,

которому требуется лечение.

Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают в себя степень тяжести состояния болезни, общее состояние здоровья субъекта, возраст, масса и пол субъекта, диета, время и частота введения, комбинация(и) лекарственных препаратов, чувствительность реакции и толерантность к/ответ на терапию. Дозировку и частоту введения Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции можно корректировать со временем для того, чтобы обеспечивалось эффективное количество Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции или чтобы поддерживался желаемый эффект.

Как описано в настоящем документе, способы предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, представленные в настоящем документе, содержат введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

В другом аспекте термин "эффективное количество" относится к такому количеству Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, вводимому пациенту в качестве монотерапии, которое лежит в диапазоне от около 0,001 до около 500 мг/кг/день, или около 0,01 до около 500 мг/кг/день, или около 0,1 до около 500 мг/кг/день, или около 1,0 до около 500 мг/кг/день в одной дозе, разделенной или непрерывной дозе для пациента или субъекта, имеющего массу в диапазоне от около 40 до около 200 кг (причем дозу можно корректировать для пациентов или субъектов выше или ниже данного диапазона, в частности детей до 40 кг). Дозировка может вводиться в виде дозы на 1 кг, дозы на 1 м² или фиксированной дозы, выраженной в единицах массы (например, миллиграммах, граммах).

В другом аспекте эффективным количеством является доза, вводимая субъекту, которая может быть увеличена или уменьшена в зависимости от ответа субъекта. Эффективное количество для субъекта будет также зависеть от различных факторов, включающих в себя массу тела, размер и состояние здоровья субъекта. Ожидается, что среднестатистический взрослый субъект имеет среднюю массу в диапазоне от около 60 до около 100 кг. Соответственно, эффективное количество для конкретного пациента может быть определено в соответствии с навыками и оценкой клинического врача.

В одном аспекте суточные дозы монотерапии можно корректировать в зависимости от веса субъекта или пациента, причем Соединение 1 может быть в виде лекарственной формы для доставки в качестве монотерапии в количестве около 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 10, 20, 50, 75 или 100 мг/кг/день или любой диапазон между.

В другом аспекте дневную дозу можно корректировать в зависимости от массы субъекта или пациента и вводить в виде однократной, разделенной на или постоянных доз.

В другом аспекте дневную дозу Соединения 1 можно вводить более чем один раз в день, т.е. один, два, три или более раз в день.

В другом аспекте дозу Соединения 1 можно вводить более одного раза в неделю, т.е. один, два, три и более раз в неделю.

В другом аспекте эффективным количеством может быть доза, вводимая субъекту два раза в неделю в разные дни, причем вторая доза в неделю следует за первой через три дня, и причем первая доза на следующей неделе следует за второй дозой на предыдущей неделе через четыре дня. В другом варианте выполнения субъекту могут вводить одну или более доз эффективного количества Соединения 1, причем эффективное количество может не быть одинаковым для каждой дозы.

В одном аспекте эффективное количество Соединения 1 может лежать в диапазоне от около 0,001 до около 500 мг/кг/день. В рамках описанного в настоящем документе "эффективное количество" Соединения 1 для применения в производстве лекарственного препарата или в способе лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, подразумевается, что включает количество в диапазоне от около 0,1 нг до около 3500 мг, вводимых ежедневно; от около 0,1 мкг до около 3500 мг, вводимых ежедневно; от около 0,1 до около 3500 мг, вводимых ежедневно; от около 1 до около 3500 мг, вводимых ежедневно; от около 1 до около 3000 мг, вводимых ежедневно; от около 0,05 до около 1500 мг, вводимых ежедневно; от около 0,5 до около 1500 мг, вводимых ежедневно; от около 1 до около 1500 мг, вводимых ежедневно; от около 5 до около 1500 мг, вводимых ежедневно; от около 10 до около 600 мг, вводимых ежедневно; от около 0,5 до около 2000 мг, вводимых ежедневно; или количество в диапазоне от около 5,0 до около 1500 мг, вводимых ежедневно.

В другом аспекте эффективное количество Соединения 1 лежит в диапазоне от около 0,1 нг до 3500 мг.

В одном аспекте эффективное количество Соединения 1 изначально может быть рассчитано по результатам анализов клеточных культур или на человеческой, или релевантных животных моделях, таких как животная модель мыши, шимпанзе, мартышки или тамарина. Релевантные животные модели также могут применяться для определения подходящего диапазона концентрации или пути введения. Терапевтическую эффективность и токсичность можно определять стандартными фармацевтическими методами на клеточных культурах или подопытных животных, например ED₅₀ (доза, терапевтически эффек-

тивная для 50% популяции) и LD_{50} (доза, смертельная для 50% популяции). Соотношение между дозами с токсическим и терапевтическим эффектами называется терапевтическим индексом, и может быть выражено как соотношение LD_{50}/ED_{50} . В другом аспекте эффективным количеством является такое, при котором достигается высокий терапевтический индекс. В другом аспекте вводимая доза приводит к диапазону плазменных концентраций, которые включают ED_{50} с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Более конкретно, (фармакодинамическая) зависимость между концентрацией и биологическим эффектом, наблюдаемая в отношении Соединения 1, предполагает целевую плазменную концентрацию, лежащую в диапазоне от около 0,001 до около 50 мкг/мл, от около 0,01 до около 20 мкг/мл, от около 0,05 до около 10 мкг/мл или от около 0,1 до около 5 мкг/мл. Чтобы достичь таких плазменных концентраций Соединение 1 можно вводить в дозах, которые варьируются от 0,001 мкг до 100,000 мг, в зависимости от пути введения в виде однократной, разделенной на или постоянных доз пациенту с массой от около 40 до около 100 кг (причем дозу можно корректировать для пациентов весом выше или ниже данного диапазона, в частности, для детей до 40 кг).

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, выбранная из дозы в диапазоне от около 50 до около 400 мг, от около 100 до около 200 мг, от около 125 до около 175 мг, от около 100 до около 300 мг, от около 100 до около 400 мг, от около 150 до около 200 мг, от около 150 до около 300 мг, от около 150 до около 400 мг, от около 200 до около 300 мг, от около 225 до около 275 мг, от около 225 до около 300 мг, от около 275 до около 300 мг, от около 200 до около 225 мг, от около 200 до около 275 мг, от около 200 до около 400 мг, от около 250 до около 300 мг, от около 250 до около 400 мг, от около 250 до около 350 мг и подобного, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 50 до около 400 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 100 до около 200 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 125 до около 175 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 125 до около 200 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 175 до около 200 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 100 до около 125 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 100 до около 175 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 100 до около 300 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза в диапазоне от около 100 до около 400 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта,

рально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, выбранная из группы, состоящей из около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг и около 300 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 100 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 125 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 150 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 175 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 200 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 225 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 250 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 275 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, составляющая около 300 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, которая выражена в мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$). Для Соединения 1 $\text{мг}/\text{м}^2$ можно определить, например умножая коэффициент пересчета для животного (например, мыши, крысы, хомяка, морской свинки, собаки, обезьяны или человека) на дозу для животного в мг на килограмм ($\text{мг}/\text{кг}$) с получением дозы в $\text{мг}/\text{м}^2$ в качестве эквивалента дозы для человека, где могут использоваться следующие аллометрические коэффициенты пересчета (при условии, что аллометрические пересчеты равны для всех лекарственных препаратов), например: мыши = 3, хомяка = 4,1, крысы = 6, морской свинки = 7,7 (на основе Freireich и др. Cancer Chemother. Rep. 50(4):219-244 (1966)). Рост и масса человека могут использоваться для расчета площади поверхности тела человека с использованием формулы Бойда площади поверхности тела.

В другом аспекте считается, что средняя масса человека обычно составляет 70 кг. Однако дозирование, основанное на идеальной массе тела, может иметь преимущество перед схемой, основанной на массе всего тела взрослых субъектов, рекомендованной в настоящее время. Предполагаемая идеальная масса тела (IBW)(кг) для мужчин рассчитывается как: $50 \text{ кг} + 2,3 \text{ кг}$ на каждый дюйм свыше 5 футов. Для женщин предполагаемая масса тела рассчитывается как: $45,5 \text{ кг} + 2,3 \text{ кг}$ на каждый дюйм свыше 5 футов.

В отличие от использования аллометрических коэффициентов пересчета, на фиг. 6A-6D обобщена фармакокинетика введения Соединения 1 людям, показывающая, что коэффициент пересчета для Соединения 1, основанный на свободном лекарственном средстве в организме человека, по сравнению со

свободным лекарственным средством в организме мыши, может быть получен для оценки AUC и C_{max} , объясняя таким образом разницу между этими видами.

Как видно из табл. А1, на фиг. 6А показано измеренное воздействие на организм человека для AUC при различных дозах. Пунктирная линия показывает минимальное рассчитанное целевое значение AUC, составляющее по меньшей мере 13,125 ч·нг/мл, исходя из воздействия на организм мыши при 10 мг/кг, учитывая свободное лекарственное средство. Из показанного пунктирной линией можно предположить, что рассчитанная для пациента-человека доза Соединения 1, составляющая около 2,0 мг/кг (два раза в неделю) или выше, будет эффективной.

Как видно из табл. А1, на фиг. 6В показано измеренное воздействие на организм человека для C_{max} при различных дозах. Пунктирная линия показывает минимальное рассчитанное целевое значение C_{max} , составляющее по меньшей мере 688 нг/мл, исходя из воздействия на организм мыши при 10 мг/кг, учитывая свободное лекарственное средство. Из показанного пунктирной линией можно предположить, что рассчитанная для пациента-человека доза Соединения 1, составляющая около 1,4 мг/кг (два раза в неделю) или выше, будет эффективной.

Как видно из табл. А1, на фиг. 6С показано измеренное воздействие на организм человека для AUC при различных дозах. Пунктирная линия показывает минимальное рассчитанное целевое значение AUC, составляющее по меньшей мере 15,625 ч·нг/мл, исходя из воздействия на организм мыши при 12,5 мг/кг, учитывая свободное лекарственное средство. Из показанного пунктирной линией можно предположить, что рассчитанная для пациента-человека доза Соединения 1, составляющая около 2,3 мг/кг (два раза в неделю) или выше, будет эффективной.

Как видно из табл. А1, на фиг. 6D показано измеренное воздействие на организм человека для C_{max} при различных дозах. Пунктирная линия показывает минимальное рассчитанное целевое значение C_{max} , составляющее, по меньшей мере, 859 нг/мл, исходя из воздействия на организм мыши при 12,5 мг/кг, учитывая свободное лекарственное средство. Из показанного пунктирной линией можно предположить, что рассчитанная для пациента-человека доза Соединения 1, составляющая около 1,8 мг/кг (два раза в неделю) или выше, будет эффективной.

