

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392888 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.28

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.01.29

(54) 7-БЕНЗИЛ-4-(2-МЕТИЛБЕНЗИЛ)-2,4,6,7,8,9-ГЕКСАГИДРОИМИДАЗО[1,2-
а]ПИРИДО[3,4-с]ПИРИМИДИН-5(1H)-ОН, ЕГО АНАЛОГИ И СОЛИ И СПОСОБЫ ИХ
ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ

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

(32) 2015.01.30; 2015.04.17; 2015.09.28

(33) US

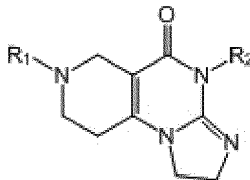
(62) 202190165; 2016.01.29

(71) Заявитель:
ОНКОСЬЮТИКС, ИНК. (US)

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

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

(57) Изобретение относится к способам лечения с применением соединения (1) или его аналогов и их фармацевтически приемлемых солей. Также предложены соединения формулы (10)



где заместители являются такими, как определено в описании, и их фармацевтически приемлемые соли, а также содержащие их фармацевтические композиции. Предложены способы лечения, такие как способы лечения рака, включающие введение указанных соединений и их солей субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

A1

202392888

202392888

A1

**7-БЕНЗИЛ-4-(2-МЕТИЛБЕНЗИЛ)-2,4,6,7,8,9-ГЕКСАГИДРОИМИДАЗО[1,2-
А]ПИРИДО[3,4-Е]ПИРИМИДИН-5(1H)-ОН, ЕГО АНАЛОГИ И СОЛИ И СПОСОБЫ
ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ**

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

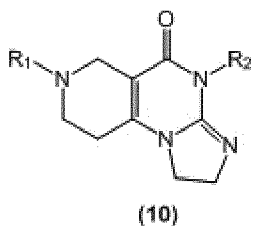
[0001] TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL; Apo2L) представляет собой эндогенный белок, который избирательно индуцирует апоптоз в раковых клетках. TRAIL является мощным индуктором апоптоза для широкого спектра раковых клеточных линий человека через проапоптотический рецептор смерти 4 (DR4; TRAIL-R1) и рецептор смерти 5 (DR5; TRAIL-R2) на клеточной поверхности через внешние или внутренние пути апоптоза. TRAIL играет непосредственную роль в подавлении опухоли в процессе иммунного надзора, но этот противоопухолевый механизм утрачивается во время прогрессирования заболевания. Способность TRAIL избирательно инициировать апоптоз в раковых клетках привела к проводимым в настоящее время клиническим испытаниям с введением рекомбинантного TRAIL и более долгоживущих антител-агонистов TRAIL, направленных на два его проапоптотических рецептора смерти.

[0002] Несмотря на свою активность, рекомбинантный TRAIL имеет свойства, ограничивающие его эффективность, такие как короткий период полувыведения из сыворотки крови, стабильность, стоимость и доставка. Доставка рекомбинантного TRAIL или антител-агонистов TRAIL к мозгу ограничена неспособностью рекомбинантного TRAIL и антител-агонистов TRAIL преодолевать гематоэнцефалический барьер. Соответственно, существует постоянная потребность в противораковых композициях и способах.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В одном аспекте настоящего изобретения предложены соединения формулы

(10):



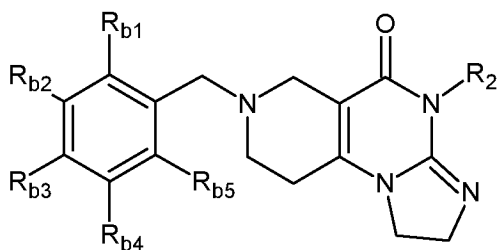
, где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио и ацил, радикалы, в которых, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не представляет собой $\text{CH}_2-(2-\text{CH}_3)-\text{Ph}$. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензилпиперазина, C_{1-4} алкилтиенила, C_{1-4} алкилпиридинила, C_{1-4} алкилизоксазолидинила, C_{1-4} алкилморфолинила, C_{1-4} алкилтиазолила и C_{1-4} алкилпиразинила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенил, C_{1-4} алкилфенилкетон, C_{1-4} бензилпиперазин, C_{1-4} алкилтиенил, C_{1-4} алкилпиридинил, C_{1-4} алкилизоксазолидинил, C_{1-4} алкилморфолинил, C_{1-4} алкилтиазолил и C_{1-4} алкилпиразинил необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 и/или R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил или гетероарилалкил. В некоторых вариантах реализации указанный гетероарилалкил выбран из C_{1-4} алкилпирролила, C_{1-4} алкилфурила, C_{1-4} алкилпиридила, C_{1-4} алкил-1,2,4-тиадиазолила, C_{1-4} алкилпиримидила, C_{1-4} алкилтиенила, C_{1-4} алкилизотиазолила, C_{1-4} алкилимидазолила, C_{1-4} алкилтетразолила, C_{1-4} алкилпиразинила, C_{1-4} алкилпиримидила, C_{1-4} алкилхинолила, C_{1-4} алкилизохинолила, C_{1-4} алкилтиофенила, C_{1-4} алкилбензотиенила, C_{1-4} алкилизобензофурила, C_{1-4} алкилпиразолила, C_{1-4} алкилиндолила, C_{1-4} алкилпуринила, C_{1-4} алкилкарбазолила, C_{1-4} алкилбензимидазолила и C_{1-4} алкилизоксазолила. В некоторых вариантах реализации R_1 и/или R_2 представляет собой замещенный или незамещенный бензил или фенилэтил. В некоторых вариантах реализации R_1 и/или R_2 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей в бензильном кольце: X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкил, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, -

$\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$;

R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1 - C_4 алкила;

где p представляет собой целое число от 2 до 20; и X представляет собой галоген.

[0004] В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (90)



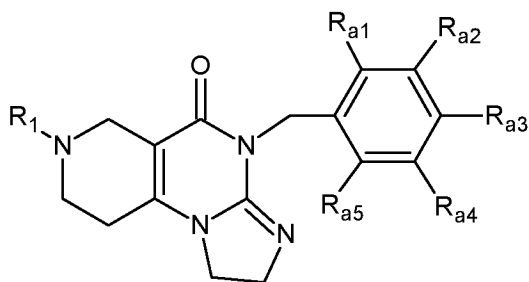
(90), где R_2 такой, как

определено выше, и где каждый из R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} и R_{b5} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$;

R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1 - C_4 алкила;

где p представляет собой целое число от 2 до 20; и X представляет собой галоген.

[0005] В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (40)



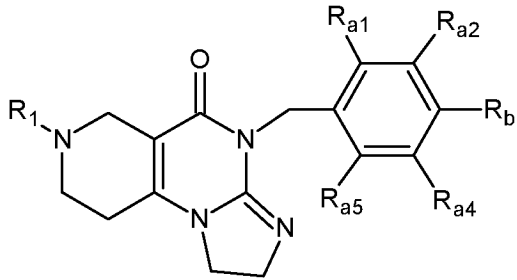
(40), где R_1 такой, как

определено выше, и где каждый из R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} и R_{a5} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$;

R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1 - C_4 алкила;

где p представляет собой целое число от 2 до 20; и X представляет собой галоген.

[0006] В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (50):



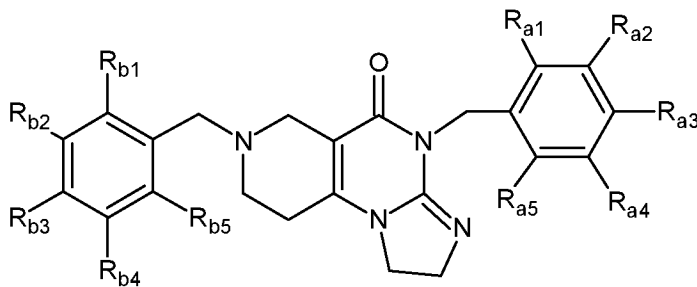
(50), где R_1 такой, как

определено выше, а R_b выбран из группы, состоящей из X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 алкила, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$; и где каждый из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} и R_{a5} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 алкила, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$;

R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1-C_4 алкила;

где p представляет собой целое число от 2 до 20; и X представляет собой галоген.

[0007] В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (80)



(80), где каждый из R_{a1} ,

R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , и R_{b5} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 алкила, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$ и $C(O)OR^m$;

R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1-C_4 алкила;

где p представляет собой целое число от 2 до 20; и X представляет собой галоген.

[0008] В другом аспекте настоящее изобретение относится к

фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (10). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую моносоль указанного соединения формулы (10). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная соль представляет собой фармацевтически приемлемую ди-соль указанного соединения формулы (10). В одном варианте реализации указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной соли, бромистоводородной соли, кислой серноокислой соли, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фумаратсульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата, глюкуроната, аскорбата и малеата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтически приемлема соль выбрана из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или других противоионов, таких как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит гидрохлоридную ди-соль или гидробромидную ди-соль соединения формулы (10). В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[0009] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит второй терапевтический агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения второй терапевтический агент представляет собой противораковый агент. В одном варианте реализации настоящего

изобретения противораковый агент представляет собой ингибитор митоза. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный противораковый агент выбран из группы, состоящей из: паклитаксела, доцетаксела и их комбинации. В альтернативном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент представляет собой антиангиогенный агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный антиангиогенный агент представляет собой бевацизумаб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент вводят как часть комбинированной терапии для лечения пациента. В одном варианте реализации настоящего изобретения подробная информация о комбинированной терапии содержится во вкладыше в упаковке для указанного соединения формулы (10).

[0010] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция изготовлена для перорального введения.

[0011] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту фармацевтической композиции, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически эффективное количество соединения (10) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0012] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

[0013] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ лечения дополнительно включает введение дополнительного терапевтического агента. В одном

варианте реализации настоящего изобретения указанный дополнительный терапевтический агент содержит противораковый агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дополнительный противораковый агент содержит антимиотический агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный дополнительный противораковый агент содержит паклитаксел, доцетаксел, бевацизумаб или их комбинацию.

[0014] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения дополнительно включает анализ апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), связанного с фактором некроза опухолей (TNF), в образце, полученном от указанного субъекта, подвергнутого лечению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный образец представляет собой образец крови.

[0015] В одном варианте реализации указанного способа лечения указанный субъект, подвергаемый лечению, имеет или подвержен риску наличия рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак выбран из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, мантийноклеточной лимфомы и колоректального рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный рак выбран из группы, состоящей из актинического кератоза, пищевода Барретта, атрофического гастрита, врожденного дискератоза, сидеропенической дисфагии, красного плоского лишая, подслизистого фиброза полости рта, солнечного эластоза, цервикальной дисплазии, лейкоплакии и эритроплакии.

[0016] В одном варианте реализации указанного способа лечения указанную фармацевтическую композицию вводят перорально. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят через путь введения, выбранный из группы, состоящей из: внутривенного, ректального, назального, легочного, эпидурального, глазного, ушного, внутриартериального, местного, внутрисердечного, интрацеребровентрикулярного, внутрикожного, внутримышечного, внутрибрюшинного, внутрикостного, интратекального, интравезикального, подкожного, трансдермального,

трансмукозального, сублингвального, буккального, вагинального и ингаляционного пути введения.

[0017] В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта, имеющего рак мозга или подверженного риску наличия рака мозга, указанный способ включает: введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения (10) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[0018] В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения формулы (10) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

[0019] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает:

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

(ii) ожидание до истечения заданного времени ожидания после истечения времени введения указанного первого терапевтического агента указанному субъекту; и

(iii) введение второго терапевтического агента указанному субъекту, при этом указанное заданное время ожидания выбирают так, чтобы получить замедленное терапевтическое действие указанного первого терапевтического агента без повышенного риска или со сниженным риском возможных комбинированных токсических эффектов указанных первого и второго терапевтических агентов.

[0020] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает:

(i) введение указанному субъекту первого терапевтического

агента, содержащего соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) наблюдение за уровнем соединения формулы (10) или его соли или их метаболита у указанного субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей; и

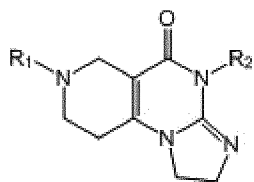
(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от уровня первого терапевтического агента у указанного субъекта.

[0021] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, включающему:

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

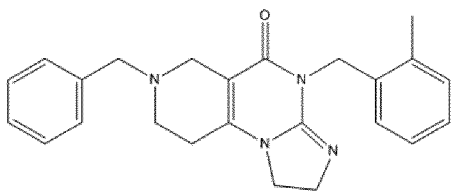
(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от ожидаемого периода полувыведения соединения формулы (10) у субъекта, подвергаемого лечению.

[0022] В другом аспекте, представленном в настоящем документе, предложены аналоги соединения формулы (10):



(10)

или формулы (1):



(1) и их фармацевтически

приемлемые соли, а также способы их получения. В одном аспекте, представленном в настоящем документе, предложены способы лечения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту фармацевтической композиции, при этом указанная композиция содержит фармацевтически эффективное количество соединения формулы (10) или формулы (1) или их аналога или их фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации

настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации настоящего изобретения субъект, подвергаемый лечению, имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект представляет собой человека.

[0023] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает:

(i) введение указанному субъекту первого терапевтического агента, содержащего аналог соединения (1) (т.е. соединение формулы (10)) или его фармацевтически приемлемую соль; и

(ii) введение второго терапевтического агента в зависимости от того, устранены ли или устраняются побочные эффекты указанного первого терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные побочные эффекты указанного первого терапевтического агента связаны с уровнем указанного агента или его метаболитов в крови у субъекта, подвергаемого лечению.

[0024] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору для контроля аналога соединения (1) (например, соединения формулы (10)) или его фармацевтически приемлемой соли или их метаболита у индивидуума, которого лечили аналогом соединения (1) или его фармацевтически приемлемой солью или их метаболитом, с помощью оценки фармакокинетических показателей, при этом указанный набор содержит множество устройств для применения по месту лечения или устройств по месту применения, способных количественно определять содержание указанного лекарственного средства в по меньшей мере двух образцах или матрицах, пригодных для хранения указанных образцов до момента количественного определения в лаборатории. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный набор дополнительно содержит инструкции для отбора и/или хранения по меньшей мере двух образцов.

[0025] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту

фармацевтической композиции, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически эффективное количество соединения формулы (1) или формулы (10), их аналога или фармацевтически приемлемой соли; и (ii) наблюдение за уровнем указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их метаболита у указанного субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей, при этом дозирование указанного соединения или его соли выбрано для поддержания концентрации соединения или его метаболита в цельной крови, плазме, сыворотке или спинномозговой жидкости указанного субъекта, составляющей по меньшей мере примерно 400 нг/мл в течение терапевтического периода времени в течение 4 часов после введения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект, подвергаемый лечению, имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ лечения дополнительно содержит стадию ожидания в течение заданного времени ожидания (например, время ожидания имеет такую же продолжительность, что и первый период времени) между одним или несколькими повторениями стадии (i). В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный субъект представляет собой человека.

[0026] В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения включает введение субъекту фармацевтической композиции, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически эффективное количество соединения формулы (1) или формулы (10), их аналога или фармацевтически приемлемой соли; и (ii) наблюдение за уровнем указанного соединения или его метаболита у указанного субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей, при этом дозирование указанного соединения или его соли выбрано так, чтобы получить значение AUC соединения или его метаболита в цельной крови, плазмы, сыворотки или спинномозговой жидкости указанного субъекта, составляющее по меньшей мере примерно 3500 ч-нг/мл в период времени, составляющий 2, 6, 12, 24, 48, 72 или более 72 часов после введения либо при экстраполяции до бесконечности.

[0027] В некоторых вариантах реализации настоящего

изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту фармацевтической композиции, при этом указанная фармацевтическая композиция включает фармацевтически эффективное количество соединения формулы (1) или формулы (10), их аналога или их фармацевтически приемлемой соли; и (ii) наблюдение за уровнем соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или их метаболита у указанного субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей, при этом дозирование соединения или его соли выбрано так, чтобы оно приводило к не поддающимся определению концентрациям указанного соединения или его метаболита в цельной крови, плазмы, сыворотки или спинномозговой жидкости жидкости указанного субъекта в течение 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней после введения.

[0028] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает (i) введение в течение первого периода времени (например, 7 дней) множества доз терапевтического агента, содержащего соединение формулы (1) или формулы (10), его аналога или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанное множество доз вводят в течение второго периода времени (например, от двух до пяти дней подряд в течение второго периода времени одной недели) внутри первого периода времени; и (ii) повторение стадии (i) один или несколько дополнительных раз. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект, подвергаемый лечению, имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения дополнительно содержит стадию ожидания в течение заданного времени ожидания (например, время ожидания имеет такую же продолжительность, что и первый период времени) между одним или несколькими повторениями стадии (i). В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный субъект представляет собой человека.

[0029] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии с редким режимом дозирования

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

[0030] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы определения того, может ли субъект, имеющий состояние, реагировать на схему лечения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) получение биологического образца от указанного субъекта; (ii) измерение уровней модификации РНК и/или уровней экспрессии или активности одного или нескольких белков, приведенных в таблицах 1 и 3, и/или наличие или отсутствие одной или более мутаций в по меньшей мере одном гене, кодирующем один или более белков, приведенных в таблицах 1 и 3, в указанном образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в образце, с уровнями для предварительно

определенного стандарта; и (iv) определение вероятности ответа у субъекта на схему лечения, на основе измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в образце, в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта. В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы обеспечения прогноза для субъекта с указанным состоянием. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) получение биологического образца от указанного субъекта; (ii) измерение уровней модификации РНК и/или уровней экспрессии или активности одного или более белков, представленных из таблицах 1 и 3, и/или наличие или отсутствие одной или более мутаций в по меньшей мере одном гене, кодирующем один или более белков, представленных в таблицах 1 и 3, в указанном образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в указанном образце, с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение прогноза для указанного субъекта на основе указанных измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в образце, в сравнении с теми, которые были измерены для предварительно определенного стандарта.

[0031] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1) или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная РНК представляет собой мРНК. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная РНК представляет собой микроРНК. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная модификация РНК представляет собой метилирование. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная модификация РНК представляет собой N⁶-метиладенозин (m⁶A). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная модификация РНК представляет собой метилирование m⁶A мРНК. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект представляет собой человека. В одном варианте реализации настоящего изобретения

указанный субъект представляет собой домашнее животное, такое как кошка или собака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой считывающий РНК, например, YTHDF3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-записыватель. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-ластик.

[0032] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы идентификации и лечения субъекта, имеющего состояние, и который, вероятно, будет реагировать на режим лечения, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации способ включает (i) определение вероятности ответа у субъекта, имеющего состояние на схему лечения, описанную в настоящем документе; и (ii) лечение с помощью указанной схемы лечения субъекта, который, как установлено, будет вероятно реагировать на эту схему лечения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1) или его аналога.

[0033] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы оценки эффективности или мониторинга субъекта, имеющего состояние и проходящего лечение в соответствии со схемой лечения, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) получение биологического образца от указанного субъекта; (ii) измерение уровней модификации РНК и/или уровней экспрессии или активности одного или более белков, приведенных в таблицах 1 и 3, и/или наличие или отсутствие одной или более мутаций в по меньшей мере одном гене, кодирующем один или более белков, приведенных в таблицах 1 и 3, в указанном образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в указанном образце, с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение того, отвечает ли субъект на указанную схему лечения на основе указанных измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в

указанном образце, в сравнении с измеренными для предварительно определенного стандарта.

[0034] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1) или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная РНК представляет собой мРНК. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная РНК представляет собой микроРНК. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная модификация РНК представляет собой метилирование. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная модификация РНК представляет собой N⁶-метиладенозин (m⁶A). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная модификация РНК представляет собой метилирование m⁶A мРНК. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект представляет собой человека. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект представляет собой домашнее животное, такое как кошка или собака. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-считыватель, например, YTHDF3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-записыватель. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-ластик.

[0035] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) приведение белка, приведенного в таблицах 1 и 3, в контакт с тестируемым соединением, предположительно являющимся лекарственным средством для указанного состояния; (ii) измерение аффинностей связывания или взаимодействия тестируемого соединения с белком; и (iii) сравнение аффинности связывания или взаимодействия тестируемого соединения с предварительно определенным порогом, где аффинность или взаимодействие

указанного тестового соединения сопоставимое или превышающее указанное пороговое значение, свидетельствует о терапевтическом воздействии на указанное состояние. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный предварительно определенный порог представляет собой аффинность или взаимодействие соединения (1) или его аналога с указанным белком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный предварительно определенный порог представляет собой аффинность или взаимодействие соединения (1) с указанным белком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-считыватель, например, YTHDF3. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-записыватель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-ластик.

[0036] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние. В некоторых вариантах реализации способ включает (i) приведение белка, представленного в таблицах 1 и 3, в контакт с эталонным соединением в условиях, когда указанное эталонное соединение связывается с белком или взаимодействует с ним; (ii) приведение белка, указанного в таблицах 1 и 3, в контакт с тестируемым соединением, предположительно являющимся лекарственным средством для указанного состояния; (iii) измерение аффинностей связывания или взаимодействий указанных эталонных и тестируемых соединений с белком; и (iv) сравнение указанных аффинностей связывания или взаимодействий эталонных и тестируемых соединений, при этом сопоставимые или более сильные аффинность или взаимодействие указанного тестируемого соединения по сравнению с указанным эталонным соединением указывают на лекарственное средство для указанного состояния. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное эталонное соединение представляет собой соединение (1) или его аналог. В одном варианте реализации

настоящего изобретения указанное эталонное соединение представляет собой соединение (1). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное состояние представляет собой раб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-считыватель, например, YTHDF3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-записыватель. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-ластик.

[0037] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние с применением процессора. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) моделирование, с помощью вычислительного метода молекулярного докинга, связывания или взаимодействия, если таковые имеются, одной или более трехмерной структурой тестируемой молекулы, которая предположительно является лекарственным средством для указанного состояния, с трехмерной структурой белка, представленного в таблицах 1 и 3; (ii) определение, с помощью указанного вычислительного метода, аффинности связывания или взаимодействия указанной структуры тестируемой молекулой с указанной структурой белка; и (iii) сравнение, с помощью указанного вычислительного метода, указанной аффинности связывания или взаимодействия указанной тестируемой молекулы с предварительно определенным пороговым значением, при этом указанная аффинность или взаимодействие указанной тестируемой молекулы, сопоставимые с пороговым значением или превышающие пороговое значение, указывают на лекарственное средство для указанного состояния. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный предварительно определенный порог представляет собой аффинность или взаимодействие соединения (1) или его аналога с указанным белком. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный предварительно определенный порог представляет собой аффинность или взаимодействие соединения (1) с указанным белком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

указанное состояние представляет собой рак. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-считыватель, например, YTHDF3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-записыватель. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-ластик.

[0038] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние с применением процессора. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) моделирование, с помощью вычислительного метода молекулярного докинга, связывания или взаимодействия одной или более трехмерной структуры тестируемой молекулы, которая предположительно представляет собой лекарственное средство для указанного состояния, с трехмерной структурой белка, представленного в таблицах 1 и 3; (ii) моделирование, с помощью вычислительного метода молекулярного докинга, связывания или взаимодействия, если таковые имеются, трехмерной структуры тестируемого соединения, предположительно являющегося лекарственным средством для состояния, с указанной трехмерной структурой указанного белка; (iii) определение, с помощью вычислительного метода молекулярного докинга, аффинности связывания или взаимодействия указанных эталонных и тестируемых соединений с указанным белком; и (iv) сравнение, с помощью вычислительного метода молекулярного докинга, аффинности связывания или взаимодействия структур указанных эталонного и тестируемого соединений, при этом сопоставимая или более сильная аффинность или взаимодействие указанного тестируемого соединения относительно указанного эталонного соединения свидетельствует о влиянии лекарственного средства на указанное состояние. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная структура эталонного соединения представляет собой структуру соединения (1) или его аналога. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная структура эталонного соединения представляет собой структуру соединения (1). В некоторых вариантах реализации настоящего

изобретения указанное состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-считыватель, например, YTHDF3. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-записыватель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный белок представляет собой РНК-ластик.

[0039] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы лечения субъекта, имеющего состояние, такое как рак, путем введения агентов, которые модулируют транскрипцию, трансляцию или биологическую активность YTHDF3 или других белков, приведенных в таблицах 1 и 3, или нуклеиновых кислот, кодирующих указанные белки. Указанные агенты включают, но не ограничиваются ими, siRNA, антисмысловые нуклеиновые кислоты, рибозимы, тройные спиральные агенты, антитела, полипептиды, а также низкомолекулярные соединения. Предпочтительно, указанные siRNA, антисмысловые нуклеиновые кислоты, рибозимы, тройные спиральные агенты ингибируют трансляцию или транскрипцию одного или нескольких генов, приведенных в таблицах 1 и 3. Для того, чтобы этого достичь, применяемые олигонуклеотиды разработаны на основе соответствующих последовательностей, уникальных для гена-мишени. В соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные подходы к генной терапии для модуляции экспрессии генов, приведенных в таблицах 1 и 3. Например, молекулы антисмысловой ДНК можно сконструировать и использовать для блокирования трансляции мРНК YTHDF3 *in vivo*. Альтернативно, молекулы рибозима можно сконструировать для расщепления и разрушения мРНК YTHDF3 *in vivo*. Альтернативно, олигонуклеотиды, предназначенные для гибридизации с 5' областью гена YTHDF3 (включая область выше кодирующей последовательности) и образования тройных спиральных структур, блокируют или уменьшают транскрипцию гена YTHDF3. В другой альтернативе, нуклеиновую кислоту, кодирующую полноразмерную единицу генетического кода YTHDF3 дикого типа, можно ввести *in vivo* в клетки, которые в

противном случае не могли бы производить продукт гена YTHDF3 дикого типа в достаточном количестве или не могли бы производить его совсем.

[0040] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект заражен или может быть заражен вирусом. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации доза соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 125 мг до примерно 625 мг. В некоторых вариантах реализации образец, полученный от субъекта, анализируют на расщепленный и/или общий цитокератин-18, определяя, следует ли продолжать схему лечения на основании результатов анализа расщепленного и/или общего цитокератина-18. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанная в настоящем документе схема лечения дополнительно включает стадию введения второго терапевтического агента, где соединение (1), его фармацевтически приемлемую соль или его аналог вводят до, одновременно или после указанного второго терапевтического агента.

[0041] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы определения того, может ли субъект, имеющий состояние, реагировать на схему лечения. В некоторых вариантах реализации способы включают (i) получение биологического образца от указанного субъекта; (ii) измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP или DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP или DR5 в указанном образце; (iii) сравнение измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в указанном образце, с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение вероятности ответа у указанного субъекта на схему лечения на основе измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в указанном образце, в сравнении с измеренными для

предварительно определенного стандарта. В другом аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы оценки эффективности режима лечения, описанного в настоящем документе, мониторинга или обеспечения прогноза для субъекта с указанным состоянием. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) получение биологического образца от указанного субъекта; (ii) измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP или DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP или DR5 в указанном образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в указанном образце, с уровнями для указанного предварительно определенного стандарта; и (iv) определение прогноза или определение, реагирует ли указанный субъект на указанную схему лечения, на основе измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в образце, в сравнении с теми, которые были определены для предварительно определенного стандарта. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект заражен или может быть заражен вирусом. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или ее аналога.

[0042] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы определения того, может ли субъект, имеющий состояние, реагировать на схему лечения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные способы включают (i) получение биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности по меньшей мере одного допаминового рецептора или мутации в по меньшей мере одном допаминовом рецепторе в указанном образце; (iii) сравнение указанных измеренных уровней и/или мутаций, найденных в образце, с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv)

определение вероятности ответа указанного субъекта на указанную схему лечения на основе измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в образце, в сравнении с теми, которые были измерены для предварительно определенного стандарта. В другом аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы оценки эффективности режима лечения, описанного в настоящем документе, мониторинга или обеспечения прогноза для субъекта с указанным состоянием. В некоторых вариантах реализации способы включают (i) получение биологического образца у указанного субъекта; (ii) измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности по меньшей мере одного допаминового рецептора или мутации в по меньшей мере одном допаминовом рецепторе в указанном образце; (iii) сравнение измеренных уровней и/или мутаций, измеренных в указанном образце, с уровнями для предварительно определенного стандарта; и (iv) определение прогноза или определение, реагирует ли указанный субъект на указанную схему лечения, на основе измеренных уровней и/или мутаций, обнаруженных в образце, в сравнении с теми, которые были измерены для предварительно определенного стандарта. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или ее аналога. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный допаминовый рецептор выбран из DRD2, DRD2S, DRD2L и DRD3. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный допаминовый рецептор относится к семейству D2-подобных допаминовых рецепторов.

[0043] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние. В некоторых вариантах реализации способ включает (i) приведение по меньшей мере одного рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR), в контакт

с тестируемым соединением, предположительно являющимся лекарственным средством для указанного состояния; (ii) измерение аффинности связывания, взаимодействия или передачи сигналов GPCR тестируемого соединения в GPCR; и (iii) сравнение аффинности связывания или взаимодействия указанного тестируемого соединения с предварительно определенным пороговым значением, где антагонизм GPCR или антагонизм передачи сигнала GPCR тестируемого соединения, сравнимое с или превышающее пороговое значение, является признаком лекарственного средства для указанного состояния. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное состояние представляет собой рак. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанным предварительно определенным пороговым значением является антагонизм GPCR или антагонизм передачи сигнала GPCR соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или его аналога.