Концентрация свободного лекарственного средства в организме человека отличается по сравнению с мышами в соотношении 8:5.

Таблица А1

| Доза в организме мыши (мг/кг) | Свободное лекарственное средство в организме мыши | | Прогнозируемая доза в организме человека | |
|----------------------------------|---|----------------------|--|---------------------------|
| | AUC (ч·нг/мл) | C_{max} (нг/мл) | мг/кг на основе AUC | мг/кг на основе C_{max} |
| 10 | 13125 | 688 | 2,0 | 1,4 |
| 12,5 | 15625 | 859 | 2,3 | 1,8 |

Как видно из табл. А2, если бы концентрация свободного лекарственного средства не учитывалась, то рассчитанные целевые значения AUC и C_{max} для всего лекарственного средства в организме человека и организме мыши были бы одинаковыми.

Как видно из табл. А2, доклиническая доза, составляющая 10 мг/кг, вводимая мышам перорально два раза в неделю, как применяется в настоящем документе, приведет к прогнозируемому рассчитанному диапазону минимальной эффективной дозы для человека в пределах от около 3,2 до около 2,3 мг/кг два раза в неделю для поддержания AUC и C_{max} соответственно, выше целевых концентраций, для ожидаемого терапевтического эффекта.

Как видно из табл. А2, доклиническая доза, составляющая 12,5 мг/кг, вводимая мышам перорально два раза в неделю, используемая в настоящем документе, приведет к прогнозируемому рассчитанному диапазону минимальной эффективной дозы для человека в пределах от около 4,2 до около 3,2 мг/кг два раза в неделю для поддержания AUC и C_{max} соответственно, выше целевых концентраций, для ожидаемого терапевтического эффекта.

Таблица А2

| Доза в организме мыши (мг/кг) | Все лекарственное средство в организме мыши | | Прогнозируемая доза в организме человека | |
|----------------------------------|---|----------------------|--|---------------------------|
| | AUC (ч·нг/мл) | C_{max} (нг/мл) | мг/кг на основе AUC | мг/кг на основе C_{max} |
| 10 | 21000 | 1100 | 3,2 | 2,3 |
| 12,5 | 26250 | 1375 | 4,2 | 3,2 |

Для субъекта-человека массой 70 кг, исходя из целевого свободного лекарственного средства при 12,5 мг/кг в организме мыши, соответствующим минимальным эффективным количеством Соединения 1

для применения в качестве мототерапии на людях является доза в пределах от около 2,3 до 1,8 мг/кг (для AUC и C_{\max} соответственно), что в результате дает количество от около 162 до около 124 мг, вводимое перорально два раза в неделю.

Для субъекта-человека массой 70 кг, исходя из целевого свободного лекарственного средства при 12,5 мг/кг в организме мыши, соответствующим минимальным эффективным количеством Соединения 1 для применения в качестве мототерапии на людях является доза в пределах от около 4,2 до 3,2 мг/кг (для AUC и C_{\max} соответственно), что в результате дает количество от около 290 до около 226 мг, вводимое перорально два раза в неделю.

В конкретных аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является количество в диапазоне от около 0,1 до около 1000 мг/м² или любой диапазон между.

В одном аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является доза, которая обеспечивает целевую среднюю плазменную концентрацию Соединения 1 у субъекта с саркомой или животной модели с заранее введенной саркомой.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является дозировка, которая обеспечивает среднюю максимальную плазменную концентрацию (C_{\max}) Соединения 1 за 24-часовой период в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 0,2 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 0,3 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 0,4 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 0,6 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 0,7 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 0,8 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 0,9 до приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 3 до приблизительно 70 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 60 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 50 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 40 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 30 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 20 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 10 ч·мкг/мл и подобного или любой диапазон между у субъекта с саркомой или животной модели с заранее введенной саркомой.

В другом аспекте способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является дозировка, которая обеспечивает целевую среднюю плазменную концентрацию Соединения 1 в период 24 часов, которая составляет приблизительно 0,1 ч·мкг/мл, приблизительно 0,2 ч·мкг/мл, приблизительно 0,3 ч·мкг/мл, приблизительно 0,4 ч·мкг/мл, приблизительно 0,5 ч·мкг/мл, приблизительно 0,6 ч·мкг/мл, приблизительно 0,7 ч·мкг/мл, приблизительно 0,8 ч·мкг/мл, приблизительно 0,9 ч·мкг/мл, приблизительно 1,0 ч·мкг/мл, приблизительно 1,1 ч·мкг/мл, приблизительно 1,2 ч·мкг/мл, приблизительно 1,3 ч·мкг/мл, приблизительно 1,4 ч·мкг/мл, приблизительно 1,5 ч·мкг/мл, приблизительно 1,6 ч·мкг/мл, приблизительно 1,7 ч·мкг/мл, приблизительно 1,8 ч·мкг/мл, приблизительно 1,9 ч·мкг/мл, приблизительно 2,0 ч·мкг/мл, приблизительно 2,1 ч·мкг/мл, приблизительно 2,2 ч·мкг/мл, приблизительно 2,3 ч·мкг/мл, приблизительно 2,4 ч·мкг/мл, приблизительно 2,5 ч·мкг/мл, приблизительно 2,6 ч·мкг/мл, приблизительно 2,7 ч·мкг/мл, приблизительно 2,8 ч·мкг/мл, приблизительно 2,9 ч·мкг/мл, приблизительно 3,0 ч·мкг/мл, приблизительно 10 ч·мкг/мл, приблизительно 20 ч·мкг/мл, приблизительно 30 ч·мкг/мл, приблизительно 40 ч·мкг/мл, приблизительно 50 ч·мкг/мл, приблизительно 60 ч·мкг/мл, приблизительно 70 ч·мкг/мл и подобного или любой диапазон между у субъекта с саркомой или на животной модели с заранее введенной саркомой.

Для достижения таких плазменных концентраций может вводиться доза Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, описанная в настоящем документе. В некоторых аспектах последующие дозы Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, можно соответствующим образом корректировать на основании средних плазменных концентраций Соединения 1, достигнутых дозой Соединения 1 или его фармацевтической композиции, введенной субъекту.

В конкретных аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является дозировка, которая обеспечивает уменьшенную целевую среднюю плазмен-

ную концентрацию одного или более биомаркеров у субъекта с саркомой или на животной модели с заранее введенной саркомой.

В конкретных аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективным количеством является дозировка, которая обеспечивает достижение в желаемой ткани соотношений средней плазменной концентрации Соединения 1 или его фармацевтической композиции, как определено, например, любыми методами визуализации, известными в данной области техники, у субъекта с саркомой или животной модели с заранее введенной саркомой.

В некоторых аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение субъекту эффективного количества Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем эффективное количество может быть или может не быть одинаковым для каждой дозы. В конкретных аспектах первую (исходную) дозу Соединения 1 или его фармацевтической композиции вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в течение первого периода времени, с последующим введением субъекту второй (т.е. нагрузочной) дозы Соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение второго периода времени и затем вводят субъекту третью (т.е. поддерживающую) дозу Соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение второго периода времени. Первая доза может быть больше, чем вторая доза, или первая доза может быть меньше, чем вторая доза. Аналогичным образом, третья доза Соединения 1 или его фармацевтической композиции может быть или больше, или меньше, чем вторая доза, а также или больше, или меньше, чем первая доза.

В некоторых аспектах количества доз, описанные в настоящем документе, относятся к общему количеству введенного, то есть если вводится более чем одно Соединение, тогда в некоторых аспектах дозы соответствуют общему количеству введенного. В конкретном аспекте композиции для перорального приема содержат от около 5 до около 95% по массе Соединения 1.

Продолжительность времени, в течение которого субъекту вводят Соединение 1 или его фармацевтическую композицию в соответствии со способом предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, будет периодом времени, который определяется безраковой выживаемостью или избавлением от симптомов. В некоторых аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение периода времени до уменьшения тяжести и/или количества одного или более симптомов, связанных с саркомой.

В некоторых аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение периода до 48 недель. В других аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение периода до 4 недель, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недель, 26 недель (0,5 года), 52 недель (1 года), 78 недель (1,5 лет), 104 недель (2 лет) или 130 недель (2,5 лет) или более.

В некоторых аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение неопределенного периода времени. В некоторых аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение некоторого периода времени, за которым следует период покоя (т.е. период, во время которого Соединение 1 или его фармацевтическую композицию не вводят) перед возобновлением введения Соединения 1 или его фармацевтической композиции.

В конкретных аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции циклами, например, 1-недельными циклами, 2-недельными циклами, 3-недельными циклами, 4-недельными циклами, 5-недельными циклами, 6-недельными циклами, 8-недельными циклами, 9-недельными циклами, 10-недельными циклами, 11-недельными циклами или 12-недельными циклами. В таких циклах Соединение 1 или фармацевтическая композиция может вводиться один или два раза в неделю. В конкретном аспекте недельного цикла Соединение 1 или его фармацевтическая композиция может вводиться два раза в неделю. В конкретном аспекте недельного цикла Соединение 1 или его фармацевтическая композиция может вводиться один раз в день.

В конкретных аспектах период времени введения Соединения 1 или его фармацевтической композиции может определяться одним или более параметрами мониторинга, например концентрацией определенных биомаркеров.

В конкретных аспектах период времени введения Соединения 1 или его фармацевтической композиции может корректироваться на основе одного или более параметров мониторинга, например концентрации определенных биомаркеров.

В определенных аспектах согласно способу предотвращения, лечения или улучшения состояния

при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, Соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, до, одновременно с или после еды (например, завтрака, обеда или ужина). В конкретных аспектах в соответствии со способами лечения саркомы, представленными в настоящем документе, Соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, утром (например, между 5 и 12 ч).

В определенных аспектах согласно способу предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, Соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в полдень (т.е. 12 ч). В конкретных аспектах в соответствии со способами лечения саркомы, представленными в настоящем документе, Соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, после полудня (например, между 12 и 17 ч), вечером (например, между 17 ч и перед сном) и/или перед сном.

В определенном аспекте доза Соединения 1 или его фармацевтической композиции вводится субъекту один раз в день и два раза в неделю.

Комбинированные терапии.

В настоящем документе представлены комбинированные терапии для лечения саркомы, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом Соединения 1 или его фармацевтической композиции в комбинации с одной или более дополнительными терапиями. В конкретном аспекте в настоящем документе представлены комбинированные терапии для лечения саркомы, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтической композиции в комбинации с эффективным количеством другой терапии.

Используемый в настоящем документе термин "в комбинации" относится, в контексте введения Соединения 1 или его фармацевтической композиции, к введению Соединения 1 или его фармацевтической композиции до, одновременно с или после применения одной или более дополнительных терапий (например, агентов, хирургического лечения, лучевой терапии), применяемых в лечении саркомы. Использование термина "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором субъекту вводится один или более терапевтических агентов, или применяется одна или более дополнительных терапий. В конкретных аспектах интервал времени между введением Соединения 1 или его фармацевтической композиции и применением одной или более дополнительных терапий может составлять около 1-5 мин, 1-30 мин, 30-60 мин, 1 ч, 1-2 ч, 2-6 ч, 2-12 ч, 12-24 ч, 1-2 дня, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 15 недель, 20 недель, 26 недель, 52 недели, 11-15 недель, 15-20 недель, 20-30 недель, 30-40 недель, 40-50 недель, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 год, 2 года или любой период времени между. В определенных аспектах Соединение 1 или его фармацевтическую композицию и одну или более дополнительных терапий применяют с разницей менее чем 1 день, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, один месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, или 5 лет.

В некоторых аспектах комбинированные терапии, предложенные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции ежедневно и применение одной или более дополнительных терапий один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели, один раз в 4 недели, один раз в месяц, один раз в 2 месяца (например, приблизительно 8 недель), один раз в 3 месяца (например, приблизительно 12 недель) или один раз в 4 месяца (например, приблизительно 16 недель). В определенных аспектах Соединение 1 или его фармацевтическую композицию и одну или более дополнительных терапий применяют циклами. Терапия циклами содержит введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение некоторого периода времени, следующего за применением одной или более дополнительных терапий в течение некоторого промежутка времени, и повторение данного последовательного применения. В некоторых аспектах терапия циклами также может включать в себя период отдыха, во время которого Соединение 1 или его фармацевтическую композицию или дополнительную терапию не применяют в течение некоторого периода времени (например, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 10 недель, 20 недель, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 2 года или 3 года). В одном аспекте количество проводимых циклов составляет от 1 до 12 циклов, от 2 до 10 циклов или от 2 до 8 циклов.

В некоторых аспектах способ предотвращения, лечения или улучшения состояния при саркоме у субъекта, нуждающегося в нем, содержит введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции в качестве единственного агента в течение некоторого периода времени до введения Соединения 1 или его фармацевтической композиции в комбинации с дополнительной терапией. В определенных аспектах способы лечения саркомы, предложенные в настоящем документе, содержат применение только дополнительной терапии в течение некоторого периода времени до введения Соединения 1 или его фармацевтической композиции в комбинации с дополнительной терапией.

В некоторых аспектах введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции и одной или более дополнительных терапий в соответствии со способами, представленными в настоящем документе, имеет аддитивный эффект по сравнению с применением только Соединения 1 или его фармацевтической

композиции или только одной или более дополнительных терапий. В некоторых аспектах введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции и указанной одной или более дополнительных терапий в соответствии со способами, представленными в настоящем документе, имеет синергетический эффект по сравнению с применением только Соединения 1 или его фармацевтической композиции или только указанной одной или более дополнительных терапий.

Используемый в настоящем документе термин "синергетический" относится к эффекту от введения Соединения 1 или его фармацевтической композиции в комбинации с одной или более дополнительных терапий (например, агентами), причем сочетание более эффективно, чем аддитивные эффекты любых двух или более терапий (например, агентов), взятых в отдельности.

В конкретном аспекте синергетический эффект комбинированной терапии позволяет использовать более низкие дозировки (т.е. субоптимальные дозы) Соединения 1 или его фармацевтической композиции или в дополнительной терапии и/или реже вводить субъекту Соединение 1 или его фармацевтическую композицию или применять дополнительную терапию.

В определенных аспектах возможность использовать более низкие дозировки Соединения 1 или его фармацевтической композиции или дополнительной терапии и/или реже вводить Соединение 1 или его фармацевтическую композицию или дополнительную терапию уменьшает токсичность, связанную с введением субъекту Соединения 1 или его фармацевтической композиции или проведением указанной дополнительной терапии соответственно без снижения эффективности Соединения 1 или его фармацевтической композиции или указанной дополнительной терапии соответственно при лечении саркомы.

В некоторых аспектах синергетический эффект приводит к повышению эффективности Соединения 1 или его фармацевтической композиции, или указанной дополнительной терапии в лечении саркомы. В некоторых аспектах синергетический эффект сочетания Соединения 1 или его фармацевтической композиции с одной или более дополнительными терапиями позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением любой отдельной терапии.

Комбинацию Соединения 1 или его фармацевтической композиции и одной или более дополнительных терапий можно вводить субъекту в одной фармацевтической композиции. В качестве альтернативы Соединение 1 или его фармацевтическая композиция, а также одна или более дополнительных терапий могут вводиться субъекту одновременно, в отдельных фармацевтических композициях. Соединение 1 или его фармацевтическая композиция, а также одна или более дополнительных терапий могут вводиться субъекту последовательно, в отдельных фармацевтических композициях. Соединение 1 или его фармацевтическая композиция, а также одна или более дополнительных терапий также могут вводиться субъекту одним и тем же или различными путями введения.

Комбинированные терапии, предложенные в настоящем документе, включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтической композиции в комбинации с традиционными или известными терапиями лечения саркомы. Другие терапии саркомы или состояния, связанного с ней, направлены на контроль или облегчения одного или более симптомов. Соответственно, в некоторых аспектах комбинированные терапии, предложенные в настоящем документе, включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, обезболивающего или других терапий, направленных на облегчение или контроль одного или более симптомов, связанных с саркомой или состоянием, связанным с ней. В одном аспекте конкретными примерами противораковых агентов, которые могут использоваться в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией, для лечения саркомы включают в себя гормональный агент (например, ингибитор ароматазы, селективный модулятор рецепторов эстрогена (SERM) и антагонист рецепторов эстрогена), химиотерапевтический агент (например, блокатор дезинтеграции микротрубочек, антимаболит, ингибитор топоизомеразы, ДНК-сшивающий или -повреждающий агент), антиангиогенный агент (например, антагонист VEGF, антагонист рецепторов, антагонист интегринов, агент, нацеленный на сосуды (VTA)/агент, разрушающий сосуды (VDA)), лучевую терапию и традиционную хирургию.

В другом аспекте неограничивающие примеры гормональных агентов, которые могут использоваться в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией для лечения саркомы, включают в себя ингибиторы ароматазы, SERM и антагонисты рецепторов эстрогена. Гормональные агенты, которые представляют собой ингибиторы ароматазы, могут быть стероидными или нестероидными. Неограничивающие примеры нестероидных гормональных агентов включают в себя летрозол, анастрозол, аминоглютетимид, фадрозол и ворозол. Неограничивающие примеры стероидных гормональных агентов включают в себя аромазин (экземестан), форместан и тестолактон. Неограничивающие примеры гормональных агентов, которые представляют собой SERM, включают в себя тамоксифен (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как Nolvadex®), афимоксифен, арзоксифен, базедоксифен, кломифен, фемарель, лазофоксифен, ормелоксифен, ралоксифен и торемифен.

Неограничивающие примеры гормональных агентов, которые представляют собой антагонисты рецепторов эстрогена, включают в себя фулвестрант. Другие гормональные агенты включают в себя, но не ограничиваясь ими, абиратерон и лонапризан.

В другом аспекте неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов, которые могут ис-

пользоваться в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией для лечения рака, включают в себя блокатор дезинтеграции микротрубочек, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, ДНК-сшивающий или -повреждающий агент.

В другом аспекте химиотерапевтические агенты, которые представляют собой блокаторы дезинтеграции микротрубочек, включают в себя, но не ограничиваясь ими, таксаны (например, паклитаксел (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как TAXOL®), доцетаксел (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как TAXOTERE®) наб-паклитаксел (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ABRAXANE®), ларотаксел, ортатаксел и тезетаксел), эпотилоны (например, иксабепилон) и винкаалкалоиды (например, винорелбин, винбластин, виндезин и винкрестин (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ONCOVIN®)).

В другом аспекте химиотерапевтические агенты, которые представляют собой антиметаболиты, включают в себя, но не ограничиваясь ими:

антиметаболиты фолиевой кислоты (например, метотрексат, аминоптерин, пеметрексед, ралпитрексед);

антиметаболиты пурина (например, кладрибин, клофарабин, флударабин, меркаптопурин, пентостатин, тиогуанин);

антиметаболиты пиримидина (например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как GEMZAR®), цитарабин, децитабин, флоксуридин, тегафур); и антиметаболиты дезоксирибонуклеотидов (например, гидроксимочевина).

В другом аспекте химиотерапевтические агенты, которые представляют собой ингибиторы топоизомеразы, включают в себя, но не ограничиваясь ими:

ингибиторы топоизомеразы класса I (камптотека) (например, топотекан (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как HUSAMTIN®) иринотекан, рубитекан и белотекан);

ингибиторы топоизомеразы класса II (подофилл) (например, этопозид или VP-16 и тенипозид);

антрациклины (например, доксорубин, липосомальный доксорубин, эпирубицин, акларубин, амрубицин, даунорубин, идарубин, пирарубин, валрубицин и зорубин);

антрацендионы (например, митоксантрон и пиксантрон).

В другом аспекте химиотерапевтические агенты, которые представляют собой ДНК-сшивающие агенты (или ДНК-повреждающие агенты), включают в себя, но не ограничиваясь ими, алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мехлоретамин, ифосфамид (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как IFEX®), трофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан, преднимустин, бендамустин, урамустин, эстрамустин, кармустин (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ViCNU®), ломустин, семустин, фотемустин, нимустин, ранимустин, стрептозоцин, бусульфан, манносульфан, треосульфат, карбоквон, N,N'-триэтилентиофосфорамид, триазиквон, триэтиленмеламин), агенты, подобные алкилирующим (например, карбоплатин (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как PARAPLATIN®), цисплатин, оксалиплатин, надаплатин, триплатина тетранитрат, сатраплатин, пикоплатин); неклассические ДНК-сшивающие агенты (например, прокарбазин, дакарбазин (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как DTIC-DOME®), темозоломид (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как TEMODAR®), алтретамин, митобронитол) и интеркалирующие агенты (например, актиномицин, блеомицин, митомицин и пликамицин).