[0044] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы скрининга потенциального лекарственного средства на указанное состояние. В некоторых вариантах реализации способ включает (i) приведение по меньшей мере одного допаминового рецептора в контакт с тестируемым соединением, предположительно являющимся лекарственным средством для указанного состояния; (ii) измерение аффинности связывания или взаимодействия тестируемого соединения с по меньшей мере одним допаминовым рецептором; и (iii) сравнение аффинности связывания или взаимодействия указанного тестируемого соединения с предварительно определенным пороговым значением, при котором ингибирование по меньшей мере одного допаминового рецептора тестируемым соединением, сравнимое или превышающее пороговое значение, является показателем лекарственного средства для указанного состояния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный допаминовый рецептор выбран из DRD2, DRD2S, DRD2L и DRD3. В некоторых вариантах реализации ингибирование указанного семейства D2-подобных допаминовых рецепторов является показателем лекарственного средства для указанного состояния. В

некоторых вариантах реализации ингибирование как допаминовых рецепторов DRD2, так и допаминовых рецепторов DRD3 является показателем лекарственного средства для указанного состояния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный предварительно определенный порог представляет собой ингибирование по меньшей мере одного допаминового рецептора соединением (1) или его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом по отношению к допаминному рецептору.

[0045] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы скрининга потенциального лекарственного средства для указанного состояния с применением процессора. В некоторых вариантах реализации способ включает (i) моделирование, с помощью вычислительного метода молекулярного докинга, связывания или взаимодействия, если таковые имеются, трехмерной структуры тестируемой молекулы, которая предположительно является лекарственным средством для указанного состояния, с трехмерной структурой или моделью по меньшей мере одного допаминового рецептора; (ii) определение, с помощью указанного вычислительного метода, аффинности связывания или взаимодействия указанной структуры тестируемой молекулы со структурой по меньшей мере одного допаминового рецептора; и (iii) сравнение, с помощью указанного вычислительного метода, аффинности связывания или взаимодействия тестируемой молекулы с предварительно определенным пороговым значением, при этом ингибирование указанного по меньшей мере одного допаминового рецептора указанной тестируемой молекулы, сопоставимое с или превышающее пороговое значение, указывает на лекарственное средство для указанного состояния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный допаминный рецептор выбран из DRD2, DRD2S, DRD2L и DRD3. В некоторых вариантах реализации ингибирование указанного семейства D2-подобных допаминовых рецепторов является показателем лекарственного средства для указанного состояния. В некоторых вариантах реализации ингибирование как допаминовых рецепторов DRD2, так и допаминовых

рецепторов DRD3 является показателем лекарственного средства для указанного состояния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный предварительно определенный порог представляет собой ингибирование по меньшей мере одного допаминового рецептора соединением (1) или его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом по отношению к допаминовому рецептору.

[0046] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы лечения и оценки эффективности лечения у субъекта, имеющего указанное состояние. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) обработку указанного субъекта в соответствии со способом лечения, описанным в настоящем документе, (ii) оценку эффективности лечения, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или ее аналога.

[0047] Вышеизложенное краткое описание изобретения, а также нижеследующее подробное описание вариантов реализации указанных композиций и способов лечения, будут более понятны при их прочтении совместно с прилагаемой формулой изобретения. Однако должно быть понятно, что настоящее изобретение не ограничивается точными сочетаниями и инструментарием, описанными в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0048] Вышеизложенное краткое описание изобретения, а также последующее подробное описание вариантов реализации настоящего изобретения будут более понятны при их прочтении совместно с прилагаемыми чертежами иллюстративного варианта реализации. Однако должно быть понятно, что настоящее изобретение не ограничивается представленными точными сочетаниями и инструментарием.

[0049] На чертежах:

[0050] На фигуре 1 показана зависимость «доза-эффект»,

показывающая влияние различных концентраций соединения (1) на жизнеспособность опухолевых и нормальных клеток; и

[0051] На фигуре 2 показан анализ жизнеспособности клеток на фибробластах легких эмбриона человека (MRC-5) после 72-часовой обработки соединением (1).

[0052] На фигуре 3 проиллюстрирован антагонизм ONC201 допаминового рецептора (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 и DRD5).

[0053] На фигуре 4 показан растворимый пролактин, обнаруженный методом ELISA в периферической крови у пациентов с распространенной солидной опухолью, на исходном уровне и после одной дозы ONC201 (PO 125-625 мг). Моменты выборки времени после введения включают 6 часов, 1, 2, 7 и 21 день после введения.

[0054] На фигуре 5 показаны средние значения концентрации ONC201 в плазме в зависимости от времени после первой дозы ONC201. Концентрации показаны как (A) среднего для когорты каждой дозы, или (B) для лиц, получавших лечение при 625 мг. Шкала ошибок указывает стандартное отклонение.

[0055] На фигуре 6 показаны отдельные измерения ONC201 (A) AUC и (B) C_{max} в зависимости от дозы. * Предполагаемая линия пропорциональности дозы базируется на группе мужчин при дозе в 625 мг.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0056] Предполагается, что научные и технические термины, используемые в настоящем документе, имеют обычные значения, понятные обычным специалистам в данной области техники. Такие термины определены и используются в контексте различных стандартных ссылок, включая, например, J. Sambrook и D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson and M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and*

Applications, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol. 2002;185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808, а также патент США № 8 673 923. Содержание каждой из вышеприведенных ссылок включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

[0057] Формы единственного числа не предназначены для ограничения и включают в себя множественное число, если иное явно не оговорено или не следует из контекста.

[0058] Термин «замещенный» при использовании в настоящем документе означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме замещены заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена и что замещение привело к стабильному соединению. Если заместитель представляет собой кето (т.е. =O), то на атоме заменены 2 атома водорода. Кетозаместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Кольцевые двойные связи, при использовании в настоящем документе, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

[0059] Когда любая переменная (например, R⁴) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 0-3 R⁴ фрагментами, тогда группа может быть необязательно замещена включительно до трех R⁴ фрагментов и R⁴ в каждом случае выбирают независимо от определения R⁴. Также, комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

[0060] Когда за атомом или химическим фрагментом следует индексированный числовой диапазон (например, C₁₋₆), будет

понятно, что он предназначен для охвата каждого числа в пределах диапазона и также всех промежуточных диапазонов. Например, «C₁₋₆ алкил» означает алкильные группы с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 и 5-6 атомами углерода.

[0061] Используемый в настоящем документе термин «алкил» предназначен для включения как разветвленных, так и неразветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп с указанным числом атомов углерода. Например, C₁₋₆ алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, и-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, т-бутил, н-пентил, втор-пентил, неопентил и н-гексил. В некоторых вариантах реализации алкил с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи) и в другом варианте реализации неразветвленная цепь или алкил с разветвленной цепью содержит четыре или менее атомов углерода. Аналогично, циклоалкилы содержат от трех до восьми атомов углерода в своей кольцевой структуре и в других вариантах реализации циклоалкилы содержат пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Наиболее предпочтительным является (C₁ C₆) алкил, в частности этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил, н-гексил и циклопропилметил.

[0062] Используемый в настоящем документе термин «замещенный алкил» означает алкил, как определено выше, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, алкокси, -NH₂, -N(CH₃)₂, C(=O)ОН, трифторметила, -C≡N, -C(=O)O(C₁-C₄) алкила, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ и -NO₂, предпочтительно содержащие один или два заместителя, выбранных из галогена, -ОН, алкокси, -NH₂, трифторметила, -N(CH₃)₂ и -C(=O)ОН, более предпочтительно выбранных из галогена, алкокси и -ОН. Примеры замещенных алкилов включают, но не ограничиваются ими, 2,2 дифторпропил, 2 карбоксициклопентил и 3-хлорпропил.

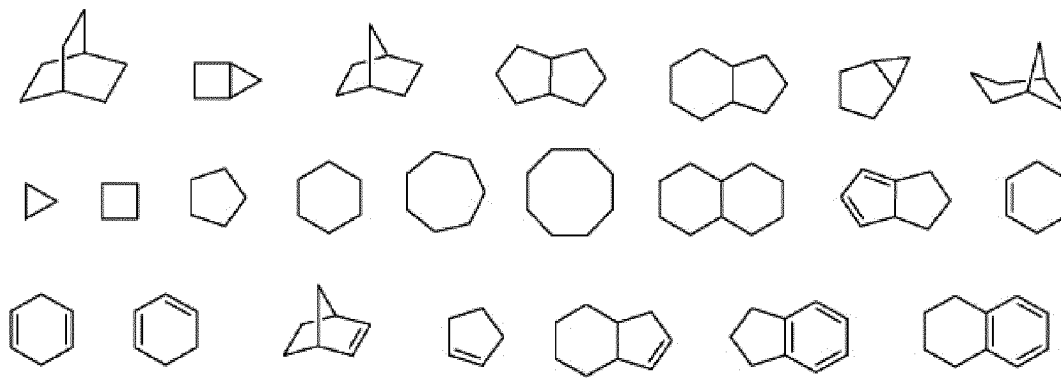
[0063] Если не указано иное количество атомов углерода, «низший алкил» включает алкильную группу, как определено выше, но содержащую от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех, в своей основной структуре. «Низший алкенил» и «низший алкинил» имеют длину цепи в 2-6 атомов углерода и предпочтительно в 2-4 атома углерода.

[0064] «Алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине, и возможное замещение алкилами, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает алкенильные группы с неразветвленной цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил), алкенильные группы с разветвленной цепью, циклоалкенильные (например, алициклические) группы (например циклопропенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил), замещенные алкилом или алкенилом циклоалкенильные группы и замещенные циклоалкилом или циклоалкенилом алкенильные группы. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₂-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Аналогично, циклоалкильные группы могут содержать от трех до восьми атомов углерода в своей кольцевой структуре и в некоторых вариантах реализации циклоалкильные группы содержат пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Термин «C₂-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[0065] «Алкинил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине, и возможное замещение алкилами, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает алкинильные группы с неразветвленной цепью (например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил), алкинильные группы с разветвленной цепью и циклоалкильные или алкинильные группы, замещенные циклоалкенилом. В некоторых

вариантах реализации алкильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью содержит шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C_2-C_6 для неразветвленной цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Термин « C_2-C_6 » включает алкильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин « C_3-C_6 » включает алкильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[0066] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), является атомом углерода. В одном варианте реализации циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. В другом варианте реализации циклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, следующие фрагменты:



[0067] Моноциклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Дициклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин и норборнан. Термин циклоалкил включает «ненасыщенные неароматические карбоциклические» или «ненасыщенные неароматические карбоциклические» группы, обе из которых относятся к неароматическому карбоциклу, как определено в настоящем документе, который содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную

связь.

[0068] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкилалкил» относится к алкильной группе, замещенной циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкильных групп включают циклопропилалкил, циклогексилалкил и тому подобное.

[0069] Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкил» относится к неароматическому гетероциклу, где один или несколько образующих кольцо атомов могут быть гетероатомом, таким как атом O, N или S. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы, и также спироциклы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тому подобное. Также в определение гетероциклоалкила могут быть включены фрагменты, которые содержат одно или несколько ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, фталимидил, нафталимидил и бензопроизводные гетероциклов. Гетероциклоалкильная группа, содержащая одно или несколько конденсированных ароматических колец, присоединена либо ароматической, либо неароматической частью. Также под определение гетероциклоалкила могут попадать фрагменты, в которых один или несколько образующих кольцо атомов могут быть замещены 1 или 2 оксогруппами или сульфидогруппами. В некоторых вариантах реализации указанная гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода и в других вариантах реализации от примерно 3 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 20, от 3 до примерно 14, от 3 до примерно 7 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или от 1 до 2 гетероатомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа

содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 тройных связей.

[0070] Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклоалкильной группой. Примеры гетероциклоалкилалкильных групп включают морфолиноалкил, пиперазинилалкил и тому подобное.

[0071] Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к моноциклическим или полициклическим (например, содержащим 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическим углеводородам, таким как, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил и тому подобное. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения арильная группа содержит от 6 до примерно 20 атомов углерода.

[0072] Используемый в настоящем документе термин «арилалкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Примеры арилалкильных групп включают бензил и фенилэтил.

[0073] Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один гетероатомный кольцевой элемент, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают моноциклические и полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. Любой N атом, образующий кольцо в гетероарильной группе, также может быть окислен с образованием N-оксо фрагмента. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридил, N-оксопиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода и в других вариантах реализации от примерно 3 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа

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

[0074] Используемый в настоящем документе термин «гетероарилалкильная» группа относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой. Примером гетероарилалкильной группы является пиридилметил.

[0075] Используемый в настоящем документе термин «галоген» или «галоген» относится к атому фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтора, хлора или брома, более предпочтительно фтора или хлора. Термин «пергалогенированный» относится к фрагменту, в котором все атомы водорода замещены атомами галогена.

[0076] Термин «галогеналкил» относится к алкильным остаткам, в которых атом галогена заменяет атом водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного каркаса. Термин C₁-C₆ галогеналкил предназначен для включения алкила с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащего шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи, и атом галогена, заменяющий атом водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного каркаса.

[0077] Термин «алкокси» или «алкоксил» включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно соединенные с атомом кислорода. Термин C₁-C₆ алкокси относится к остаткам, содержащим шесть или менее атомов углерода в углеводородном каркасе. Примеры алкоксигрупп (или алкоксильных радикалов) включают группы метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси. Предпочтительными являются (C₁-C₃) алкокси, в частности этокси и метокси. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы.

[0078] Термин «гидрокси» или «гидроксил» включает группы с -ОН или -О-.

[0079] Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически

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

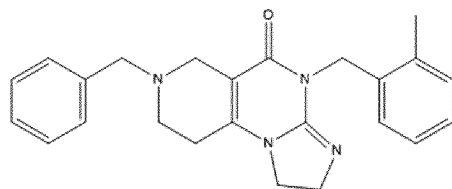
[0080] Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту или бромистоводородную кислоту, в то время как примеры подходящих органических кислот могут включать карбоновую кислоту, сульфокислоту или сульфоновую кислоту, такую как уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота,

фумаровая кислота, дубильная кислота, янтарная кислота, альгиновая кислота, бензойная кислота, 2-феноксibenзойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, салициловая кислота, трифторуксусная кислота, 3-аминосалициловая кислота, аскорбиновая кислота, эмбоновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, щавелевая кислота, глюконовая кислота, аминокислоты, метансульфоная кислота, этансульфоная кислота, 2-гидроксиэтансульфоная кислота, этан-1,2-дисульфоная кислота, бензолсульфоная кислота, 4-метилбензолсульфоная кислота или нафталин-2-сульфоная кислота. Примеры подходящих неорганических оснований могут включать гидроксид натрия, гидроксид калия и аммиак, в то время как примерами подходящих органических оснований являются амины, например, третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, пиридин, *N,N*-диметиланилин, хинолин, изохинолин, α -пиколин, β -пиколин, γ -пиколин, хинальдин или пиримидин.

I. СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЯ (1) И ЕГО СОЛЕЙ

[0081] Изобретатели обнаружили на моделях *in vitro*, на моделях животных и в клинических испытаниях у человека, что ONC201 (соединение (1)) обладает широкой противораковой активностью, низкой токсичностью, включая незначительные, если таковые имеются, побочные действия, низкую генотоксичность и высокую биодоступность, включая пероральную биодоступность. Благодаря указанным особенностям ONC 201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для различных применений.

[0082] В одном аспекте настоящего изобретения предложено



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

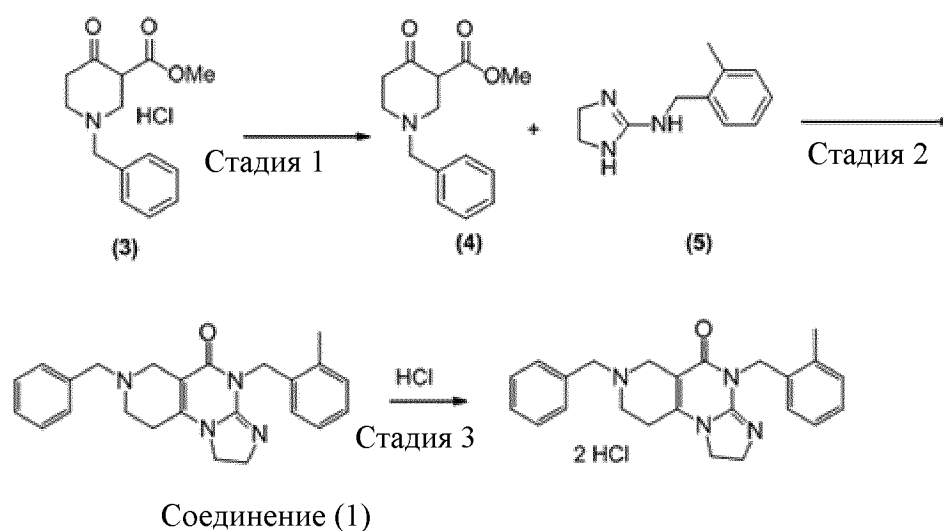


СХЕМА 1

[0083] В одном варианте реализации синтез дигидрохлоридной соли соединения (1) начинают с коммерчески доступного промежуточного гидрохлорида N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона, соединение (3). В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью основания (стадия 1) с получением соединения (4), свободного основания. В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью неорганического основания с получением соединения (4). В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью органического основания с получением соединения (4). В одном варианте реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии спирта. Например, промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола. В одном варианте реализации настоящего изобретения промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии по меньшей мере одного органического растворителя. Например, промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и/или этилацетата. В одном варианте реализации настоящего изобретения промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии основания и по меньшей мере одного органического растворителя. Например, промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии NaHCO_3 и н-бутанола. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное

промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и триэтиламина (Et_3N).

[0084] В одном варианте реализации настоящего изобретения процесс синтеза включает взаимодействие указанного соединения (4) с соединением (5) (стадия 2) с получением промежуточного соединения для (1). В одном варианте реализации реакция на стадии 2 включает нагревание указанного соединения (4) с соединением (5). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 2 включает нагревание с обратным холодильником указанных соединения (4) и соединения (5) в присутствии растворителя. В одном варианте реализации реакция на стадии 2 включает использование ловушки Дина-Старка для удаления воды и/или метанола (MeOH), образующихся в реакции.

[0085] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный процесс синтеза включает образование дигидрохлоридной соли указанного соединения (1) (стадия 3). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 3 включает обработку соединения (1) с помощью HCl в диоксане. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие на стадии 3 включает обработку соединения (3) с помощью 4N HCl в диоксане. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный процесс синтеза необязательно включает рекристаллизацию ди-соли соединения (1).

[0086] В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный процесс синтеза для получения дигидрохлоридной соли соединения (1) представляет собой такой, как проиллюстрировано на схеме 2 ниже.

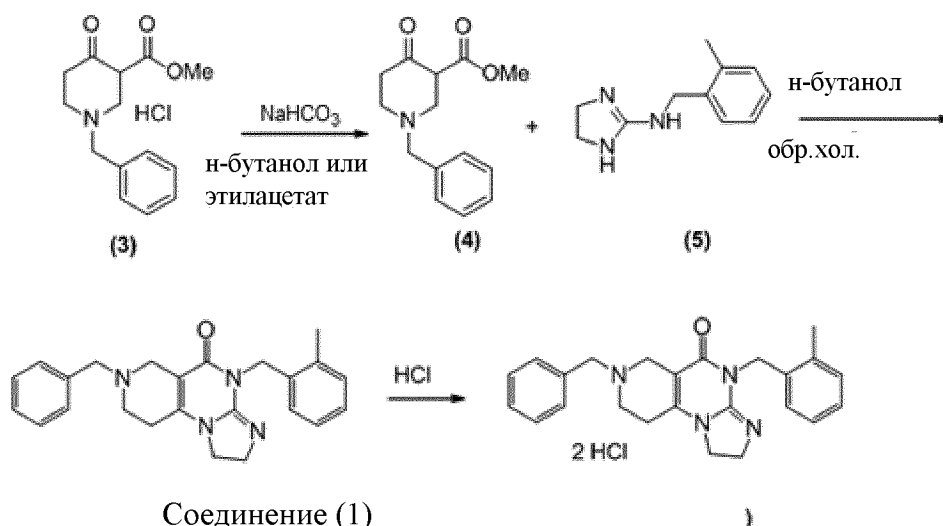


СХЕМА 2

II. TNF-СВЯЗАННЫЙ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩИЙ ЛИГАНД ("TRAIL")

[0087] Белок TRAIL можно проанализировать в тестируемом образце, полученном от субъекта, для выявления экспрессии TRAIL, индуцированной соединениями или их фармацевтически приемлемыми солями, описанными в настоящем документе. Для анализа TRAIL в образце можно применять иммунологические методы, включая, но не ограничиваясь ими, фермент-связанный иммуносорбентный анализ (ELISA), фермент-связанный иммунофилтрационный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблот, иммунопреципитацию, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (ЛИА), флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) и радиоиммуноанализ. Методы анализа можно использовать для получения качественных и/или количественных результатов. Конкретные детали подходящих методов анализа как для качественного, так и количественного анализа образца описаны в стандартных ссылках, в качестве примера включая E. Harlow and D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B. K. C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; F. M. Ausubel

et al., Eds., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., Flow Cytometry: a practical approach, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., Flow Cytometry: first principles, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J. R., The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology), Humana Press, 2000; Wild, D., The Immunoassay Handbook, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005, и J. Sambrook and D. W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd Ed., 2001.

[0088] Примеры протоколов для количественного определения и анализа образца на TRAIL с целью выявления эффекта фармацевтической композиции описаны в патенте США № 8 673 923 Вафика С. Эль-Дейри (Wafik S. El-deiry) и др., который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте.

[0089] В одном варианте реализации анализа TRAIL применяют для контроля субъекта. Так, например, тестовый образец берут у указанного субъекта до начала лечения фармацевтической композицией и один или более раз во время и/или после введения для оценки эффективности лечения. В еще одном примере тестовый образец берут у указанного субъекта в различные моменты времени для оценки хода или развития заболевания или лечения. В одном варианте реализации также можно анализировать рецепторы смерти циркулирующих опухолевых клеток, чтобы увидеть, увеличивает ли введение соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли количество или тип рецепторов смерти.

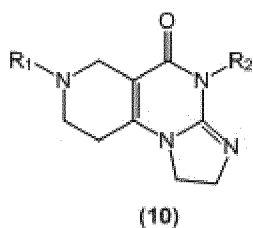
[0090] Раки, которые лечат с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, характеризуются аномальной клеточной пролиферацией, включая, но не ограничиваясь, пренеопластическую гиперпролиферацию, рак *in-situ*, новообразования и метастазы. Способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для предотвращения, и также ослабления признаков и/или симптомов

рака. Термины "лечить" и "лечение", используемые для обозначения лечения рака у субъекта, включают: предотвращение, ингибирование или ослабления указанного рака у субъекта, например, замедление прогрессирования указанного рака и/или уменьшение или ослабления признаков и/или симптомов указанного рака. Примеры раковых заболеваний, которые лечат с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, рак молочной железы, раки ЦНС, рак толстой кишки, рак яичников, рак предстательной железы, лейкоз, рак легких и лимфому.

III. СОЕДИНЕНИЕ (10) И ЕГО СОЛИ

[0091] В одном аспекте предложены аналоги и родственные соли соединения (10) и способы их получения. Специалистам в данной области техники понятно, что общие принципы и концепции, описанные в настоящем документе в отношении соединения (1) и его солей, включая принципы и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, относятся к соединениям формулы (10) и их солям одинаково.

[0092] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения представлены соединения, представленные формулой (10):



(10), где R₁ и R₂ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио и ацильные радикалы, при этом в случае, когда R₁ представляет собой CH₂Ph, R₂ не представляет собой CH₂-((2-CH₃)-Ph).

[0093] В некоторых вариантах реализации R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетона, C₁₋₄бензилпиперазина, C₁₋₄алкилтиенила, C₁₋₄алкилпиридинила, C₁₋₄алкилизоксазолидинила, C₁₋₄алкилморфолинила,

С₁₋₄алкилтиазолила и С₁₋₄алкилпирозина, где С₁₋₄алкил, С₁₋₄алкилфенил, С₁₋₄алкилфенилкетон, С₁₋₄бензилпиперазин, С₁₋₄алкилтиенил, С₁₋₄алкилпиридинил, С₁₋₄алкилизоксазолидинил, С₁₋₄алкилморфолинил, С₁₋₄алкилтиазолил и С₁₋₄алкилпирозинил необязательно замещены С₁₋₄алкилом, С₁₋₄алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным С₁₋₄алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R₁ и/или R₂ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил или гетероарилалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный гетероарилалкил выбран из С₁₋₄алкилпирролила, С₁₋₄алкилфурила, С₁₋₄алкилпиридила, С₁₋₄алкил-1,2,4-тиадиазолила, С₁₋₄алкилпиримидила, С₁₋₄алкилтиенила, С₁₋₄алкилизотиазолила, С₁₋₄алкилимидазолила, С₁₋₄алкилтетразолила, С₁₋₄алкилпирозина, С₁₋₄алкилпиримидила, С₁₋₄алкилхинолила, С₁₋₄алкилизохинолила, С₁₋₄алкилтиофенила, С₁₋₄алкилбензотиенила, С₁₋₄алкилизобензофурила, С₁₋₄алкилпиразолила, С₁₋₄алкилиндолила, С₁₋₄алкилпуридила, С₁₋₄алкилкарбазолила, С₁₋₄алкилбензимидазолила и С₁₋₄алкилизоксазолила.

[0094] В некоторых вариантах реализации R₁ и/или R₂ представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей в бензильном кольце: X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, С₂-С₄алкил, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m и C(O)OR^m; R^m и Rⁿ независимо выбраны из водорода или С₁-С₄ алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор.

[0095] В некоторых вариантах реализации R₁ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-тиенил), CH₂-(3-тиенил), CH₂-2-пиридинил, CH₂-4-метил-2-тиазолил, CH₂-2-пирозинил, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-бензил-пиперазин), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-(3,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди F-Ph), CH₂-(3,5-ди F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (4-F-Ph)-4-оксобутил, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, и CD₂C₆D₅. В некоторых вариантах реализации R₂ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-

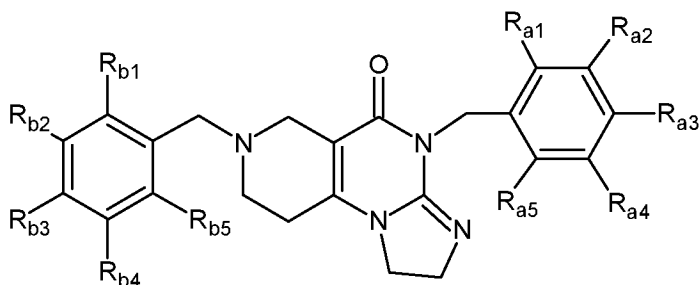
(4-CF₃-Ph), CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-((2-F)-Ph), CH₂-(2-тиенил), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-бензил-пиперазин), CH₂-(2,4-диф-Ph), CH₂-(2,4-диф-Ph), CH₂-(2,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди Cl-Ph), CH₂-(3,4-ди F-Ph), CH₂-(3,5-ди F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂(2-CH₃, 4-F-Ph), CH₂-((4-OCH₃)-Ph), CH₂-(3-пиридинил), CH₂-(3-изоксазолидинил), CH₂CH₂-(4-морфолинил), CH₂-(2-F, 4-CF₃-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (CH₂)₃CO-4F-Ph,, (4-F-Ph)-4-оксобунил, CH₂CH₂NHCOO(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, и CD₂C₆D₅.

[0096] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном.

[0097] В одном варианте реализации настоящего изобретения R₂ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CH₃, -CF₃ и -OCH₃. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₂ представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения R₂ представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксильем, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или

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

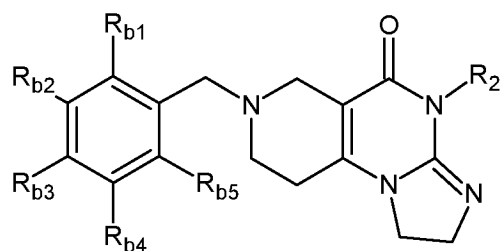
[0098] В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (80):



(80), где каждый из R_{a1} ,

R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} и R_{b5} независимо выбран из группы, состоящей из X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1 - C_4 алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген.

[0099] В одном варианте реализации соединение (10) имеет

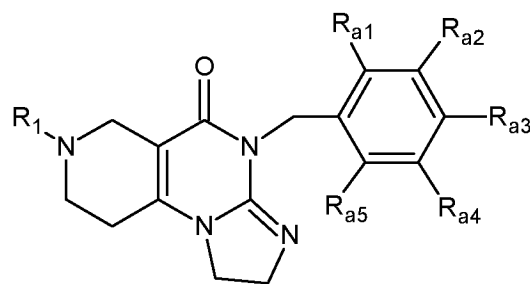


структуру соединения (90):

(90), где R_2

является таким, как определено выше, и где каждый из R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} и R_{b5} независимо выбран из группы, состоящей из X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_2 - C_4 алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или C_1 - C_4 алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген.