В другом аспекте неограничивающие примеры антиангиогенных агентов, которые могут использоваться в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией для лечения саркомы, включают в себя антагонисты VEGF, антагонисты рецепторов, антагонисты интегринов (например, викаксин, циленгитид и S247) и VTA / VDA (например, фосбретабулин). Антагонисты VEGF включают, но не ограничиваясь ими, анти-VEGF антитела (например, бевацизумаб (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как AVASTIN®) и ранибизумаб (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как LUCENTIS®)), VEGF-ловушки (например, афлиберцепт), VEGF-антисмысловые или малые интерферирующие РНК (siRNA) или микроРНК (miRNA), и аптамеры (например, пегаптаниб (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как MACUGEN®)). Антиангиогенные агенты, которые представляют собой антагонисты рецепторов, включают в себя, но не ограничиваясь ими, антитела (например, рамуцирумаб) и ингибиторы киназ (например, сунитиниб, сорафениб, цедираниб, пазопаниб, вандетаниб, акситиниб и AG-013958), такие как ингибиторы тирозинкиназы. Другие неограничивающие примеры антиангиогенных агентов включают ATN-224, ацетат анекортава (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как RETAANE®), ингибитор деполимеризации микротрубочек, такой как пролекарство комбретастина А-4, и белок или фрагмент белка, такой как коллаген 18 (эндостатин).

В другом аспекте неограничивающие примеры других терапий, которые могут назначаться субъекту в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией для лечения саркомы, включают в себя:

(1) статин, такой как ловостатин (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как MEVACOR®);

(2) ингибитор mTOR, такой как сиролimus, который также известен как рапамицин (например, вы-

пускаемый под торговой маркой/продаваемый как RAPAMUNE®), темсиролимус (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как TORISEL®), эверолимус (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как AFINITOR®) и деферолимус;

(3) агент-ингибитор фарнезилтрансферазы, такой как типифарниб (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ZARNESTRA®);

(4) антифибротический агент, такой как пирфенидон;

(5) пегелированный интерферон, такой как пегелированный интерферон альфа-2b;

(6) стимулятор ЦНС, такой как метилфенидат (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как RITALIN®);

(7) антагонист HER2, такой как анти-HER2 антитело (например, трастузумаб) и ингибитор киназы (например, лапатиниб);

(8) антагонист IGF-1, такой как анти-IGF-1 антитело (например, AVE1642 и IMC-A11) или ингибитор киназы IGF-1;

(9) антагонист EGFR/HER-1, такой как анти-EGFR антитело (например, цетуксимаб, панитумумаб) или ингибитор EGFR киназы (например, эрлотиниб (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как TARCEVA®), gefitinib);

(10) антагонист SRC, такой как бозутиниб;

(11) ингибитор циклин-зависимой киназы (CDK), такой как селициклиб;

(12) ингибитор Янус-киназы 2, такой как лестуртиниб;

(13) ингибитор протеасомы, такой как бортезомиб;

(14) ингибитор фосфодиэстеразы, такой как анагрелид;

(15) ингибитор инозинмонофосфата дегидрогеназы, такой как тиазофурин;

(16) ингибитор липоксигеназы, такой как мазопрокол;

(17) антагонист эндотелиновых рецепторов;

(18) антагонист ретиноидных рецепторов, такой как третиноин или алитретиноин;

(19) иммуномодулятор, такой как леналидомид, помалидомид или талидомид (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как THALIDOMID®);

(20) ингибитор киназы (например, тирозинкиназы), такой как иматиниб (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как GLEEVEC®), дазатиниб, эрлотиниб, нилотиниб, gefitinib, сорафениб, сунитиниб (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как SUTENT®), лапатиниб, AEE788 или TG100801;

(21) нестероидный противовоспалительный агент, такой как целекоксиб (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как CELEBREX®);

(22) гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (G-CSF), такой как филграстим (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как NEUPOGEN®);

(23) фолиновая кислота или лейковорин кальция;

(24) антагонист интегрин, такой как антагонист интегрин $\alpha 5\beta 1$ (например, JSM6427);

(25) антагонист ядерного фактора каппа-бета (NF- $\kappa\beta$), такой как OT-551, который также является антиоксидантом;

(26) ингибитор сигнального пути Hedgehog, такой как CUR61414, циклопамин, GDC-0449 или анти-Hedgehog антитело;

(27) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как SAHA (также известный как вориностат (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ZOLINZA®)), PCI-24781, SB939, CHR-3996, CRA-024781, ITF2357, JNJ-26481585 или PCI-24781;

(28) ретиноид, такой как изотретиноин (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ACCUTANE®);

(29) антагонист фактор роста гепатоцитов/фактора рассеяния (HGF/SF), такой как моноклональное антитело против HGF/SF (например, AMG 102);

(30) синтетическое химическое вещество, такое как антинеопластон;

(31) противодиабетическое средство, такое как росиглитазона малеат (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как AVANDIA®);

(32) противомаларийное и амебицидное лекарственное средство, такое как хлорохин (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ARALEN®);

(33) синтетический брадикинин, такой как RMP-7;

(34) ингибитор рецептора фактора роста тромбоцитов, такой как SU-101;

(35) ингибиторы рецепторной тирозинкиназы Flk-1/KDR/VEGFR2, FGFR1 и бета-PDGFR, такие как SU5416 и SU6668;

(36) противовоспалительный агент, такой как сульфасалазин (например, выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как AZULFIDINE®); и

(37) антисмысловая терапия TGF бета.

В другом аспекте неограничивающие примеры других терапий, которые могут назначаться субъекту в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией для лечения саркомы, включают в себя синтетический нонапептидный аналог гонадотропин-рилизинг-гормона природного происхождения, такого как лейпролида ацетат (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как LUPRON®); нестероидный антиандроген, такой как флутамид (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как EULEXIN®) или нилутамид (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как NILANDRON®); нестероидный ингибитор андрогенных рецепторов, такой как бикалутамид (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как CASODEX®); стероидный гормон, такой как прогестерон; противогрибковый агент, такой как кетоконазол (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как NIZORAL®); глюкокортикоид, такой как преднизон; эстрамустина натрия фосфат (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как EMCYT®); и бисфосфонат, такой как памидронат, алендронат и ризедронат.

В другом аспекте Примеры терапий, которые могут использоваться в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией для лечения саркомы, включают, но не ограничиваясь ими, агенты, связанные с иммунотерапией рака (например, цитокины, интерлейкины и противораковые вакцины).

В одном аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей с одним химиотерапевтическим агентом, химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из DTIC-Dome® (дакарбазина), TAXOTERE® (доцетаксела), ADRIAMYCIN® или RUBEX® (доксорубицина), DOXIL® (липосомального доксорубицина), гемцитабина, эпирубицина, эрибулина, ифосфамида, темозоломида, трабектедина и ONCOVIN® (винкристина).

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубицина, липосомального доксорубицина, гемцитабина, эпирубицина, эрибулина, ифосфамида, темозоломида, трабектедина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубицина, липосомального доксорубицина, гемцитабина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубицина, липосомального доксорубицина и винкристина.

В некоторых аспектах Соединение 1 или его фармацевтическую композицию не применяют в комбинации с лекарственным средством, которое сначала метаболизируется CYP2D6 (таким как антидепрессант (например, трициклический антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и подобные), антипсихотическое средство, блокатор бета-адренорецепторов или определенные виды антиаритмических средств) для лечения саркомы.

В другом аспекте комбинированные терапии, предложенные в настоящем документе для лечения саркомы, могут содержать введение Соединения 1 или его фармацевтической композиции в комбинации с одним или более агентами, используемыми для лечения и/или контроля побочного эффекта, такого как кровотечение (обычно временное, слабое носовое кровотечение), подногтевое кровоизлияние, геморрагический цистит (кровотечение и раздражение мочевого пузыря), артериальный и венозный тромбоз, гипертензия, замедленное заживление ран, бессимптомная протеинурия, перфорация носовой перегородки, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии в комбинации с гипертензией, головокружение, атаксия, головная боль, охриплость голоса, тошнота, рвота, диарея, высыпания, миелодиспластические синдромы, миелосупрессия, утомляемость, гипотиреоз, удлинение интервала QT или сердечная недостаточность.

В другом аспекте примеры агентов, облегчающих побочные эффекты, связанные с саркомой, которые могут использоваться в качестве терапий в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией, включают в себя, но не ограничиваясь ими, противорвотные средства, например ондансетрона гидрохлорид (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ZOFTRAN®), гранисетрона гидрохлорид (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как KYTRIL®), лоразепам (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как ATIVAN®) и дексаметазон (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как DECADRON®).

В другом аспекте примеры агентов, облегчающих побочные эффекты, связанные с саркомой, которые могут использоваться в качестве терапий в комбинации с Соединением 1 или его фармацевтической композицией, включают в себя, но не ограничиваясь ими, агентов против кровотечения, например, месна (выпускаемый под торговой маркой/продаваемый как Mesnex®).

В другом аспекте лечение саркомы может включать в себя хирургическое лечение или лучевую

терапию.

В одном аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина, гемцитабина, эпурибуцина, эрибулина, ифосфамида, темозоломида, трабектедина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина, гемцитабина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина и винкристина.

В другом аспекте химиотерапевтическая комбинированная терапия включает в себя введение Соединения 1 в комбинации с дакарбазином и доксорубином, причем комбинацию вводят три раза в неделю (один раз в три недели), с дакарбазином в дозе 250 мг/м²/день в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение пяти дней (эквивалентно 800-1000 мг/м² внутривенно каждые 3 недели) и доксорубином в дозе 15 мг/м²/день в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 1-4 дней.

В другом аспекте химиотерапевтическая комбинированная терапия включает в себя введение Соединения 1 в комбинации с доксорубином, ифосфамидом и дакарбазином, причем комбинацию вводят три раза в неделю (один раз в три недели), доксорубин в дозе 20 мг/м²/день в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение трех дней, ифосфамид в дозе 2,5 г/м²/день в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение трех дней и дакарбазин в дозе 300 мг/м²/день в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение трех дней.

В одном аспекте эффективное количество Соединения 1 и эффективное количество химиотерапевтического агента, когда они вводятся в комбинации друг с другом, уменьшено или вводится реже по сравнению со схемами применения, испытанными и известными в данной области техники.

В другом аспекте химиотерапевтические комбинированные терапии включают в себя введение Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом, причем по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из дакарбазина, доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина и винкристина.

Наборы.

В настоящем документе предложена фармацевтическая упаковка или набор, содержащий один или более контейнеров, заполненных Соединением 1 или его фармацевтической композицией. Кроме того, фармацевтическая упаковка или набор также могут включать в себя одно или более терапевтических средств, пригодных для лечения саркомы, или других соответствующих агентов. В настоящем документе также предложены фармацевтическая упаковка или набор, содержащие один или более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. С такими наборами может быть необязательно связано уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтической продукции или биологических продуктов, причем уведомление отражает одобрение данным органом применения или продажи для введения людям.

Биологические примеры.

Соединение 1 тестировали на пригодность к воздействию на пролиферацию саркомы, с использованием исчерпывающего набора *in vitro* и *in vivo* моделей.

Уровень техники

На лейомиосаркому приходится 5-10% от сарком мягких тканей.

Как правило, лейомиосаркомы имеют комплексный кариотип и связаны с мутациями в p53 (Yang J., Du X., Chen K., Ylipaa A., Lazar A.J., Trent J., Lev D., Pollock R., Hao X., Hunt K., Zhang W. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. *Cancer Lett.* 2009 Mar 8; 275(1):1-8). Клеточная линия SK-LMS-1 имеет комплексный кариотип и мутировавший ген p53. Химиотерапия со схемами лечения лекарственными средствами на основе доксорубина, такими как комбинация доксорубина и ифосфамида, является стандартом медицинской помощи. Однако данные схемы лечения обычно приводят к развитию кардиотоксичности, быстрому развитию резистентности и не дают существенного преимущества для выживания. В предыдущем исследовании с использованием модели SK-LMS-1 Соединение 1 (Cpd 1) тестировали при постоянной дозе (12,5 мг/кг два раза в неделю) в комбинации с различными дозами/схемами применения доксорубина и гемцитабина. Cpd 1 и гемцитабин были более эффективны, чем каждый агент в виде монотерапии. Доксорубин не был активен в виде монотерапии или в комбинации с Cpd 1. В данном исследовании клетки SK-LMS-1 пассировали в течение более продолжительного времени *in vivo* по сравнению с исследованием, проведенным ранее, предметом которого была модель более агрессивной опухоли. В данном исследовании проверялась эффективность Cpd 1 отдельно и в комбинации

с химиотерапевтическими агентами Doxil и DTIC в лечении мышей-носителей опухолей лейомиосаркомы человека SK-LMS-1.

Пример 1.

Как видно из табл. 1, комбинацию Соединения 1 и дакарбазина (DTIC) тестировали на мышинной модели лейомиосаркомы SK-LMS-1. Как дополнительно показано на фиг. 1А и 1В, комбинацию Соединения 1 (12,5 мг/кг, PO, biw) и DTIC в низкой дозе (4 мг/кг, IP, tiw), а также Соединения 1 (12,5 мг/кг, PO, biw) и DTIC в высокой дозе (21 мг/кг, IP, qd5) тестировали и сравнивали с результатами, полученными при введении Соединения 1 отдельно, DTIC в низкой дозе отдельно, DTIC в высокой дозе отдельно и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю; tiw представляет собой введение дозы три раза в неделю; qd5 представляет собой введение дозы каждый день в течение пяти дней; IP представляет собой интраперитонеальное введение; где IV представляет собой внутривенное введение; PO представляет собой перорально (через желудочный зонд). Как показано на каждой фигуре, комбинация приводила к синергетическому сокращению среднего объема опухоли. Сравнение фиг. 1А и 1В показывает дозозависимое сокращение среднего объема опухоли после лечения с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг, перорально, два раза в неделю) и DTIC (4 мг/кг, интраперитонеально, три раза в неделю) (см. фиг. 1А) по сравнению с лечением с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг, перорально, два раза в неделю) и DTIC (21 мг/кг, интраперитонеально, каждый день в течение пяти дней) (см. фиг. 1В).

В табл. 1 для исследуемых мышей (N) в каждой группе терапии дополнительно показано сокращение объема опухоли, в процентах, на 28 день (%), медиана времени, за которое объем опухоли у отдельной мыши достигает 1000 мм³ (дни), и соответствующий коэффициент взаимодействия (IC) для каждой, где * представляет p<0,05 (ANOVA, множественные сравнения с носителем). Отрицательный коэффициент свидетельствует о более значительном подавлении в группе комбинированной терапии, чем ожидалось исходя из активности монотерапий. Чем более отрицательным будет коэффициент, тем выше активность такой комбинации.

Таблица 1

| Группа | Лечение | Доза (мг/кг) Схема | Агент | Доза (мг/кг) Путь Схема | N | % | IC | Дни | IC |
|--------|----------|--------------------|-------|-------------------------|---|-----|-------|-------|-------|
| 1 | Носитель | 0, biw | Нет | Нет | 8 | 0 | | 18 | |
| 2 | Срд 1 | 12,5, biw | Нет | Нет | 8 | 21 | | 23 | |
| 3 | Носитель | 0, biw | DTIC | 4 мг/кг IP tiw | 8 | 0 | -0,33 | 19 | -0,41 |
| 4 | Срд 1 | 12,5, biw | DTIC | | 8 | 81* | | 55* | |
| 5 | Носитель | 0, biw | DTIC | 21 мг/кг IP qd5 | 8 | 74* | 0,029 | 35 | -0,29 |
| 6 | Срд 1 | 12,5, biw | DTIC | | 8 | 94* | | >165* | |

На момент начала введения доз опухоли достигали ~222 мм³. Как показано на фиг. 1А и 1В, 3А и 3В, опухоли у мышей, которым вводили только носитель, достигали среднего объема, составляющего 1766 мм³, к 28 дню. На 28 день большинство мышей, которым вводили носитель, умерщвлялось ввиду больших опухолей (7/8; у одной мыши опухоль не выросла). У мышей, которым вводили носитель, время, за которое средний объем опухоли достигал 1000 мм³, составляло 19 дней. У мышей, которые получали лечение Срд 1, рост опухоли немного задерживался и достигал среднего объема 1388 мм³ на 28 день и 1607 мм³ на 32 день, когда все мыши в группе имели большие опухоли и умерщвлялись. В табл. 1 для каждой комбинации приведены коэффициенты взаимодействия, оценивающие превышает ли измеренный эффект прогнозируемый. Коэффициенты взаимодействия определяли с использованием AUC кривых объема опухоли в зависимости от дня, взятых с 0 дня по 28 день. Чтобы учесть данные после 28 дня, рассчитывали коэффициенты взаимодействия для медианы времени достижения 1000 мм³. Отрицательный коэффициент взаимодействия свидетельствует о синергии.

Результаты примера 1.

Срд 1 (12,5 мг/кг, два раза в неделю) в качестве монотерапии немного задерживал рост опухоли. DTIC (21 мг/кг, интраперитонеально, каждый день в течение пяти дней) был более эффективен в виде монотерапии при более высокой дозе, чем Срд 1, задерживая рост опухоли. DTIC (4 мг/кг, интраперитонеально, три раза в неделю) обладал небольшой эффективностью при более низкой дозе в виде монотерапии.

Комбинация Срд 1 и DTIC при более низкой дозе была более эффективной, чем Срд 1 отдельно или DTIC при более низкой дозе отдельно. Это было неожиданным, потому что DTIC при более низкой дозе продемонстрировал небольшую эффективность в качестве монотерапии. Комбинация Срд 1 и DTIC при более высокой дозе была более эффективной, чем Срд 1 отдельно или DTIC при более высокой дозе отдельно.

На фиг. 1А показаны средние объемы опухоли в динамике для носителя, Срд 1, DTIC (4 мг/кг, интраперитонеально, три раза в неделю), или комбинации Срд 1 и DTIC (4 мг/кг, интраперитонеально, три раза в неделю). DTIC не проявлял активности при дозе/схеме приема 4 мг/кг, интраперитонеально, три

раза в неделю. Неожиданно, комбинация Cpд 1 и DTIC была гораздо более эффективной, чем каждый агент в отдельности. Три мыши оставались в исследовании до 136 дня, а две мыши находились в исследовании до 150 дня, когда их исключали из исследования. На 150 день одна из двух опухолей была слишком маленькой для измерения.

На фиг. 2В показаны средние объемы опухоли в динамике для носителя, Cpд 1 отдельно, DTIC отдельно (4 мг/кг, интраперитонеально, три раза в неделю) и DTIC отдельно (21 мг/кг, интраперитонеально, каждый день в течение пяти дней), и комбинации Cpд 1 и DTIC (21 мг/кг, интраперитонеально, каждый день в течение пяти дней). При использовании данной дозы и схемы применения DTIC, DTIC был более эффективным, чем Cpд 1, и полностью предотвращал рост опухоли до 18 дня, хотя после 21 дня быстрорастущие опухоли устояли. Эффективность комбинации Cpд 1 и DTIC (21 мг/кг, интраперитонеально, каждый день в течение пяти дней) была значительно выше, чем у каждого агента в отдельности, с почти полным подавлением роста опухоли на 98 день. После 98 дня мышам больше не вводили Cpд 1. С 98 по 150 день, когда мышей исключали из исследования, из 8 мышей, оставшихся в исследовании, у трех опухолей выросли больше, а у пяти - нет. Одну мышь с большой опухолью исключили из исследования на 123 день. На 165 день, когда оставшихся 7 мышей исключали из исследования, 5 мышей имело опухоли, слишком маленькие для измерения, а другие 2 мыши имели опухоли, которые были пальпируемыми, но были менее 100 мм³.

Для обеих доз эффект комбинации Cpд 1 и DTIC был больше, чем у любой терапии в отдельности (коэффициент взаимодействия был отрицательным; табл. 1). При использовании дозы 21 мг/кг каждый день в течение пяти дней наблюдалась большая аддитивность, чем при 4 мг/кг три раза в неделю.

Пример 2.