[00100] В одном варианте реализации соединение (10) имеет

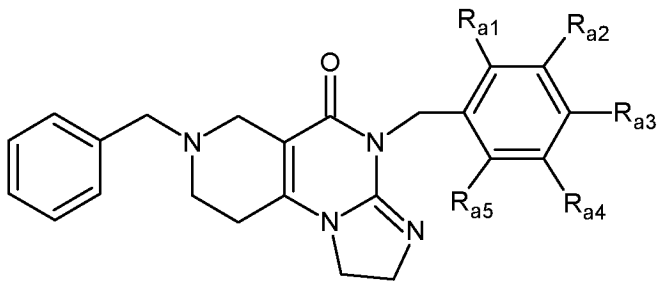


структуру соединения (40):

(40), где

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

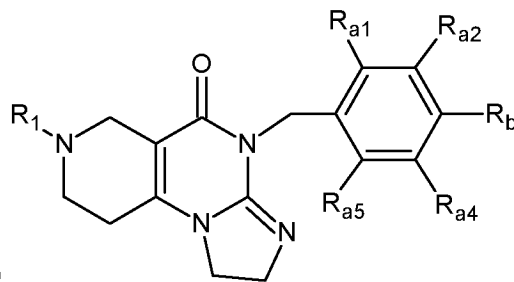
[00101] В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (40) имеет структуру соединения (45):



(45), где R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} ,

R_{a4} и R_{a5} являются такими, как определено выше. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации R_{a1} или R_{a5} представляет собой галоген, например, фтор. В одном варианте реализации R_{a2} или R_{a3} представляют собой галогеновые заместители, например, фтор.

[00102] В одном варианте реализации соединения (10) имеет

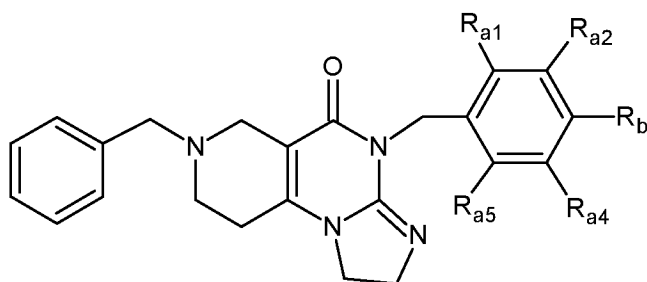


(50), где R_1

такой, как определено выше, и где R_b выбран из группы, состоящей из X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген и где каждый из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , и R_{a5} независимо выбран из группы, состоящей из водорода X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкила, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$; R^m и R^n независимо выбраны из водорода или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; и где p представляет собой целое число от 2 до 20 и X представляет собой галоген. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В одном

варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения один или более из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , и R_{a5} выбраны из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , и R_{a5} представляют собой водород и R_b выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой галоген, например, фтор, и R_{a1} представляет собой метил. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой фтор или хлор и R_{a2} представляет собой фтор или хлор. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой CF_3 . В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой хлор и R_{a1} представляет собой хлор.

[00103] В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (50) имеет структуру соединения (55):

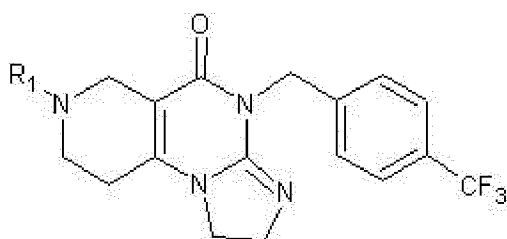


(55), где R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , R_{a5}

и R_b являются такими, как определено выше. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения один или более из R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , и R_{a5} выбраны из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} и R_{a5} представляют собой водород и R_b выбран из группы, состоящей

из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой галоген, например, фтор, и R_{a1} представляет собой метил. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой фтор или хлор и R_{a2} представляет собой фтор или хлор. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой CF_3 . В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой OCH_3 . В одном варианте реализации настоящего изобретения R_b представляет собой хлор и R_{a1} представляет собой хлор.

[00104] В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение (10) имеет структуру соединения (60):

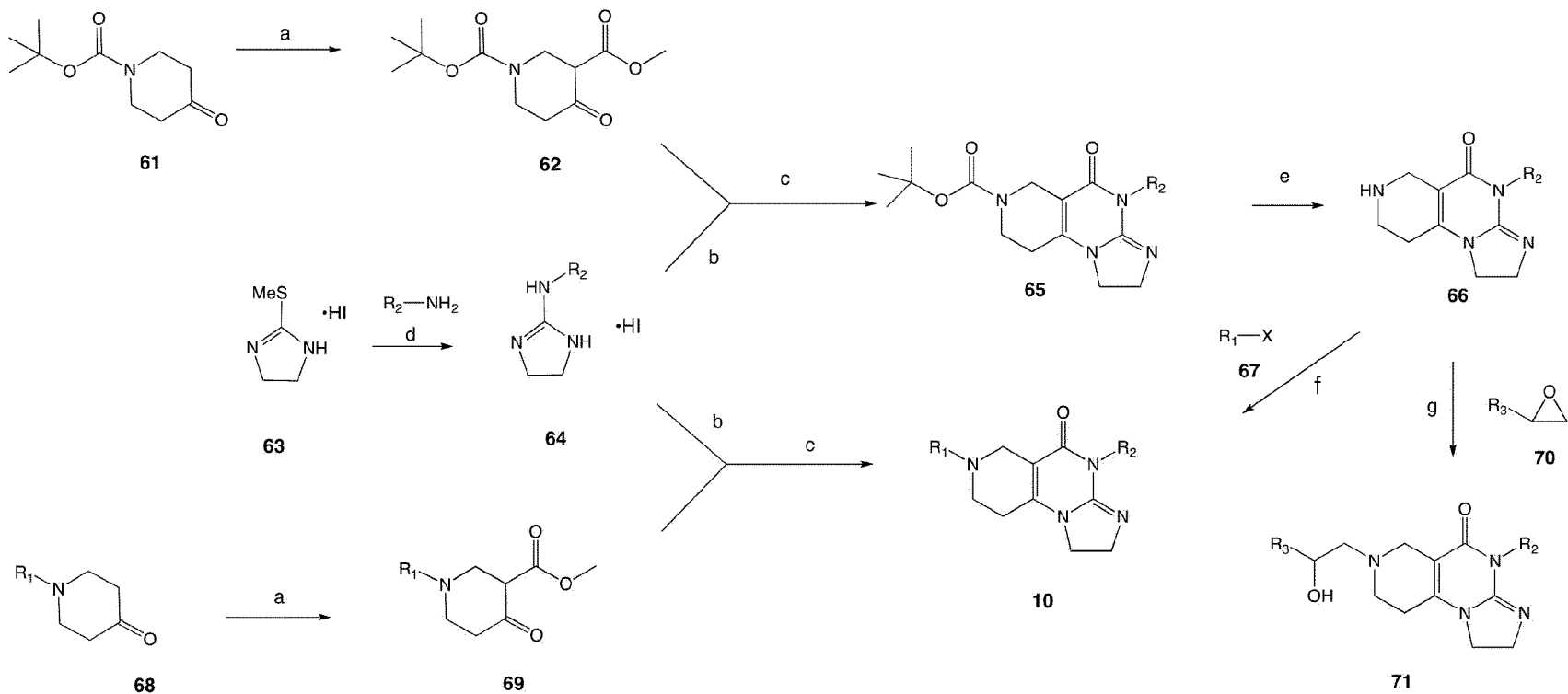


(60). Согласно некоторым

вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил или замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как C_2 -(2-тиенил), CH_2 -(3-тиенил), CH_2 -пиридирил, CH_2 -3-пиридирил, CH_2 -4-метил-2-тиазолил, CH_2 -2-пиразинил, CH_2CH_2 (4-N-бензилпиперазин), CH_2 -(3-изоксазолидинил) и CH_2CH_2 -(4-морфолинил). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный арилалкил замещен C_1 -4алкилом, C_1 -4алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C_1 -4алкилом или галогеном. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (например, фтора), $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный бензил замещен в пара-положении заместителем, выбранными из группы, состоящей из

галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой фторфенилксиобутил или гидроксифенилэтил.

На схеме 3 представлен синтез соединений формулы (10):



Способы: а. NaH, диметил карбонат, толуол, 80С, 4 часа; б. 1N NaOH/CH₂Cl₂ конвертировать в свободное основание, затем нагрев в диоксане при 70С; с. 1-бутанол/нагрев с обр.хол. 3-6 часов (ловушка Дина-Старка) PPTS; д. диоксан 70С; е. HCl в диоксане - 25С - комн.темп. с получением

Схема 3

[00105] Соединения формулы (10) синтезировали, начиная с замещенного пиперидона, который модифицировали при помощи взаимодействия с замещенным аминокимдазолином с получением основного соединения (10). Существует два пути: один, в котором заместитель R_1 присутствует в пиперидоне (например, 68). В указанном способе соединение (68) ацилируют диметилкарбонатом с применением гидрида натрия в толуоле при 80 °С с получением сложного эфира пиперидона (69). Коммерчески доступную HI соль метилтиоимидазолина (63) подвергали взаимодействию с амином в диоксане при 70 °С с получением R_2 -замещенного аминокимдазолина (64) в виде его HI соли. После прямого взаимодействия соединения (64) с пиперидоновым эфиром (69) в 1-бутаноле при нагреве с обратным холодильником с удалением воды через ловушку Дина-Старка в течение 3-6 ч получали трициклическое соединение (10). В варианте этой схемы защищенный N-BOC пиперидон (61) преобразовали теми же способами в BOC-защищенное соединение (65), которое обрабатывали HCl в диоксане для удаления BOC группы, а затем превращали в свободное основание (66) при помощи 1N NaOH с экстракцией метилхлоридом. После обработки (66) галогенидом (67) или эпоксидом (70) получали желаемое соединение (10).

[00106] Указанные неочищенные продукты можно очистить при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью метилхлорид:метанол или при помощи ВЭЖХ с использованием ацетонитрил:TFA:H₂O, с получением конечных продуктов в виде свободных оснований или в виде солей TFA. Обработка указанных свободных оснований с помощью HCl в диоксане или лиофилизация солей TFA приводит к получению продуктов (10) в виде солей HCl или TFA. Альтернативно, указанное свободное основание можно обработать другой неорганической или органической кислотой с получением других солей, обычно выбранных из тех, которые известны как фармацевтически приемлемые соли. Соли соединения (10) обычно представляют собой твердые вещества, и примеры кристаллизуют из этанола или других растворителей с получением кристаллов высокого качества. Трициклическая структура была

окончательно подтверждена в случае соединения (1) рентгеновской кристаллической структурой и по ЯМР.

[00107] Соединение, описанное в настоящем документе, может применяться, с или без аминокильного линкера (например, соединение (33)), для идентификации молекул (например, белков), которые взаимодействуют с ними в клеточном контексте. Экспрессию указанных связывающих мишеней можно использовать для прогнозирования реакции на соединение (1) (ONC201) или его аналогов (т.е. в качестве биомаркеров). Кроме того, указанные соединения можно применять для скрининга структурно не родственных противораковых соединений с применением конкурентных анализов, известных в данной области техники, для идентификации лекарственных средств, способных превосходить взаимодействие с мишенью с более высокой аффинностью. Кроме того, указанные молекулы могут иметь лекарственные свойства, которые создают терапевтические улучшения или допускают дополнительное терапевтическое применение путем изменения свойств лекарственного средства, включая, но не ограничиваясь ими, фармакокинетику, активность, безопасность, биораспределение или метаболизм.

ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЯ (10)

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

№	Номер ONC	R ₁	R ₂
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-ди F-Ph)
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-ди Cl-Ph)
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-ди F-Ph)
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -(2-CH ₃)-Ph)
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-F-Ph)
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-ди Cl-Ph)
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-OCH ₃)-Ph)
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-пиридинил)
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-изоксазолидинил)
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-морфолинил)
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)
38	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
73	ONC227	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)
74	ONC228	CH ₂ (4-F-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
75	ONC229	CH ₂ -(OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
76	ONC230	(4-F-Ph)-4-оксобутил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
77	ONC231	CH ₂ -3-пиридил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
78	ONC232	CH ₂ -4-метил-2-тиазолил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
79	ONC233	CH ₂ -2-пиразинил	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
81	ONC234	CH ₂ -(3,4-ди Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
82	ONC235	CH ₂ -(4-Cl-Ph)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
83	ONC236	CH ₂ -(3-тиенил)	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)
84	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)

[00108] Как описано в примере 12 ниже, соединение (1) с аминоалкильным линкером (т.е. соед. (33)) применяли для идентификации белков, которые взаимодействуют с соединением (1). Было обнаружено, что соединение (1) взаимодействует с белками, задействованными в метилировании мРНК N⁶-метиладенозина (m⁶A). Белки, которые связаны с эпигенетической модификацией m⁶A мРНК, включают приведенные в таблице 1. Указанные белки включают метилирующие мРНК (РНК-записыватели), такие как METTL3, METTL14, WTAP и KIAA1429; деметилирующие m⁶A мРНК (РНК-ластик), такие как FTO и ALKBH5; и также те, которые специфически распознают m⁶A РНК (РНК-считыватели), такие как YTHDF3, YTHDF2, YTHDF1, YTHDC1 и YTHDC2.

Таблица 1: m⁶A мРНК метилирующие белки

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

IV. ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

[00109] Измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для прогнозирования реакции или чувствительности к способу лечения, описанному в настоящем документе, и для идентификации того, будут ли субъекты реагировать на описанный в настоящем документе способ лечения, такой как обработка соединением (1), его фармацевтически приемлемой солью или его аналогом. Кроме того, измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для оценки эффективности или контроля способа лечения, описанного в настоящем документе. Кроме того, измерение экспрессии, посттрансляционных модификаций или уровня активности eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5 или мутаций в eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5, или расщепленного или общего цитокератина 18 можно применять для скриннинга *in vivo*, *in vitro* или *in silico* для

структурно не родственных между собой противораковых соединений. Например, конкурентный и другие анализы, известные в данной области техники, можно применять для идентификации лекарственных средств, способных вытеснять взаимодействие с мишенью с более высокой аффинностью, для сравнения изменений указанных уровней с соответствующими изменениями, полученными для соединения (1) или его аналогов. Анализы также можно проводить на живых клетках млекопитающих, которые более близко аппроксимируют влияние определенного уровня лекарственного средства в сыворотке крови в организме, или на микросомальных экстрактах, полученных из культивируемых клеточных линий.

[00110] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1) или соединения (10) или их аналога. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур соединения (25), соединения (26), соединения (27), соединения (28), соединения (29), соединения (30) или соединения (31).

[00111] Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть, например, средними или медианными уровнями, измеренными в образцах у субъектов. Уровни для предварительно определенного стандарта можно измерять в тех же или по существу аналогичных экспериментальных условиях, как при измерении образца у указанного субъекта. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать у субъектов, которые реагируют на лечение соединением (1) или соединением (10) или их аналогом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта аналогичны уровням в стандарте, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта отличаются, (например, в сторону повышения или понижения) от предварительно определенных в стандарте, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта можно получать от нормальных здоровых субъектов.

[00112] Иммуноанализы можно использовать для анализа уровней белка или метилирования в образце, включая, но не ограничиваясь ими, фермент-связанный иммуносорбентный анализ (ELISA), фермент-связанный иммунофилтрационный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблот, иммунопреципитацию, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (ЛИА), флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) и радиоиммуноанализ. Уровень метилирования m^6A мРНК в образце можно получить с помощью иммунопреципитации метилированной РНК (Me-RIP) или другими количественными биохимическими анализами, известных в данной области техники.

[00113] Мутации нуклеиновой кислоты можно определить любым

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

[00114] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, описаны способы идентификации и лечения субъекта, имеющего состояние, который, вероятно, будет реагировать на режим лечения, описанный в настоящем документе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ содержит (i) определение вероятности ответа у субъекта, имеющего состояние, на схему лечения, описанную в настоящем документе; и (ii) лечение с помощью указанной схемы лечения субъекта, для которого было определено, что он, вероятно, будет реагировать на

указанную схему лечения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1), или соединения (10), или их аналога. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур соединения (25), соединения (26), соединения (27), соединения (28), соединения (29), соединения (30) или соединения (31).

[00115] Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть, например, средними или медианными уровнями, измеренными в образцах у субъектов. Уровни для указанного предварительно определенного стандарта могут быть измерены в тех же или по существу аналогичных экспериментальных условиях, как при измерении образца у субъекта. Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть получены у субъектов, которые реагируют на лечение соединением (1) или соединением (10) или их аналогом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предварительно определенный стандарт получают у субъектов,

которые реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта аналогичны уровням в стандарте, тогда субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть получены у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный предварительно определенный стандарт получают у субъектов, которые не реагируют на лечение указанным соединением, и, если уровни в образце от субъекта отличаются, (например, в сторону повышения или понижения) от предварительно определенных для стандарта, тогда указанного субъекта можно отнести к тем, кто, вероятно, будет реагировать на лечение. Уровни для предварительно определенного стандарта могут быть получены от нормальных здоровых субъектов. Иммуноанализы можно использовать для анализа уровней белка в образце.

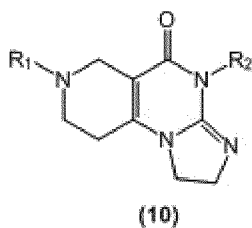
[00116] В одном аспекте, представленном в настоящем документе, представлены способы лечения и оценки эффективности лечения у субъекта, имеющего указанное состояние. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ включает (i) обработку субъекта согласно способу лечения, описанному в настоящем документе (ii), оценку эффективности лечения, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет или может иметь рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1) или соединения (10) или их аналога. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения (1). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная схема лечения включает введение эффективного количества соединения формулы (10). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (40), например, соединение формулы (45). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение

формулы (10) представляет собой соединение формулы (50), например, соединение формулы (55). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (80). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (90). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы (10) представляет собой соединение формулы (60). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения аналоги соединения (1) имеют структуру, выбранную из структур соединения (25), соединения (26), соединения (27), соединения (28), соединения (29), соединения (30) или соединения (31).

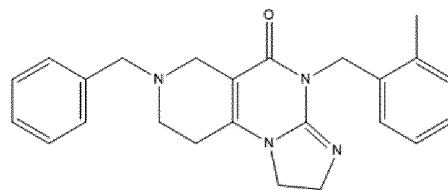
[00117] Другие условия, которые могут быть пригодны для описанных в настоящем документе способов, включают, но не ограничиваются ими, синдром дефицита внимания; зависимость; эпилепсию; вирусную инфекцию; воспаление; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз; сердечно-сосудистые заболевания, такие как болезнь коронарных артерий, кардиомиопатия, гипертоническая болезнь сердца, сердечная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность, сердечные аритмии, воспалительная болезнь сердца, эндокардит, воспалительная кардиомегалия, миокардит, болезнь клапанов сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, врожденные пороки сердца, ревматическую болезнь сердца; диабеты и амилоидоз легкой цепи.

V. КОМПОЗИЦИИ

[00118] В одном аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (10):



или формулы (1):



и их фармацевтически приемлемые соли. В одном варианте реализации указанная терапевтическая композиция содержит

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

[00119] Соединение (1) имеет такую же химическую структуру, которую можно обнаружить с помощью структурного анализа (например, ЯМР, дифракции рентгеновских лучей) соединения NSC 350625, доступного в архиве данных программы по разработке лекарственных средств Национального института рака.

[00120] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция включает ди-соль (например, дигидрохлоридную соль) соединения (1) или его аналога (например, соединение формулы (10)). Соли (например, ди-соли или три-соли) аналога соединения (1) можно получить из аналога соединения (1), который может быть синтезирован, как описано в

настоящем документе, или с применением стандартных способов химического синтеза, известных специалисту в данной области техники.

[00121] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, те, которые перечислены в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th edition, edited by Raymond C. Rowe *et al.*, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; и более ранних изданиях. Иллюстративные фармацевтически приемлемые носители, способы получения фармацевтических композиций и различных лекарственных форм, а также способы введения, хорошо известны в данной области техники, например, как описано в *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, edited by Larry L. Augsburger and Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; и в L. V. Allen, Jr. *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8th Ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, особенно в главе 89; и J. G. Hardman *et al.*, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

[00122] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция составлена для глазного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция составлена для местного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции составлены в виде капель, мазей или жидкостей. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит общепринятые фармацевтические носители, например, водную, порошкообразную или масляную основу, загустители и тому подобное.

[00123] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция представляет собой состав для внутривенного введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная внутривенная композиция содержит соединение формулы (10) или его фармацевтически приемлемую соль, растворенную в растворителе. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит воду. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная внутривенная композиция содержит указанное соединение или его соль в концентрации примерно 0,05, примерно 0,25, примерно 0,5, примерно 2,5, примерно 5, примерно 25 или примерно 50 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации от примерно 0,05, 0,5 или 5 мг/мл до примерно 1, 10 или 100 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит от примерно 0,005%, 0,05% или от 0,5% до примерно 0,1%, 1% или 10% указанного соединения или его соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит примерно 0,05%, 0,5% или 5% указанного соединения или его соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит более высокую или более низкую концентрацию указанного соединения или его соли.

[00124] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения имеет рН примерно 3. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения доводят до рН 3 при помощи фосфатного буфера.. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит декстрозу или натрия хлорид. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит указанное соединение или его соль в концентрации примерно 5 мг/мл и рН 3 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего

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

[00125] В одном варианте реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит масло. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит стерильную воду. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный фармацевтически приемлемый носитель содержит водный носитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит декстрозу и/или натрия хлорид.

[00126] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль, растворенные в воде в концентрации 25 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения доводят до pH 3 при помощи фосфатного буфера. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит декстрозу или натрия хлорид. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит более высокую или

более низкую концентрацию дигидрохлоридной соли соединения (1) или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль в концентрации примерно 5 мг/мл, имеет рН 3 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль в концентрации примерно 5 мг/мл, имеет рН < 5 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль и один или более антиоксидантов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридной соли соединения (1) или его аналога. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит соединение (1) или его аналог или его дигидрохлоридную соль в виде 1% раствора в концентрации примерно 10 мг/мл. Например, указанный состав для внутривенного введения представляет собой раствор, имеющий рН примерно 3,3. В одном варианте реализации настоящего изобретения рН составляет менее 4,0.

[00127] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит от примерно 0,5% до примерно 10% (или от примерно 5 мг/мл до примерно 100 мг/мл) соединения (1) или его аналога или его ди-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный состав для внутривенного введения содержит примерно 5% (или примерно 50 мг/мл) соединения (1) или его аналога или его ди-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную скорость внутривенного введения можно замедлять для уменьшения побочных эффектов соединения (1) или его аналога или его ди-соли.

[00128] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит примерно 0,1–99% соли соединения (1) или его аналога; и фармацевтически приемлемый носитель, например, масло или стерильную воду или другие водные носители. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит моно- или ди-соль соединения (1) или его аналога в диапазоне от примерно 5% до примерно 50% для пероральных лекарственных форм.

[00129] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит антиоксидант. Подходящие антиоксиданты включают: производные аскорбиновой кислоты, такие как аскорбиновая кислота, эриторбиновая кислота, аскорбат натрия, тиольные производные, такие как тиоглицерин, цистеин, ацетилцистеин, цистин, дитиозэритритол, дитиотреитол, глутатион, токоферолы, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), соли сернистой кислоты, такие как сульфат натрия, бисульфит натрия, ацетон бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия и тиосульфат натрия, нордигидрогвайаретовую кислоту. Следует отметить, что антиоксиданты, применяемые для водных составов, обычно включают: сульфит натрия, метабисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия и аскорбиновую кислоту и их комбинации, в то время как антиоксиданты, применяемые в растворах на масляной основе и органических растворителях, включают бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА) и пропилгаллат и их комбинации. В других вариантах реализации настоящего изобретения указанный антиоксидант может представлять собой один или более из флавоноида, изофлавона, монотиоглицерина, L-цистеина, тиогликолевой кислоты, α -токоферола, аскорбиновой кислоты б-пальмитата, дигидролипоевой кислоты, бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), бутилированного гидроксианизола (ВНА), витамина E, пропилгаллата, β -каротина, аскорбиновой кислоты. Антиоксиданты обычно применяют в количестве примерно от 0,1% до

1,0% по массе, наиболее часто примерно 0,2%.

[00130] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один другой терапевтический агент. Например, указанный другой терапевтический агент выбран из группы, состоящей из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов LHRH, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов RAF, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, ингибиторов ВТК, ингибиторов CRM1 (например, KPT185), модуляторов P53 (например, нутлинов), антиангиогенных веществ (например, акситиниба, афлиберцепта, сорафениба и регорафениба), амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, ЗСРА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777,

ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CN-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксигоформина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретиноид, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов

IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрин-В, изофлавоноид, изотретиноин, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGX, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, MK-2206, MK-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантазола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), регорафениба, ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-mAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба,

RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалина, таллапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелидумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

[00131] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит аналог гормона и/или антигормона, или и то, и другое, выбранных из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестролацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастерида, бусерелинацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более агонистов и/или антагонистов LHRH, выбранных из группы, состоящей из гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинаций, и где антагонисты LHRH выбраны из группы, состоящей из Дегареликса, Цетрореликса, Абареликса, Озареликса, их

комбинаций с Дегареликсом. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов фактора роста, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), эпидермального фактора роста человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов эпидермального фактора роста человека, выбранных из группы, состоящей из HER2, HER3, и HER4. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов тирозинкиназы, выбранных из группы, состоящей из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов ароматазы, выбранных из группы, состоящей из анастрозола, летрозолола, лиарозолола, ворозолола, экземестана, атаместана и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, которые представляют собой антифолаты, выбранные из группы, состоящей из метотрексата, ралтитрекседа и аналогов пиримидина. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, которые являются аналогами пиримидина, выбранными из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина и гемцитабина. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более антиметаболитов, которые являются аналогами пурина и/или аденозина, выбранными из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более противоопухолевых

антибиотиков, выбранных из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идаруцибина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более производных платины, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более алкилирующих агентов, выбранных из группы, состоящей из эстрамустина, мехлорэтамидина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосфида, ифосфида, темозоламида, нитрозомочевина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит нитрозомочевины, выбранные из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепы и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит антимитотические агенты, выбранные из группы, состоящей из алкалоидов барвинка и таксанов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более таксанов, выбранных из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более алкалоидов барвинка, выбранных из группы, состоящей из винбластина, виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов топоизомеразы, которые являются эпиподофиллотоксинами. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более эпиподофиллотоксинов, выбранных из группы, состоящей из этопозида и этопофоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более

ингибиторов серин/треонинкиназы, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTORC1/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов АКТ, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Aurora и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов тирозинкиназы, которые представляют собой ингибиторы PTK2/FAK. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более ингибиторов белок-белковых взаимодействий, выбранных из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более аналогов рапамицина, выбранных из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит один или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксицитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, ЗСРА, 7-этил-10-гидроксикамптотетина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина,

азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов СОТ, CHS-828, CN-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фефретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосаамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины,

гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрин-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексолола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-N210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, MK-2206, MK-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncovEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-

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

[00132] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит стероид. Указанные стероиды включают, но не ограничиваются ими, дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит противорвотное средство. Указанные противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, агонисты рецептора 5-HT₃ (такие как доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палоносетрон и миртазапин), агонисты допамина (такие как домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин,

ализаприд, прохлорперазин и метоклопрамид), антагонисты рецептора NK1 (такие как апрепитант и касопитант), антигистаминные средства (такие как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (такие как мидазолам и лоразепам), антихолинергические вещества (такие как гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, мяту перечную, мусцимол и ажгон.

[00133] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный другой терапевтический агент содержит противораковый агент, который включает ингибитор митоза. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор митоза включает таксан. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный ингибитор митоза включает таксан, выбранный из группы, состоящей из паклитаксела и доцетаксела.

[00134] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один противораковый агент, при этом указанный противораковый агент включает без ограничения один или более из: активина, акларубицина, акодазола, акронина, адозелезина, альдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азацитидина, азетепы, азотомицина, батимастата, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубицина, карзелезина, цедефингола, целекоксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, криснатола мезилата, циклофосамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатина, деазагуанина, деазагуанина мезилата, диазиквона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолона, дуазомицина, эдатрексата,

элфомитина (eflomithine), элсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эзорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозид, этоприна, фадрозола, фазарабина, фенретинида, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фторцитабина, фосквидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевины, идаруцибина, ифосфамида, илмофосина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-Ia, интерферона гамма-Ib, ипроплатина, иринотекана, ланреотида, летрозолола, лейпролида, лиарозолола, лометрексола, ломустина, лозоксантрона, масопростола, майтанзина, мехлорэтамидина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метопринола, метуредепы, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомалцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокодазола, ногаламицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, еплатина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пиразофурина, рибопринола, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфосата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спироплатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, тализомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темпорфина, тенипозид, тероксирона, тестолактона, тиамипринола, тиогуанина, тиотепы, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолона, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепы, вапреотида, вертепорфина, винбластин, винкристин сульфата, виндезина, винепидина, винглицината, винлейрозина, винорелбина, винрозидина, винзолидина, ворозолола, зениплатина, зиностатина, золедроната, зорубицина и их комбинаций.