Как видно из табл. 2, комбинацию Соединения 1 и доцетаксела тестировали на мышинной модели лейомиосаркомы SK-UT-1. Как дополнительно показано на фиг. 2А и 2В, комбинацию Соединения 1 (12,5 мг/кг, PO, biw) и доцетаксела в низкой дозе (5 мг/кг, IP, biw5,5, всего 11 доз), а также Соединения 1 (12,5 мг/кг, PO, biw) и доцетаксела в высокой дозе (15 мг/кг, IP, qw6) (шесть доз всего) тестировали и сравнивали с результатами, полученными при введении Соединения 1 отдельно, доцетаксела в низкой дозе отдельно, доцетаксела в высокой дозе отдельно и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю; qw6 представляет собой введение дозы один раз в неделю в течение шести недель; IP представляет собой интраперитонеальное введение и PO представляет собой перорально (через желудочный зонд). Как показано на каждой фигуре, комбинация приводила к синергетическому сокращению среднего объема опухоли. Сравнение фиг. 2А и 2В показывает дозозависимое подавление среднего роста опухоли после лечения с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и доцетаксела (5 мг/кг интраперитонеально два раза в неделю, всего 11 доз) (см. фиг. 2А) по сравнению с лечением с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и доцетаксела (15 мг/кг интраперитонеально один раз в неделю в течение шести недель) (см. фиг. 2В). В табл. 2 для исследуемых мышей (N) в каждой группе терапии дополнительно показано сокращение объема опухоли, в процентах, на 28 день (%), медиана времени, за которое объем опухоли у отдельной мыши достигает 1000 мм³ (дни) и соответствующий коэффициент взаимодействия (IC) для каждой, где * представляет p<0,05 (ANOVA, множественные сравнения с носителем). Отрицательный коэффициент свидетельствует о более значительном подавлении в группе комбинированной терапии, чем ожидалось исходя из активности монотерапий. Чем более отрицательным будет коэффициент, тем выше активность такой комбинации.

Таблица 2

| Группа | Лечение | Доза (мг/кг) Схема | Агент | Доза (мг/кг) Путь Схема | N | % | IC | Дни | IC |
|--------|----------|--------------------|------------|-------------------------|----|--------|-------|-------|-------|
| 1 | Носитель | 0, biw6 | Нет | Нет | 10 | 0,0 | | 18,5 | |
| 2 | Cpd 1 | 12,5, biw6 | Нет | Нет | 10 | 35,4 * | | 31,2 | |
| 3 | Носитель | 0, biw6 | доцетаксел | 5 | 10 | 2,27 | | 10,9 | |
| 4 | Cpd 1 | 12,5, biw6 | доцетаксел | IP biw5,5 | 10 | 91,6 * | -0,49 | >145* | -0,45 |
| 5 | Носитель | 0, biw6 | доцетаксел | 15 | 10 | 77,8 * | | 50,1* | |
| 6 | Cpd 1 | 12,5, biw6 | доцетаксел | IP qw6 | 10 | 94,9 * | -1,1 | >145* | -0,09 |

На момент начала введения доз опухоли достигали ~163 мм³. Как показано на фиг. 2А и 2В, опухоли у мышей, которым вводили только носитель (группа 1), на 25 день достигали среднего объема, составляющего 1520 мм³. На 25 день мышей, которым вводили носитель, умерщвляли из-за больших опухолей. Время, за которое средний объем опухоли достигал 1000 мм³ у мышей, которым вводили носитель, составляло 18,5 дней. У мышей, которые получали лечение Cpд 1 (группа 2), рост опухоли задерживался и достигал среднего объема, составляющего 983 мм³, на 25 день (35% подавление по сравнению с носителем; p<0,05, ковариационный анализ (ANOVA), множественные сравнения с носителем); и

1508 мм³ - на 42 день, когда все мыши в группе имели большие опухоли и умерщвлялись. У мышей, получавших терапию доцетакселом, рост опухоли задерживался при дозе 15 мг/кг интраперитонеально (IP) один раз в неделю в течение шести недель (QW6; группа 5), но не при 5 мг/кг интраперитонеально два раза в неделю × 5,5 (всего 11 доз; группа 3).

В данном исследовании использовали опухолевые клетки лейомиосаркомы SK-UT 1, введенные в бок бестимусных мышей. В данной модели Crd 1 в дозе 12,5 мг/кг два раза в неделю в течение шести недель продемонстрировал эффективность в качестве монотерапии, сокращая рост опухоли на ~35% на 25 день и задерживая медиану времени роста опухоли до размеров 1000 мм³ в 1,7-раза. В качестве монотерапии доцетаксел в высокой дозе (15 мг/кг интраперитонеально один раз в неделю в течение шести недель) при размере опухоли, составляющем 1486 мм³, показал 78% подавление на 25 день (когда мышей исключали из исследования), имея $p < 0,05$ ковариационным анализом (ANOVA, множественные сравнения с носителем).

Доцетаксел в низкой дозе (5 мг/кг интраперитонеально два раза в неделю в течение 5,5 недель) не показал эффективности в качестве монотерапии, но комбинация Crd 1 и доцетаксела в низкой дозе значительно замедляла рост опухоли. На 25 день средний размер опухоли у мышей, которым вводили комбинацию Crd 1 и доцетаксела в низкой дозе, составлял 128 мм³, демонстрируя 92% подавление по сравнению с носителем, имея $p < 0,05$ (ANOVA, множественные сравнения с носителем) при размере опухоли, составляющем 1251 мм³, на 84 день. Комбинация Crd 1 и доцетаксела в высокой дозе была более эффективной, чем каждый агент в отдельности. На 25 день средний размер опухоли у мышей, которым вводили данную комбинацию, составлял 77 мм³, демонстрируя 95% подавление по сравнению с носителем ($p < 0,05$, ANOVA, множественные сравнения с носителем). На 145 день 8/10 мышей все еще оставались в исследовании, причем у всех восьми были опухоли, которые были слишком малы для измерения (<50 мм³).

Результаты примера 2.

Crd 1 в дозе 12,5 мг/кг, два раза в неделю в течение 6 недель в качестве монотерапии немного задерживал рост опухоли. Доцетаксел в низкой дозе не показал эффективности в качестве монотерапии при 5 мг/кг интраперитонеально два раза в неделю в течение 5,5 недель (11 доз), но доцетаксел в высокой дозе при 15 мг/кг интраперитонеально один раз в неделю в течение шести недель был более эффективным, чем Crd 1.

Комбинация доцетаксела как в низкой, так и в высокой дозе и Crd 1 была более эффективной, чем каждое лекарственное средство в виде монотерапии.

Более высокий уровень заболеваемости/смертности наблюдался при комбинации Crd 1 с доцетакселом. При комбинации доцетаксела в низкой дозе (5 мг/кг интраперитонеально два раза в неделю в течение 5,5 недель) с Crd 1, 5/10 мышей исключали как умирающих и умерщвляли до того, как опухоль достигала 1000 мм³. При комбинации доцетаксела в высокой дозе (15 мг/кг интраперитонеально один раз в неделю в течение шести недель) с Crd 1, 2/10 мышей исключали как умирающих и умерщвляли до того, как опухоль достигала 1000 мм³.

На фиг. 2A показаны средние объемы опухоли в динамике для носителя, Crd 1 отдельно, доцетаксела в низкой дозе отдельно (5 мг/кг интраперитонеально, biw5,5; дозы вводились два раза в неделю в течение 5,5 недель; всего 11 доз) и комбинации Crd 1 и доцетаксела в низкой дозе. Доцетаксел в низкой дозе отдельно не проявил эффективности в качестве монотерапии при дозе 5 мг/кг интраперитонеально два раза в неделю в течение 5,5 недель, но комбинация Crd 1 и доцетаксела в низкой дозе значительно замедляла рост опухоли. На 25 день средний размер опухоли у мышей, которым вводили данную комбинацию, составлял 128 мм³, 92% подавление по сравнению с носителем, имея $p < 0,05$ (ANOVA, множественные сравнения с носителем) и 1251 мм³ - на 84 день.

На фиг. 2B показаны средние объемы опухоли в динамике для носителя, Crd 1, доцетаксела в высокой дозе (15 мг/кг интраперитонеально один раз в неделю в течение шести недель) или комбинации Crd 1 и доцетаксела в высокой дозе. В качестве монотерапии доцетаксел в высокой дозе, при размере опухоли, составляющем 1486 мм³, показал 78% подавление на 25 день, когда мышей исключали из исследования ($p < 0,05$, ANOVA, множественные сравнения с носителем). Комбинация Crd 1 и доцетаксела в высокой дозе была более эффективной, чем каждый агент в отдельности. На 25 день средний размер опухоли у мышей, которым вводили данную комбинацию, составлял 77 мм³, демонстрируя 95% подавление по сравнению с носителем ($p < 0,05$, ANOVA, множественные сравнения с носителем). На 145 день 8/10 мышей все еще оставались в исследовании, и у всех восьми были опухоли, которые были слишком малы для измерения (<50 мм³).

Для того, чтобы сравнить рост опухоли, для каждой отдельной мыши рассчитали площадь под кривой, которая показывает зависимость объема опухоли от дня, а затем усреднили для каждой группы. Как показано на фиг. 1, большая эффективность наблюдалась при комбинации Crd 1 и доцетаксела по сравнению с монотерапией.

В табл. 2 приведены коэффициенты взаимодействия, оценивающие превышает ли измеренный эффект прогнозируемый. Коэффициенты взаимодействия определяли с использованием AUC кривых объема опухоли в зависимости от дня, взятых с 0 по 25 день. Чтобы учесть данные после 25 дня, рассчитыва-

ли коэффициенты взаимодействия для медианы времени достижения 1000 мм^3 . Отрицательный коэффициент взаимодействия свидетельствует о синергии.

Пример 3.

Как видно из табл. 3, комбинацию Соединения 1 и Doxil тестировали на мышинной модели лейомиосаркомы SK-LMS-1. Как дополнительно показано на фиг. 3А и 3В, комбинацию Соединения 1 (12,5 мг/кг, PO, biw), Doxil в низкой дозе (3 мг/кг, IV, qw5), а также Doxil в высокой дозе (9 мг/кг, IV, qw5), тестировали и сравнивали с результатами, полученными при введении Соединения 1 отдельно, Doxil отдельно и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю; qw5 представляет собой введение дозы один раз в неделю в течение пяти недель; IV представляет собой внутривенное введение; PO представляет собой перорально (через желудочный зонд). Как показано на каждой фигуре, комбинация приводила к синергетическому сокращению среднего объема опухоли.

Сравнение фиг. 3А и 3В показывает дозозависимое подавление среднего роста опухоли после лечения с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и Doxil в низкой дозе (3 мг/кг внутривенно один раз в неделю в течение пяти недель) (см. фиг. 3А) по сравнению с лечением с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и Doxil в высокой дозе (9 мг/кг внутривенно один раз в неделю в течение пяти недель) (см. фиг. 3В).

В табл. 3 для исследуемых мышей (N) в каждой группе терапии дополнительно показано сокращение объема опухоли, в процентах, на 28 день (%), медиана времени за которое объем опухоли у отдельной мыши достигает 1000 мм^3 (дни) и соответствующий коэффициент взаимодействия (IC) для каждой, где * представляет $p < 0,05$ (ANOVA, множественные сравнения с носителем). Отрицательный коэффициент взаимодействия свидетельствует о более значительном подавлении в группе комбинированной терапии, чем ожидалось исходя из активности монотерапий. Чем более отрицательным будет коэффициент, тем выше активность такой комбинации.