[00135] Примеры подходящих противораковых агентов включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны в Goodman and

Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., edited by Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

[00136] В некоторых иллюстративных вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соль (например, моно- или ди-соль) соединения (1) или соединения (10) или его аналога и по меньшей мере один другой терапевтический агент, при этом указанный другой терапевтический агент содержит антиангиогенный агент. Например, указанный антиангиогенный агент представляет собой бевацизумаб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный антиангиогенный агент выбран из группы, состоящей из афлиберцепта, акситиниба, ангиостатина, эндостатина, фрагмента пролактина 16кДа, ламининовых пептидов, фибронектиновых пептидов, ингибиторов тканевой металлопротеиназы (TIMP 1, 2, 3, 4), активаторов плазминогена, ингибиторов (PAI-1, -2), фактора некроза опухолей α , (в высоких дозах, *in vitro*), TGF- β 1, интерферонов (IFN- α , - β , γ), хемокинов ELR-CXC:, IL-12; SDF-1; MIG; тромбоцитарного фактора 4 (PF-4); IP-10, тромбоспондина (TSP), SPARC, 2-метоксиэстрадиола, пролиферин-связанного белка, сурамина, сорафениба, регорафениба, талидомида, кортизона, линомида, фумагиллина (AGM-1470; TNP-470), тамоксифена, ретиноидов, CM101, дексаметазона, лейкоз-ингибирующего фактора (LIF), ингибитора Hedgehog и их комбинаций.

[00137] Фармацевтическая комбинация может содержать первый и второй терапевтические агенты в любых требуемых пропорциях при условии, что синергетический эффект или кооперативный эффект по-прежнему имеет место. Указанная синергическая фармацевтическая комбинация предпочтительно содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении примерно от 1:9 примерно до 9:1. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении от примерно 1:8 до примерно 8:1, от примерно 1:7 до примерно 7:1, от примерно 1:6 до примерно 6:1, от примерно 1:5 до примерно 5:1,

от примерно 1:4 до примерно 4:1, от примерно 1:3 до примерно 3:1 или от примерно 1:2 до примерно 2:1. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в соотношении приблизительно 1:1.

[00138] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из Аллопуринола, триоксида мышьяка, Азацитидина, Бортезомиба, Бевацизумаба, Капецитабина, Карбоплатина, Целекоксиба, Хлорамбуцила, Клофарабина, Цитарабина, Дакарбазина, Даунорубицина HCl, Доцетаксела, Доксорубицина HCl, Флоксуридина, Гемцитабина HCl, гидроксимочевины, Ифосфамида, Иматиниба мезилата, Иксабепилона, Леналидомида, Мегестрола ацетата, Метотрексата, Митотана, Митоксантрона HCl, Оксалиплатина, Паклитаксела, Пралатрексата, Ромидепсина, Сорафениба, Стрептозоцина, Тамоксифена цитрата, Топотекана HCl, Третиноин, Вандетаниба, Висмодегиба, Вориностата и их комбинаций.

[00139] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит низкомолекулярный ингибитор мультикиназы, т.е. сорафениб или регорафениб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор сигнального пути Hedgehog, т.е. висмодегиб. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит лекарственные средства, выбранные из таблицы 2 ниже.

Таблица 2: Классы лекарственных средств

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

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

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

[00140] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит лекарственные средства, которые нацелены на рецепторы фактора некроза опухолей-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит рекомбинантный TRAIL или агонистическое антитело, которое активирует один или более рецепторов TRAIL. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит одно или более антител или рекомбинантных TRAIL, которые активируют передачу сигналов посредством DR4, DR5, или их оба. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит один или несколько из AMG-655, LBY-135, мапатумумаб, лексатумумаб, апомаб и rhApo2L/TRAIL. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный второй терапевтический агент содержит активный агент, выбранный из группы, состоящей из Камптотецина, 5-FU, капецитабина, цисплатина, доксорубицина, иринотекана, паклитаксела, цисплатина, бортезомиба, ВН3I-2, ритуксимаба, облучения, тритерпеноидов, сорафениба, гемцитабина, ингибиторов HDAC, карбоплатина, T-101 (производного госсипола), ABT-263, ABT-737 и GX-15-070 (обатоклакса), вориностата, цетуксимаба, панитумумаба,

бевацизумаба, ганитумаба, интерферона гамма, сорафениба, антагонистов XIAP, антагонистов Vcl-2 и миметиков Smac.

VI. ДОЗА

[00141] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от 40, 50, 60 или 100 мг до примерно 2000 мг; от примерно 4, 5, 6 или 10 мг до примерно 200 мг; или от около 0,4, 0,5, 0,6 или от 1 мг до примерно 20 мг, при этом масса может быть рассчитана по указанному соединению в форме свободного основания. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 5 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,5 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 40 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 4 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200 мг; или от примерно 0,4 мг до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 мг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 60 мг до примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг; от примерно 6 мг до примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130,

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

60, 70, 80, 90 или 100 мг; от примерно 60 до примерно 70, 80, 90 или 100 мг; от примерно 70 до примерно 80, 90 или 100 мг, от примерно 80 до примерно 90 или 100 мг; от примерно 90 мг до примерно 100 мг; от примерно 5 мг до примерно 6, 7, 8, 9 или 10 мг; от примерно 6 до примерно 7, 8, 9 или 10 мг; от примерно 7 до примерно 8, 9 или 10 мг, от примерно 8 до примерно 9 или 10 мг; от примерно 9 мг до примерно 10 мг; от примерно 0,5 мг до примерно 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг; от примерно 0,6 мг до примерно 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг; от примерно 0,7 до примерно 0,8, 0,9 или 1 мг, от примерно 0,8 до примерно 0,9 или 1 мг; или от примерно 0,9 мг до примерно 1 мг.

[00142] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от примерно 1 мг/кг до примерно 40 мг/кг; 0,1 мг/кг до примерно 4 мг/кг; или от 0,01 мг/кг до около 0,40 мг/кг. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или от 9 мг/кг до примерно 10, 20, 30 или 40 мг/кг; от примерно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или от 19 мг/кг до примерно 20, 30 или 40 мг/кг; от примерно 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или от 29 мг/кг до примерно 30 или 40 мг/кг; от примерно 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 или 39 мг/кг до примерно 40 мг/кг; от примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 или 0,9 мг/кг до примерно 1, 2, 3 или 4 мг/кг; от примерно 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 или 1,9 мг/кг до примерно 2, 3 или 4 мг/кг; от примерно 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8 или 2,9 мг/кг до примерно 3 или 4 мг/кг; или от примерно 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8 или 3,9 мг/кг до примерно 4 мг/кг; от примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 мг/кг до примерно 0,10, 0,20, 0,30 или 0,40 мг/кг; от примерно 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18 или от 0,19 до примерно 0,20, 0,30 или 0,40 мг/кг; от примерно 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25,

0,26, 0,27, 0,28 или от 0,29 до примерно 0,30 или 0,40 мг/кг; или от примерно 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38 или 0,39 мг/кг до примерно 0,40 мг/кг.

[00143] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 37,5 мг/м² до примерно 1500 мг/м² ; от примерно 3,75 мг/м² до примерно 150 мг/м² ; или от примерно 0,4 мг/м² до примерно 15 мг/м². В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или соединение (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405,, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445,

1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 мг/м² до примерно 1500 мг/м²; от примерно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 мг/м² до примерно 150 мг/м²; или примерно от 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,1, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 мг/м² до примерно 15 мг/м².

VII. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

[00144] Подходящие фармацевтические композиции для применения в способах, описанных в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде лекарственной формы, которую можно вводить пациенту. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы или парентеральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная пероральная дозированная лекарственная форма разделена на несколько меньших доз, которые вводят субъекту в течение заранее заданного периода времени с целью снижения токсичности вводимого терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную пероральную дозированную лекарственную форму вводят в виде таблетки или капсулы, содержащей состав с контролируемым высвобождением, которая может включать в себя множество частиц, гранулы, пеллеты, мини-таблетки или таблетки. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая

композиция находится в виде парентеральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде парентеральной дозированной лекарственной формы выбранной из группы, состоящей из внутривенной (в/в), подкожной (п/к) и внутримышечной (в/м), ректальной (р) и трансдермальной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиториев, таблеток и капсул. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблетки, каплеты, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблеток, твердых капсул, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых форм.

[00145] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения подходящие формы фармацевтических композиций, предназначенных для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают в себя дерматологические композиции, адаптированные для местного введения через кожу. Например, указанные дерматологические композиции содержат косметически или фармацевтически приемлемую среду. Указанные дерматологические композиции для местного введения могут включать мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. В некоторых вариантах реализации обычные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основания, загустители, усилители проницаемости кожи и тому подобное могут быть необходимы или желательны и поэтому их можно применять. Примеры подходящих усилителей включают, но не ограничиваются ими, простые эфиры, такие как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля

(коммерчески доступный как Transcutol®) и монометиловый эфир диэтиленгликоля; поверхностно-активные вещества, такие как лаурат натрия, лаурилсульфат натрия, бромид цетилтриметиламмония, бензалкония хлорид, Полоксамер (231, 182, 184), Твин (20, 40, 60, 80) и лецитин (патент США № 4783450); спирты, такие как этанол, пропанол, октанол, бензиловый спирт и тому подобные; полиэтиленгликоль и его сложные эфиры, такие как полиэтиленгликоль монолаурат; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как мочевины, диметилацетамид (ДМА), диметилформаимид (ДМФА), 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин; терпены; алканоны; и органические кислоты, в частности, лимонную кислоту и янтарную кислоту. Также можно применять Azone® и сульфоксиды, такие как ДМСО и С10МСО, но они менее предпочтительны.

[00146] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция находится в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

VIII. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[00147] Композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении многих болезненных состояний, включая рак (например, колоректальный рак, рак мозга и глиобластома). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как меланома глаза, десмопластическая мелкокрутлоклеточная опухоль, хондросаркома, лептоменингеальная болезнь, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарцинома, СПИД-ассоциированные раки, СПИД-ассоциированная лимфома, рак анального канала и рак прямой кишки, рак аппендикса, астроцитомы и атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы,

описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как базальноклеточная карцинома, синдром базальноклеточного невуса, синдром Горлина, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоли бронхов, лимфома Беркитта и опухоли спинного мозга. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как карциноидная опухоль, карцинома неизвестной первичной локализации, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, лептоменингеальная болезнь, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома и Т-клеточная лимфома кожи (включая, но не ограничиваясь, синдром Сезари и фунгоидный микоз (ФМ)). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, семейство сарком Юинга, экстракраниальные герминогенные опухоли, внегонадные герминогенные опухоли, рак внепеченочных желчных протоков и рак глаз. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль и глиома. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака. В одном варианте реализации

настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как саркома Капоши и рак почки (почечно-клеточный рак). В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как лангергансоклеточный гистиоцитоз, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, рак легких, неходжкинская лимфома и первичная лимфома центральной нервной системы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома), злокачественная фиброзная гистиоцитома костей и остеосаркома, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неизвестной первичной локализацией, синдром множественной эндокринной неоплазии, рак ротовой полости, множественная миелома/плазмноклеточное новообразование, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома и миелопролиферативные заболевания. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки и нейробластома. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний, как рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома костей, рак яичников, герминогенная опухоль яичников, эпителиальный рак яичников и опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения таких заболеваний,

как рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рака глотки, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоли гипофиза, плевропульмональная бластома, беременность и рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы и рак предстательной железы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей с вовлечением NUT-гена на хромосоме 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы высокой степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы средней степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака предстательной железы низкой степени. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

[00148] Изобретатели обнаружили в моделях *in vitro*, на моделях животных и в клинических испытаниях у человека, что ONC201 (соединение (1)) обладает широкой противораковой активностью, низкой токсичностью, включая незначительные, если таковые имеются, побочные действия, низкую генотоксичность и высокую биодоступность, включая пероральную биодоступность. Благодаря указанным особенностям ONC 201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для пациентов детского возраста. Благодаря этим особенностям ONC 201 и различные аналоги особенно хорошо подходят для продолжительной терапии, для пациентов с

высоким риском, а также для обеспечения длительных ответов или предотвращения рецидива стабильного заболевания или для предотвращения возврата заболевания.

[00149] В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака у детей (солидных опухолей у детей, сарком у детей, сарком Юинга у детей, глиом у детей, рака центральной нервной системы у детей, лейкемии у детей и лимфомы у детей).

[00150] В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения пролиферативного расстройства кожи, такого как псориаз. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, рака глаз, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака гортани, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычных раков детского возраста, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры и саркомы матки. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из вагинального рака и рака вульвы. В одном варианте реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют

для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из опухоли Вильмса и женских раков.

[00151] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии первой линии (иногда называемой первичной терапией). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии второй линии. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве терапии третьей линии. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве «терапии спасения». Термин «терапия спасения», используемый в настоящем документе, обозначает терапевтический агент, который можно принимать в любом режиме после того, как потерпела неудачу первоначальная схема лечения субъекта или после того, как состояние субъекта не ответило на первоначальное лечение. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве резервной терапии. В одном варианте реализации резервной терапии указанные композиции применяют в качестве резервного агента для нейтрализации действия первоначального лечения. В одном варианте реализации резервной терапии указанные композиции применяют в качестве резервного агента, который вводят субъекту, который уже имеет резистентность к стандартному или первоначальному лечению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве неoadъювантной терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная неoadъювантная терапия включает введение субъекту одного или более терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, перед основной или первой линией терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная неoadъювантная терапия уменьшает размер или степень рака, подлежащего лечению, перед введением основной или первой линии терапии субъекту, подвергаемому лечению. В

некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в качестве адъювантной терапии. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная адъювантная терапия включает введение субъекту одного или более терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, где указанные один или более терапевтических агентов модифицируют действие других терапевтических агентов, которые уже ввели субъекту или одновременно вводят субъекту или последовательно вводят субъекту.

[00152] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, демонстрируют пониженную вероятность лекарственных взаимодействий. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение (1) или соединение (10) или их аналог удаляют из организма пациента, прежде чем он сможет взаимодействовать с другим фармацевтически активным веществом.

[00153] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, демонстрируют уровни токсичности, которые облегчают комбинации с другими фармацевтическими агентами.

[00154] Способы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничиваются конкретными видами животных. В одном варианте реализации субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанными в настоящем документе, может представлять собой млекопитающее или не представлять собой млекопитающее. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект-млекопитающее включает любое млекопитающее, но не ограничивается ими: человека; не являющихся человеком приматов; грызуна, такого как мышь, крыса или морская свинка; одомашненное животное, такое как кошка или собака; лошадь, корова, свинья, овца, коза, или кролик. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, не являющийся млекопитающим, включает, но не ограничивается ими: птицу, такую как утку, гусь, курицу или индейку. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный субъект

представляет собой человека. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанные субъекты могут быть любого пола и любого возраста. Композиции и способы также можно применять для предотвращения рака. Композиции и способы также можно применять для стимуляции иммунной системы.

[00155] Способы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничены конкретным возрастом субъекта. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может быть в возрасте старше 50 лет, в возрасте старше 55 лет, в возрасте старше 60 лет или в возрасте старше 65 лет. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может быть в возрасте моложе 50 лет, в возрасте моложе 55 лет, в возрасте моложе 60 лет или в возрасте моложе 65 лет.

[00156]. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций, описанных в настоящем документе, может являться пациентом детского возраста. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 18 лет, младше 17 лет, младше 16 лет, младше 15 лет, младше 14 лет, младше 13 лет, младше 12 лет, младше 11 лет, младше 10 лет, младше 9 лет, младше 8 лет, младше 7 лет, младше 6 лет, младше 5 лет, младше 4 лет, младше 3 лет, младше 2 лет, младше 1 года. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 12 месяцев, младше 11 месяцев, младше 10 месяцев, младше 9 месяцев, младше 8 месяцев, младше 7 месяцев, младше 6 месяцев, младше 5 месяцев, младше 4 месяцев, младше 3 месяцев, младше 2 младше, младше 1 месяца. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 4 недель, младше 3 недель, младше 2 недель, младше 1 недели. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста младше 7 дней, младше 6 дней, младше 5 дней,

младше 4 дней, младше 3 дней, младше 2 дней или младше 1 дня. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста является новорожденным. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста является недоношенным. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент детского возраста является новорожденным.

[00157] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный пациент имеет вес менее 45 кг, вес менее 40 кг, вес менее 35 кг, вес менее 30 кг, вес менее 25 кг, вес менее 20 кг, вес менее 15 кг, вес менее 14 кг, вес менее 10 кг, вес менее 5 кг, вес менее 4 кг, вес менее 3 кг, вес менее 2 кг или вес менее 1 кг.

[00158] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект получил по меньшей мере один предшествующий терапевтический агент. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект получил по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре предшествующих терапевтических агентов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный предшествующий терапевтический агент представляет собой ибрутиниб, бортезомиб, карфилзомиб, темозоламид, бевацизумаб, циклофосфамид, гидроксидонорубицин, винкристин, преднизон, цитарабин, цисплатин, ритуксимаб, 5-фторурацил, оксалиплатин, лейковорин или леналидомид.

[00159] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат облучением. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат хирургическим путем. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанного субъекта лечат при помощи адоптивной Т-клеточной терапии.

[00160] В некоторых вариантах реализации указанный рак больше не реагирует на лечение при помощи ибрутиниба, бортезомиба, карфилзомиба, темозоламида, бевацизумаба, циклофосфамида, гидроксидонорубицина, винкристина, преднизона, цитарабина, цисплатина, ритуксимаба, 5-фторурацила, оксалиплатина, лейковорина, леналидомида, облучения, хирургии

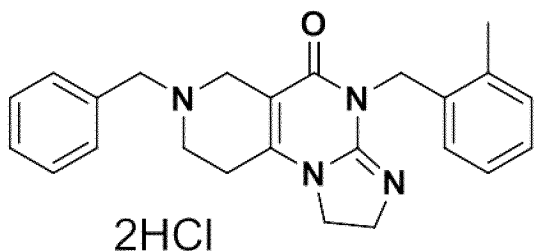
или их комбинации.

[00161] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиции и способы, описанные в настоящем документе, имеют зависимость «доза-эффект» в раковых клетках, которая отличается от зависимости «доза-эффект» тех же самых композиций и способов в нормальных клетках. Например, на фигуре 1 проиллюстрирована зависимость «доза-эффект», которая показывает воздействие соединения (1) на пролиферацию и гибель клеток в нормальных и опухолевых клетках. На фигуре 1 показана жизнеспособность клеток после обработки соединением (1) в указанных концентрациях в течение 72 часов. Тестируемые опухоли включали клеточную линию рака толстой кишки человека (HCT116), клеточную линию опухоли молочной железы (MDA-MB-231), клеточную линию первичной глиобластомы человека (U87). Нормальные тестируемые клетки включали фибробласты крайней плоти человека (HFF), фибробласты легких эмбриона человека (MRC-5) и клеточную линию фибробластов легких человека (WI-38). Доксорубицин использовали в качестве положительного контроля в количестве 1 мкг/мл на нормальных фибробластах. Как показано на фигуре 1, жизнеспособность нормальных тестируемых клеток составляла по меньшей мере примерно 75% при концентрации примерно 1-5 мг/мл соединения (1), в то время как жизнеспособность опухолевых клеток была значительно ниже (например, на уровне или ниже 50%) при той же концентрации соединения (1). Кроме того, когда концентрация соединения (1) возрастала за пределы примерно 5 мг/мл, жизнеспособность опухолевых клеток падала до уровня ниже 25%, в то время как жизнеспособность нормальных клеток оставалась на уровне примерно 75%.

[00162] На фигуре 2 показан анализ жизнеспособности клеток на фибробластах легких эмбриона человека (MRC-5) после 72-часовой обработки соединением (1) (5 мкМ) или ДМСО и указанного периода восстановления в среде, полностью свободной от лекарственного средства, после обработки. Моменты времени приведены как время после удаления соединения (1) после 72-часовой обработки. Как показано на фигуре 2, восстановление клеток наблюдалось с соединением (1), но не с ДМСО.

[00163] В некоторых вариантах реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении рака у субъекта. В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, находят применение при лечении рака у субъекта, который представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтически эффективного количества соединения (1) или соединения (10) или их аналога или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

[00164] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая соединение (1) или соединение (10) или их аналог или их фармацевтически приемлемую соль, в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом указанный первый и указанный второй терапевтический агенты вводят одновременно или последовательно. Второй терапевтический агент может представлять собой любой подходящий терапевтический агент, включая любой фармацевтически активный агент, описанный в настоящем документе. Фармацевтически приемлемая соль соединения (1) включает дигидрохлоридную соль, приведенную ниже:



[00165] Следует понимать, что дигидрохлоридная соль соединения (1) или его аналога (включая, но не ограничиваясь ими, соединение формулы (10)) или их альтернативная ди-соль, описанная в настоящем документе, может быть заменена соединением (1) или его аналогом в композиции или режиме дозирования, описанных в настоящем документе.

[00166] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение

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

[00167] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент может быть введен до или перед первым терапевтическим агентом.

[00168] В одном варианте реализации способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из солидных опухолей, гемобластозов (*liquid tumors*), лимфом, лейкозов или миелом.

[00169] В одном варианте реализации способ лечения

направлен на солидную опухоль, где солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из: рака шейки матки, рака эндометрия, экстракраниальных герминогенных опухолей; внегонадных герминогенных опухолей; герминогенной опухоли; гестационной трофобластической опухоли; рака яичников, герминогенной опухоли яичников, эпителиального рака яичников и опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом; рака полового члена, рака предстательной железы; рака молочной железы беременных; рака предстательной железы высокой степени; рака предстательной железы средней степени; рака предстательной железы низкой степени; кастрационно-резистентного рака предстательной железы; рака молочной железы; рака желчных протоков; рака внепеченочных желчных протоков; рака желчного пузыря; гепатоцеллюлярного рака (печени); рака (почечно-клеточного) почки; рака печени, почечно-клеточного рака (почки), рака почечной лоханки и мочеточника; базальноклеточной карциномы; синдрома базально-клеточного невуса, синдрома Горлина, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, папилломатоза, синдрома множественной эндокринной неоплазии; рака поджелудочной железы, рака парашитовидной железы, меланомы глаза; рака глаз; ретинобластомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы; семейства сарком Юинга; десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли; хондросаркомы, саркомы Капоши, рабдомиосаркомы; опухолей спинного мозга, лептоменингеальной болезни, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, хордомы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, эпендимобластомы, эпендимомы, нейробластомы; опухолей паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы; адренокортикальной карциномы; рака костей, остеосаркомы; злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы; остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, опухолей бронхов, рака легких, плевропульмональной бластомы; карциномы дыхательных путей с вовлечением NUT-гена на хромосоме 15, астроцитом, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли; атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, краниофарингиомы, глиомы, рака головного мозга,

медуллобластомы, медуллоэпителиомы, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей; опухоли гипофиза; рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST), рака мочевого пузыря, рака анального канала и рака прямой кишки, рака аппендикса, рака пищевода, гипофарингеального рака; рака гортани, рака губ и полости рта, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неизвестной первичной локализацией, рака ротовой полости, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, рака полости рта, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака глотки; рака головы и шеи и мезотелиомы.

[00170] В одном варианте реализации способ лечения направлен на лимфому, выбранную из группы, состоящей из: диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, СПИД-ассоциированной лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи, синдрома Сезари, фунгоидного микоза (ФМ); гистиоцитоза; лимфомы Беркитта и лимфомы центральной нервной системы; неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема; фунгоидного микоза; первичной лимфомы центральной нервной системы; лимфоплазмочитарной лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

[00171] В одном варианте реализации способ лечения направлен на неходжкинскую лимфому (НХЛ), выбранную из группы, состоящей из мантийноклеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфоплазмочитарной НХЛ, макроглобулинемии Вальденстрема и лимфом кожи.

[00172] В одном варианте реализации способ лечения направлен на лейкоз, выбранный из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронических миелопролиферативных заболеваний; волосатоклеточного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ); и лангергансоклеточного гистиоцитоза.

[00173] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на острый лейкоз, выбранный из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического лимфобластного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома и миелопролиферативного заболевания.

[00174] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на миелому, выбранную из группы, состоящей из: IgA-миеломы; IgG-миеломы; IgM-миеломы; IgD-миеломы; IgE-миеломы; легкоцепочечной миеломы; несекретирующей миеломы; множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования, множественной миеломы, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований и миелопролиферативных заболеваний.

[00175] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, СПИД-ассоциированных раков, СПИД-ассоциированной лимфомы, рака анального канала и рака прямой кишки, рака аппендикса, астроцитомы и атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли.

[00176] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: базальноклеточной карциномы, синдрома базальноклеточного невуса, синдрома Горлина, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли бронхов, лимфомы Беркитта и опухоли спинного мозга.

[00177] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, лептоменингеальной болезни, эмбриональной опухоли центральной нервной системы, лимфомы центральной нервной системы, рака шейки матки, хордома,

хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронических миелопролиферативных заболеваний, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы и Т-клеточной лимфомы кожи (включая, но не ограничиваясь, синдромом Сезари и фунгоидным микозом).

[00178] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: эмбриональных опухолей центральной нервной системы, рака эндометрия, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, семейства сарком Юинга, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, хондросаркомы, экстракраниальных герминогенных опухолей, внепонадных герминогенных опухолей, рака внепеченочных желчных протоков и рака глаз, включая внутриглазную меланому и ретинобластому.

[00179] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: рака желчного пузыря, рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST), герминогенной опухоли, гестационной трофобластической опухоли и глиомы.

[00180] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака.

[00181] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из саркомы Капоши и рака почки (почечно-клеточного рака).

[00182] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: лангергансоклеточного гистиоцитоза, рака гортани, рака губ и полости рта, рака печени, рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

[00183] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения направлен на рак, выбранный из группы, состоящей из: макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома), злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией, синдрома множественной эндокринной неоплазии, рака ротовой полости, множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования, фунгоидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, множественной миеломы и миелопролиферативных заболеваний.

[00184] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки и нейробластомы.

[00185] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака полости рта, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичников, герминогенной опухоли яичников, эпителиального рака яичников и опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом.

[00186] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака поджелудочной железы, папилломатоз, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака парашитовидной железы, рака полового члена, рака глотки, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, плевропульмональная бластомы, рака молочной железы у беременных, первичной лимфомы центральной нервной системы и рака предстательной железы.

[00187] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ полезен для лечения рака, выбранного из группы,

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

[00188] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей.

[00189] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака гортани, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли.

[00190] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычных раков детского возраста, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры и саркомы матки.

[00191] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: вагинального рака и рака вульвы.

[00192] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: опухоли Вильмса и женских раков.

[00193] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лечение рака включает предотвращение роста опухоли у субъекта с раком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лечение рака включает предотвращение образования раковых метастаз у субъекта с раком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лечение рака включает направленное лечение минимальной остаточной болезни у субъекта с

раком, для которого известно, что он имеет минимальную раковую остаточную болезнь, или у субъекта с риском наличия минимальной остаточной болезни.

[00194] Это может быть показано после лечения первичной опухоли хирургическим путем и/или после начала химиотерапии (например, лучевой терапии) или определения их эффективности. Диссеминированные опухолевые клетки могут находиться в состоянии покоя и часто не могут быть атакованы химиотерапией (лучевой терапией). Пролеченный таким образом пациент, казалось бы, находится в состоянии исцеления, и упоминается как с "минимальной остаточной болезнью". Тем не менее, покоящиеся опухолевые клетки обладают потенциалом формирования метастаз, если они становятся метастазирующими клетками из-за стимула роста после длительного состояния покоя.

[00195] Используемый в настоящем описании термин "минимальная остаточная болезнь" обозначает небольшое количество раковых клеток, которое остается у субъекта во время лечения или после лечения, когда субъект находится в стадии ремиссии (не проявляет никаких симптомов или признаков заболевания). Способы, описанные в настоящем документе, предпочтительно применяют к формам заболеваний, перечисленным в настоящем документе, включая взрослые и детские формы этих заболеваний.

[00196] В одном варианте реализации способ лечения подходит для лечения аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные заболевания включают, но не ограничиваются, очаговую алопецию, антифосфолипидный, аутоиммунный гепатит, целиакию, диабет типа 1, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника, воспалительные миопатии, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз печени, псориаз, ревматоидный артрит, склеродермию, синдром Шегрена, системную красную волчанку и витилиго.

[00197] В одном варианте реализации способ лечения согласно настоящему изобретению подходит для лечения аутоиммунных и воспалительных расстройств периферической нервной системы, таких как боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу Герига), из-за

различных причин, таких как нарушения обмена веществ, которые включают диабет, недостаток витаминов В12 и фолиевой кислоты, химиотерапевтических препаратов и препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, ядов, которые вызывают повреждение периферических нервов, раков, которые развиваются в периферические нейропатии, а также паранеопластические синдромы, злоупотребления алкоголем, хронических заболеваний почек, травм, которые вызывают сдавливание нервов и другие поражения, инфекций, таких как болезнь Лайма, синдром Гийена-Барре, болезни соединительной ткани, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, системной красной волчанки, некоторых воспалительных состояний, таких как саркоидоз, целиакия, наследственных заболеваний, таких как синдром Шарко-Мари-Тута, атаксия Фридрейха, и/или идиопатии, где не найдено никакой определенной причины, но воспалительные и/или аутоиммунные механизмы являются причиной возникновения заболевания.

[00198] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний с проявлениями на глазах. Такие проявления на глазах включают, но не ограничиваются, глазной рубцовый пемфигоид, язву роговицы Морена, различные формы увеита, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, узелковый полиартрит, рецидивирующий полихондрит, гранулематоз Вегенера, склеродермию, болезнь Бехчета, болезнь Рейтера, воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) и анкилозирующий спондилоартрит, пигментную дистрофию сетчатки, дегенерацию желтого пятна, сухой кератоконъюнктивит, склерит, эписклерит, кератит, периферическое изъязвление роговицы, и менее распространенные заболевания, такие как хориоидит, васкулит сетчатки, эписклеральные узелки, отслоения сетчатки, и/или отек желтого пятна.

[00199] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения острого отторжения аллотрансплантата у пациентов после трансплантации. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения подходит для лечения ишемического инсульта. В одном

варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения полезен для лечения воспалительных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, артрит, псориаз, астму и колит.

[00200] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит фармацевтически приемлемую моно-соль соединения (1) или его аналог (например, соединение формулы (10)). В одном варианте реализации терапевтический агент содержит фармацевтически приемлемую ди-соль соединения (1) или его аналог (например, соединение формулы (10)). Как описано в настоящем документе, некоторые аналоги могут представлять собой три-соли. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный первый терапевтический агент содержит соединение (1) или его аналог (например, соединение формулы (10)) в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, выбранной из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, бисульфата, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фумаратсульфоната, метилсульфоната, формиата, ацетата и карбоксилата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит соединение (1) или его аналог в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, выбранной из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата и малеата. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит соединение (1) или его аналог в форме фармацевтически приемлемой моно- или ди-соли, имеющей противоион, выбранный из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития, и/или противоионов, таких как противоионы метиламино, диметиламино, диэтиламино, триэтиламино и их комбинаций. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный терапевтический агент содержит соединение, описанное в настоящем документе, в форме галогенидной ди-соли, такой как дигидрохлоридная или дигидробромидная соль.

[00201] В некоторых вариантах реализации указанного способа

лечения указанный второй терапевтический агент содержит противораковый агент. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент выбран, без ограничения, из активина, акларубина, акодозола, акронина, адозелезина, альдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азацитидина, азетепы, азотомицина, батимастата, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина, карубина, карзелезина, цедефингола, целекоксиба, хлорамбуцила, циролемидина, цисплатина, кладрибина, криснатол мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубина, децитабина, дексормаплатина, деазагуанина, деазагуанина мезилата, диазиквона, доцетаксела, доксорубина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомицина, эдатрексата, элфомитина (eflomithine), элсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубина, эрбулозола, эзорубина, эстрамустина, этанидазола, этопозида, этоприна, фадрозола, фазарабина, фенретиноид, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фторцитидина, фосквидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевина, идарубина, ифосфамида, илмофосина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1а, интерферона гамма-1b, ипроплатина, иринотекана, ланреотида, летрозолола, лейпролида, лиарозолола, лометрексола, ломустина, лозоксантрона, масопрокола, майтанзина, мехлорэтамидина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метоприна, метуредепы, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомалцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокодазола, ногаламицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы,

пелиомицина, пентамустина, епलोмицина, перфосфамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, плместана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пиразофурина, рибоприна, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфосата, спарсомицина, спирогермания, спирумустина, спиролатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, тализомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозиды, тероксирона, тестолактона, тиамиприна, тиогуанина, тиотепы, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолон, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепы, вапреотида, вертепорфина, винбластина, винкристина сульфата, виндезина, винепидина, винглицината, винлейрозина, винорелбина, винрозидина, винзолидина, ворозола, зениплатина, зиностатина, золедроната, зорубицина и их комбинаций.

[00202] В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент, без ограничения, выбран из: аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов LHRH, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксицитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, ЗСРА, 7-этил-10-гидроксикамптотетина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-

5280, апазиковона, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосаамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CCl-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COX2, CHS-828, CN-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTR-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксигоформина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глүфосаамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-

0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксу тумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрин-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексолола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGX, мидостаурин, минодроновой кислоты, митомицин, мивобулин, MK-2206, MK-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафин гадолин, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулид, нитроглицерин, нолатрексид, норелин, N-ацетилцистеин, 06-бензилгуанин, облимерсен, омепразол, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксел, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразол, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрексид, пентрикс, перифосин, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866,

пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола О, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфиروмицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитолы, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

[00203] В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегэстролацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастериды, бусерелинацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона,

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

[00204] В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент содержит ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения ингибитор тирозинкиназы выбран, без ограничения, из группы, состоящей из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент содержит ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения ингибитор ароматазы выбран из группы, состоящей из анастрозола, летрозолола, лиарозолола, ворозолола, экземестана, атаместана и их комбинаций.

[00205] В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения второй терапевтический агент содержит антиметаболит. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения

антиметаболит содержит антифолат. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения антифолат выбран из группы, состоящей из метотрексата, ралтитрекса, аналогов пиримидина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения антиметаболит содержит аналог пиримидина. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный аналог пиримидина выбран из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина, гемцитабина и их комбинации. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный антиметаболит представляет собой аналог пурина или аналог аденозина. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный аналог пурина или аналог аденозина выбраны из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит противоопухолевый антибиотик. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный противоопухолевый антибиотик выбран из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина и идарубицина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит производное платины. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанное производное платины выбрано из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный алкилирующий агент выбран из группы, состоящей из эстрамустина, мехлорэтамидина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоламида, нитрозомочевин и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит нитрозомочевину. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанная нитрозомочевина

выбрана из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепа и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит антимитотический агент. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный антимитотический агент выбран из группы, состоящей из алкалоидов барвинка и таксанов. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный таксан выбран из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинации. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанные алкалоиды барвинка выбраны из группы, состоящей из винбластина, виндезина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанная топоизомераза представляет собой эпиподофиллотоксин. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный ингибитор топоизомеразы, который является эпиподофиллотоксином, выбран из группы, состоящей из этопозиды, этопозиды, тенипозиды, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор серин/треонинкиназы. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный ингибитор серин/треонинкиназы, выбран из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTORC1/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов АКТ, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Aurora и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор PTK2/ФАК. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит ингибитор белок-белковых взаимодействий. В некоторых вариантах реализации способа лечения ингибитор белок-

белковых взаимодействий выбран из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент содержит аналог рапамицина. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный аналог рапамицина выбран из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанного способа лечения указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, ЗСРА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиковона, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLB, AZ10992, AVX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина,

цефтриаксона, цецекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов СОР, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрина-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU

223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамина, ингибиторов МЕК, МЕК-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолия, MS-209, MS-275, МХ6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-mAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацедиалина, таллапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена,

тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелидумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубидина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

[00206] В некоторых вариантах реализации указанный другой терапевтический агент содержит стероид. Стероиды включают, но не ограничиваются, дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон и кортивазол. В некоторых вариантах реализации указанный другой терапевтический агент содержит противорвотное средство. Противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, агонисты рецептора 5-HT₃ (такие как доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палонсетрон и миртазапин), агонисты допамина (такие как домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин и метоклопрамид), антагонисты рецептора NK₁ (такие как апрепитант и касопитант), антигистаминные средства (такие как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноиды (такие как каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепины (такие как мидазолам и лоразепам), антихолинергические вещества (такие как гиосцин), триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, мяту перечную, мусцимол и ажгон.

[00207] Фармацевтические композиции можно вводить субъекту с помощью любого подходящего пути введения. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, парентерально,

трансдермально или трансмукозально. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту парентерально. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством парентерального пути введения, выбранного из группы, состоящей из внутривенного (в/в), подкожного (п/к) и внутримышечного (в/м) пути. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством пути введения, выбранного из ректального и трансдермального пути. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиторий, таблеток и капсул. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капли, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, твердых капсул, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых форм.

[00208] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из группы из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

[00209] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии с редким режимом дозирования (например, вводят один раз в неделю или менее часто). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную

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

[00210] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая соединение, содержащее соединение (1), соединение (10) или его аналог, или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно; и дополнительно включает определение экспрессии генов стрессового ответа эндоплазматического ретикулума (ЭР) в биологическом образце. В некоторых вариантах реализации ген стрессового ответа эндоплазматического ретикулума выбран из группы, которая включает, но не ограничивается ими, С/ЕВР-гомологичный белок (СНОР), фактор активации транскрипции 3 (АТФ3) и оба СНОР и АТФ3. В некоторых вариантах реализации ген стрессового ответа эндоплазматического ретикулума выбран из группы, которая включает, но не ограничивается ими: АТФ3, фактора активации транскрипции 3 (АТФ3), СНОР, IRE1, белка связывающего

иммуноглобулины (BiP), фактора инициации эукариотической трансляции 2A (EIF2a), X-бок-связывающего белка 1 (XBP1). Биологический образец может представлять собой опухоль, моноклеарные клетки периферической крови или биопсию кожи. Биологический образец может быть получен до, во время или после введения лекарственного средства. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600%, или более 600% одного или более гена стрессового ответа ЭР. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно от 50% примерно до 100%, примерно от 100% примерно до 150%, примерно от 150% примерно до 200%, примерно от 200% примерно до 250%, примерно от 250% примерно до 300%, примерно от 300% примерно до 350%, примерно от 350% примерно до 400%, примерно от 400% примерно до 450%, примерно от 450% примерно до 500%, примерно от 500% примерно до 550%, примерно от 550% примерно до 600%, или более 600% гена стрессового ответа ЭР. В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает корректировку дозы первого терапевтического агента для достижения индукции примерно от 50% примерно до 100%, примерно от 100% примерно до 200%, примерно от 200% примерно до 300%, примерно от 300% примерно до 400%, примерно от 400% примерно до 500%, примерно от 500% примерно до 600%, или более 600% гена стрессового ответа ЭР.

[00211] В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении: (i) первого терапевтического агента, включая соединение, содержащее соединение (1) или соединение (10) или его аналог, или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, при этом первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно; и

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

[00212] В аспекте, приведенном в настоящем документе, представлены способы лечения, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического агента, содержащего соединение формулы (1) или формулы (10), его аналога или их фармацевтически приемлемой соли (например, ди-соли или три-соли) и второго терапевтического агента, указанный способ включает:

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

[00213] В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для системного выведения соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для выведения почками соединения первого терапевтического агента или его метаболита из тела субъекта. В одном варианте реализации указанного способа лечения указанное заранее заданное время ожидания по существу равно времени, требуемому для выведения печенью соединения первого

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

[00214] Когда порядок введения является обратным, время для введения указанного первого терапевтического агента наступает тогда, когда проходит C_{\max} указанного второго терапевтического агента (то есть первого из вводимых лекарственных средств). В одном варианте реализации введение указанного первого терапевтического агента можно проводить после того, как большинство или по существу все первое введенное лекарственное средство будет удалено из организма или токсические эффекты первого введенного лекарственного средства будут устранены или устраняются.

[00215] В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает мониторинг уровня соединения первого терапевтического агента или его метаболита у субъекта с помощью оценки фармакокинетических показателей. В некоторых таких

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

временного интервала в 2 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала в 3 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала в 4 суток после введения первого терапевтического агента указанному субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию выполняют после истечения временного интервала в 1-7 суток после введения первого терапевтического агента.

[00216] В некоторых вариантах реализации способа лечения фармакокинетический профиль включает фармакокинетические параметры, подходящие для регулирования дозирования первого терапевтического агента субъекту, подлежащего лечению. В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) (« C_{max} ») субъекта после его введения указанному субъекту находится в диапазоне примерно от 1000 нг/дл до 1500 нг/дл в течение терапевтического периода времени. В некоторых вариантах реализации C_{max} составляет менее 1500 нг/дл и более 85 нг/дл в течение терапевтического периода времени. В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) (« C_{max} ») субъекта после его введения указанному субъекту находится в диапазоне примерно от 1000 нг/дл до 1500 нг/дл в течение терапевтического периода времени. В некоторых вариантах реализации C_{max} составляет менее 1500 нг/мл и более 85 нг/мл в течение терапевтического периода времени.

[00217] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) (« C_{max} ») субъекта после введения указанному субъекту составляет C_{max} от примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340,

1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/дл до примерно 1500 нг/дл ; от примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл до примерно 150 нг/дл; или от примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл до примерно 15 нг/дл.

[00218] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) (« C_{\max} ») субъекта после введения составляет C_{\max} от примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/мл до примерно 1500 нг/мл; от примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл до примерно 150 нг/мл; или от примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 120, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл до примерно 15 нг/мл.

[00219] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) (« C_{\max} ») субъекта после введения выбрана из примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/дл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) (« C_{\max} ») субъекта после введения выбрана из примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105,

106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 1490 нг/дл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл.

[00220] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480 или 1490 нг/мл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотки) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл.

[00221] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685,

695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 или 1500 нг/дл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/дл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/дл.

[00222] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945,

955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495 или 1500 нг/мл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения выбрана из примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл.

[00223] В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения указанному субъекту находится в диапазоне от примерно 85 нг/дл до 1500 нг/дл; от примерно 8.5 нг/дл до 150 нг/дл; или от примерно 0,85 нг/дл до 15 нг/дл. В некоторых вариантах реализации, максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения указанному субъекту выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425,

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

[00224] В некоторых вариантах реализации способа лечения максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения находится в диапазоне от примерно 85 нг/мл до 1500 нг/мл; от примерно 8.5 нг/мл до 150 нг/мл; или от примерно 0,85 нг/мл до 15 нг/мл. В некоторых вариантах реализации, максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) («С_{max}») субъекта после введения указанному субъекту выбрана из примерно 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615,

625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485 или 1495 нг/мл до примерно 1500 нг/мл; из примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 или 149 нг/мл до примерно 150 нг/мл; или от примерно 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 или 14,5 нг/мл до примерно 15 нг/мл.

[00225] В некоторых вариантах реализации указанного способа указанная общая экспозиция лекарственного средства в течение времени, измеренная как площадь под кривой ("AUC") графика зависимости концентрации лекарственного средства в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) указанного субъекта после введения лекарственного средства от времени после введения лекарственного средства, находится в диапазоне примерно от 150 нг ч/мл примерно до 8000 нг ч/мл; от примерно 15 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл; от примерно 1,5 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации AUC составляет менее 8000 нг ч/мл и более или равна 150 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации AUC составляет менее 800 нг ч/мл и более или равна 15 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации AUC составляет менее

80 нг ч/мл и более или равна 1,5 нг ч/мл.

[00226] В некоторых вариантах реализации указанного способа общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 100 нг ч/мл до примерно 8000 нг ч/мл; от примерно 10 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл; или от примерно 1 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600 или 7800 нг ч/мл до примерно 8000 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760 или 780 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76 или 780 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл.

[00227] В некоторых вариантах реализации указанного способа общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 100 нг ч/мл до примерно 8000 нг ч/мл, от примерно 10 нг ч/мл до примерно 800 нг ч/мл; или от примерно 1 нг ч/мл до примерно 80 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 150 нг ч/мл до примерно 7800, 7600, 7400, 7200, 7000, 6800, 6600, 6400, 6200, 6000, 5800, 5600, 5400, 5200, 5000, 4800, 4600, 4400, 4200, 4000, 3800, 3600, 3400, 3200, 3000, 2800, 2600, 2400, 2200, 2000, 1800, 1600, 1400, 1200, 1000, 800, 600, 400 или 200 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 15 нг ч/мл

до примерно 780, 760, 740, 720, 700, 680, 660, 640, 620, 600, 580, 560, 540, 520, 500, 480, 460, 440, 420, 400, 380, 360, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 80, 60, 40 или 20 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 1,5 нг ч/мл до примерно 78, 76, 74, 72, 70, 68, 66, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 50, 48, 46, 44, 42, 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4 или 2 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC от примерно 100 нг ч/мл до примерно 200 нг ч/мл, от примерно 10 нг ч/мл до примерно 20 нг ч/мл; или от примерно 1 нг ч/мл до примерно 2 нг ч/мл.

[00228] В некоторых вариантах реализации указанного способа общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC, выбранный из примерно 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 7800 и 8000 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC, выбранный из примерно 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780 и 800 нг ч/мл. В некоторых вариантах реализации указанного способа общая экспозиция лекарственного средства в течение времени составляет AUC, выбранный из примерно 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 и 80 нг ч/мл.

[00229] В другом аспекте, приведенном в настоящем документе, предложен способ лечения или применения композиции для лечения болезненного состояния, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента,

указанный способ включает:

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

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

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

распределения, терминального $T_{1/2}$ или параметров, взятых из некомпартментного фармакокинетического (ФК) или компартментного ФК анализа, включая компартментный ФК анализ на основе физиологической модели. В некоторых вариантах реализации способа указанный способ лечения дополнительно включает составление отчета, включающего оценку фармакокинетических показателей субъекта. В некоторых вариантах реализации способа указанный отчет содержит рекомендации относительно дозировки, основанные на оценке фармакокинетических показателей субъекта. В некоторых вариантах реализации способа уменьшение дозы соединения (1) или его аналога или его указанной фармацевтически приемлемой соли рекомендовано для снижения риска токсичности на основании одного или более фармакокинетических параметров. В некоторых вариантах реализации способа уменьшение дозы соединения или его соли рекомендовано на основании времени выше порога, где порог представляет собой концентрацию лекарственного средства, при которой имеет место токсичность, или одного или более из AUC , AUC_{inf} , среднего времени пребывания (MRT), экспонент, определяющих фармакокинетический профиль, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения во время терминальной фазы (V_z) или комбинации группы фармакокинетических переменных для адекватного описания указанного фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах реализации указанного способа корректировка дозы соединения или его соли рекомендована для повышения эффективности на основании одного или более фармакокинетических параметров. В некоторых вариантах реализации способа увеличение дозы соединения или его соли рекомендовано на основании одного или более из AUC , AUC_{inf} , MRT, экспонент, определяющих фармакокинетический профиль, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения во время терминальной фазы (V_z) или комбинации группы фармакокинетических переменных для адекватного описания фармакокинетического профиля. В некоторых вариантах реализации способа дозу указанного соединения или его соли корректируют от 5% до 25% требуемого целевого значения. В некоторых вариантах реализации указанного способа каждый из образцов помещают в

устройство по месту лечения или устройство по месту применения для определения концентрации соединения или его метаболита, при этом устройство по месту лечения или устройство по месту применения содержит тест-полоску (lateral flow strip), имеющую такую конструкцию и состав, что нанесение одного или более образцов на тест-полоску вызывает связывание фракции лекарственного средства в образце с компонентом тест-полоски таким образом, что в результате получается детектируемый сигнал, пропорциональный концентрации лекарственного средства в нанесенном образце. В некоторых вариантах реализации способа образцы помещают в матрицы, пригодные для хранения образцов, до количественного определения в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа образцы хранят в виде высушенных пятен крови. В некоторых вариантах реализации способа концентрации лекарственного средства измеряют при помощи ELISA, ЖХ-МС-МС, ЖХ-УФ или ЖХ-МС. В некоторых вариантах реализации способа указанные фармакокинетические параметры включают по меньшей мере один из: устойчивой концентрации, абсорбции и терминального $T_{1/2}$. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере один из указанных образцов представляет собой цельную кровь.

IX. МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

[00230] В одном из аспектов, приведенных в настоящем документе, представлены мультимодальные терапевтические способы, в которых введение соединения формулы (1) или формулы (10), его аналога или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дополняют введением других терапевтических способов воздействия. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией или после того, как было определено, что лучевая терапия была неэффективной. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10) или его аналог или его

фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией, в котором указанную фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (1) или формулы (10) или его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, и лучевую терапию вводят одновременно или последовательно, в любом порядке. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с лучевой терапией в последовательном режиме. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль одновременно с лучевой терапией в последовательном режиме. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяют для лечения рака. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, и облучение раковых клеток пучком излучения. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяет технику конформной лучевой терапии (КЛТ) для доставки гистограммы доза-объем (ГДО), назначенной субъекту с раком. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяет технику лучевой терапии с модулированной интенсивностью (ЛТМИ) для доставки излучения к раковым клеткам. В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ применяет техники компенсации движения опухолей у субъекта во время лечения (например, когда дозы облучения необходимо ввести в опухоль в грудном отделе, которая перемещается, когда пациент дышит). Например, мультимодальный терапевтический способ применяет методы сканирования четырехмерной компьютерной томографии (4D КТ) для корректировки доставляемого поля излучения для

компенсации движения опухоли во время дыхательного цикла.

[00231] С мультимодальным терапевтическим способом можно применять любой подходящий тип излучения, включая гамма-излучение, которое поддается фракционированию, ЛТМИ (лучевую терапию с модулированной интенсивностью), гамма-нож, протонную терапию и брахитерапию. Лучевую терапию и введение соединения формулы (1) или формулы (10) или его аналога или его фармацевтически приемлемой соли можно применять для лечения опухолей головного мозга, таких как глиобластомы, или заболевания, при котором есть метастазы в головном мозге от рака легких. Мультимодальный терапевтический способ можно применять для лечения рака легких, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака молочной железы, саркомы, рака предстательной железы, гинекологических злокачественных опухолей и лимфомы. Гамма-нож часто применяют для лечения метастазов в головном мозге. В одном варианте реализации мультимодальный терапевтический способ включает применение протонной терапии для лечения рака, включая опухоли головного мозга, рак предстательной железы, и любой опухоли, находящийся в непосредственной близости к жизненно важным органам, где очень важно свести к минимуму токсичность по отношению к соседней нормальной ткани.

[00232] В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ включает введение субъекту с раком, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) или формулы (10), его аналог или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с адоптивной клеточной терапией (например, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, KTE-C19 или CTL019), другими Т-клетками (AFM13) или NK (CDNO-109 или NK-92)) либо одновременно, либо в комбинации.

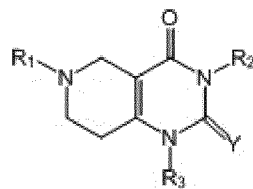
[00233] В одном варианте реализации указанный мультимодальный терапевтический способ устраняет минимальное остаточное заболевание без добавления токсичности, получаемой в результате обработки соединением формулы (1) или формулы (10), его аналога или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации мультимодальный терапевтический способ

улучшает прогноз и/или уменьшает нежелательные побочные эффекты, связанные с болезненным состоянием или состоянием субъекта, проходящего лечение.

Х. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ИХ АНАЛОГИ И СОЛИ СОЕДИНЕНИЯ (1) И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

[00234] В одном аспекте предложены аналоги и родственные соли соединения (1) и способы их получения. Специалистам в данной области техники понятно, что те же самые общие принципы и концепции, описанные выше, в отношении соединений (1), (10) и их солей, включая принципы и концепции, относящиеся к способам и фармацевтическим композициям, применяются с одинаковой силой к производным и аналогам и солям соединения (1) и их солям.

[00235] В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (25):

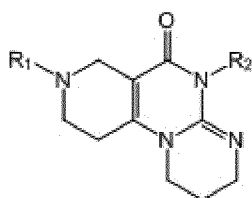


(25)

[00236] , где Y представляет собой NR₄ или O, и где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R₁, R₂, R₃ и R₄ необязательно замещены. В некоторых вариантах реализации несколько или все атомы водорода в R₁, R₂, R₃ и R₄ могут быть замещены дейтерием. В других вариантах реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (25), где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетона, C₁₋₄бензил-пиперазина и C₁₋₄алкилтиенила, где C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилфенил, C₁₋₄алкилфенилкетон и C₁₋₄бензил-пиперазин необязательно замещены C₁₋₄алкилом, гидроксилем или галогеном. В

еще других вариантах реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (25), где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHONPh$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$.

[00237] В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (26):



(26)

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

[00238] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, -

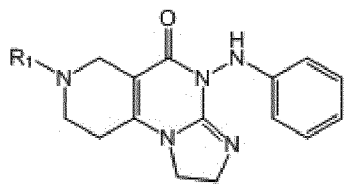
CXH_2 , $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая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

[00239] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

[00240] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксилом, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен

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

[00241] В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (27):



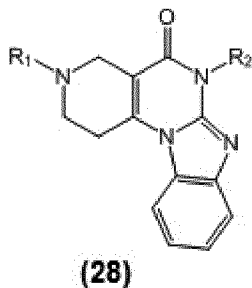
(27)

, где R₁ представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R₁ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетона, C₁₋₄бензилпиперазина и C₁₋₄алкилтиенила, где C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилфенила, C₁₋₄алкилфенилкетон и C₁₋₄бензилпиперазин необязательно замещены C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксилем, гидроксилем, пергалогенированным C₁₋₄алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R₁ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-тиенил), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-бензилпиперазин), CH₂-(2,4-ди-F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHONPh и (CH₂)₃CO-4F-Ph.

[00242] В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R₁ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой замещенный или

незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

[00243] В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (28):



, где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканоил, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетона, C_{1-4} бензил-пиперазина и C_{1-4} алкилтиенила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилфенила, C_{1-4} алкилфенилкетон и C_{1-4} бензил-пиперазин необязательно замещены C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R_1 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , CH_2CH_2 , $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, CH_2CH_2ONPh , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$ и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации R_2 выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-тиенил)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-бензил-пиперазин)$, $CH_2-(2,4-ди-F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, CH_2CH_2ONPh и $(CH_2)_3CO-4F-Ph$. В некоторых вариантах реализации, когда R_1 представляет собой CH_2Ph , R_2 не является $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$.

[00244] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из

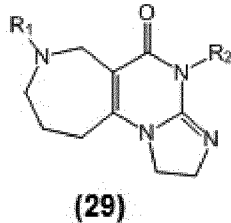
следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая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

[00245] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

[00246] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4}

алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$.

[00247] В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (29):



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

[00248] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-,

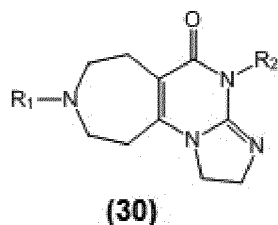
и/или пара-положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$,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

[00249] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

[00250] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации

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

[00251] В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (30):



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

[00252] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и

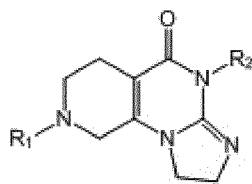
$-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X представляет собой галоген, включая атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой бензил, замещенный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

[00253] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

[00254] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из

галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$.

[00255] В одном варианте реализации указанные аналоги имеют структуру соединения (31):



(31)

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

[00256] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей отдельно или в комбинации в орто-, мета-, и/или пара-положениях бензильного кольца: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, и $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, где p представляет собой целое число от 2 до 20 и где X

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

[00257] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном.

[00258] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как бензильная или фенилэтильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный арилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилалкил, такой как морфолиноалкильная или пиперазинилалкильная группа. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил, такой как изоксазолидинилметильная или пиридилметильная группа. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксилем, гидроксильной группой, пергалогенированным C_{1-4} алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкилалкил или гетероарилалкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

XI. ПРИМЕРЫ

[00259] Должно быть понятно, что описание и конкретные примеры, приведенные ниже, предназначены исключительно в целях иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. Следующие примеры предназначены для иллюстрации описанных вариантов реализации и не являются их ограничениями. Дополнительные соединения, отличные от описанных ниже, могут быть получены с применением описанных выше схем реакций или их соответствующих вариантов или модификаций.

Пример 1. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолингидроиодида

[00260] К перемешиваемому раствору 2-метилтио-2-имидазолингидроиодида (244 мг, 1,00 ммоль) в сухом диоксане (2,0 мл) добавляли 2-хлорбензиламин (141 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при 70 °С в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали на воронке со стеклянным фильтром, промывали холодным диоксаном (2 мл) и сушили в вакууме. Получали белое твердое соединение 4•HI (R₂=2-хлорбензил) (242 мг, 72%) и использовали без дополнительной очистки.

Пример 2. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолина

[00261] К перемешиваемому раствору гидроиодида 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (242 мг, 0,72 ммоль) в воде (3 мл) добавляли 1,0 н. гидроксид натрия (2 мл) при 7 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 7 °С в атмосфере аргона. После этого добавляли метиленхлорид (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом (2 × 2,5 мл), органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученное свободное основание (150 мг, 100%) получали в виде вязкой жидкости и использовали для следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) 210 (M+N).

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

[00262] К перемешиваемому гидрохлориду метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,7 г, 20 ммоль) в этилацетате (50

мл) добавляли триэтиламин (6 мл) при 7 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 7 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученный остаток свободного основания (5, R₁=бензил) в виде вязкого масла использовали для следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) 248 (М+Н).

Пример 4. Синтез ONC902 (соединение (14))

[00263] К раствору 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (150 мг, 0,72 ммоль), метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5, R₁=бензил) (195 мг, 0,79 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 125 °С-130°С в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли трифторуксусной кислоты (ТФУ) ONC902 в виде белого твердого вещества (228 мг, выход 50%). МС (ИЭР): 407 (М+Н).

[00264] Такой же способ использовали, с применением различных бензиламинов, для получения различных аналогов, например, ONC903, 904, 905, 906, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225 и 226.