Таблица 3

| Группа | Лечение | Доза (мг/кг) Схема | Агент | Доза (мг/кг) Путь Схема | N | % | IC | Дни | IC |
|--------|----------|--------------------|-------|--------------------------------------|---|-----|-------|------|--------|
| 1 | Носитель | 0, biw | Нет | Нет | 8 | 0 | | 18 | |
| 2 | Срд 1 | 12,5, biw | Нет | Нет | 8 | 21 | | 23 | |
| 3 | Носитель | 0, biw | Doxil | 3 мг/кг IV qw5 | 8 | 43* | -0,13 | 30 | -0,15 |
| 4 | Срд 1 | 12,5, biw | Doxil | | 8 | 71* | | 56* | |
| 5 | Носитель | 0, biw | Doxil | 9 мг/кг IV на 0, 9, 15, 21 и 28 день | 8 | 66* | -0,13 | 57* | -0,096 |
| 6 | Срд 1 | 12,5, biw | Doxil | | 8 | 84* | | 119* | |

На момент начала введения доз опухоли достигали $\sim 222 \text{ мм}^3$. Как показано на фиг. 3А и 3В, опухоли у мышей, которым вводили только носитель, достигали среднего объема, составляющего 1766 мм^3 , к 28 дню. На 28 день большинство мышей, которым вводили носитель, умерщвлялось ввиду больших опухолей (7/8; у одной мыши опухоль не выросла). Время, за которое средний объем опухоли у мышей, которым вводили носитель, достигал 1000 мм^3 , составляло 19 дней. У мышей, которые получали лечение Срд 1, рост опухоли немного задерживался и достигал среднего объема, составляющего 1388 мм^3 , на 28 день и 1607 мм^3 - на 32 день, когда все мыши в группе имели большие опухоли и умерщвлялись. В табл. 3 для каждой комбинации приведены коэффициенты взаимодействия, оценивающие превышает ли измеренный эффект прогнозируемый. Коэффициенты взаимодействия определяли с использованием AUC кривых объема опухоли в зависимости от дня, взятых с 0 дня по 28 день. Чтобы учесть данные после 28 дня, рассчитывали коэффициенты взаимодействия для медианы времени достижения 1000 мм^3 . Отрицательный коэффициент взаимодействия свидетельствует о синергии.

Результаты примера 3.

Срд 1 (12,5 мг/кг, два раза в неделю) в качестве монотерапии немного задерживал рост опухоли. Doxil как в низкой дозе, так и в высокой дозе был более эффективным в виде монотерапии, чем Срд 1, задерживая рост опухоли. Однако схема применения Doxil в высокой дозе переносилась плохо.

Комбинация Срд 1 и Doxil при низкой дозе была более эффективной, чем Срд 1 отдельно, или Doxil в низкой дозе отдельно. Комбинация Срд 1 и Doxil при высокой дозе была более эффективной, чем Срд 1 отдельно или Doxil при высокой дозе отдельно. Однако комбинация Срд 1 и Doxil в высокой дозе переносилась плохо.

На фиг. 3А показаны средние объемы опухоли в динамике для носителя, Срд 1, Doxil (3 мг/кг внутривенно один раз в неделю в течение пяти недель) или комбинации Срд 1 и Doxil (3 мг/кг внутривенно один раз в неделю в течение пяти недель).

На фиг. 3В показаны средние объемы опухоли в динамике для носителя, Срд 1 отдельно, Doxil отдельно (9 мг/кг внутривенно на 0, 9, 15, 21 и 28 день) и комбинации Срд 1 и Doxil (9 мг/кг внутривенно). Doxil в качестве монотерапии задерживал рост SK-LMS-1 более эффективно, чем это делало Срд 1, и

проявлял большую эффективность при 9 мг/кг внутривенно (на 0, 9, 15, 21 и 28 день), чем при 3 мг/кг внутривенно один раз в неделю в течение пяти недель. Хотя Cpд 1 показало лишь ограниченную эффективность в виде монотерапии, Cpд 1 увеличивал эффективность Doxil при использовании обоих схем применения (коэффициент взаимодействия был отрицательным, что свидетельствует о синергии).

Пример 4 и результаты.

Комбинацию Соединения 1 и доксорубина тестировали на мышинной модели фибросаркомы HT1080. Как показано на фиг. 4, комбинация Соединения 1 (15 мг/кг, PO, biw) и доксорубина (0,3 мг/кг IP q2d) была протестирована и приводила к синергетическому сокращению среднего объема опухоли при сравнении с результатами, полученными при введении Соединения 1 отдельно, доксорубина отдельно и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю; и где q2d представляет собой введение дозы один раз в два дня.

Пример 5 и результаты.

Соединение 1 вводили в качестве терапии первой линии в клиническом испытании NCT02404480, фаза 1a, направленном на определение безопасности и ФК профиля для применения Соединения 1 у пациентов, страдающих раком с прогрессирующей солидной опухолью (AST). Как показано на фиг. 5, для 31 пациента, подлежащего оценке, 2/31 пациента имело смешанный/частичный ответ, а у 5/31 пациента наблюдалась стабилизация заболевания.

Пример 6 и результаты.

ФК профиль (измеряемый AUC_{last} и C_{max}) из клинического испытания NCT02404480, показанный на фиг. 6, указывает на то, что для целевого значения AUC_{last} , составляющего около 13,1 нг·ч/мл и целевого значения C_{max} , составляющей 679 нг/мл, эффективная доза Соединения 1, составляющая 2,6 мг/кг, была выбрана как доза для фазы II клинического испытания.

Пример 7 и результаты.

Комбинацию Соединения 1 и винкристина тестировали на мышинной модели ксенотрансплантатов фибросаркомы HT1080. Как показано на фиг. 7A и 7B, комбинацию Соединения 1 (12,5 мг/кг, PO, biw) и винкристина (0,1 мг/кг IP tiw) тестировали и сравнивали с результатами, полученными при введении Соединения 1 отдельно, винкристина отдельно, и носителя; где biw представляет собой введение дозы два раза в неделю; tiw представляет собой введение дозы три раза в неделю. Сравнение фиг. 7A и 7B для каждого агента показывает дозозависимое сокращение среднего роста опухоли после лечения с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и винкристина (0,1 мг/кг интраперитонеально три раза в неделю) (см. фиг. 7A) по сравнению с лечением с использованием комбинации Соединения 1 (12,5 мг/кг перорально два раза в неделю) и винкристина (0,3 мг/кг интраперитонеально три раза в неделю) (см. фиг. 7B).

Как показано в настоящем документе, Соединение 1 продемонстрировало активность в доклинических испытаниях *in vivo* в виде комбинированной терапии с химиотерапевтическими агентами согласно стандарту медицинской помощи, для лечения саркомы, демонстрируя синергетическую или аддитивную активность при введении в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом. Данные результаты убедительно доказывают потенциальную клиническую терапевтическую ценность комбинаций Соединения 1 по меньшей мере с одним химиотерапевтическим агентом для лечения саркомы.

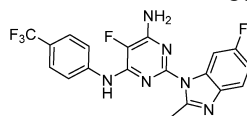
Ссылки

Вне зависимости от того, указан ли документ, ссылка на который приведена в настоящем документе, конкретно и в отдельности как включённый в настоящий документ путём ссылки, все документы, на которые приведена ссылка в настоящем документе, включены в настоящее описание путём ссылки для любых и всех целей в той же степени, как если бы каждый отдельный источник был полностью приведён в настоящем документе.

Теперь, после полного описания объекта формулы изобретения, специалистам в данной области техники будет понятно, что он может быть реализован в пределах широкого диапазона эквивалентов без влияния на объём объекта изобретения или конкретных аспектов, описанных в настоящем документе. Подразумевается, что прилагаемую формулу изобретения следует интерпретировать как включающую в себя все такие эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения саркомы у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N⁴-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина, имеющего структуру Соединения 1:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в комбинации с

химиотерапевтическим агентом, причем химиотерапевтическим агентом является дакарбазин, вводимый субъекту в количестве 1000 мг/м² каждые три недели.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что эффективным количеством является доза, выбранная из группы, состоящей из 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275 и 300 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что эффективным количеством является доза, выбранная из группы, состоящей из 125, 150, 175, 225, 250, 275 и 300 мг, вводимая перорально два раза в неделю.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что способ дополнительно содержит введение субъекту по меньшей мере одного химиотерапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина, гемцитабина, эпирубина, эрибулина, ифосфамида, темозоломида, трабектедина и винкристина.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из доцетаксела, доксорубина, липосомального доксорубина и винкристина.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что по меньшей мере одним дополнительным химиотерапевтическим агентом является доцетаксел.

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что по меньшей мере одним дополнительным химиотерапевтическим агентом является доксорубин.

8. Способ по п.5, отличающийся тем, что по меньшей мере одним дополнительным химиотерапевтическим агентом является липосомальный доксорубин.

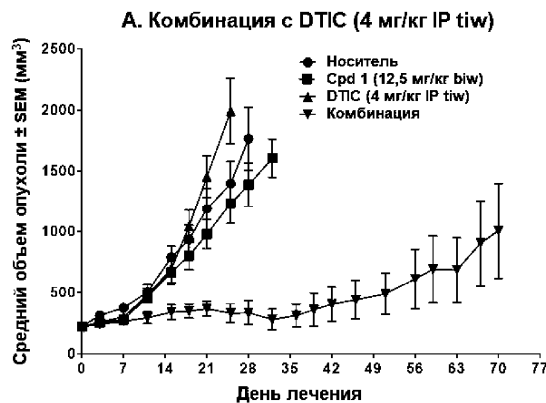
9. Способ по п.5, отличающийся тем, что по меньшей мере одним дополнительным химиотерапевтическим агентом является винкристин.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что эффективным количеством Соединения 1 является от 100 до 400 мг, вводимым перорально два раза в неделю.

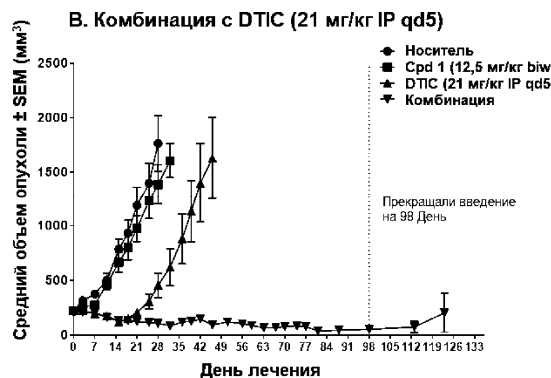
11. Способ по п.1, отличающийся тем, что эффективным количеством Соединения 1 является от 200 мг до 400 мг, вводимым перорально два раза в неделю.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что эффективным количеством Соединения 1 является 200 мг, вводимым перорально два раза в неделю.