Пример 5. Синтез ONC907 (соединение (19))

[00265] К суспензии 60% гидрида натрия (3,5 г, 88 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) добавляли по каплям диметилкарбонат (4,32 г, 48,0 ммоль) в течение 0,5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После добавления нескольких капель метанола раствор 1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидона (4,8 г, 24 ммоль), растворенный в сухом толуоле (20 мл), добавляли по каплям к реакционной смеси при перемешивании при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же

температуре и затем охлаждали до 0 °С (на ледяной бане), и доводили до рН 6-6,5 с помощью уксусной кислоты. Полученную холодную смесь разбавляли водой (10 мл), и доводили рН до 8 с помощью 5% раствора гидроксида натрия. Слой толуола отделяли, и водный слой экстрагировали толуолом (20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Соединение сушили в вакууме с получением метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,0 г, 80%). Полученное соединение использовали в следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки.

[00266] К 2-метилбензиламино-2-имидазолину (190 мг, 1 ммоль), метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилату (315 мг, 1,1 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 125 °С-130°С в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание расщепляли с помощью 10% трифторуксусной кислоты в дихлорметане, очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли ТФУ ONC907 (262 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 297 (М+Н).

Пример 6. Синтез ONC909 (соединение (21))

[00267] Смесь ONC907 (100 мг, 0,2 ммоль), фенилэтилбромида (55,0 мг, 0,28 ммоль) и карбоната калия (150 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) нагревали до 70°С в течение 12 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли ТФУ ONC909 (62 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 401 (М+Н).

[00268] Такой же способ использовали, начиная с различных галогенидов, для получения ONC910 и 214. Соединения 227, 228, 229 и 230 (плюс соединения, перечисленные в таблице X, получали с применением аналогичного способа из примеров 1 и 5, начиная с другого бензиламина.

[00269] Соединение ONC911 получали из ONC910 путем обработки ТФУ.

[00270] Соединение (72) получали путем взаимодействия предшественника NH-соединения, полученного по аналогии с примером 5, и обработки его оксидом стирола.

Пример 7. Синтез ONC908 (соединение (20))

[00271] К раствору 2-метилбензиламино-2-имидазолина (190,0 мг, 1,0 ммоль), метил-1-метил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (185,0 мг, 1,0 ммоль) в 1-бутаноле (2,0 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 125 °С-130°С в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ВЭЖХ с применением 10%-40% ацетонитрила и воды с получением соли ТФУ ONC908 (270,0 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 311 (М+Н).

Пример 8. Синтез ONC201 (соединение (1))

[00272] К перемешиваемому насыщенному раствору NaHCO₃ объемом 800 мл в круглодонной колбе объемом 2 л добавляли порциями соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв). К полученной смеси добавляли н-бутанол (500 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин и затем переносили в делительную воронку. Органическую фазу, содержащую соединение (4), отделяли и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. К содержимому колбы добавляли соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв) и п-

толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 моль %). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Воду в реакционной смеси при необходимости отделяли при помощи ловушки Дина-Старка. Температуру получения конденсата при нагревании с обратным холодильником увеличивали от 93°C до 118 °C. Ход реакции контролировали посредством ВЭЖХ. Когда площадь пика соединения (1) посредством ВЭЖХ-анализа оставалась постоянной с течением времени реакции, реакцию останавливали.

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

[00273] Без выделения соединения (1) реакционную смесь, полученную в соответствии с примером 8, промывали 500 мл воды и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл). Органическую фазу промывали водой (500 мл × 2) и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. При перемешивании реакционной смеси добавляли по каплям 1 н. HCl в растворе диоксана-МТБЭ (4 н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв; МТБЭ: 1200 мл) до тех пор, пока при добавлении HCl из реакционной смеси не прекращалось выпадение в осадок твердого вещества. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 60-65 °C в течение 2 часов. Воду при необходимости отделяли при помощи ловушки Дина-Старка. По мере охлаждения до комнатной температуры твердый осадок фильтровали через воронку со стеклянным фильтром и промывали н-бутанолом-МТБЭ (1: 2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл) соответственно. Твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 65 °C в течение ночи (16 часов) с получением 200 г желтого твердого вещества.

[00274] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термопарой и холодильником, добавляли вышеуказанное твердое вещество (200 г) с последующим добавлением этанола (1000 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при 78 °C в течение 2 часов. По мере охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали через воронку со стеклянным фильтром и

промывали этанолом (200 мл × 3). Влажное твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 85 °С в течение 3 дней до тех пор, пока содержание остаточного растворителя не удовлетворяло требованиям. Получали 120 г соединения (2) в виде белого твердого вещества с выходом 49%, при этом чистота по ВЭЖХ составляла 99,7%.

Пример 10. Активность аналогов соединения (1)

[00275] Ряд иллюстративных аналогов соединения (1) был получен на основе синтезов описанных в настоящем документе. Для каждого из указанных соединений измеряли жизнеспособность раковых клеток человека через 72 часа после обработки указанным соединением. Изменение активности (относительно ONC201) определяли и представляли в таблице ниже.

Относительная активность аналогов соединения (1)

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

№	Идентификатор	R ₁	R ₂	Относительная активность*
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)	A
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-изоксазолидинил)	B
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-морфолинил)	A
38	ONC221	H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)	A

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

[00276] Кроме того, однократная доза соединения (52), введенная перорально или внутривенно мышам, несущим ксенотрансплантат рака толстой кишки человека, приводила к значительному уменьшению объема опухоли по сравнению с контрольными группами, обработанными носителем. Соединение (52) имеет широкий терапевтический диапазон, так как оно хорошо переносится при дозах у мышей, по меньшей мере, до 225 мг/кг.

Пример 11. Режим дозирования

[00277] Соединение (1) вводили мышам с опухолью в соответствии с одним из следующих режимов дозирования с применением 7-дневного рецидивирующего цикла.

- 1) День 1: 200 мг/кг перорально;
- 2) День 1/День 4: 100 мг/кг на дозу перорально;
- 3) День 1/День 2: 100 мг/кг на дозу перорально; или
- 4) День 1: 2 дозы, разделенные на 6 часов 100 мг/кг на дозу перорально.

[00278] Оценивали и сравнивали эффективность режимов дозирования.

Пример 12. Определение цели соединения (1)

[00279] Определяли целевой спектр соединения (1) в клеточной линии карциномы толстой кишки человека HCT116.

[00280] Кратко, соединение (33) (ONC911) иммобилизовали при различных плотностях иммобилизации до гранул сефарозы. Для анализа количественной масс-спектрометрией клетки карциномы толстой кишки HCT116 выращивали в средах с различными формами изотопически меченных аминокислот (SILAC=стабильная изотопная маркировка аминокислотами в клеточной культуре). Соответствующие протеомы можно отличить при помощи разности введенных масс. Эксперименты по связыванию выполняли в двух повторах с частичным

переключением меток для исключения маркировки артефактов. Связанные белки полностью элюировали из аффинных матриц, разделяли при помощи электрофореза в полиакриламидном геле и подвергали триптическому расщеплению. Восстановленные пептиды анализировали с помощью ЖХ-МС/МС на масс-спектрометре LTQ Orbitrap Velos (Thermo Fisher). Исходные данные, полученные с помощью LC-MS/MS, обрабатывали с помощью MaxQuant для получения количественных данных о количестве белка.

[00281] Квантированные белки анализировали на обогащение белков по сравнению с контрольной матрицей и конкуренцией связанного белка с помощью инкубации с соединением (1). Такой характер связывания и смещения можно ожидать от конкретного целевого белка.

Результаты

[00282] Во-первых, клетки HCT116 культивировали и метаболически маркировали с помощью SILAC. Достигали эффективного кодирования с помощью SILAC с показателями регистрации изотопных вариантов аргинина и лизина, превышающими 95%. Для последующих экспериментов готовили соответствующие клетки. Экстракты клеток получали с помощью лизиса, опосредованного моющим средством. Кроме того, оставшиеся ядра клеток экстрагировали с помощью лизиса в присутствии 400 мМ NaCl, для включения ядерных белков. Цитозольные и ядерные экстракты объединяли.

[00283] Связывающее соединение (33) (ONC911) иммобилизовали с помощью его аминогрупп до гранул сефарозы. Получали гранулы с четырьмя различными плотностями иммобилизации 6 мМ, 3 мМ, 1 мМ и 0,3 мМ. Эти матрицы использовались для обогащения белков из экстрактов HCT116 и для исследования смещения связанных белков с помощью 50 мкМ соединения (1).

[00284] Всего на гранулах сефарозы было ~ 3600 белков. Удельное обогащение белков с помощью иммобилизованного соединения (33) (ONC911) наблюдали для всех плотностей связи и репликатов.

[00285] Количество целевых кандидатов увеличилось с плотностью иммобилизации. В таблице 3 приведены целевые кандидаты соединения (1). При наивысшей плотности связи (6 мМ) обогащение с помощью аффинной матрицы и последовательного смещения над двумя репликами соединением (1) наблюдали для 14 белков. При плотности связи, составляющей 3 мМ, идентифицировали

два потенциальных целевых кандидата, оба из которых были разделены с высокой плотностью связи. При более низких плотностях связи (1 и 0,3 мМ) два и один белок последовательно вели себя как цели.

[00286] Кроме того, несколько белков показали обогащение аффинной матрицей и смещение с помощью соединения (1), но смещение наблюдали только в одной из двух реплик на плотность связи. Такие белки обозначаются как «ОК (с выбросом)» в таблице 3.

[00287] Таким образом, иммобилизованное соединение (33) (ONC911), по-видимому, функционально и способно специфически обогащать белки из клеточного лизата. Кроме того, наблюдали отчетливую конкуренция с 50 мкМ соединения (1).

Таблица 3: КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ ЦЕЛЕВЫХ КАНДИДАТОВ

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

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

Q8IVT2	Фактор 30, относящийся к выживанию моторных нейронов	MISP				OK (с выбросом)
075940	Десмоплакин	SMNDC1				OK (с выбросом)
P15924	Белок, подобный 2, связанный с убиквитином	DSP				OK (с выбросом)
Q14157	Белок 1, содержащий повторы WD	WDR1				OK (с выбросом)
075083	Гликогенфосфоорилаза, печеночная форма	PYGL				OK (с выбросом)
P06737						OK (с выбросом)

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

[00288] Классификация мишени: Оценка соответствующего белка при указанной плотности связи соединения ONC216. «OK» означает, что соответствующий белок последовательно обогащался и конкурировал в течение 2 независимых повторных экспериментов. «OK (с выбросом)» указывает на обогащение аффинной матрицей и смещение с помощью соединения (1), но смещение наблюдали только в одной из двух реплик.

Пример 13. Антагонизм GPCR соединения (1)

[00289] ONC201 оценивали в целой клетке функциональным анализом активности β -аррестина рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR), который непосредственно измерял активность допаминового рецептора с помощью обнаружения взаимодействия β -аррестина с активированным GPCR, который может служить репортером. Для каждого допаминового рецептора (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4 и DRD5) клеточные линии, сверхэкспрессирующие репортерные конструкции, были расширены из запасов морозильной камеры. Клетки высевали в общем объеме 20 мкл в 384-луночные микропланшеты с белыми стенками и инкубировали при 37 °C перед анализом с антагонистом с последующим введением агониста при концентрации EC₈₀. Промежуточный раствор образцов проводили для получения 5х образцов в буфере для анализа. К клеткам добавляли 3,5 мкл 5х образца и инкубировали при 37 °C или комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрация носителя составляла 1%. К клеткам добавляли 5 мкл 6х агониста EC₈₀ в буфере для

анализа и инкубировали при 37 °С или комнатной температуре в течение 90 или 180 минут перед анализом. % антагонизма рассчитывали по следующей формуле: $\% \text{ антагонизма} = 100\% \times (1 - (\text{среднее значение RLU анализируемого образца} - \text{среднее значение RLU контроля носителя}) / (\text{среднее значение RLU контроля ЕС}_{80} - \text{среднее значение RLU контроля носителя}))$.

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

[00290] Способность ONC201 вмешиваться в активность белка транспортера оценивали для определения режимов дозирования ONC201 в комбинации с субстратами на белках-переносчиках. Время или уровень дозы ONC201 в комбинации с другим терапевтическим агентом можно изменить на основе этих результатов анализа. Белки транспортеры включают транспортеры растворенных веществ (SLC) OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2-f.

[00291] Способность ONC201 вмешиваться в белки выведения оценивали для определения способности ONC201 ингибировать способность этих белков выводить низкомолекулярные субстраты. Ингибирование указанных белков выведения может повысить эффективность субстратов белка выведения, объединив их с ONC201 для увеличения его внутриклеточных концентраций или для изменения его биораспределения. Белки выведения включают MDR1 и BCRP.

[00292] Взаимодействие ONC201 с транспортером MDR1 и BCRP человека исследовали *in vitro* с использованием MDR1 и BCRP сверхэкспрессирующей почки собак Madin-Darby (MDCKII-MDR1 и MDCKII-BCRP) и родительских клеток (MDCKII). Двухнаправленную проницаемость соответствующих маркерных субстратов в монослоях MDCKII-MDR1 и -BCRP и MDCKII проводили для того, чтобы выяснить, является ли ONC201 ингибитором для MDR1 и BCRP. Дигоксин и празозин использовали в качестве маркерных субстратов для MDR1 и BCRP, соответственно.

[00293] Результаты исследования ингибирования приведены в Таблице 4 ниже. ONC201 является ингибитором MDR1 и BCRP при 200 мкмоль. Комбинация ONC201 с субстратами MDR1 или BCRP может повысить эффективность субстрата за счет увеличения внутриклеточных концентраций субстрата или изменения его биораспределения.

Таблица 4:

Транспортер (Маркерный субстрат)	Ингибитор	Наблюдаемая проницаемость маркерного субстрата (10^{-6} см/с) в соответствующем системе анализе транспортера		Коэффициент выведения	% ингибирования (Коэффициент выведения)
		А-В	В-А		
MDR1 (Дигоксин)	отсутствует	1,61	25,3	15,72	0,0
	200 мкМ ONC201	4,69	11,16	2,38	90,6
	10 мкМ Валсподар (РС)	4,31	6,36	1,48	96,8
BCRP (Празозин)	отсутствует	2,37	71,37	30,10	0,0
	200 мкМ ONC201	9,54	60,53	6,34	81,6
	1 мкМ Кол34 (РС)	24,70	34,31	1,39	98,7

А-В: апикально-базолатеральный; В-А: базолатерально-апикальный; РС: положительный контроль

Пример 15. Оценка ингибирующего потенциала соединения (1) для ферментов P450

[00294] Оценивали потенциал ONC201 индуцирования ферментов цитохрома P450 (CYP) человека с учетом трех основных индуцибельных ферментов, метаболизирующих лекарственное средство, т.е. CYP 1A2, 2B6 и 3A4, с применением криоконсервируемых пластинчатых человеческих гепатоцитов.

[00295] Результаты экспериментального ингибирования CYP ONC201 приведены в Таблице 5 ниже. ONC201 не индуцировал P450 до эффекта, который составлял $\geq 20\%$ положительных контролей в этом анализе. Поэтому его можно применять в сочетании с другими препаратами без изменения активности ферментов CYP.

Таблица 5: Индукция мРНК CYP в криоконсервированных гепатоцитах человека различными методами обработки

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

Значения кратности индукции CYP мРНК рассчитывали с

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

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

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

Данные рассчитывали в трех повторностях.

[00296] Ингибирующие потенциалы ONC201 против семи (7) цитохромов P450 (CYP) человека, то есть CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, исследованы *in vitro* в собранных микросомах печени человека (HLM) с применением восьми (8) реакций специфического маркера субстрата CYP изоформ. Они представляли собой CYP1A2 опосредованное O-деэтилирование фенаcetина, CYP2B6 опосредованное гидроксирование бупропиона, CYP2C8 опосредованное N-деэтирование амодиахина, CYP2C9 опосредованное 4'-гидроксирование диклофенака, CYP2C19 опосредованное 4'-гидроксирование S-мефенитоина, CYP2D6 опосредованное 1'-гидроксирование буфуралола, CYP3A4 опосредованное 1'-гидроксирование мидазолама и гидроксирование 6 β -тестостерона.

[00297] ONC201 ингибировал изоферменты CYP (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) с величинами IC₅₀ от 34,9 до 428,6 мкМ (в 4-48 раз выше C_{max} 9 мкМ; в 40-480 раз выше средней концентрации в плазме в течение 24 часа 0,9 мкМ) и ингибирование существенно не зависело от времени (см. Таблицу 6). Эти результаты показывают, что ONC201 можно вводить с большинством других лекарственных средств без проблем с безопасностью, связанных с взаимодействием лекарственных средств.

Таблица 6:

CYP	Субстрат маркера (Конс.)	Реакция, катализируемая изоформой	Прямое ингибирование IC ₅₀ ^a (мкМ)	Ингибирование, зависящее от времени IC ₅₀ ^a (мкМ)
1A2	Фенацетин (50 мкМ)	O-деэтилирование	428,6	>500 ^b
2B6	Бупропион (50 мкМ)	Гидроксирование	51,3	97,7
2C8	Амодиахин (2 мкМ)	N-деэтилирование	34,9	31,4

2C9	Диклофенак (5 мкМ)	4'- гидроксилирование	103,2	107,3
2C19	S-мефенитоин (20 мкМ)	4'- гидроксилирование	85,3	82,8
2D6	Буфуралол (10 мкМ)	1'- гидроксилирование	82,7	174,4
3A4	Мидазолам (2,5 мкМ)	1'- гидроксилирование	73,3	85,8
3A4	Тестостерон (50 мкМ)	6 β - гидроксилирование	49,3	24,0

Значения IC₅₀ для Ошибка!Источникссылкиненайден. определяли путем подгонки нормированных данных к сигмоидальной модели нелинейной регрессии ингибирования с применением GRAPHPAD PRISM®.

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

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

[00298] ONC201 индуцирует апоптоз в опухолевых, но не в нормальных клетках, в дозах, которые вызывают высокий уровень гибели клеток у раковых клеток человека. Профиль безопасности ONC201 в исследованиях безопасности GLP у крыс и собак соответствовал предпочтительной цитотоксичностью ONC201 в опухоли по сравнению с нормальными клетками *in vitro*. Таким образом, профили ONC201 *in vitro* и *in vivo* указывают на широкое терапевтическое окно, которое очень желательно для лечения рака. График, составляющий каждые 21 дня, выбирали для клинических исследований на основании доклинических результатов, которые указывали на устойчивое прогрессирующее заболевание (PD) в опухолях и после первоначальных предварительных экспериментов, предполагающих, что более частая доза существенно не повышала эффективность *in vivo*.

[00299] Основываясь на убедительном профиле эффективности и безопасности ONC201, и также новом взаимодействии сигнальных путей, важных для многих видов рака, было проведено клиническое введение ONC201 пациентам с распространенными раковыми заболеваниями. Первичной целью этого исследования «впервые на человеке», исследованием в I стадии, было определение рекомендуемой для II стадии дозы вводимого перорально (RP2D) ONC201 пациентам с распространенным раком, а также проведение оценки безопасности и переносимости лекарственного средства. Вторичные цели включали оценки фармакокинетики, фармакодинамики и предварительной противоопухолевой активности ONC201.

[00300] Кратко, указанная стадия I являлась открытым

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

[00301] Указанный RP2D определяли как 625 мг, которые достигали C_{\max} 1,5-7,5 мг/мл (~3,9-19,4 нМ). Концентрации в плазме на уровне насыщения при 375 мг позволили предположить, что увеличение дозы выше 625 мг не было оправданным. Побочных эффектов > 1 степени, связанных с лекарственным средством, не возникло. Во время стадии увеличения дозы среднее число циклов (21 день) составило 3,1. Стадия расширения с 10 пациентами подтвердила безопасность ONC201 на RP2D. ФК-анализ выявил период полувыведения, составляющий 9,6 часов и AUC, составляющий 25 ч.мкг/л. Наблюдали длительную индукцию сыворотки кератина, расщепленного каспазой, и индукцию TRAIL. У восьми из 10 пациентов заболевание было стабильным, а у одного пациента с аденокарциномой предстательной железы - пролонгированно стабильным; все они оставались на исследовании в течение 27 недель. Еще у одного пациента с раком эндометрия наблюдался смешанный ответ.

[00302] ONC201 чрезвычайно хорошо переносился, показал благоприятный ФК профиль с насыщаемым поглощением микромолярных концентраций в плазме и проявлял признаки клинической активности при пероральном введении 625 мг раз в 3 недели.

ПАЦИЕНТЫ И СПОСОБЫ

Этика

[00303] Исследование проводили в Robert Wood Johnson University Hospital/Rutgers Cancer Institute штата Нью-Джерси (CINJ) в соответствии с Хельсинкской декларацией и Международной конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики и были одобрены соответствующими регулирующими комитетами и Институциональным ревизионным советом по вопросам этики CINJ. Пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Обследуемая группа пациентов

[00304] Пациенты в возрасте 18 лет и старше с распространенными солидными опухолями, у которых не было стандартного лечения или которые были резистентны к стандартным

способам лечения, имели статус общего состояния онкологического больного по шкале ECOG ≥ 1 и оцениваемые заболевания по критериям RECIST 1.1 подпадали под необходимые условия. Если пациенты получали лучевую терапию, у них должно было быть одно измеримое поражение вне облученного района. Пациенты должны были завершить все предыдущие цитотоксические химиотерапии по меньшей мере за 4 недели, алкилирующие агенты по меньшей мере 6 за недель, молекулярно-направленные агенты по меньшей мере за 28 дней и лучевую терапию по меньшей мере за 14 дней до первой дозы. Все предшествующие побочные эффекты степени ≤ 2 , связанные с лечением, должны были быть устранены, за исключением случаев облысения и невропатии. Пациенты должны были проявлять нормальную функцию костного мозга и органов, определяемую по следующим параметрам: абсолютное количество нейтрофилов ≥ 1500 /мкл; тромбоцитов $\geq 100\ 000$ /мкл; гемоглобин $\geq 9,0$ мг/дл без переливания в 2 предшествующие недели; общий билирубин в нормальном диапазоне (для пациентов с метастазами в печени, билирубин в сыворотке $\leq 1,5 \times \text{ULN}$); AST (SGOT)/ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ верхний предел нормы; и измеренный или оцененный клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин/1,73 м² для пациентов с уровнем креатинина выше нормы. Критерии исключения включали симптоматические метастазы мозга или бессимптомные метастазы мозга, которые лечили стероидами, предшествующее лечение бевацизумабом, предшествующие аллергические реакции на соединения, подобные ONC201, неконтролируемые интеркуррентные болезни, комбинированную ретровирусную терапию для ВИЧ, активное сердечное заболевание/историю сердечной дисфункции, инсульт или судороги в последние 3 месяца, ухудшение гастроинтерологической функции, которое может изменить поглощение ONC201, беременность и лечение с помощью колониестимулирующего гемопоетического фактора роста ≤ 2 за недели до начала лечения.

Дизайн исследования и оценка токсичности

[00305] Этот проект представлял собой открытую стадию I повышения дозы моноагента ONC201 у пациентов с распространенными, трудно поддающимися лечению опухолями, которые исчерпали или отказались от стандартных вариантов лечения по соответствующим показаниям. Капсулы (125 мг) ONC201 были предоставлены компанией Oncoseutics Inc (Philadelphia, PA, США). ONC201 вводили перорально один раз в каждый 21 дневный цикл с использованием дизайна с ускоренным повышением дозы.

Начальная пероральная доза составляла 125 мг (10% от уровня не наблюдаемого побочного эффекта у крыс и собак). Исследование проводили с использованием дизайна ускоренного повышения дозы у пациента, при этом было запланировано прекратить в случае наблюдения у любого пациента побочного явления класса ≥ 2 , которое по меньшей мере могло быть связано с ONC201. В этом случае применяли традиционный дизайн повышения дозы 3+3. Повышение дозы можно было продолжать после того, как ранее дозированная когорта завершила один цикл лечения и для них были выполнены критерии для перехода к следующему уровню дозы. Для оценки безопасности, для включения в исследование на каждый последующий уровень дозы требовалось, чтобы все пациенты, включенные в исследование с предыдущим уровнем дозы, завершили дозировку 1 цикла и им была проведена оценка через 21 день. Уровни дозы начинали от 125 мг до 250 мг, 375 мг, 500 мг и, наконец, до 625 мг.

[00306] После определения RP2D начинали стадию увеличения вплоть до 22 пациентов, для включения в исследование дополнительных пациентов на RP2D для повышения надежности данных по безопасности, полученных в ходе исследования.

[00307] Все виды токсичности оценивали на основе Общей терминологии критериев побочных явлений, 4 версия (англ. Common Terminology Criteria for Adverse events, version 4. Дозо-лимитирующую токсичность определяли как побочные эффекты, связанные с лекарственным средством, или ненормальный лабораторный результат, который произошел в первом цикле лечения и который соответствовал любому из следующих критериев: \geq негематологическая токсичность 3 степени; \geq тошнота, рвота или диарея 3 степени, которая сохраняется в течение > 72 часов, несмотря на оптимальную противорвотную или противодиарейную терапию; AST/ALT 3-4 степени в сочетании с повышением в билирубине 2 степени; продолжительная нейтропения 4 степени=7 дней; нейтропения 4 степени и повышенная температура $> 38,5^{\circ}\text{C}$; нейтропения 3 степени с инфекцией > 3 степени; тромбоцитопения любой степени, если она связана с клинически значимым кровотечением; тромбоцитопения 4 степени; или анемия 4 степени; оценивали как не связанные с болезнью, прогрессированием заболевания, интеркуррентным заболеванием или сопутствующими препаратами; и определялись исследователями как «возможно связанные», «вероятно связанные» или «определенно связанные» с

введением ONC201.

Оценки безопасности

[00308] Оценки безопасности, включая полный анализ крови, химию сыворотки и токсичность, оценивали на исходном уровне, затем еженедельно в течение первых 2 циклов, и затем каждые 3 недели. Мониторинг электрокардиографии проводили непосредственно перед введением ONC201, затем через 15 минут, 1 час и 2 часа после введения препарата. Побочные эффекты оценивали с использованием CTCAE версии 4.0. Ответ опухоли оценивали с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST от англ. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) каждые 2 цикла.

Фармакокинетические анализы

[00309] Образцы плазмы на ФК собирали на исходном уровне, через 30 минут, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 24 часа, 48 часов и 168 часов после первой дозы ONC201 и до доз перед лечением в циклах 2-6. ФК анализировали с помощью ЖХ-МС/МС с использованием проверенного метода GLP для определения ONC201 в плазме человека. Анализ ФК проводили с использованием PHOENIX® WINNONLIN® версии 6.3 (PHARSIGHT®, Сент-Луис, Миссури, США).

Статистический анализ

[00310] Описательную статистику использовали для анализа данных о безопасности и ответах опухоли.

Фармакодинамический анализ

[00311] Образцы крови для ФД отбирали через 6 часов, 2, 3, 8 и 15 дней после введения ONC201 для цикла 1 и перед дозой в день введения лекарственного средства для циклов 2 и 3. Уровень сыворотки расщепленного цитокератина 18 (сСК18) оценивали с использованием анализа М30, и уровень сыворотки общего цитокератина 18 (СК18) оценивали с использованием анализа М65 (Perviva AB, Швеция). Анализ других маркеров, специфичных для опухоли, также оценивали по общепринятому стандарту для лечения.

Чувствительность типа опухоли *in vitro*

[00312] Активность ONC201 *in vitro* оценивали в 1020 генетически аннотированных клеточных линиях, полученных из коллекции Genomic of Drug Sensitivity in Cancer (<http://www.cancerrxgene.org>). Значения IC₅₀ определяли с помощью анализов жизнеспособности клеток через 72 часа после обработки, как указано выше. Оцененные значения IC₅₀ усредняли по нескольким клеточным линиям для каждого типа опухоли. Типы опухолей

разделяли на три группы, которые представляли собой тертили средних значений IC₅₀. Эти группы названы «высокими», «низкими» и «средними» в таблице 11 на основе классификации их тертиля в спектре чувствительности ONC201.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациента

[00313] Во время стадии повышения дозы в это исследование были включены 10 пациентов, подлежащих оценке. Характеристики пациентов приведены в таблице 7. После завершения стадии повышения дозы в исследование были включены дополнительные 10 пациентов (таблица 8).

Таблица 7. Демографические данные пациентов и опыт безопасности с ONC201, вводимым каждые три недели в стадии повышения дозы.

Пациент №	Тип опухоли	Возраст	Пол	Масса	ONC201	Побочные эффекты	
		(годы)		(кг)	(мг)	1 степень	2-4 степень
1	Немелкоклеточный рак легких	80	F	47,3	125	Повышенная температура (возможно связанная)	0
2	Аденокарцинома аппендицита	47	M	77,8	250	0	0
3	Рак матки	72	F	48	375	0	0
4	Почечный рак	62	M	123	500	0	0
5	Рак молочной железы	55	F	87	625	0	0
6	Аденокарцинома простаты	69	M	92,4	625	0	0
7	Мелкоклеточный рак легких	70	M	55	625	0	0
8	Аденокарцинома толстой кишки	71	M	73,5	625	0	0
9	Веретеноклеточная саркома	74	F	95,2	625	0	0
10	Яичники	68	F	61	625	0	0
	Средн.	69,5		75,7			

Таблица 8. Демография пациентов и опыт безопасности в стадии увеличения ONC201 RP2D (625 мг каждые три недели).