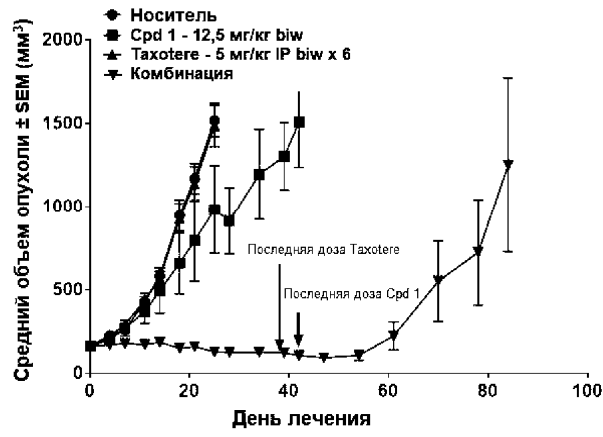
13. Способ по п.1, отличающийся тем, что эффективным количеством Соединения 1 является 300 мг, вводимым перорально два раза в неделю.



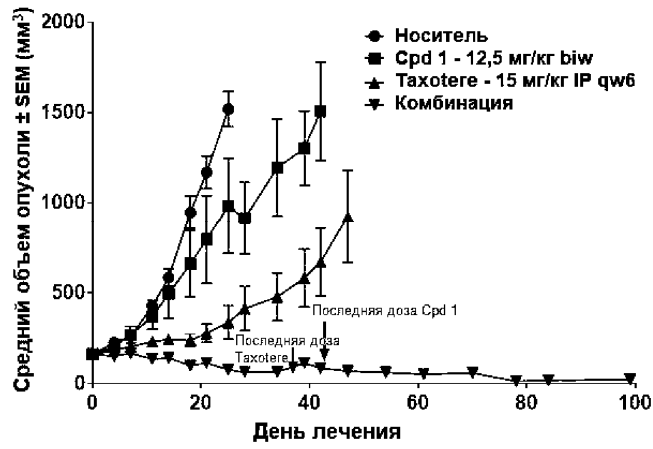
Фиг. 1А



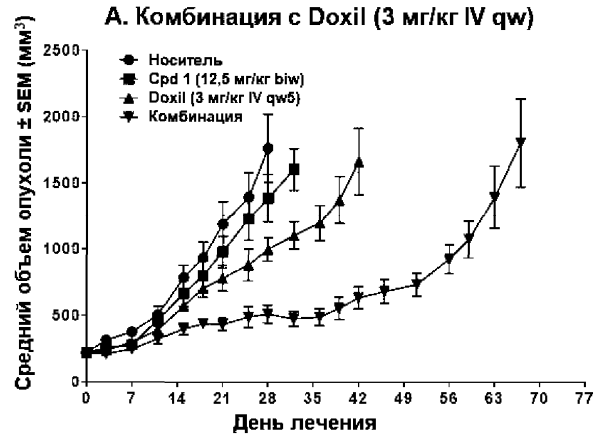
Фиг. 1В



Фиг. 2А

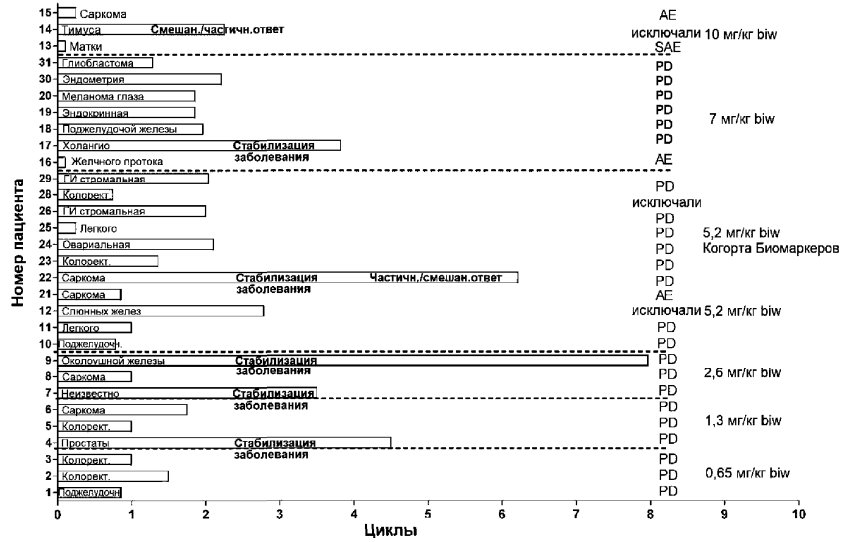
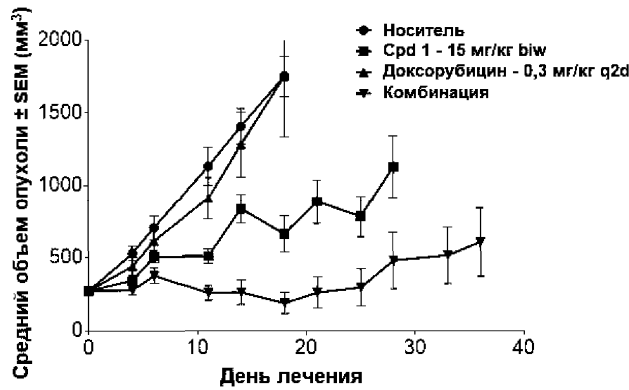
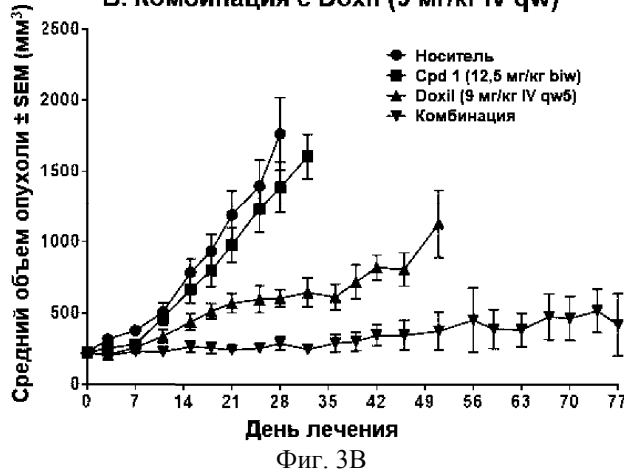


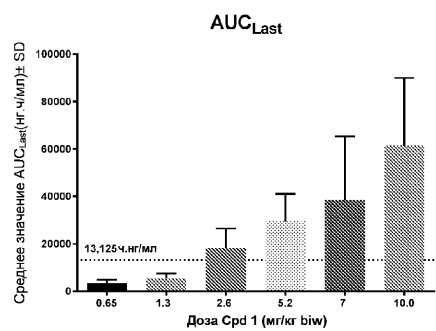
Фиг. 2В



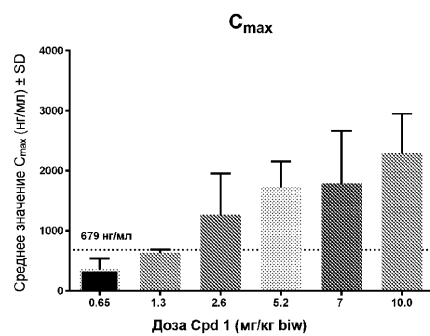
Фиг. 3А

В. Комбинация с Doxil (9 мг/кг IV qw)

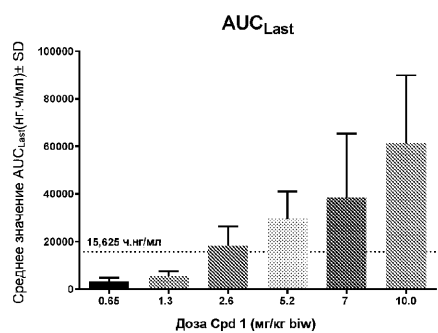




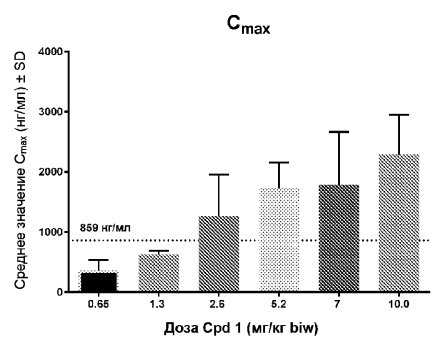
Фиг. 6А



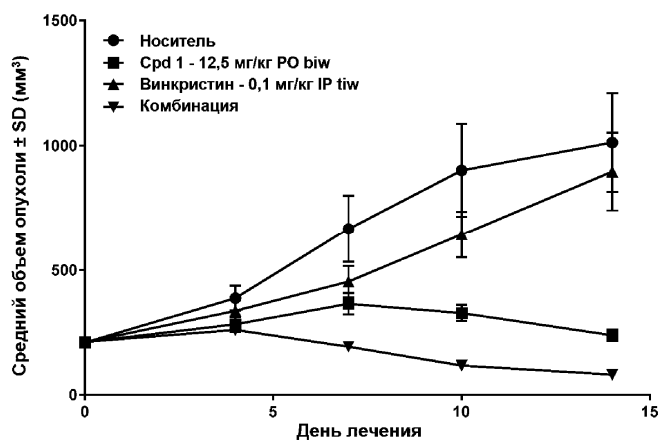
Фиг. 6В



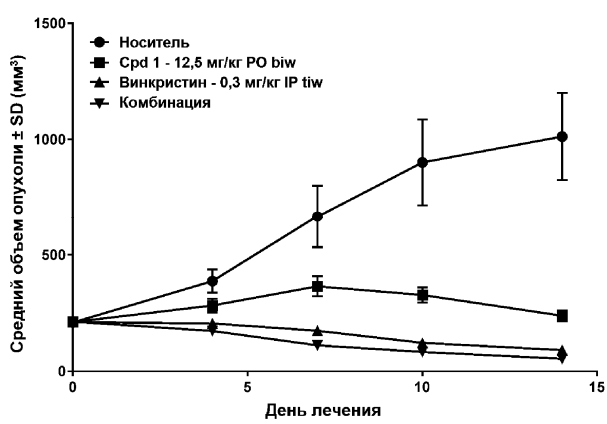
Фиг. 6С



Фиг. 6D



Фиг. 7А



Фиг. 7В