Пациент №	Тип опухоли	Возраст	Пол	Масса	Номер доз	Побочные эффекты	
		(годы)		(кг)		1 степень	2-4 степень
11	Рак матки	67	Ф	72,7	5*	0	0
12	Рак матки	56	Ф	47,7	5*	0	
13	Рак яичников	64	Ф	49,3	2	Рвота (возможно связанная)	0
14	Рак желчного пузыря	75	Ф	60,6	4*	0	0
15	Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (DSRCT)	26	М	49,3	2	0	0
16	Рак толстой кишки	48	М	84,5	2	0	0
17	Аденокарцинома простаты	69	М	82,2	3*	0	0
18	Рак яичников	56	Ф	62,7	2	0	0
19	Аденокарцинома простаты	67	М	118,2	3*	0	0
20	Рак матки	60	Ф	82,7	2*	0	0
	Средн.	62		67,7	3		

*означает, что пациент оставался на учете.

Способ повышения дозы, определение RP2D и безопасность

[00314] Когорты доз приведены в таблице 9. Наибольшая доза достигала 625 мг и была определена как RP2D. Единственным побочным эффектом на стадии повышения дозы, который, возможно, был связан с ONC201, была низкая степень повышения температуры у одного пациента. Один пациент, включенный в исследование когорты

	(нГ/мл)	(ч)	(ч)	(ч- нГ/л)	(ч ⁻¹)	(ч)	(ч- нГ/мл)	(л)	(л/ч)
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Среднее значение	3312	1,79	0,05	25515	0,074	9,62	26344	381	27,19
SD	2133	1,30	0,12	10677	0,013	1,76	10763	164	10,95
Мин.	1530	0,37	0,00	13490	0,055	7,71	13868	156	14,03
Средн.	2725	1,91	0,00	24265	0,072	9,60	25620	404	24,83
Макс.	7470	3,95	0,30	43830	0,090	12,55	44555	616	45,07
CV%	64,4	72,4	244,9	41,8	17,4	18,3	40,9	42,9	40,3
Geo. Среднее значение	2894	1,34	.	23777	0,073	9,49	24601	348	25,41
Geo. CV%	58,0	113,5	.	42,9	18,0	18,0	42,4	52,9	42,4

[00318] Обычно CL/F наблюдали как изменяющуюся, но устойчивую величину во всех группах доз. Не было никаких очевидных взаимосвязей между CL/F лекарственного средства и полом или возрастом пациента. Наблюдалась заметная небольшая корреляция с массой тела пациента и площадью поверхности тела (BSA). Наблюдалось общее увеличение CL/F при увеличении массы и BSA. Хотя наблюдали небольшой восходящий тренд, сильной корреляции между CL/F и CL_{CR} не наблюдали.

[00319] Более сильные корреляции наблюдали для кажущегося объема распределения (V_z) и массы пациента и BSA. При увеличении массы пациента наблюдали выраженное увеличение V_z . Более чем 2-кратное увеличение V_z прогнозировали из этой тенденции при увеличении массы с 50 до 100 кг. Аналогичную тенденцию наблюдали между V_z и BSA. Влияние массы пациента дополнительно изучали на нормализованных по дозе параметрах воздействия. Тенденции снижения воздействия с увеличением массы наблюдали на графиках C_{max} /доза и AUC/доза в зависимости от массы пациента. Нормализованные по массе значения CL/F были нанесены на график в зависимости от дозы, демонстрируя тренд, схожий с

ненормализованными значениями CL/F, но со значительно меньшей вариабельностью у пациентов в группе с дозой 625 мг.

Клинические ответы пациентов

[00320] В таблице 11 приведены результаты для 10 пациентов, включенных в стадию повышения дозы. Из 10 прошедших оценку пациентов, завершивших не менее 2 циклов, 4 пациента закончили по меньшей мере 4 цикла и 1 пациент получил 8 циклов и остался на лечении. В среднем, пациенты получили 3,1 дозы ONC201. Среди 10 пациентов, включенных в стадию увеличения, 6 пациентов остались на лечении.

Таблица 11. Клинические ответы и фармакодинамика в стадии повышения дозы.

Пациент №	Тип опухоли	ONC201		Лучший общий ответ *	Время на исследовании (в неделях)	Индукция М30 (>50%)	Чувствительность типа опухоли in vitro
		Стабильность (мг)	Номер доз				
2	Рак аппендикса	250	4	SD	12	Нет	Нет данных
3	Рак матки	375	2	MR	6	Да	Средн.
4	Почечный рак	500	2	SD	6	Нет	Средн.
5	Рак молочной железы	625	2	SD	6	Да	Низкая
6	Аденокарцинома простаты	625	9	SD	27	Да	Высокая
7	Мелкоклеточный рак легких	625	2	SD	6	Да	Высокая
8	Аденокарцинома толстой кишки	625	4	SD	12	Да	Высокая
9	Веретеноклеточная саркома	625	2	SD	6	Нет	Низкая
10	Яичники	625	1	PD	3	Нет	Средн.

* MR - смешанный ответ, SD - стабильное заболевание, PD -

прогрессирующее заболевание. Категоризация чувствительности типа опухоли *in vitro* описана в разделе Способы.

[00321] Клинические и лабораторные результаты показали, что лекарственное средство обладало биологической активностью у пациентов, получавших лечение. Пациент №3, 72-летний пациент с прогрессирующим мезонефрическим раком эндометрия имел смешанный ответ с уменьшением нескольких уплотнений на > 30% вместе с развитием новых уплотнений. Пациент №4, 62-летний мужчина с раком почек и метастазами в кости с изнурительной болью в ключице, испытывал облегчение ключичной боли. Пациент №6, 69-летний пациент с аденокарциномой предстательной железы, испытал пролонгированное стабильное заболевание и находился на исследовании в течение 27 недель. Пациент № 8, 71-летний пациент с раком толстой кишки, имел стабильное заболевание в течение 12 недель с 4 дозами ONC201.

Фармакодинамика

[00322] Учитывая гетерогенность типов опухолей у включенных в исследование пациентов, для однотипного анализа всех образцов пациентов не было широко применяемого биомаркера. В частности, анализ M30 сыворотки позволяет обнаруживать расщепленную каспазой форму цитокератина-18, которая возникает во время апоптоза, которая полезна при гетерогенном исследовании солидных опухолей, поскольку большинство солидных опухолей экспрессируют цитокератин-18. Сэндвич M30 ELISA широко применяли в клинических испытаниях в качестве биомаркера гибели клеток, вызванной различными химиотерапевтическими агентами для лечения рака в спектре различных солидных опухолей. В дополнение к анализу M30 сыворотки, для определения апоптоза опухоли от некроза применяли исследование с помощью сэндвича M65 ELISA, который также применяли в клинических исследованиях для выявления увеличения общего цитокератина 18, что может возникать при некрозе опухолей и прогрессировании заболевания.

[00323] Как и ожидалось, у пациента с быстрым развитием заболевания, который находился на исследовании в течение одного цикла, было обнаружено увеличение в анализе M65, но не в анализе M30. В отличие от этого, для пациент, который остался на

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

[00324] Учитывая расположенную по ходу транскрипции индукцию TRAIL ONC201 у доклинических моделей, уровень TRAIL в сыворотке также определяли количественно с использованием анализов ELISA. Половина пациентов продемонстрировала умеренное (~20%) увеличение TRAIL в сыворотке, которая в основном достигала максимума в течение первых 24 часов после введения лекарственного средства.

ОБСУЖДЕНИЕ

[00325] Этот пример является первым исследованием ONC201 – экспериментальной терапии рака – у людей. Основная цель исследования состояла в определении RP2D при пероральном введении ONC201 каждые 3 недели пациентам с солидными опухолями, которые исчерпали все варианты лечения. Как и предполагалось на основе положительного доклинического профиля безопасности ONC201, при микромолярных концентрациях в плазме, которые эффективны в доклинических моделях у любого пациента, не наблюдали токсичности > 1 степени, связанной с лекарственным средством. Благодаря превосходному профилю безопасности указанного лекарственного средства настоящее исследование позволило перейти к следующим уровням дозы, не требуя дополнительного вовлечения пациентов в исследование, и оно было завершено без отступления от дизайна с ускоренным повышением дозы. Это исследование определило, что 625 мг, вводимые один раз

каждые 3 недели в качестве RP2D, не вызывают токсичности, а также установило тот факт, что эта доза достигала терапевтической концентрации в плазме. Этот RP2D превышал порог насыщения, наблюдаемый при 375 мг, и, таким образом, не требовал корректировки для площади поверхности тела для последовательно достижимых целевых уровней в крови. RP2D был подтвержден с точки зрения безопасности в фазе увеличения при помощи дополнительных 10 пациентов, подлежавших оценке.

[00326] Фармакокинетический профиль ONC201 указывал на значительную абсорбцию препарата при пероральном введении, которое являлось быстрым, на что указывает среднее значение, составляющее 1,8 часа. Важно отметить, что параметры ФК, такие как C_{\max} и AUC в когорте с верхней дозой, обработанные на RP2D, превышали параметры ФК, связанные максимальной дозой, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (NOAEL) в надлежащей лабораторной практике. Наблюдение показало, что системное воздействие ONC201, уровень насыщения при 2 дозах ниже RP2D, указывает на насыщение поглощения. Поскольку насыщение абсорбции происходит в дозе, которая дает терапевтические концентрации в плазме, которые, по-видимому, хорошо переносятся, это может действовать как признак безопасности. Эти наблюдения подтверждают решение о прекращении дальнейшего повышения дозы ONC201 за пределы RP2D, обеспечивая при этом зону безопасности вокруг целевой дозы.

[00327] Учитывая, что основная конечная точка исследования основывалась на клинической безопасности в группе высокогетерогенных пациентов с агрессивными раковыми заболеваниями, следует отметить, что некоторые пациенты показали некоторый свидетельств клинического результата. К ним относятся: пациент с устойчивым к лечению мезонефрическим раком эндометрия, у которого был смешанный ответ, 2 пациента, у которых было облегчение симптомов, связанных с местами проявления опухоли, и 2 пациента (аденокарциномы предстательной железы и толстой кишки) со стабильным заболеванием в течение > 2 месяцев. В этом клиническом исследовании лечение прекращалось после прогрессирования заболевания с использованием критериев

RECIST, которые задают увеличение размера опухоли на 20%. Признаки противоопухолевой активности и отсутствие каких-либо значимых побочных эффектов в этом исследовании указывают на то, что ONC201 может предложить клинический результат без типичных токсических воздействий, которым обычно подвергаются пациенты при противораковых терапиях.

[00328] Подобно доклиническим данным, измерения PD с помощью анализа M30 показали, что эффекты ONC201 были стабильны во времени у нескольких пациентов. Индукцию TRAIL в сыворотке отмечали у 2 пациентов; однако этот анализ был ограничен обнаружением растворимого в сыворотке TRAIL, поскольку биопсия не была доступна. ФК профиль ONC201 вместе с его устойчивыми эффектами PD дает возможность для комбинированных схем со ступенчатым введением, которые минимизируют риски взаимодействия лекарственное средство-лекарственное средство при сохранении синергетической биологической активности. Синергические взаимодействия между ONC201 и одобренными терапиями рака было определено с таксанами, бевацизумабом, бортезомибом и сорафенибом.

[00329] В заключение авторы настоящего изобретения отмечают, что настоящее исследование демонстрирует, что ONC201 очень хорошо переносится при RP2D в 625 мг и проявляет признаки биологической активности у пациентов с солидными опухолями в поздних стадиях.

[00330] Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в представленные и описанные выше иллюстративные варианты реализации могут быть внесены изменения без отклонения от общей идеи настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается представленными и описанными иллюстративными вариантами реализации, но оно охватывает модификации в рамках настоящего изобретения, определенных формулой изобретения. Например, конкретные признаки иллюстративных вариантов реализации могут являться или не являться частью заявленного изобретения, и признаки описанных вариантов реализации могут быть объединены. Если в настоящем описании не указано конкретно, то

неопределенная и определенная форма единственного числа не ограничивается одним элементом, а вместо этого должна быть прочитана как означающая "по меньшей мере один".

[00331] Следует понимать, что по меньшей мере некоторые из чертежей и описаний настоящего изобретения были упрощены для того, чтобы сфокусировать внимание на элементах, необходимых для четкого понимания настоящего изобретения, при устранении, в целях наглядности, других элементов, которые, по оценкам специалистов в данной области техники, также могут составлять часть настоящего изобретения. Однако, поскольку такие элементы хорошо известны в данной области техники и поскольку они не обязательно способствуют лучшему пониманию изобретения, описание таких элементов не приведено в настоящем документе.

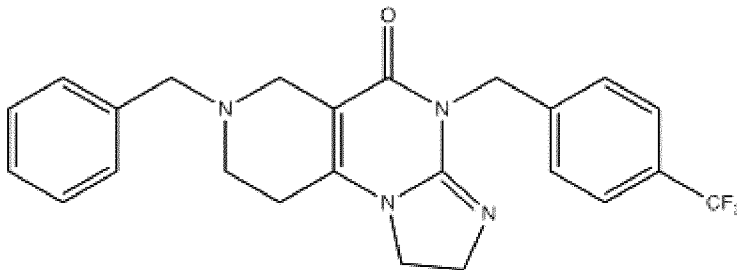
[00332] Кроме того, в той степени, в которой способ не зависит от конкретного порядка выполнения стадий, описанных в настоящем документе, указанный конкретный порядок стадий не должен рассматриваться как ограничивающий объем притязаний. Пункты формулы изобретения, относящиеся к способу согласно настоящему изобретению, не ограничиваются выполнением его стадий в описанном порядке, и специалист в данной области техники может легко понять, что указанные стадии могут изменяться и тем не менее оставаться в рамках настоящего изобретения.

[00333] Все ссылки, включая публикации, заявки на патент и патенты, приведенные в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально и конкретно включена посредством ссылки и была полностью приведена в настоящем документе.

**ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Способ лечения одного или нескольких заболеваний или расстройств, поддающихся лечению, включающий:

i) введение соединения:



или его фармацевтически приемлемой соли

и

ii) по меньшей мере, одного дополнительного терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, где заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, опосредованное одним или более из TRAIL, eIF2-альфа, ATF4, CHOP, DR5, DRD1, DRD2, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4, DRD5 и GPCR.

3. Способ по п. 1 или 2, где заболевание или расстройство выбрано из меланомы глаза, десмопластической мелкоклеточной опухоли, хондросаркомы, лептоменингеальной болезни, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, адренокортикальной карциномы, СПИД-ассоциированного рака, СПИД-ассоциированной лимфомы, рака анального канала и рака прямой кишки, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, синдрома базально-клеточного невуса, синдрома Горлина, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли бронхов, лимфомы Беркитта, опухоли спинного мозга, карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, лептоменингеальной болезни, эмбриональной опухоли центральной нервной системы, лимфомы центральной нервной системы, рака шейки матки, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического миелопролиферативного заболевания, рака толстой кишки,

колоректального рака, краниофарингиомы, Т-клеточной лимфомы кожи (включая, но не ограничиваясь, синдром Сезари и фунгоидный микоз (ФМ)), эмбриональной опухоли центральной нервной системы, рака эндометрия, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, семейства сарком Юинга, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной герминогенной опухоли, рака внепеченочных желчных протоков, рака глаз, рака желчного пузыря, рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST), герминогенной опухоли, гестационной трофобластической опухоли, глиомы, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, саркомы Капоши, рака почки (почечно-клеточного рака), лангергансоклеточного гистиоцитоза, рака гортани, рака губ и полости рта, рака печени, рака легких, неходжкинской лимфомы, первичной лимфомы центральной нервной системы, макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарной лимфомы), злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией, синдрома множественной эндокринной неоплазии, рака ротовой полости, множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования, фунгоидного микоза, миелодиспластического синдрома, миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования, множественной миеломы, миелопролиферативного заболевания, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, рака полости рта, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичников, герминогенной опухоли яичников, эпителиального рака яичников, опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом, рака поджелудочной железы, папилломатоза, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, рака глотки, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли, опухоли гипофиза, плевропульмональной бластомы, беременности и рака молочной железы, первичной лимфомы центральной нервной системы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечно-клеточного

рака, рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей с вовлечением NUT-гена на хромосоме 15, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, рака глаз, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с неизвестной первичной локализацией, супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли, Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака гортани, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, гестационной трофобластической опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации, рака неизвестной первичной локализации, необычных раков детского возраста, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры, саркомы матки, вагинального рака, рака вульвы, опухоли Вильмса и женских раков.

4. Способ по п. 1 или 2, где заболевание или расстройство выбрано из рака предстательной железы высокой степени злокачественности, рака предстательной железы средней степени злокачественности, рака предстательной железы низкой степени злокачественности и кастрационнл-резистентного рака предстательной железы.

5. Способ по п. 1 или 2, где заболевание или расстройство выбрано из рака у детей, который выбран из одного или более солидных опухолей у детей, сарком у детей, сарком Юинга у детей, глиом у детей, рака центральной нервной системы у детей, лейкемии у детей и лимфомы у детей.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

7. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более из активина, акларубицина, акодазола, акронина, адозелезина, альдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азацитидина, азетепы, азотомицина, батимастата, бензодепы, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелезина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатина, кармустина,

карубицина, карзелезина, цедефингола, целекокксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатина, кладрибина, криснатола мезилата, циклофосамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатина, деазагуанина, деазагуанина мезилата, диазиквона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомицина, эдатрексата, элфомитина (eflomithine), элсамитруцина, энлоплатина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эзорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозида, этоприна, фадрозолола, фазарабина, фенретинида, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фторцитабина, фосквидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевины, идаруцибина, ифосаамида, илмофосина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-Ia, интерферона гамма-Ib, ипроплатина, иринотекана, ланреотида, летрозолола, лейпролида, лиарозолола, лометрексола, ломустина, лозоксантрона, масопрокола, майтанзина, мехлорэтамидина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метопринол, метуредепы, митиндомида, митокарцина, митокромина, митогиллина, митомалцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, микофеноловой кислоты, неларабина, нокодазола, ногаламицина, ормаплатина, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, епмомицина, перфосаамида, пипобромана, пипосульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пиразофурина, рибопринол, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфосата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спироплатина, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, тализомицина, тамоксифена, текогалана, тегафура, телоксантрона, темпорфина, тенипозида, тероксирона, тестолактона, тиамипринол, тиогуанина, тиотепы, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолон, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепы, вапреотида, вертепорфина, винбластин, винкристин сульфата, виндезина, винепидина, винглицината, винлейрозина, винорелбина, винрозидина, винзолидина, ворозолола, зениплатина, зиностатина, золедроната, зорубицина и их комбинации.

8. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов LHRH, ингибиторов факторов роста, антител к фактору роста, антител к рецептору фактора роста, ингибиторов тирозинкиназы; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимиотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP, ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназы, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов RAF, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, ингибиторов ВТК, ингибиторов CRM1 (например, KPT185), модуляторов P53 (например, нутлинов), антиангиогенных веществ (например, акситиниба, афлиберцепта, сорафениба и регорафениба), амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, ЗСРА, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLБ, AZ10992, АВХ-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азнафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина,

карбокситалатоплатина, СС1-779, СС-115, СС-223, СЕР-701, СЕР-751, СВТ-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, СН4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, СКD-602, СКI-27, клофарабина, колхицина, комбретаастатина А4, ингибиторов СОТ, СНS-828, СН-5132799, CLL-Thera, СМТ-3 криптофицина 52, СТР-37, моноклональных антител СТLА-4, СР-461, СV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубидина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомогаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрин-В, изофлавоноид, изотретиноин, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобаплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162,

метилтестостерона, метилпреднизолонa, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, МХ6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолонa, квинамеда, квинупрестина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), регорафениба, ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-mAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимуумаба, третиноина, триацетилуридина,

триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинации.

9. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестролацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастерида, бусерелинацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинации.

10. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей агонистов LHRH и антагонистов LHRH.

11. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист LHRH, выбранный из группы, состоящей гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинации.

12. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист LHRH, выбранный из группы, состоящей из Дегареликса, Цетрореликса, Абареликса, Озареликса, и их комбинаций с Дегареликсом.

13. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой один или более ингибиторов фактора роста, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), эпидермального фактора роста человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF) и их комбинацию.

14. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор эпидермального фактора роста человека, выбранный из группы, состоящей из HER2, HER3 и HER4.

15. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей

из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба, анастрозола, летрозолола, лиарозолола, ворозолола, экземестана, атаместана, антимераболита, антифолата, метотрексата, ралтитрекседа, аналогов пиримидина, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин и их комбинации, аналога пурина или аналога аденозина, меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина, пентостатина, цитарабина, флударабина, антрациклина, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина, идарубицина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина, цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина, эстрамустина, меклоретамина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбазина, циклофосамида, ифосамида, темозоломида, нитромочевины, кармустина, ломустина, тиотепы, алкалоидов барвинка, таксанов, паклитаксела, доцетаксела, винбластин, виндезина, винорелбина, винкристина, эпиподофиллотоксина, этопозида, этопофоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона, ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTORC1/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов АКТ, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Aurora, ингибиторов PTK2/FAK, эверолимуса, темсиролимуса, ридафоролимуса, сиролимуса, амифостина, анагрелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната, порфимера, 2-хлордезоксиаденозина, 2-фтордезоксицитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2С4,3-алетина, 131-1-ТМ-601, ЗСРА, 7-этил-10-гидроксикамптотетина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, альдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, альвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апамина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаба), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниба), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиба), авастина, AZD-2014, азацитидина, азаэпотилона В, азонафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, ВКМ-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992

(афатиниба, томтовока), BIBF 1120 (варгатефа), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CarCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатина, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цемадотина, CN4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, SKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CN-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTR-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорубицина, цитарабина, D 24851, децитабина, дезоксорубицина, дезоксирубицина, дезоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурина, энзалутамида, элсамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, эксатекана, эксатекана мезилата, экземестана, экзисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, галлия мальтолата, гефитиниба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиба), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, иммуногена G17DT, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниба), GSK-2118436 (дабрафениба), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламина, гистамина, гомогаррингтонины, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевины, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибрутиниба, ибритутомаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаба), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофулвена, изогомогалихондрин-В, изофлавоны, изотретиноин, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида

F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатина, лефлуномида, ленограстима, лейпролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, лютеция тексафирина, лометрексола, лозоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-N210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, МК-2206, МК-0646 (далотузумаба), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Нексавара, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимерсена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниба), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пэгфилграстима, PCK-3145, пэгфилграстима, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, антител PD-1, PEG-паклитаксела, альбумин-стабилизированного паклитаксела, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифосина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениба), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатина, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола O, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, квинамеда, квинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимиды, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-mAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостима, сатраплатина, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спироплатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацединалаина, талапорфина, тарцева, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоломида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена,

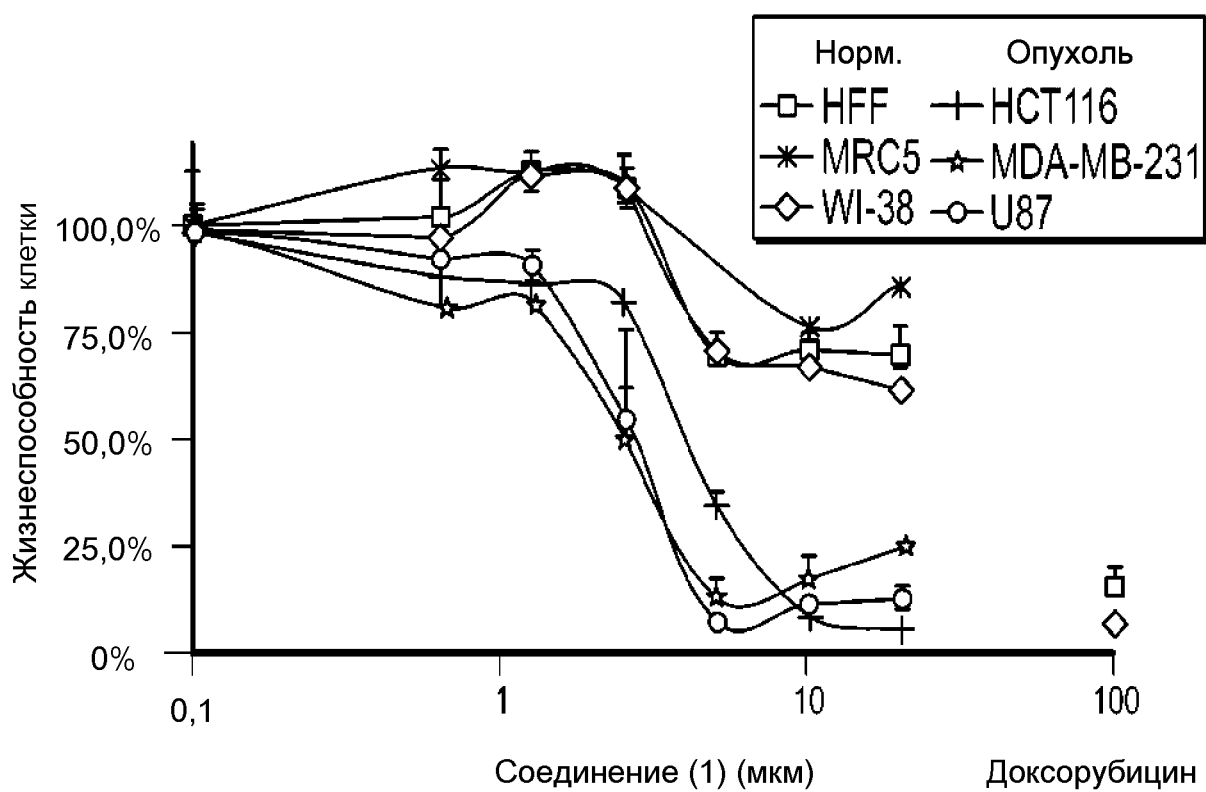
тетраплатина, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиновой кислоты, трасзутумаба (traszutumab), тремелимумаба, третиноина, триацетилуридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286TXD 258, тайкерба/тайверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинации.

16. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из одного или более из дексаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона, триамцинолона, бетаметазона и кортивазола.

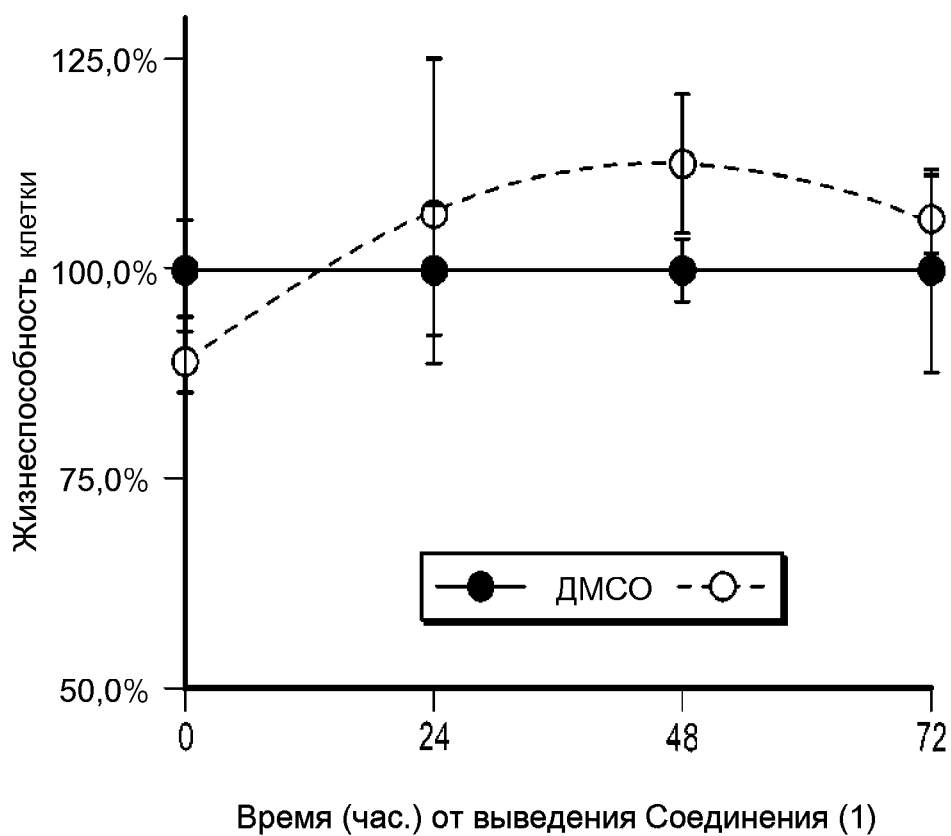
17. Способ по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из одного или более агонистов рецептора 5-HT₃ (таких как доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палоносетрон и миртазапин), агонистов дофамина (таких как домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин и метоклопрамид), антагонистов NK₁-рецепторов (таких как апрепитант и казопитан), антигистаминных средств (таких как циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноидов (таких как каннабис, дронабинол, набилон и сативекс), бензодиазепинов (таких как мидазолам и лоразепам), антихолинергических веществ (таких как гиосцин), триметобензамида, имбиря, эметрола, пропофола, мяты перечной, мусцимола и ажгона.

По доверенности

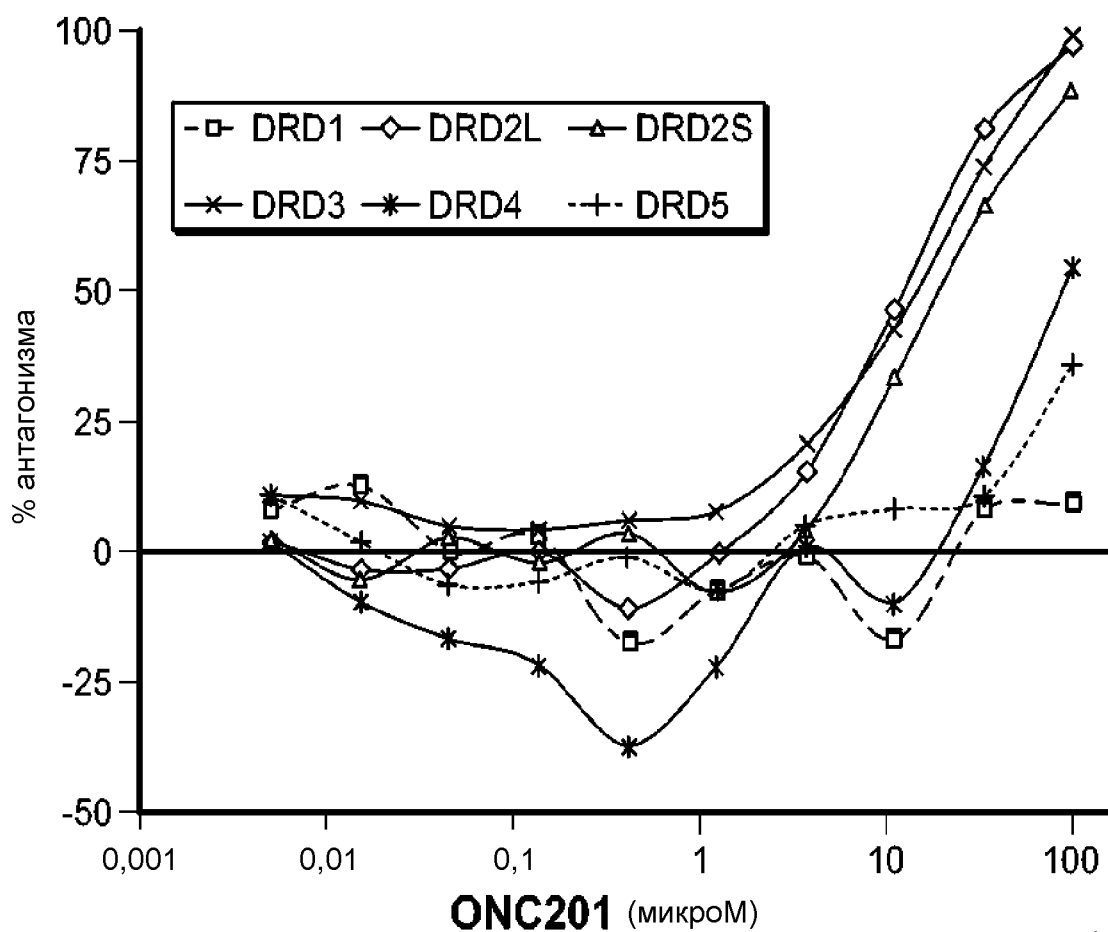
1/6



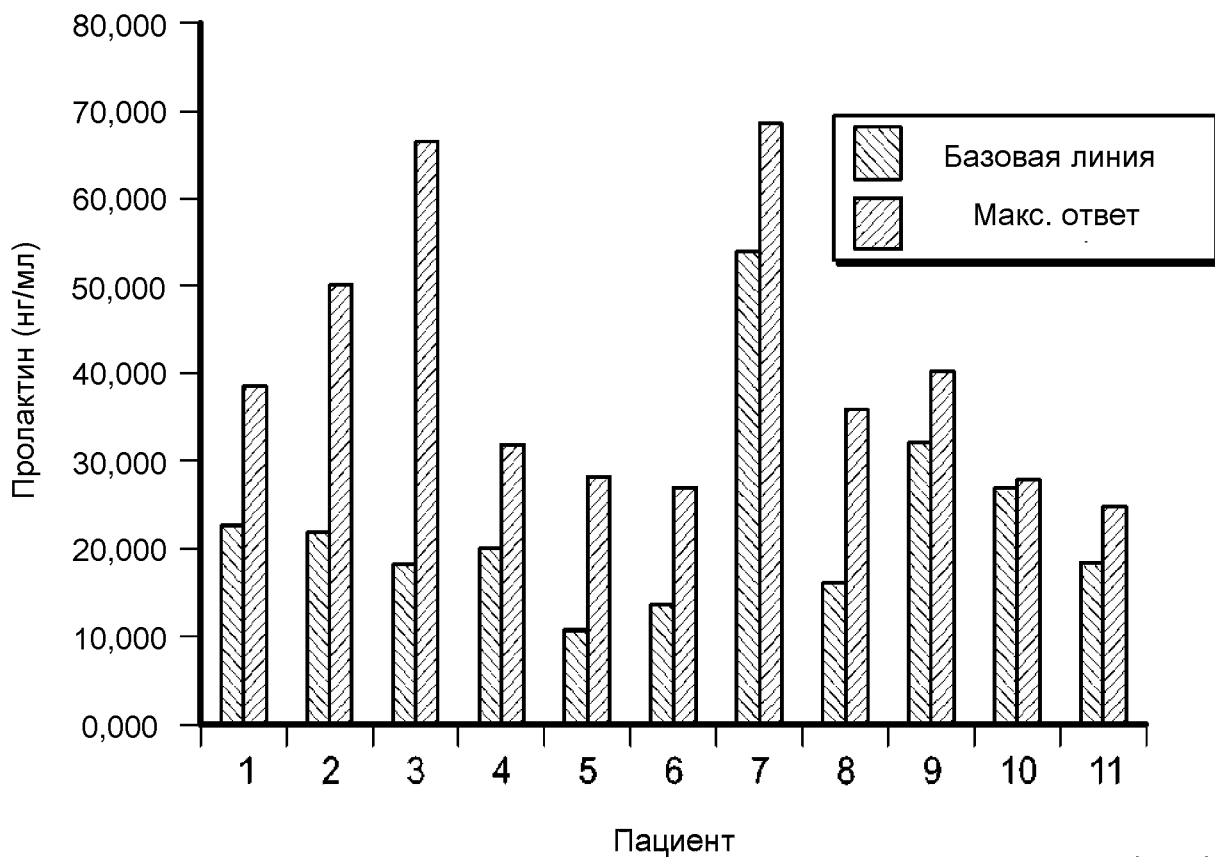
Фиг. 1



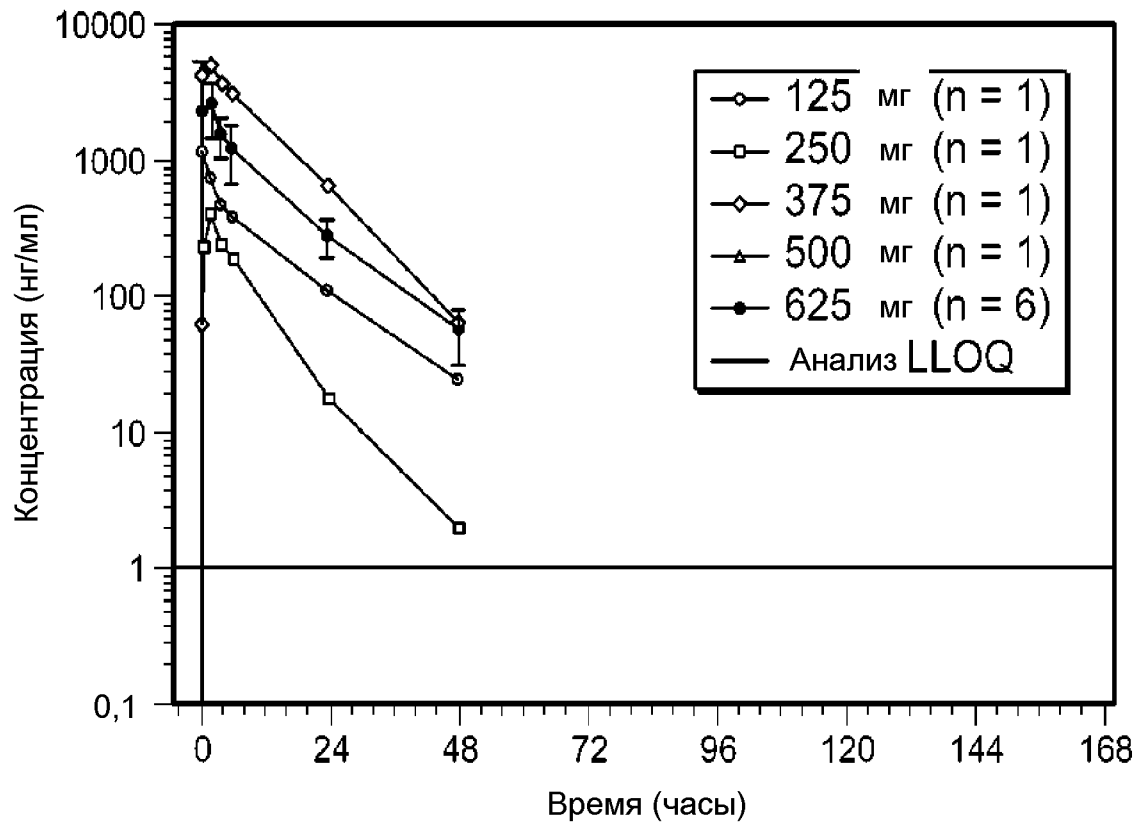
Фиг. 2



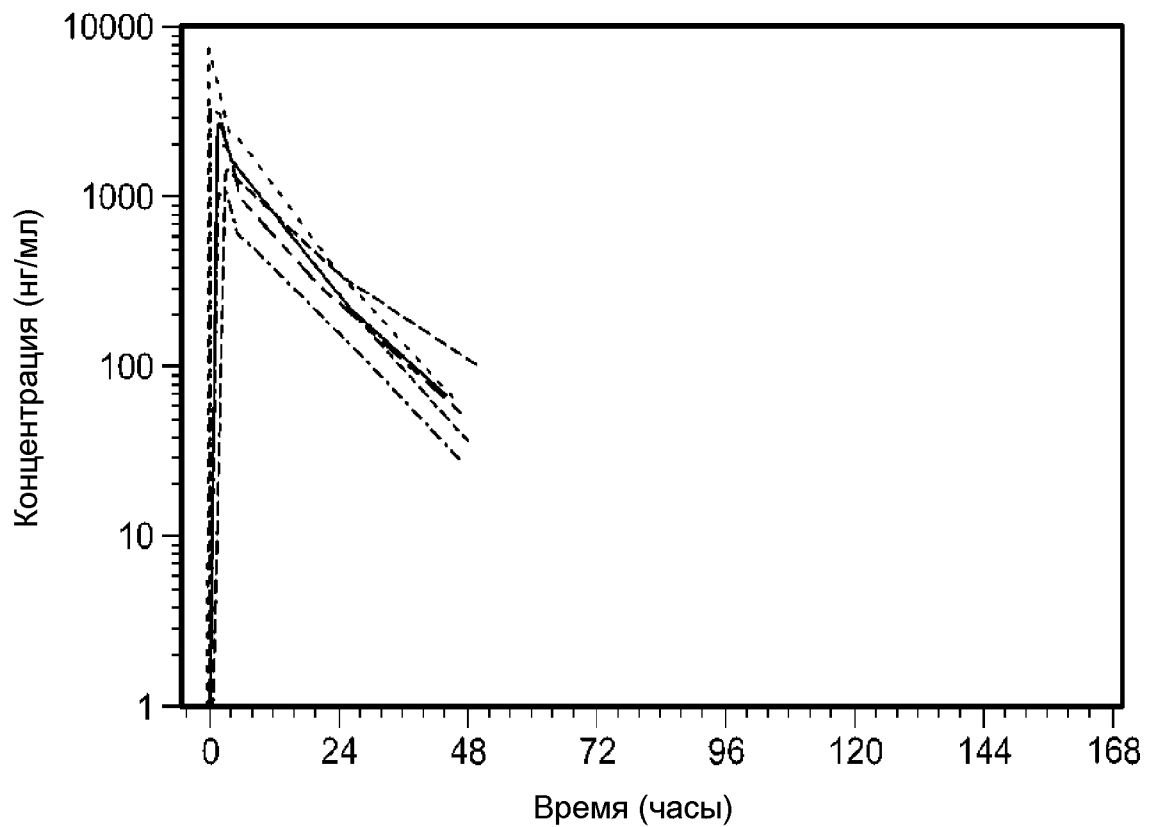
Фиг. 3



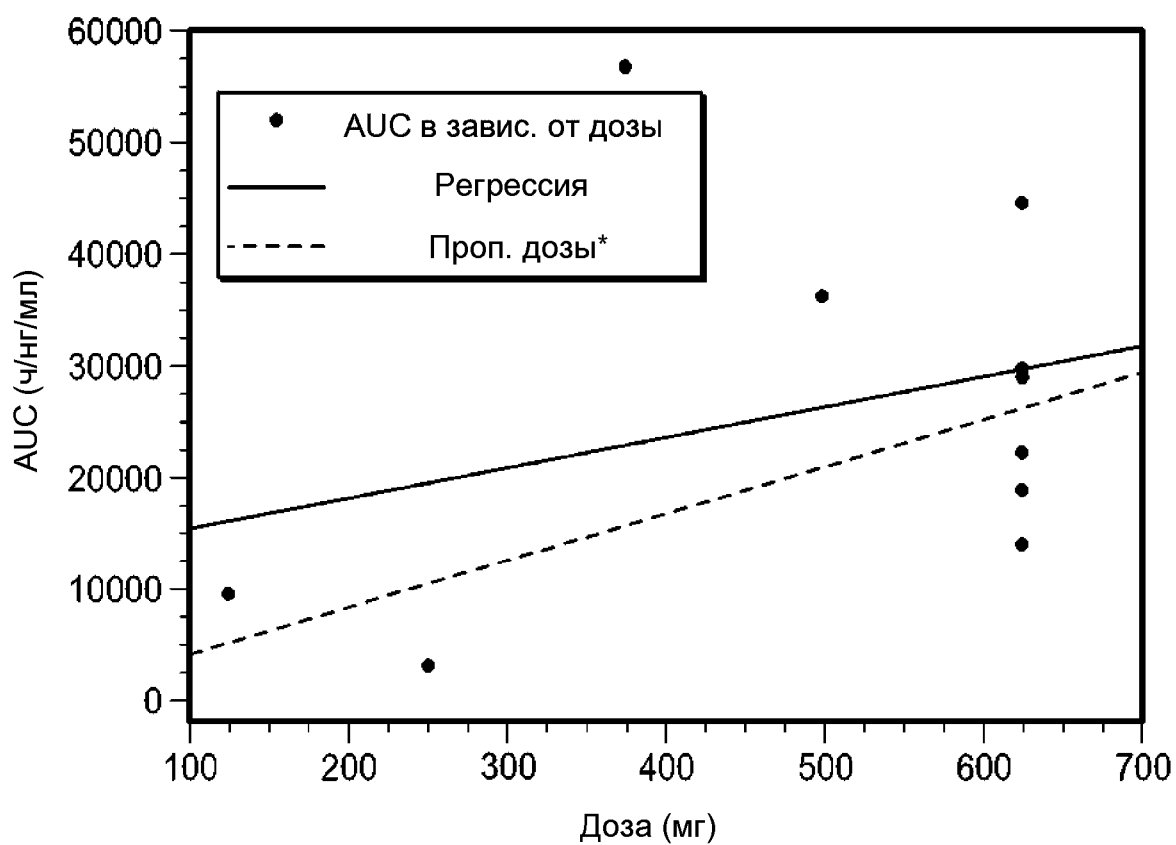
Фиг. 4



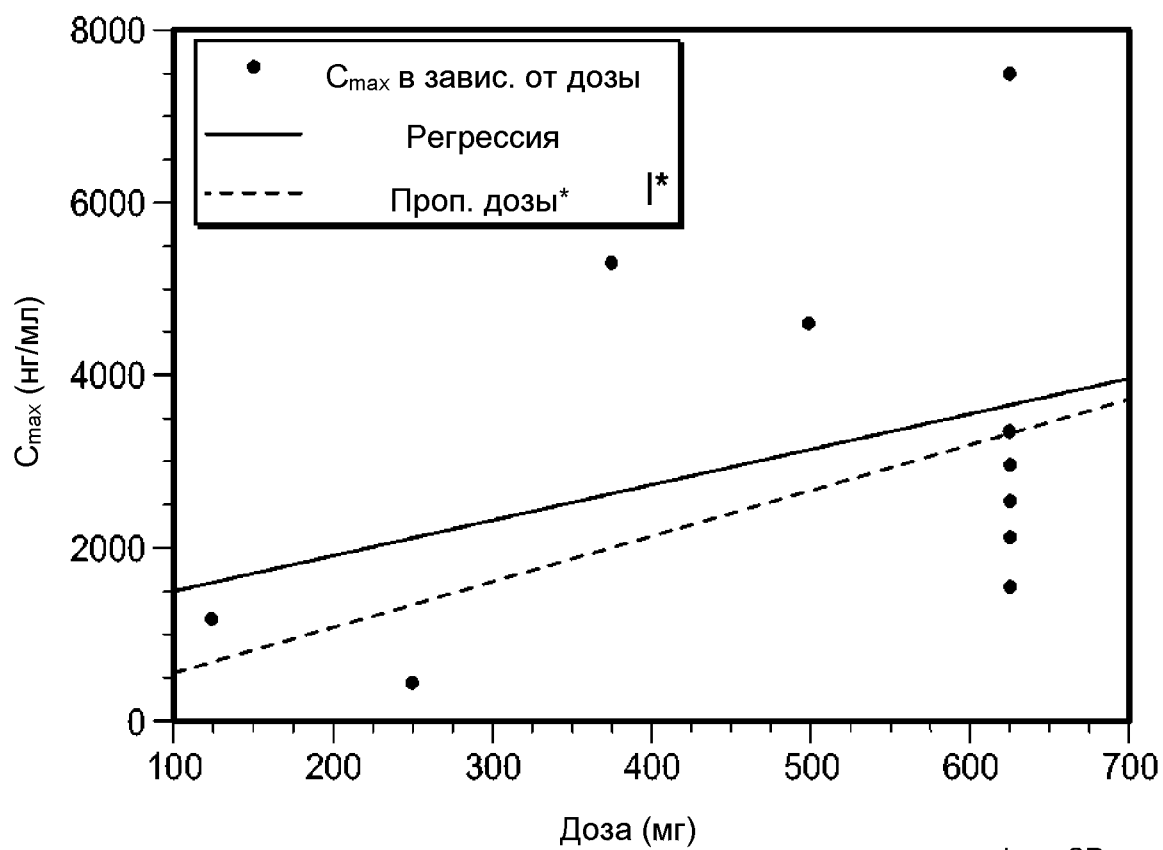
Фиг. 5А



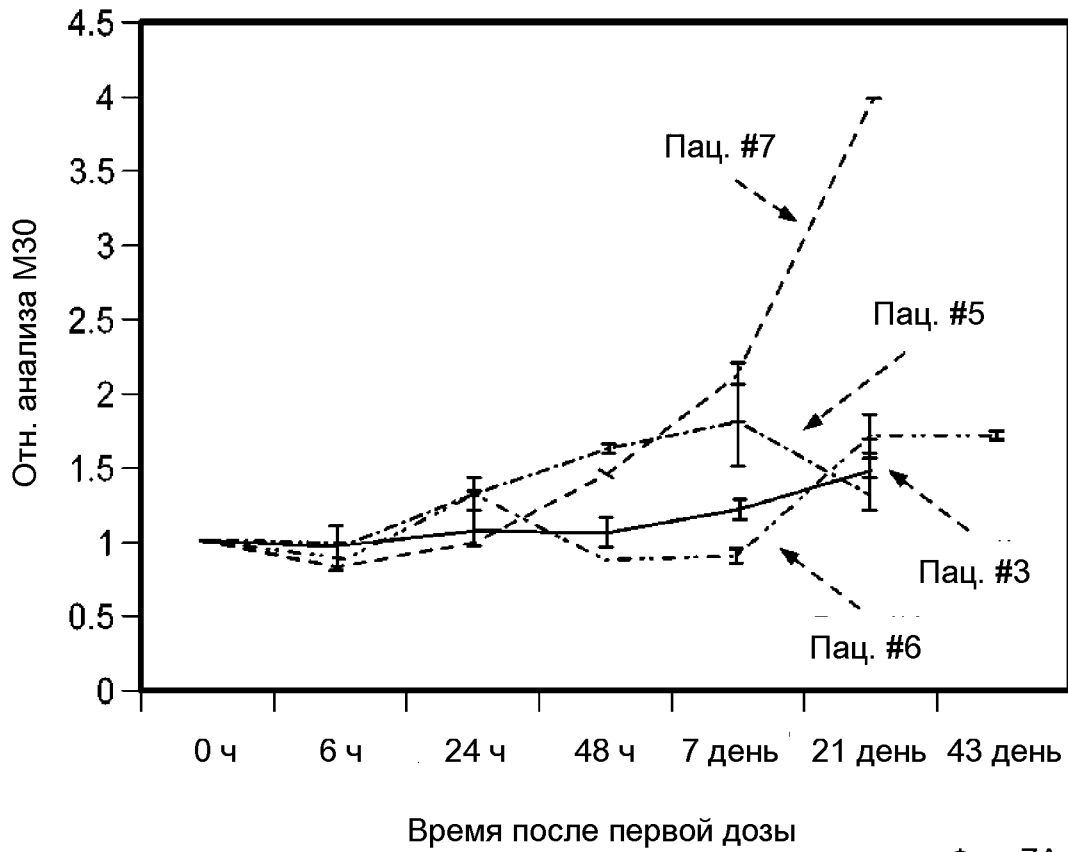
Фиг. 5В



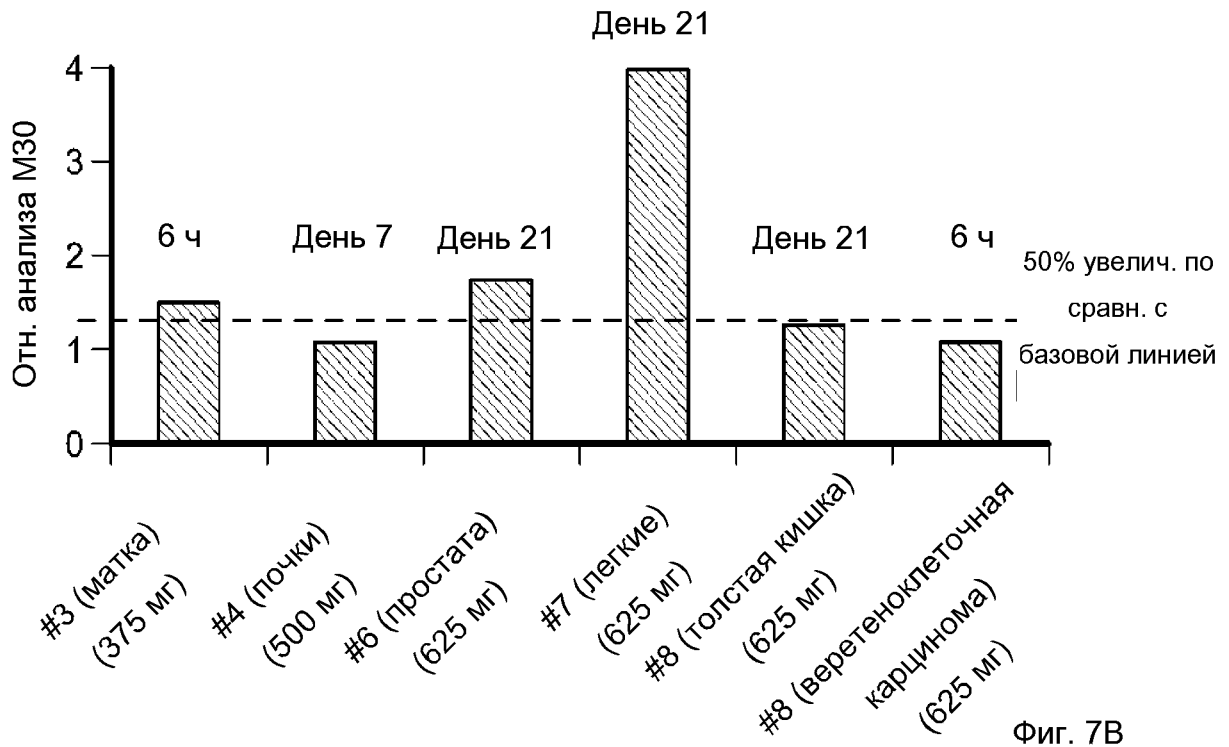
Фиг. 6А



Фиг. 6В



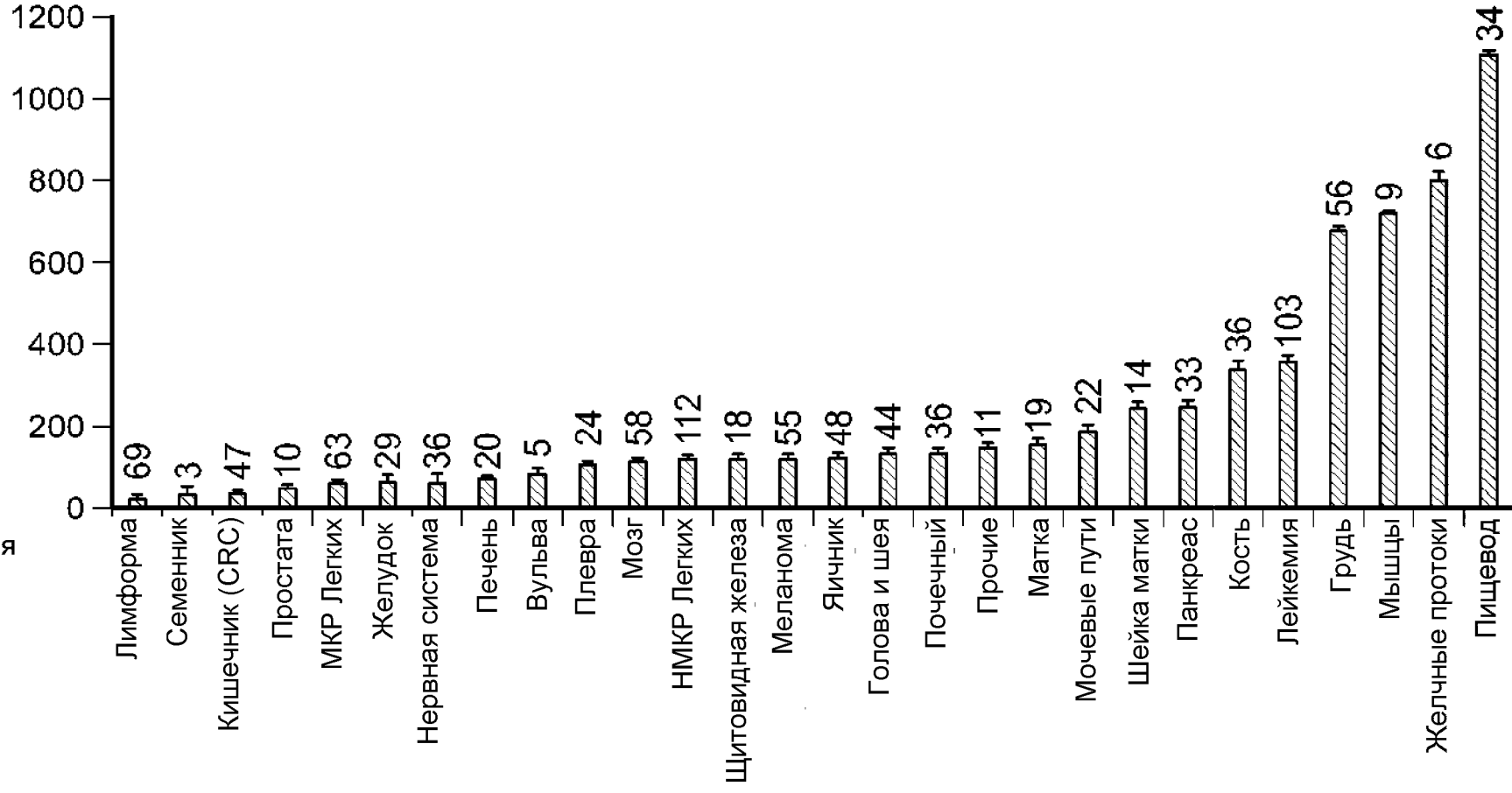
Фиг. 7А



Фиг. 7В

6/6

Высокая ← Относительная чувствительность → Низкая



Фиг. 8

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202392888**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

СПК:

A61K 31/519
A61P 35/00**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

A61K 31/519, A61P 35/00, C07D 471/12

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, Reaxys**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2014160130 A1 (ONCOCEUTICS, INC.) 2014-10-02 пар. [0004], [0005], [0009], [0011], формула шп. 1-39	1-17
A	JACOB N.T. et al. Pharmacophore Reassignment for Induction of the Immunosurveillance Cytokine TRAIL. ANGEW. CHEM. INT. ED., 2014, vol. 53, No. 26, p. 6628 - 6631 DOI: 10.1002/anie.201402133 с. 6628, фиг.1, с.6628, кол.1, абзац 1, с. 6630, кол.2, абзац 3	1-17

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

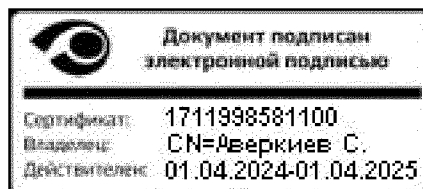
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи
евразийской заявки или после нее«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию
и т.д."P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки,
но после даты испрашиваемого приоритета"«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и при-
веденный для понимания изобретения«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска,
порочающий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска,
порочающий изобретательский уровень в сочетании с другими документами
той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 21 мая 2024 (21.05.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев