

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491155 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.05

(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.02

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК

(31) 63/274,745

(72) Изобретатель:

(32) 2021.11.02

Стаглик Брайан М., Куспенис Эндрю,

(33) US

Пахтер Джонатан А., Кома Сильвия

(86) PCT/US2022/079109

(US)

(87) WO 2023/081676 2023.05.11

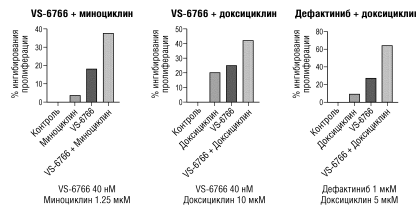
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

БЕРАСТЭМ, ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение, в частности, обеспечивает способы снижения тяжести или предотвращения токсичности или нежелательного явления, связанного с введением двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, включающие введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антибиотика и необязательно эффективного количества кортикостероида.



202491155

A1

A1

202491155

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581084EA/23

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 63/274745, поданной 2 ноября 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Уровень техники

Компоненты пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) открывают возможности для лечения аномального роста клеток, например, рака. Мутации RAS/RAF/MEK/ERK часто обнаруживаются при раке человека. Эти мутанты приводят к конститутивно активному каскаду киназы MAPK, что приводит к пролиферации, дифференцировке, выживанию и миграции опухолевых клеток. Селективные ингибиторы некоторых компонентов пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK, таких как RAS, RAF, MEK и ERK, являются полезными при лечении аномального роста клеток, в частности рака, у млекопитающих.

В связи с тяжестью и широтой заболеваний и расстройств, связанных с аномальным ростом клеток, например, рака, существует потребность в эффективных терапевтических средствах и способах лечения. Соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, направлены на достижение этой цели.

Сущность

Настоящее изобретение обеспечивает, в частности, способы и комбинации соединений (например, комбинации соединений, описанных в настоящем документе, например, двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика и, необязательно, кортикостероида), полезные для лечения аномального роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ введения двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антибиотика и эффективного количества кортикостероида.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ снижения тяжести или предотвращения токсичности или нежелательного явления, связанных с введением двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антибиотика и эффективного количества кортикостероида.

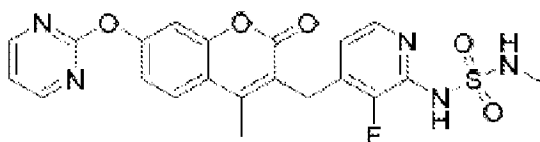
В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK и эффективного количества антибиотика.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение

субъекту эффективного количества ингибитора FAK.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора FAK и эффективного количества антибиотика.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):

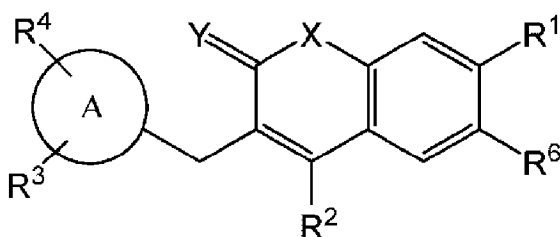


(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой IMM-1-104 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (II):



(II)

включая его фармацевтически приемлемые соли, где переменные имеют значения, определенные в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение, выбранное из соединения таблицы I, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой гидрокортизон, преднизон, триамцинолон, кортизол, кортикостерон, кортизон, альдостерон, дексаметазон, преднизолон или метилпреднизолон.

В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой миноциклин, доксициклин, тетрациклин, клиндамицин, сульфадiazин, дифенгидрамин, полиспорин, преднизон, неомицин, бацитрацин, эритромицин или азитромицин.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 представлены типичные эффекты взаимодействия VS-6766 или дефактиниба с миноциклином или доксициклином и без них.

На фиг. 2 показан графически пример расчета показателей синергизма для

комбинации VS-6766 и доксициклина.

На фиг. 3 представлен графически пример расчета показателей синергизма для комбинации VS-6766 или дефактиниба с миноциклином или доксициклином в линии клеток NCI-H358.

На фиг. 4 показан графически пример расчета показателей синергизма для комбинации VS-6766 и доксициклина в нескольких линиях клеток.

Подробное описание

Как в целом описано в настоящем документе, настоящее изобретение обеспечивает способы и комбинации соединений (например, комбинации соединений, как описано в настоящем документе, например, двойной ингибитор RAF/MEK и антибиотик и, необязательно, кортикостероид), полезных для лечения аномального роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом.

Определения

Химические определения

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Химические элементы определяют в соответствии с периодической таблицей элементов, версии CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., внутренняя обложка, и конкретные функциональные группы, как правило, определяют, как в ней описано. Кроме того, основные принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и химическая реакционная способность описаны у Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут включать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например, энантиомерах и/или диастереомерах. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры можно выделять из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительно изомеры могут быть получены асимметрическим синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Изобретение дополнительно включает соединения, описанные в

настоящем документе, в виде индивидуальных изомеров, по существу не содержащих другие изомеры, и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров.

При использовании в настоящем документе чистое энантиомерное соединение практически не содержит других энантиомеров или стереоизомеров соединения (т.е. находится в энантиомерном избытке). Другими словами, «S»-форма соединения по существу не содержит «R»-формы соединения и, таким образом, находится в энантиомерном избытке по отношению к «R»-форме. Термин «энантиомерно чистый» или «чистый энантиомер» означает, что соединение содержит более 75% масс., более 80% масс., более 85% масс., более 90% масс., более 91% масс., более 92% масс., более 93% масс., более 94% масс., более 95% масс., более 96% масс., более 97% масс., более 98% масс., более 98,5% масс., более 99% масс., более 99,2% масс., более 99,5% масс., более 99,6% масс., более 99,7% масс., более 99,8% масс. или более 99,9% масс. энантиомера. В некоторых вариантах осуществления значения массы основаны на общей массе всех энантиомеров или стереоизомеров соединения.

В композициях, представленных в настоящем документе, энантиомерно чистое соединение может присутствовать с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое R-соединение, может содержать, например, около 90% эксципиента и около 10% энантиомерно чистого R-соединения. В некоторых вариантах осуществления энантиомерно чистое R-соединение в таких композициях может, например, содержать по меньшей мере около 95% масс. R-соединения и самое большее около 5% масс. S-соединения от общей массы соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое S-соединение, может содержать, например, около 90% эксципиента и около 10% энантиомерно чистого S-соединения. В некоторых вариантах осуществления энантиомерно чистое S-соединение в таких композициях может, например, содержать по меньшей мере около 95% масс. S-соединения и самое большее около 5% масс. R-соединения от общей массы соединения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент может быть составлен с небольшим количеством эксципиента или носителя или без них.

Соединение, описанное в настоящем документе, также может содержать одно или несколько изотопных замещений. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий), и ^3H (T или тритий); С может находиться в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; О может находиться в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O ; F может находиться в любой изотопной форме, включая ^{18}F и ^{19}F ; и тому подобное.

Предполагают, что следующие ниже термины имеют значения, представленные ниже, и являются пригодными для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения. При описании изобретения, которое может включать соединения и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций, следующие

термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Следует также понимать, что при описании в настоящем документе любая из групп, определенных ниже, может быть замещена различными заместителями, и что соответствующие определения предназначены для включения в свой объем таких замещенных групп, как указано ниже.

Термин «атом галогена», используемый в настоящем документе, означает любой из радиостабильных атомов столбца 7 Периодической таблицы элементов, например, фтор, хлор, бром или йод, причем предпочтительными являются фтор и хлор.

Термин «эфир», используемый в настоящем документе, относится к химической группе с формулой $-(R)_n-COOR'$, где R и R' независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через кольцевой углерод) и гетероалициклила (связанные через кольцевой углерод), и где n имеет значение 0 или 1.

Термин «амид», используемый в настоящем документе, относится к химической группе с формулой $-(R)_n-C(O)NHR'$ или $-(R)_n-NHC(O)R'$, где R и R' независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через кольцевой углерод) и гетероалициклила (связанного через кольцевой углерод), и где n имеет значение 0 или 1. Амид может представлять собой молекулу аминокислоты или пептида, присоединенную к молекуле соединения настоящего изобретения, образуя, таким образом, пролекарство.

Любая аминная, гидроксильная или карбоксильная боковая цепь на соединениях, описанных в настоящем документе, может быть этерифицирована или амидифицирована. Способы и конкретные группы, которые следует использовать для достижения этой цели, известны специалистам в данной области и их можно легко найти в справочных источниках, таких как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, которые включены в настоящий документ в полном объеме.

Термин «ароматическая», используемый в настоящем документе, относится к ароматической группе, которая имеет по меньшей мере одно кольцо, имеющее сопряженную пи-электронную систему, и включает как карбоциклические арильные (например, фенил), так и гетероциклические арильные группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольца, которые имеют общие пары атомов углерода) группы. Термин «карбоциклическое» относится к соединению, которое содержит одну или несколько ковалентно замкнутых кольцевых структур, и все атомы, образующие основную цепь кольца, представляют собой атомы углерода. Таким образом, этот термин отличает карбоциклические кольца от гетероциклических колец, в которых основная цепь кольца содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода. Термин «гетероароматическая» относится к ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо.

Как используется в настоящем документе, «Ca - Cb», в которых «a» и «b»

представляют собой целые числа, относятся к числу атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или числу атомов углерода в кольце циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероциклической группы. То есть алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероциклила могут содержать от «а» до «b» включительно атомов углерода. Так, например, «С1 до С4 алкильная» группа или «С1-С4 алкильная» группа относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, то есть, CH_3 -, CH_3CH_2 -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ - и $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -. Подобным образом, например, циклоалкильная группа может содержать от «а» до «b» включительно общее число атомов, как, например, С3-С8 циклоалкильная группа, от 3 до 8 атомов углерода в кольце(ах). Если «а» и «b» не обозначены в отношении алкила, циклоалкила или циклоалкенила, следует предполагать наиболее широкий диапазон, описанный в этих определениях. Аналогично, «4-7-членная гетероциклическая» группа относится ко всем гетероциклическим группам с общим числом атомов в кольце от 4 до 7, например, азетидин, оксетан, оксазолин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин и тому подобное. Используемый в настоящем документе термин «С1-С6» включает С1, С2, С3, С4, С5 и С6, а также диапазон, определяемый любым из двух предыдущих чисел. Например, С1-С6 алкил включает С1, С2, С3, С4, С5 и С6 алкил, С2-С6 алкил, С1-С3 алкил и тому подобное. Аналогично, каждый из С3-С8 карбоциклила или циклоалкила включает углеводородное кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода, или диапазон, определяемый любым из двух чисел, например, С3-С7 циклоалкил или С5-С6 циклоалкил. В качестве другого примера, 3-10-членный гетероциклил включает 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов или диапазон, определяемый любым из двух предыдущих чисел, например, 4-6-членный или 5-7-членный гетероциклил.

Как используется в настоящем документе, «алкил» относится к полностью насыщенному (без двойных или тройных связей) углеводородной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (везде, где она встречается в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «от 1 до 20», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, «от 1 до 20 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает случаи использования термина «алкил», где не указан цифровой диапазон). Алкильная группа может также представлять собой алкил среднего размера, имеющий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа также может представлять собой низший алкил, имеющий от 1 до 5 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть обозначена как «С1-С4 алкил» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, «С1-С4 алкил» означает, что в алкильной цепи имеется от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила, втор-бутила и трет-бутила. Примеры алкильных групп включают, но

не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил, гексил, этенил, пропенил, бутенил и тому подобное.

Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения группа(группы) заместителей представляет (представляют) собой одну или несколько групп, индивидуально и независимо выбранных из алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, защищенного гидроксила, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксо, защищенного С-карбоксо, О-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы и их защищенные производные. Если заместитель описан как «необязательно замещенный», этот заместитель может быть замещен одним из вышеуказанных заместителей.

Как используется в настоящем документе «алкенил» относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько двойных связей. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. В случае замещения заместитель(заместители) может быть выбран из тех же групп, которые описаны выше в отношении замещения алкильной группы. Алкенильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает применение термина «алкенил», где не указан числовой диапазон. Алкенильная группа также может представлять собой алкенил среднего размера, содержащий от 2 до 9 атомов углерода. Алкенильная группа также может представлять собой низший алкенил, имеющий от 2 до 4 атомов углерода. Алкенильная группа соединений может быть обозначена как «C2-C4 алкенил» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера «C2-C4 алкенил» указывает на то, что в алкенильной цепи имеется от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкенильная цепь выбрана из группы, состоящей из этенила, пропен-1-ила, пропен-2-ила, пропен-3-ила, бутен-1-ила, бутен-2-ила, бутен-3-ила, бутен-4-ила, 1-метилпропен-1-ила, 2-метилпропен-1-ила, 1-этилэтен-1-ила, 2-метилпропен-3-ила, бута-1,3-диенила, бута-1,2-диенила и бута-1,2-диен-4-ила. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил и тому подобное.

Как используется в настоящем документе «алкинил» относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько тройных связей. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной. В случае замещения заместитель(заместители) может быть выбран из тех же групп, которые описаны выше в отношении замещения алкильной группы. Алкинильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает

применение термина «алкинил», где не указан числовой диапазон. Алкинильная группа также может представлять собой алкинил среднего размера, имеющий от 2 до 9 атомов углерода. Алкинильная группа также может представлять собой низший алкинил, имеющий от 2 до 4 атомов углерода. Алкинильная группа соединений может обозначаться как «С2-С4 алкинил» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, «С2-С4 алкинил» указывает на то, что в алкинильной цепи имеется от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкинильная цепь выбрана из группы, состоящей из этинила, пропин-1-ила, пропин-2-ила, бутин-1-ила, бутин-3-ила, бутин-4-ила и 2-бутинила. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил и тому подобное.

Как используется в настоящем документе, «гетероалкил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей один или несколько гетероатомов, то есть элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь этим, азот, кислород и серу, в основной цепи. Гетероалкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случаи использования термина «гетероалкил», где не указан числовой диапазон. Гетероалкильная группа также может представлять собой гетероалкил среднего размера, имеющий от 1 до 9 атомов углерода. Гетероалкильная группа также может представлять собой низший гетероалкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Гетероалкильная группа соединений может быть обозначена как «С1-С4 гетероалкил» или аналогичными обозначениями. Гетероалкильная группа может содержать один или несколько гетероатомов. Только в качестве примера, «С1-С4 гетероалкил» означает, что в гетероалкильной цепи имеется от одного до четырех атомов углерода и, кроме того, один или несколько гетероатомов в основной цепи.

Как используется в настоящем документе, «арил» относится к карбоциклическому (полностью углеродному) кольцу или двум или более конденсированным кольцам (кольцам, которые имеют два соседних атома углерода), которые имеют полностью делокализованную пи-электронную систему. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются этим, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. При замещении атомы водорода заменяются группой(группами) заместителей, которая представляет (представляют) собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксильной, защищенного гидроксильной, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксы, защищенного С-карбоксы, О-карбоксы, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы и их защищенные производные. При замещении заместители

в арильной группе могут образовывать неароматическое кольцо, конденсированное с арильной группой, включая циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и гетероциклил.

Как используется в настоящем документе, «гетероарил» относится к моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной пи-электронной системой), одному или двум или более конденсированным кольцам, которые содержат один или несколько гетероатомов, то есть элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь этим, азот, кислород и серу. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваясь этим, фуран, тиофен, фталазин, пиррол, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, триазол, тиadiaзол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной. При замещении атомы водорода заменяются группой(группами) заместителей, которая представляет(представляют) собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, защищенного гидроксид, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, защищенного C-карбоксо, O-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, сульфенила, сульфенила, сульфонил, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо и амино, включая моно- и дизамещенные аминогруппы и их защищенные производные. При замещении заместители в гетероарильной группе могут образовывать неароматическое кольцо, конденсированное с арильной группой, включая циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и гетероциклил.

Как используется в настоящем документе, «аралкил» или «арилалкил» относится к арильной группе, присоединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкиленовая и арильная группа аралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются этим, бензил, замещенный бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и нафтилалкил. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Как используется в настоящем документе, «гетероаралкил» или «гетероарилалкил» представляет собой гетероарильную группу, присоединенную в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкиленовая и гетероарильная группа гетероаралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются этим, 2-тиенилметил, 3-тиенилметил, фурилметил, тиенилэтил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазоллилалкил и имидазоллилалкил, а их замещенные, а также бензоконденсированные аналоги. В некоторых случаях, алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Как используется в настоящем документе, «алкилен» относится к полностью

насыщенной дирадикальной химической группе с разветвленной или прямой цепью, содержащей только углерод и водород, которая присоединена к остальной части молекулы через две точки присоединения (т.е. алкандиил). Алкиленовая группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает использование термина алкилен, где не указан числовой диапазон. Алкиленовая группа также может представлять собой алкилен среднего размера, имеющий от 1 до 9 атомов углерода. Алкиленовая группа также может представлять собой низший алкилен, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть обозначена как «C1-C4 алкилен» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, «C1-C4-алкилен» указывает на то, что в алкиленовой цепи имеется от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкиленовая цепь выбрана из группы, состоящей из метилена, этилена, этан-1,1-дила, пропилена, пропан-1,1-дила, пропан-2,2-дила, 1-метилэтилена, бутилена, бутан-1,1-дила, бутан-2,2-дила, 2-метил-пропан-1,1-дила, 1-метилпропилена, 2-метилпропилена, 1,1-диметилэтилена, 1,2-диметилэтилена и 1-этилэтилена.

Как используется в настоящем документе, «алкенилен» относится к двухрадикальной химической группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей только углерод и водород и содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, которая присоединена к остальной части молекулы через две точки присоединения. Алкениленовая группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает использование термина алкенилен, где не указан числовой диапазон. Алкениленовая группа также может представлять собой алкенилен среднего размера, имеющий от 2 до 9 атомов углерода. Алкениленовая группа также может представлять собой низший алкенилен, имеющий от 2 до 4 атомов углерода. Алкениленовая группа может быть обозначена как «C2-C4 алкенилен» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, «C2-алкенилен» указывает на то, что в алкениленовой цепи имеется от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкениленовая цепь выбрана из группы, состоящей из этенилена, этен-1,1-дила, пропенилена, пропен-1,1-дила, проп-2-ен-1,1-дила, 1-метил-этенилена, бут-1-енилена, бут-2-енилена, бут-1,3-диенилена, бутен-1,1-дила, бут-1,3-диен-1,1-дила, бут-2-ен-1,1-дила, бут-3-ен-1,1-дила, 1-метил-проп-2-ен-1,1-дила, 2-метил-проп-2-ен-1,1-дила, 1-этилэтенилена, 1,2-диметилэтенилена, 1-метилпропенилена, 2-метилпропенилена, 3-метилпропенилена, 2-метилпропен-1,1-дила и 2,2-диметил-этен-1,1-дила.

Как используется в настоящем документе, «алкилиден» относится к двухвалентной группе, такой как $=CR'R''$, которая присоединена к одному углероду другой группы, образуя двойную связь, алкилиденные группы включают, но не ограничиваются этим, метилиден ($=CH_2$) и этилиден ($=CHCH_3$). Как используется в настоящем документе, «арилалкилиден» относится к алкилиденной группе, в которой или R' , или R'' представляют собой арильную группу. Алкилиденная группа может быть замещенной или незамещенной.

Как используется в настоящем документе, «алкокси» относится к формуле $-OR$, где

R представляет собой алкил, определенный выше, например метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, амокси, трет-амокси и тому подобное. Алкокси может быть замещенной или незамещенной.

Как используется в настоящем документе, «алкилтио» относится к формуле -SR, где R представляет собой алкил, определенный выше, например метилмеркапто, этилмеркапто, н-пропилмеркапто, 1-метилэтилмеркапто (изопропилмеркапто), н-бутилмеркапто, изобутилмеркапто, втор-бутилмеркапто, трет-бутилмеркапто и тому подобное. Алкилтио может быть замещенным или незамещенным.

Как используется в настоящем документе, «арилокси» и «арилтио» относятся к RO- и RS-, соответственно, в которых R представляет собой арил, такой как, но не ограничиваясь этим, фенил. Как арилоксил, так и арилтио могут быть замещенными или незамещенными.

Как используется в настоящем документе, «ацил» относится к -C(=O)R, где R представляет собой водород, C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C3-C8 карбоциклил, арил, 5-10-членный гетероарил, и 5-10-членный гетероциклил, как определено в настоящем документе. Неограничивающие примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил.

Как используется в настоящем документе, «циклоалкил» относится к полностью насыщенной (без двойных связей) моно- или поли-циклической углеводородной кольцевой системе. В случае, когда циклоалкил состоит из двух или более колец, указанные кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированной, мостиковой или спиро-соединенной формы. Циклоалкильные группы могут находиться в диапазоне от C3 до C10, в других вариантах осуществления они могут находиться в диапазоне от C3 до C6. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное. В случае замещения заместитель(заместители) может представлять собой алкил или быть выбран из указанных выше в отношении замещения алкильной группы, если не указано иное. При замещении заместители на циклоалкильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкильной группой, включая арил и гетероарил.

Как используется в настоящем документе, «циклоалкенил» относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или несколько двойных связей в кольце, несмотря на то, что если присутствует более, чем одна, указанные двойные связи не могут образовывать полностью делокализованную пи-электронную систему в кольце (иначе указанная группа представляла бы собой «арил», как определено в настоящем документе). В случае, когда циклоалкенил состоит из двух или более колец, указанные кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированной, мостиковой или спиро-соединенной формы. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. В случае замещения заместитель(заместители) может представлять собой алкил или быть выбран из групп, описанных выше в отношении замещения алкильной

группы, если не указано иное. При замещении заместители в циклоалкенильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкенильной группой, включая арил и гетероарил.

Как используется в настоящем документе, «циклоалкинил» относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или несколько тройных связей в кольце. В случае, когда циклоалкинил состоит из двух или более колец, кольца могут быть соединены друг с другом с образованием конденсированной, мостиковой или спиро-соединенной формы. Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. В случае замещения, заместитель(заместители) может представлять собой алкил или может быть выбран из групп, описанных выше в отношении замещения алкильной группы, если не указано иное. При замещении заместители в циклоалкинильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкинильной группой, включая арил и гетероарил.

Как используется в настоящем документе, «гетероалициклический» или «гетероалициклильный» относится к устойчивому 3-18-членному кольцу, которое состоит из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. «Гетероалициклический» или «гетероалициклильный» может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, кольца которой могут быть соединены друг с другом с помощью конденсированной, мостиковой или спиро-соединенной формы; и атомы азота, углерода и серы в «гетероалициклическом» или «гетероалициклильном» могут быть необязательно окислены; азот необязательно может быть кватернизирован; и кольца могут также содержать одну или несколько двойных связей при условии, что они не образуют полностью делокализованную π -электронную систему во всех кольцах. Гетероалициклильные группы могут быть незамещенными или замещенными. В случае замещения заместитель(заместители) могут представлять собой одну или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, защищенного гидроксила, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, защищенного C-карбоксо, O-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы и их защищенные производные. Примеры таких «гетероалициклических» или «гетероалициклилов» включают, но не ограничиваются этим, азепинил, акридинил, карбазолил, циннолинил, диоксоланил, имидазолинил, морфолинил, оксиранил, пиперидинил A-оксид, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, 2-оксопирролидинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид и

тиаморфолинилсульфон. При замещении заместители на гетероалициклической группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с гетероалициклической группой, включая арил и гетероарил.

Используемый в настоящем документе термин «(циклоалкенил)алкил» относится к циклоалкенильной группе, присоединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкилен и циклоалкенил (циклоалкенил)алкила могут быть замещенными или незамещенными. В некоторых случаях, алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Используемый в настоящем документе термин «(циклоалкинил)алкил» относится к циклоалкинильной группе, связанной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкилен и циклоалкинил (циклоалкинил)алкила могут быть замещенными или незамещенными. В некоторых случаях, алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Используемый в настоящем документе термин «О-карбоксы» относится к группе « $RC(=O)O-$ », в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил или (гетероалициклил)алкил, как определено в настоящем документе. О-карбоксы может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «С-карбоксы» относится к группе « $C(=O)R$ », в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксы. С-карбоксы может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «тригалогенметансульфонил» относится к группе « X_3CSO_2- », где X представляет собой галоген.

Используемый в настоящем документе термин «циано» относится к группе «-CN».

Используемый в настоящем документе термин «цианато» относится к группе «-OCN».

Используемый в настоящем документе термин «изоцианато» относится к группе «-NCO».

Используемый в настоящем документе термин «тиоцианато» относится к группе «-SCN».

Используемый в настоящем документе термин «изотиоцианато» относится к группе «-NCS».

Используемый в настоящем документе термин «сульфинил» относится к группе « $S(=O)-R$ », в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксы. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «сульфонил» относится к группе « SO_2R », в которой R может быть таким же, как определено для О-карбоксы. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «S-сульфонамидо» относится к группе « $-SO_2NRARB$ », в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в

отношении О-карбоксии. S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «N-сульфонамидо» относится к группе «-SO₂N(RA)(RB)», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении О-карбоксии. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «тригалогенметансульфонамидо» относится к группе «X₃CSO₂N(R)-», где X означает галоген, и R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксии. Тригалогенметансульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «О-карбамил» относится к группе «-OC(=O)NRARB», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении О-карбоксии. О-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «N-карбамил» относится к «группе ROC(=O)NRA, в которой R и RA могут быть такими же, как определено в отношении О-карбоксии. N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «О-тиокарбамил» относится к группе «-OC(=S)-NRARB», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении О-карбоксии. О-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «N-тиокарбамил» относится к группе «ROC(=S)NRA-», в которой R и RA могут быть такими же, как определено в отношении О-карбоксии. N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «С-амидо» относится к группе «-C(=O)NRARB», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении О-карбоксии. С-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «N-амидо» относится к группе «RC(=O)NRA-», в которой R и RA могут быть такими же, как определено в отношении О-карбоксии. N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «амино» относится к группе «-NRARB», в которой каждый из RA и RB независимо выбран из водорода, C1-C6 алкила, C2-C6 алкенила, C2-C6 алкинила, C3-C8 карбоциклила, C6-C10 арил, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, как определено в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «аминоалкил» относится к аминогруппе, соединенной через алкиленовую группу.

Используемый в настоящем документе термин «сложный эфир» относится к группе «-C(=O)OR», в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксии. Сложный эфир может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «низший аминоалкил» относится к аминогруппе, соединенной через низшую алкиленовую группу. Низший аминоалкил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «низший алкоксиалкил» относится к алкоксигруппе, соединенной через низшую алкиленовую группу. Низший алкоксиалкил

может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «ацетил» относится к группе -C(=O)CH₃.

Используемый в настоящем документе термин «пергалогеналкил» относится к алкильной группе, где все атомы водорода заменены атомами галогена.

Используемый в настоящем документе термин «карбоциклил» относится к неароматическому циклическому кольцу или кольцевой системе, содержащей только атомы углерода в основной цепи кольцевой системы. Когда карбоциклил представляет собой кольцевую систему, два или несколько колец могут быть соединены вместе с помощью конденсированной, мостиковой или спиро-соединенной формы. Карбоциклилы могут иметь любую степень насыщенности при условии, что по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим. Таким образом, карбоциклилы включают циклоалкилы, циклоалкенилы и циклоалкинилы. Карбоциклильная группа может иметь от 3 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает использование термина «карбоциклил», где не указан числовой диапазон. Карбоциклильная группа также может представлять собой карбоциклил среднего размера, имеющий от 3 до 10 атомов углерода. Карбоциклильная группа также может представлять собой карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода. Карбоциклильная группа может быть обозначена как «C3-C6 карбоциклил» или аналогичными обозначениями. Примеры карбоциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, 2,3-дигидроинден, бицикл[2.2.2]октанил, адамантил и спиро[4.4]нонанил.

Используемый в настоящем документе термин «(циклоалкил)алкил» относится к циклоалкильной группе, присоединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкилен и циклоалкил (циклоалкил)алкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилэтил, циклопропилизопропил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогептилметил и тому подобное. В некоторых случаях, алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенному карбоциклильному кольцу или кольцевой системе. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкенил» означает карбоциклильное кольцо или кольцевую систему, имеющую по меньшей мере одну двойную связь, где ни одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим. Примером является циклогексенил.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклил» относится к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи- и восьми- или более-членным кольцам, в которых атомы углерода вместе с от 1 до 3 гетероатомами составляют указанное кольцо. Гетероциклил

может необязательно содержать одну или несколько ненасыщенных связей, расположенных, однако, таким образом, чтобы ароматическая π -электронная система не возникала. Гетероатомы независимо выбраны из кислорода, серы и азота. Гетероциклил может дополнительно содержать одну или несколько карбонильных или тиокарбонильных функциональных групп, чтобы определение включало оксо-системы и тиосистемы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды, циклические карбаматы и тому подобное. «Гетероциклил» может относиться к неароматическому циклическому кольцу или кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом в основной цепи кольца. Гетероциклилы могут быть соединены друг с другом с помощью конденсированной, мостиковой или спиро-соединенной формы. Гетероциклилы могут иметь любую степень насыщенности при условии, что по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим. Гетероатом(гетероатомы) могут присутствовать либо в неароматическом, либо в ароматическом кольце кольцевой системы. Гетероциклильная группа может иметь от 3 до 20 членов кольца (т.е. количество атомов, составляющих основную цепь кольца, включая атомы углерода и гетероатомы), хотя настоящее определение также охватывает использование термина «гетероциклил», где не указан числовой диапазон. Гетероциклильная группа также может представлять собой гетероциклил среднего размера, имеющий от 3 до 10 членов кольца. Гетероциклильная группа также может представлять собой гетероциклил, имеющий от 3 до 6 членов кольца. Гетероциклильная группа может быть обозначена как «3-6-членный гетероциклил» или аналогичными обозначениями. В предпочтительных шестичленных моноциклических гетероциклилах гетероатом(гетероатомы) выбирают из одного-трех из O, N или S, а в предпочтительных пятичленных моноциклических гетероциклилах гетероатом(гетероатомы) выбирают из одного или двух гетероатомов, выбранных из O, N или S. Примеры гетероциклильных колец включают, но не ограничиваются этим, азепинил, акридинил, карбазолил, циннолинил, диоксоланил, имидазолинил, имидазолидинил, морфолинил, оксиранил, оксепанил, тиепанил, пиперидинил, пиперазинил, диоксопиперазинил, пирролидинил, пирролидонил, пирролидионил, 4-пиперидонил, пиразолинил, пиразолидинил, 1,3-диоксинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксинил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатианил, 1,4-оксатиинил, 1,4-оксатианил, 2//1,2-оксазинил, триоксанил, гексагидро-1,3,5-триазинил, 1,3-диоксолил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиолил, 1,3-дитиоланил, изоксазолинил, изоксазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксазолидионил, тиазолинил, тиазолидинил, 1,3-оксатиоланил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тетрагидро-1,4-тиазинил, тиаморфолинил, дигидробензофуранил, бензимидазолидинил и тетрагидрохинолин.

Используемый в настоящем документе термин «(гетероциклил)алкил» относится к гетероциклильной группе, присоединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Примеры включают, но не ограничиваются ими, имидазолинилметил и индолинилэтил.

Замещенные группы основаны на незамещенной исходной группе или происходят от нее, в которой произошел обмен одного или нескольких атомов водорода на другой атом или группу. Если не указано иное, когда группа считается «замещенной», группа замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила, C2-C6 алкенила, C2-C6 алкинила, C1-C6 гетероалкила, C3-C7 карбоциклила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), C3-C7-карбоциклил-C1-C6-алкила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероциклил-C1-C6-алкила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), арила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), арил(C1-C6)алкила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероарил(C1-C6)алкила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), галогена, циано, гидроксид, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкокси(C1-C6)алкила (т.е. простой эфир), арилокси, сульфгидрида (меркапто), галоген(C1-C6)алкила (например, -CF₃), галоген(C1-C6)алкокси (например, -OCF₃), C1-C6 алкилтио, арилтио, амино, амино(C1-C6)алкила, нитро, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, O-карбоксо, ацила, цианато, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, сульфинила, сульфонила и оксо (=O). Если группа описана как «необязательно замещенная», эта группа может быть замещена вышеуказанными заместителями.

В некоторых вариантах осуществления замещенная группа замещена одним или несколькими заместителями, индивидуально и независимо выбранными из C1-C4 алкила, амина, гидроксид и галогена.

Следует понимать, что определенные способы наименования радикалов могут включать либо монорадикал, либо дирадикал, в зависимости от контекста. Например, в случае когда заместитель требует наличия двух точек присоединения к остальной части молекулы, следует понимать, что указанный заместитель представляет собой дирадикал. Например, заместитель, определенный как алкил, который требует наличия двух точек присоединения, включает дирадикалы, такие как CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- и т.п. Согласно другим способам наименования радикалов четко указано, что радикал представляет собой дирадикал, такой как «алкилен» или «алкенилен».

Если не указано иное, когда заместитель считается «необязательно замещенным», это означает, что заместитель представляет собой группу, которая может быть замещена

одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, гидроксила, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, O-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, тригалогенметансульфонила и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенные производные. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные вышеуказанных заместителей, известны специалистам в данной области и могут быть найдены в таких источниках, как Greene and Wuts, выше.

Другие определения

«Примерно» и «приблизительно» обычно означают приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Примерные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), обычно в пределах 10% и, чаще, в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

Как используется в настоящем документе, «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, Berge *et al.*, подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений данного изобретения включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, fumarаты, глюкогоптонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидроиодиды, 2-гидрокси-этансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, п-

толуолсульфонаты, ундеканоаты, валераты и т.п. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминокатионов, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Как используется в настоящем документе, «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или наполнителю, который не разрушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются этим, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

Как используется в настоящем документе, «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, людей (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, субъекта детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, совершеннолетнего молодого человека, человека среднего возраста или пожилого человека)) и/или животное, отличное от человека, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резус), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой нечеловекоподобное животное. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Заболевание, расстройство и состояние используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Как используется в настоящем документе и, если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «терапия» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или состояния, или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (также

«терапевтическое лечение»).

В общем, «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество соединения по изобретению может изменяться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения, и возраст, масса тела, здоровье и состояние субъекта. В настоящем документе и, если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в сочетании с другими методами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или позволяет избежать симптомов или причин заболевания или состояния или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства. В настоящем документе, если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в сочетании с другими средствами, которое обеспечивает профилактический эффект в предотвращении заболевания, расстройства или состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

Как используется в настоящем документе, «профилактическое лечение» предполагает действие, которое предпринимается до того, как субъект начнет страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния.

Термин «пероральная лекарственная форма», используемый в настоящем документе, относится к композиции или среде, используемой для введения средства субъекту. Обычно пероральную лекарственную форму вводят через рот, однако «пероральная лекарственная форма» охватывает любое вещество, которое вводится субъекту и абсорбируется через мембрану, например, слизистую оболочку, желудочно-кишечного тракта, включая, например, рот, пищевод, желудок, тонкая кишка, толстый кишечник и толстая кишка. Например, «пероральная лекарственная форма» включает раствор, который вводится через питательный зонд в желудок.

«Цикл», используемый в настоящем документе в контексте цикла введения

лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого вводится лекарственное средство, и может также включать период отдыха, когда лекарственное средство не вводится субъекту. В некоторых вариантах осуществления один цикл составляет четыре недели.

Белок Kras (т.е. мутация аминокислоты), которая приводит к aberrантной функции белка Kras, связанной с повышенной и/или конститутивной активностью, способствуя активному GTP-связанному состоянию белка Kras. Мутация может происходить в консервативных сайтах, которые способствуют связыванию GTP и конститутивно активному белку Kras. В некоторых случаях мутация возникает в одном или нескольких кодонах 12, 13 и 16 гена KRAS. Например, мутация KRAS может находиться в кодоне 12 гена KRAS, например, в виде точечной мутации в виде замены в кодоне 12 (т.е. мутация KRAS G12X) (например, мутация KRAS G12V возникает в результате замены одного нуклеотида (с.35G>T) и приводит к аминокислотной замене глицина (G) в положении 12 на валин (V)). Типичные мутации KRAS G12X включают, но не ограничиваются этим, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C.

«Мутация RAF» представляет собой мутацию в гене RAF, такую как мутация BRAF. Например, мутация BRAF представляет собой мутацию в гене BRAF.

Способы лечения

Способы, описанные в настоящем документе, в частности, относятся к лечению рака у субъекта, нуждающегося в этом, включая введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с дополнительным средством.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ введения двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK и эффективного количества антибиотика.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ введения двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK и эффективного количества кортикостероида.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ введения двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антибиотика и эффективного количества кортикостероида.

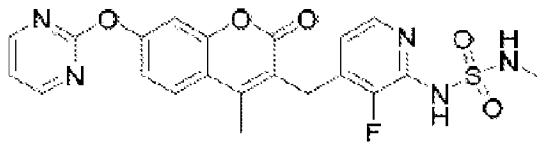
В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ снижения тяжести или предотвращения токсичности или нежелательного явления, связанных с введением двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK и эффективного количества антибиотика.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ

снижения тяжести или предотвращения токсичности или нежелательного явления, связанных с введением двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK и эффективного количества кортикостероида.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ снижения тяжести или предотвращения токсичности или нежелательного явления, связанных с введением двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антибиотика и эффективного количества кортикостероида.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):

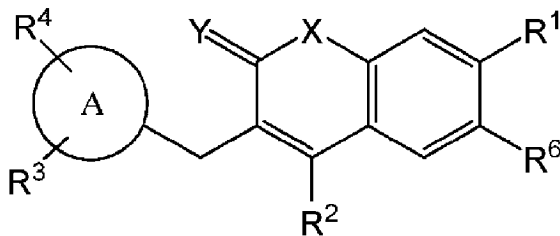


(I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой IMM-1-104 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (II):



(II)

включая его фармацевтически приемлемые соли, где переменные имеют значения, определенные в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой гидрокортизон, преднизон, триамцинолон, кортизол, кортикостерон, кортизон, альдостерон, дексаметазон, преднизолон или метилпреднизолон. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид применяют местно. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение по меньшей мере четырех недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение по меньшей мере

восьми недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение восьми недель. Например, кортикостероид можно вводить в течение восьми недель подряд (например, первые два цикла введения двойного ингибитора RAF/MEK). В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение по меньшей мере восьми недель подряд (например, первые два цикла и дополнительные последующие циклы введения двойного ингибитора RAF/MEK).

В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой миноциклин, доксициклин, тетрациклин, клиндамицин, сульфадиазин, дифенгидрамин, полиспорин, преднизон, неомицин, бацитрацин, эритромицин или азитромицин. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение по меньшей мере четырех недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение по меньшей мере восьми недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение восьми недель. Например, антибиотик можно вводить в течение восьми недель подряд (например, первые два цикла введения двойного ингибитора RAF/MEK). В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение по меньшей мере восьми недель подряд (например, первые два цикла и дополнительные последующие циклы введения двойного ингибитора RAF/MEK).

В некоторых вариантах осуществления введение двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика является синергическим (например, обеспечивает синергический эффект в ингибировании пролиферации опухолевых клеток). В некоторых вариантах осуществления введение двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика является синергическим, что определяется объединенным показателем синергизма ≥ 5 . В некоторых вариантах осуществления введение двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика имеет объединенный показатель синергизма ≥ 5 . В некоторых вариантах осуществления введение двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика имеет объединенный показатель синергизма ≥ 10 . В некоторых вариантах осуществления введение двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика имеет объединенный показатель синергизма ≥ 15 .

В некоторых вариантах осуществления способ лечит воспаление. В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает тяжесть воспаления или предотвращает его.

В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой чрескожную токсичность, макулярный отек, тошноту, диарею, гипербилирубинемия, повышение КФК, повышение АСТ, повышение АЛТ, слабость, глоссит, оральный мукозит, язвы полости рта, нарушения зрения, периферический отек, зудящие поражения, образование трещин, десквамацию, паронихию или инфицированное поражение или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой чрескожную токсичность,

например, но не ограничиваясь этим, высыпание. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой макулярный отек. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой тошноту. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой диарею. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой гипербилирубинемия. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой повышение КФК. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой повышение АСТ. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой повышение АЛТ. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой слабость. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой образование трещин. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой десквамацию. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой паронихию. В некоторых вариантах осуществления токсичность или нежелательное явление представляет собой инфицированное поражение.

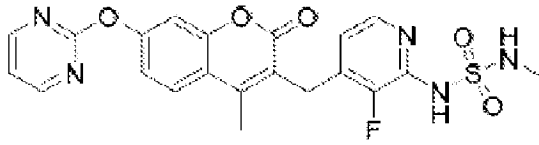
В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой NSCLC. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланома. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гинекологический рак (например, рак шейки матки, рак яичников (например, серозный рак яичников низкой степени злокачественности), рак матки, рак влагалища, или рак вульвы).

В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации RAS. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации RAF. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации KRAS, NRAS, HRAS и/или BRAF. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации KRAS. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации NRAS. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации HRAS. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации BRAF.

Двойные ингибиторы RAF/MEK

Типичным двойным ингибитором RAF/MEK, описанным в настоящем документе, является VS-6766 (также называемый SKI27, CH5126766 или RO5126766).

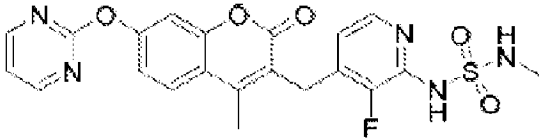
В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:

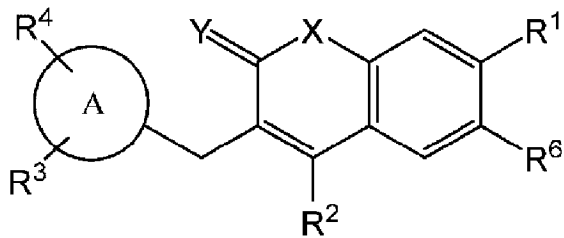


(I),

которое также упоминается в настоящем документе как соединение 1 или свободная форма VS-6766.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой калиевую соль соединения формулы (I), которая также обозначается как VS-6766. Другие фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) рассматриваются в настоящем описании.

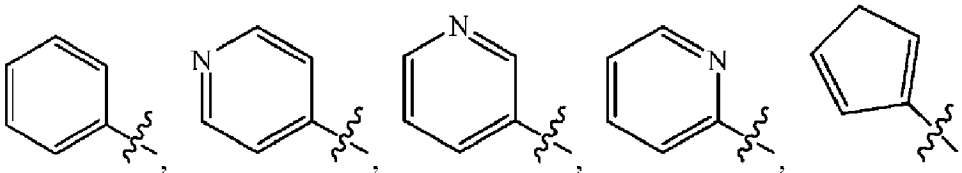
В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II):

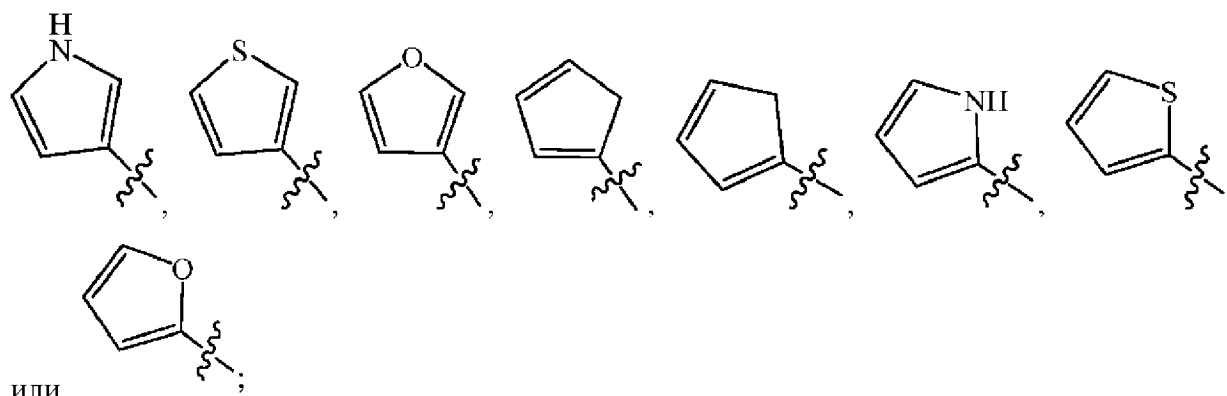


(II)

включая его фармацевтически приемлемые соли, где:

Кольцо А представляет собой





R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного amino, необязательно замещенного C-амидо, необязательно замещенного N-амидо, необязательно замещенного сложного эфира, необязательно замещенного сульфонил, необязательно замещенного S-сульфонамидо, необязательно замещенного N-сульфонамидо, необязательно замещенного сульфоната, необязательно замещенного O-тиокарбамила, необязательно замещенного N-тиокарбамила, необязательно замещенного N-карбамила, необязательно замещенного O-карбамила, необязательно замещенной мочевины, необязательно замещенного C1-C6 алкокси, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила, необязательно замещенного C2-C6 алкинила, необязательно замещенного C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила, необязательно замещенного C3-C10 гетероарила и L; R^6 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного amino, необязательно замещенного C1-C6 алкокси, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила и необязательно замещенного C2-C6 алкинила;

X представляет собой $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2 , -O-, >C=O , >C=S или >N-H ;

L представляет собой $-Z_1-Z_2$ или $-Z_1-Z_2-Z_3$;

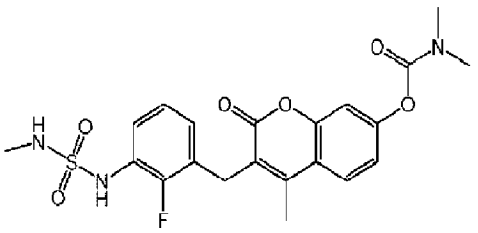
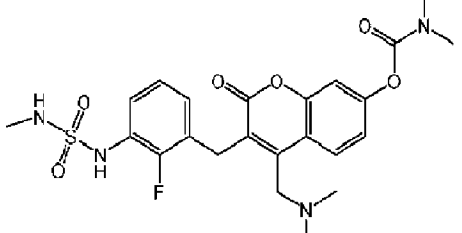
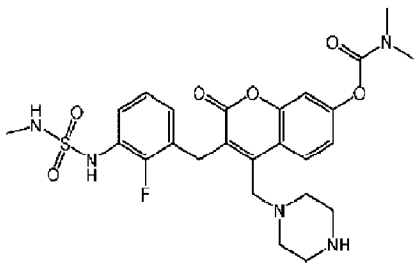
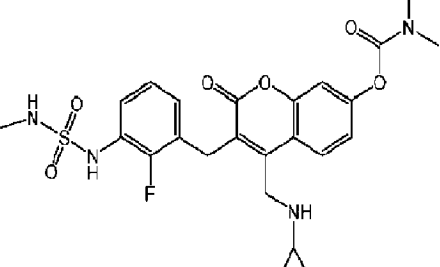
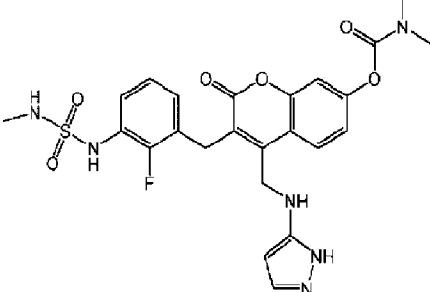
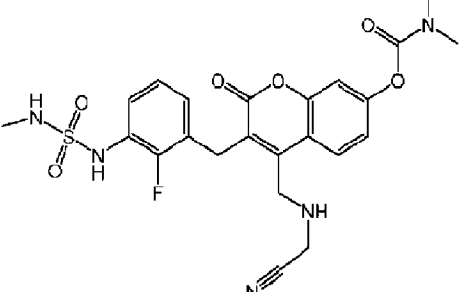
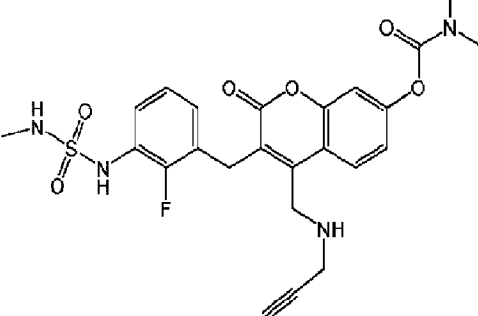
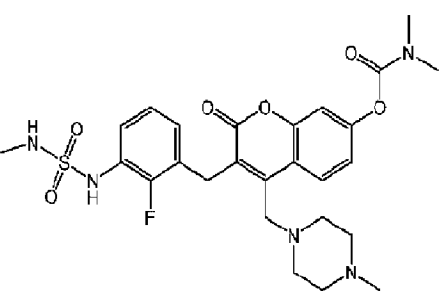
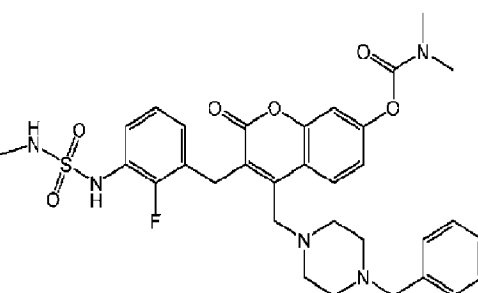
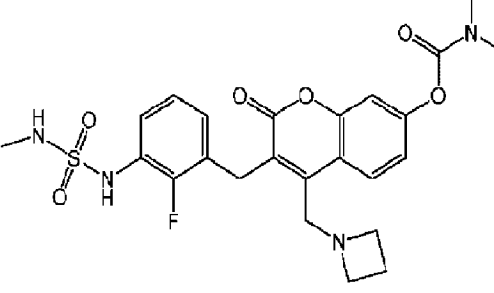
Z_1 , Z_2 , и Z_3 независимо выбраны из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $S=O$, $-SO_2-$, $C=O$, $-CO_2-$, $-NO_2$, $-NH-$, $-CH_2CCH$, $-CH_2CN$, $-NR^5R^5$, $-NH(CO)-$, $-(CO)NH-$, $-(CO)NR^5R^5$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$, $-R^5CH_2-$, $-R^5O-$, $-R^5S-$, $R^5-S=O$, $-R^5SO_2-$, $R^5-C=O$, $-R^5CO_2-$, $-R^5NH-$, $-R^5NH(CO)-$, $-R^5(CO)NH-$, $-R^5NH-SO_2-$, $-R^5SO_2-NH-$, $-NHCH_2CO-$, $-CH_2R^5-$, $-OR^5-$, $-SR^5-$, $S=O-R^5$, $-SO_2R^5-$, $C=O-R^5$, $-CO_2R^5-$, $-NHR^5-$, $-NH(CO)R^5-$, $-(CO)NHR^5-$, $-NH-SO_2R^5-$, $-SO_2-NHR^5-$, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила, необязательно замещенного C3-C10 гетероарила, $-CH_2-$ (необязательно замещенный арил), $-CH_2-$ (необязательно замещенный C3-C8 циклоалкил) и $-CH_2-$ (необязательно замещенный C3-C10 гетероарил); каждый R^5 и R^5 независимо выбраны из H, дейтерия, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила, необязательно замещенного C2-C6

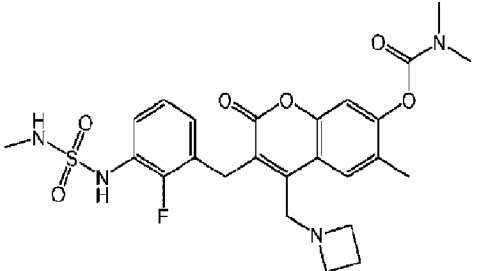
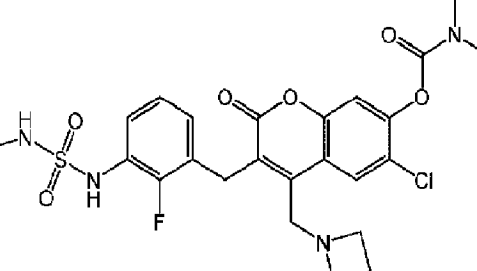
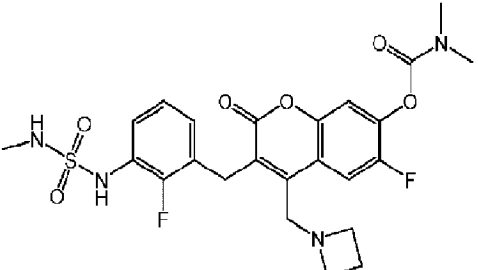
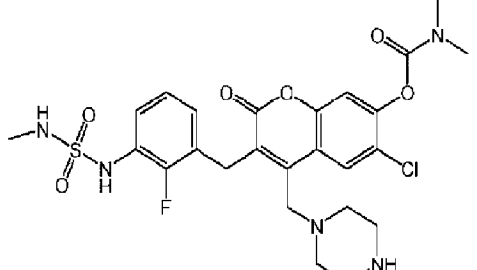
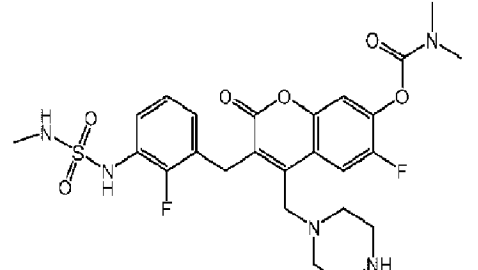
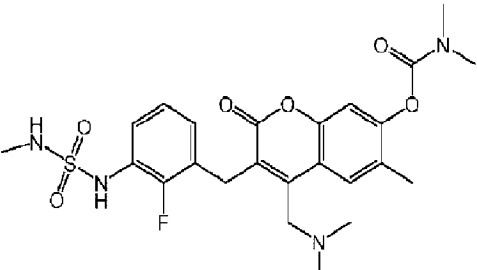
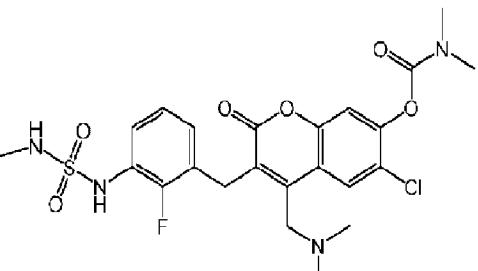
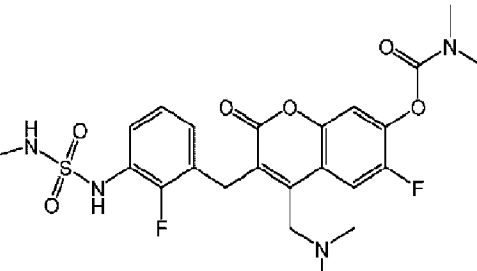
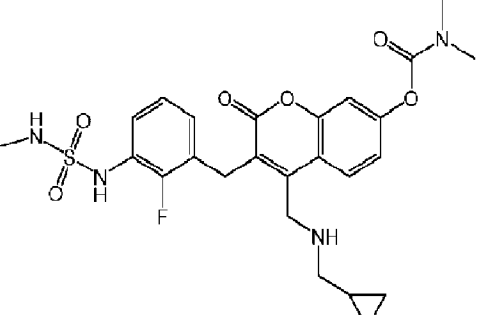
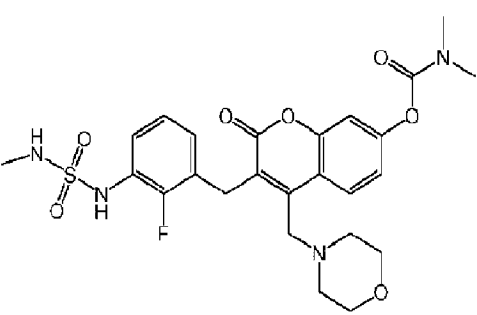
алкинила, необязательно замещенного С3-С8 карбоциклила, необязательно замещенного С6-С10 арила, необязательно замещенного С3-С8 гетероциклила и необязательно замещенного С3-С10 гетероарила; и

Y представляет собой CH₂, NH или O, при условии, что R¹ не является -O-пиримидилом.

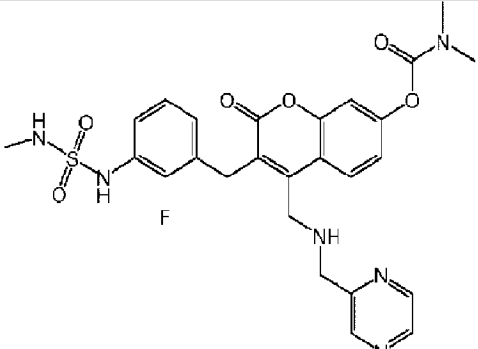
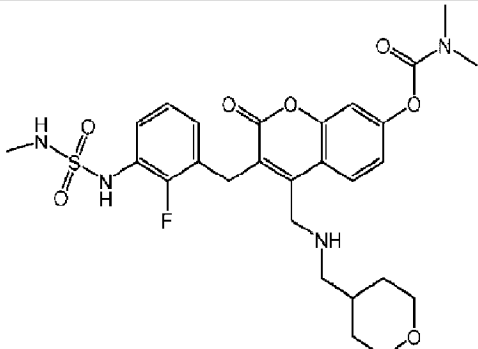
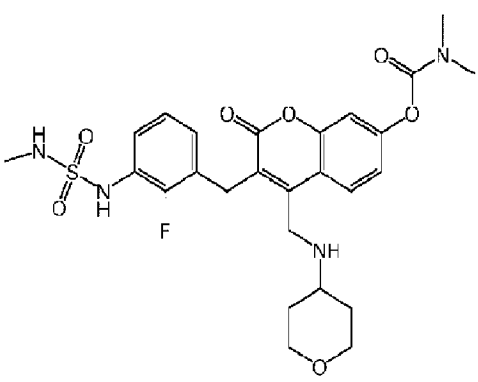
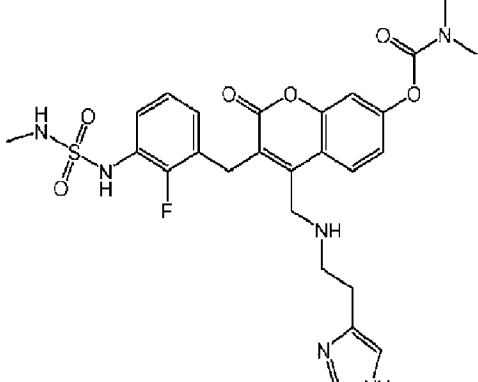
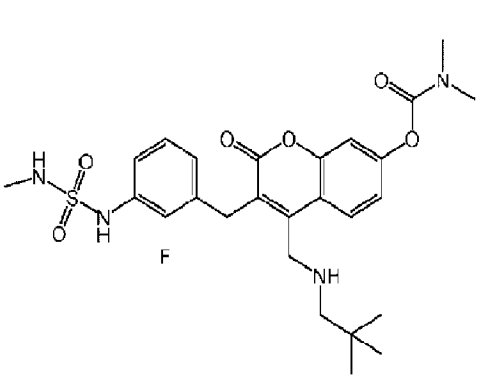
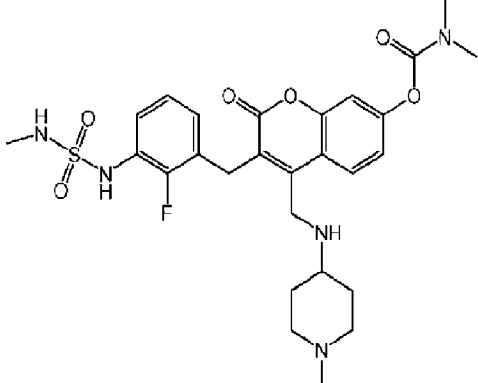
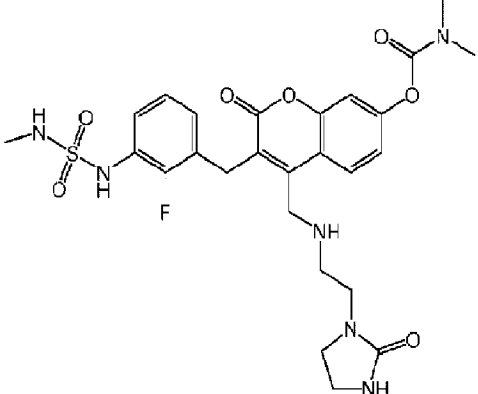
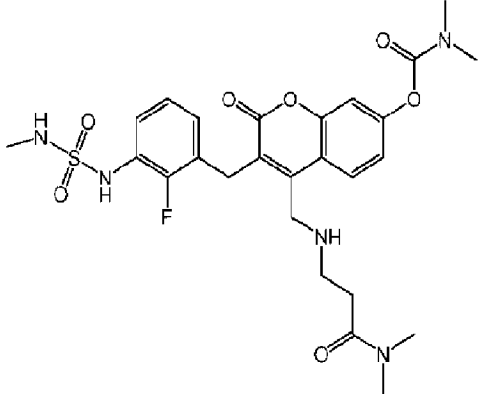
В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение, выбранное из соединения в таблице I:

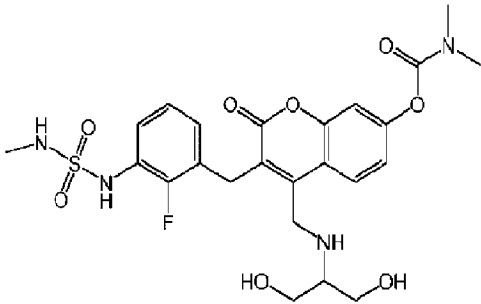
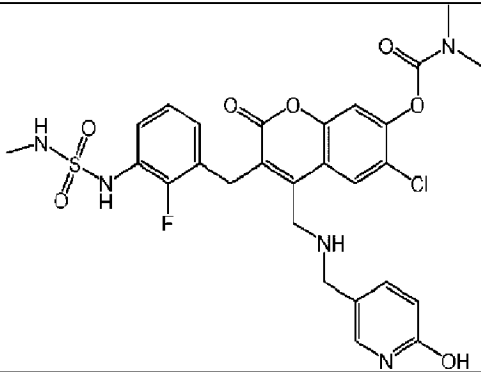
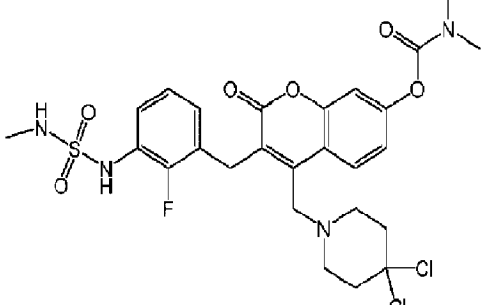
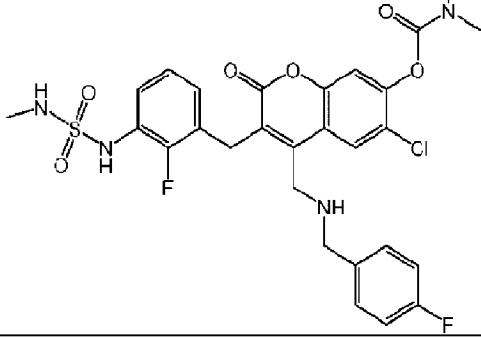
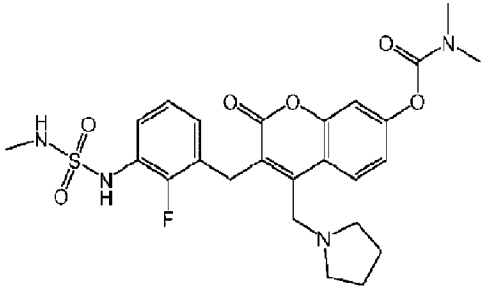
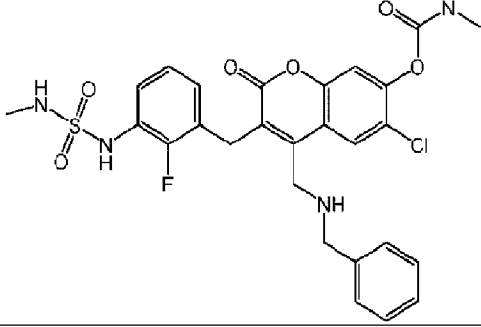
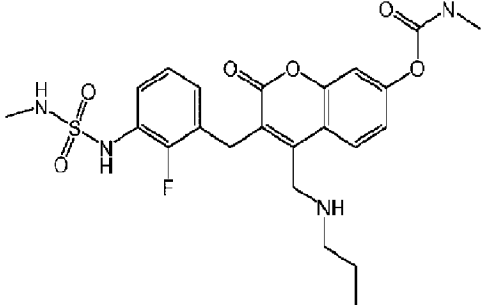
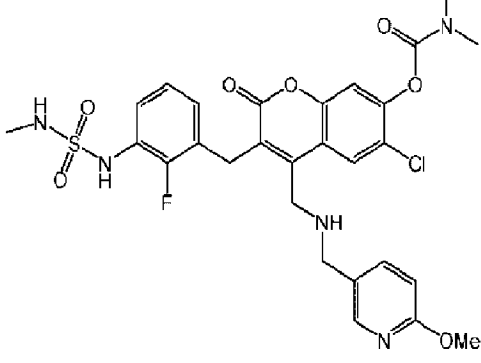
Таблица I

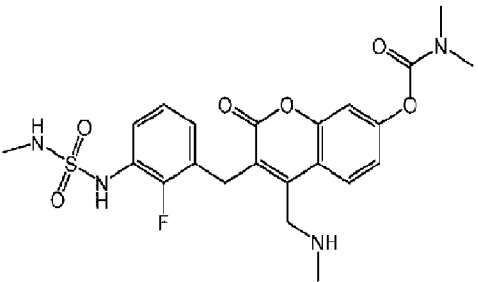
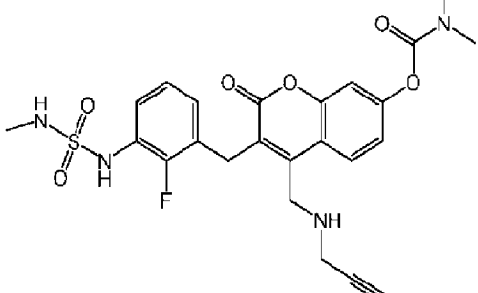
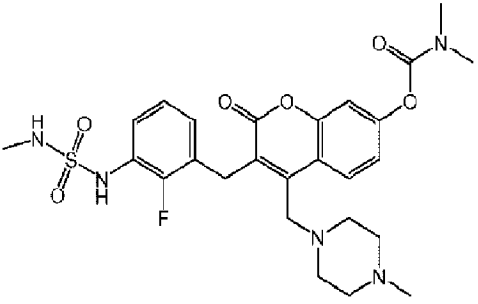
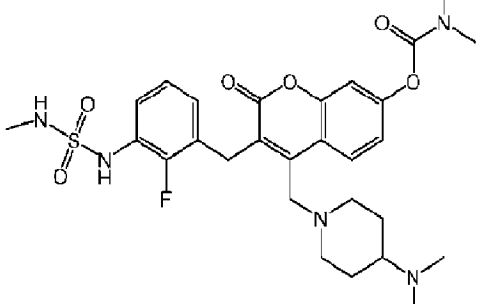
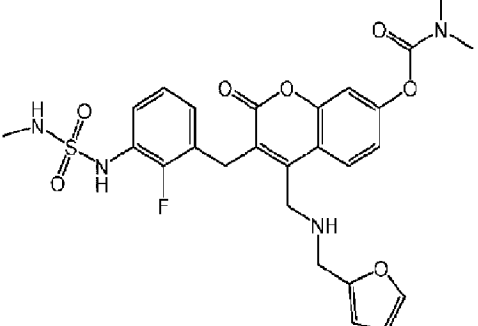
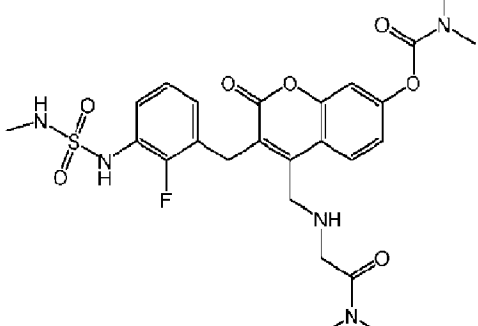
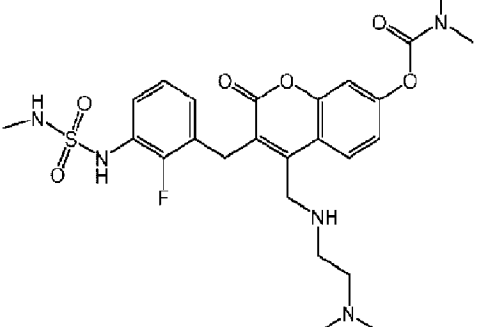
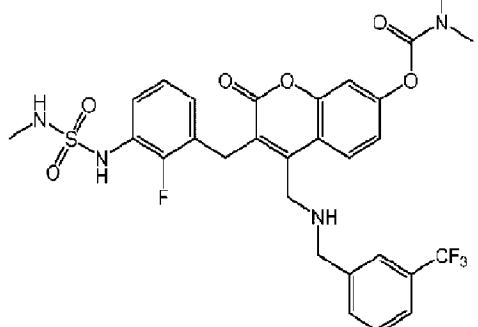
No.	Структура	No.	Структура
7		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	

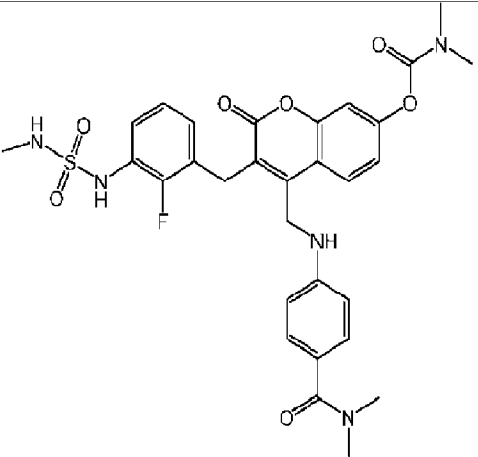
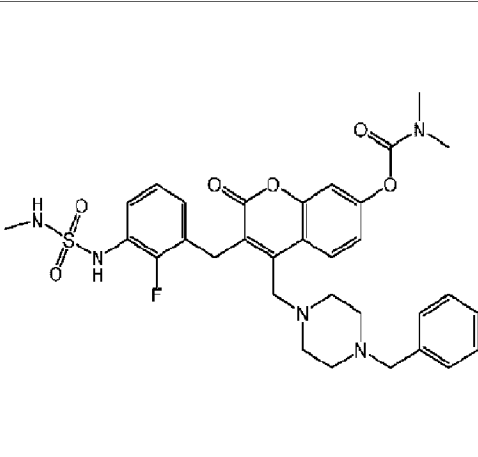
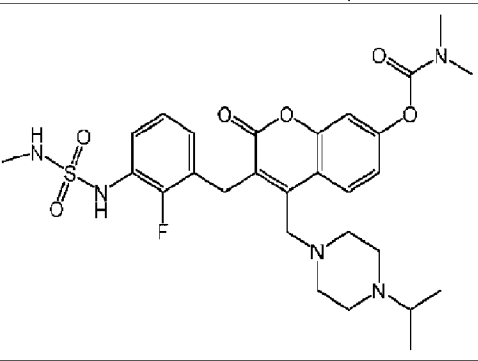
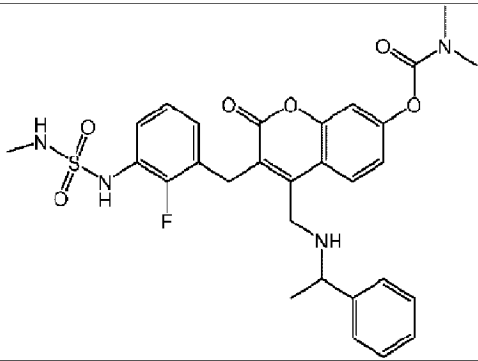
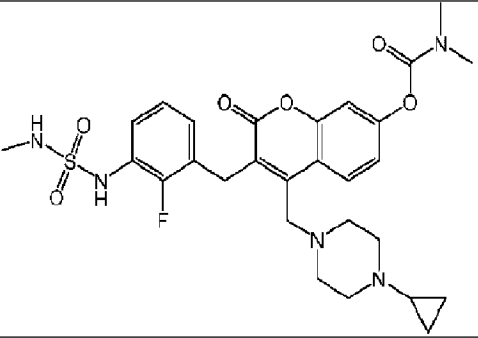
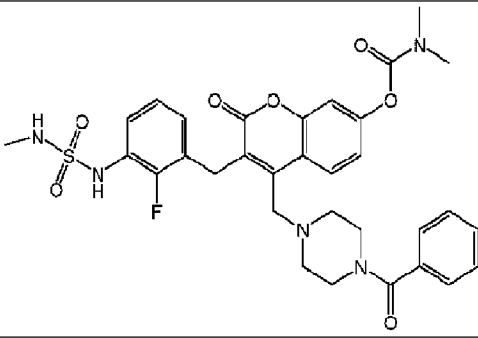
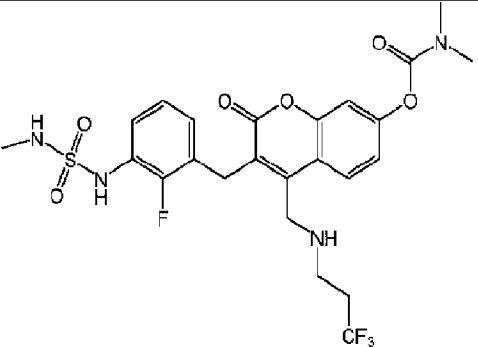
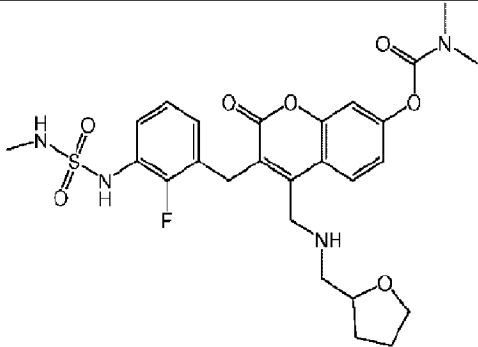
No.	Структура	No.	Структура
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	

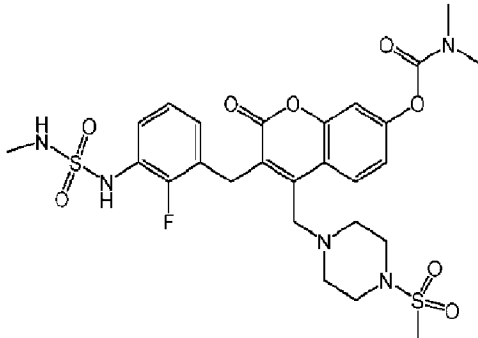
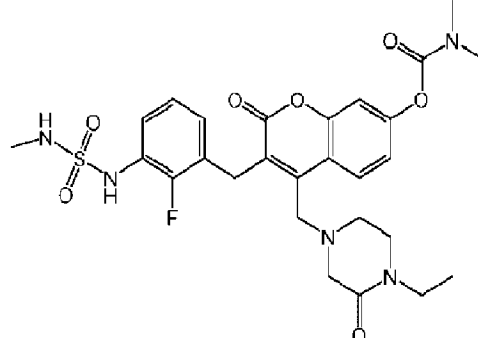
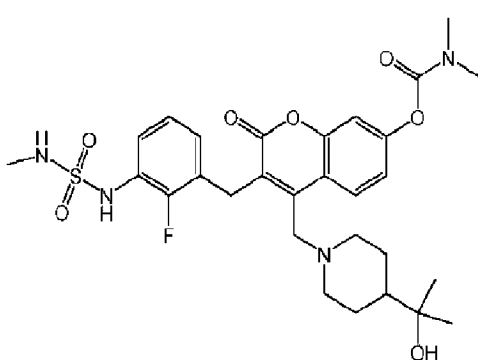
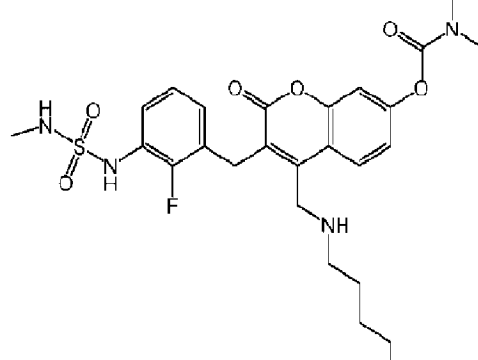
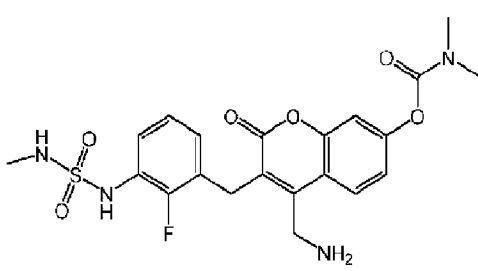
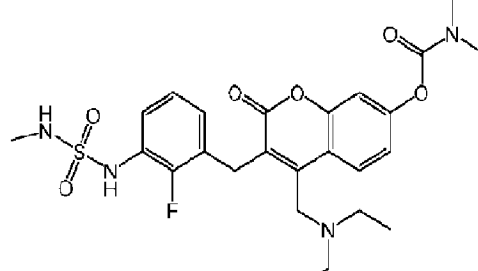
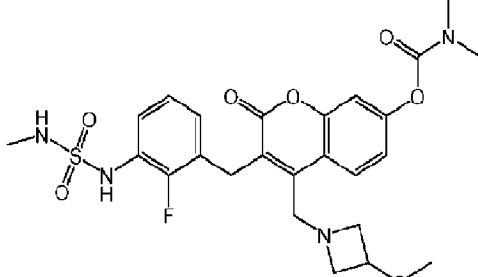
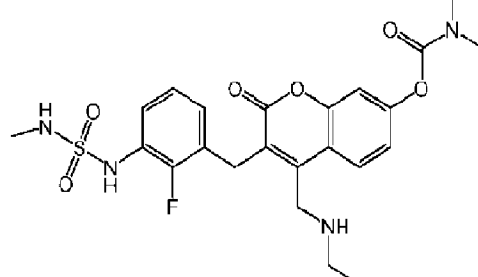
No.	Структура	No.	Структура
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

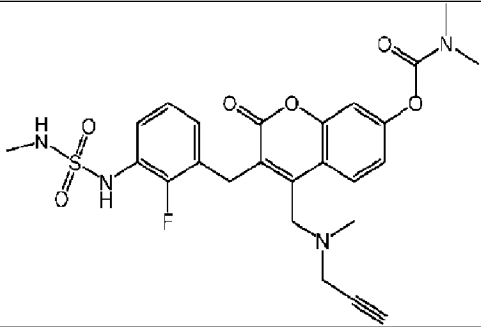
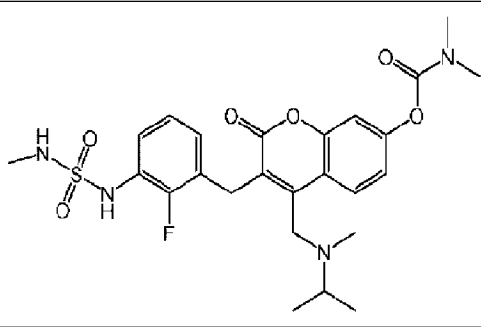
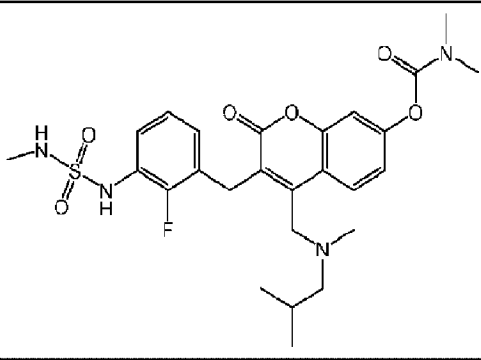
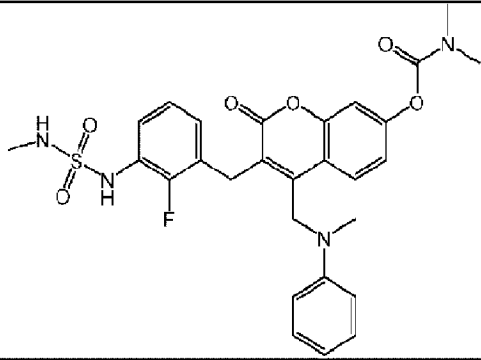
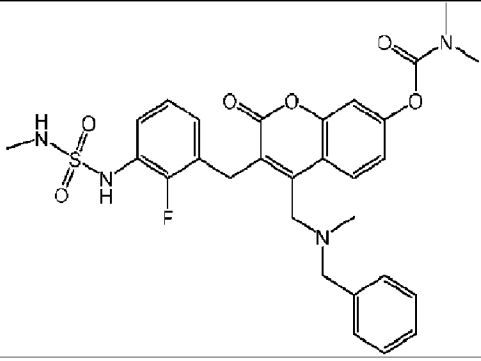
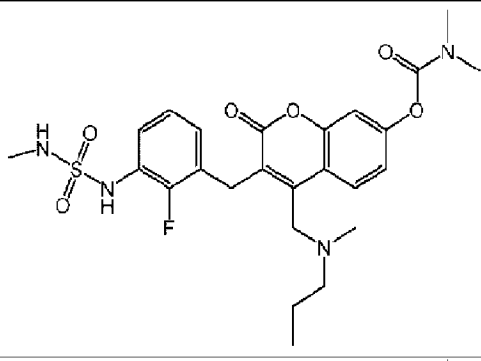
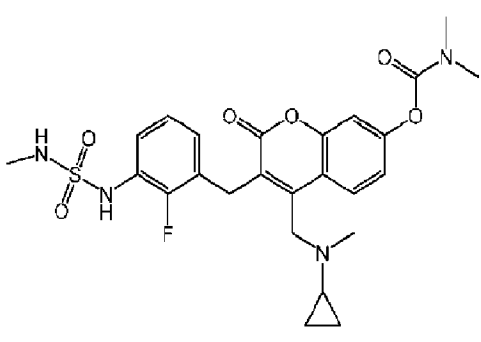
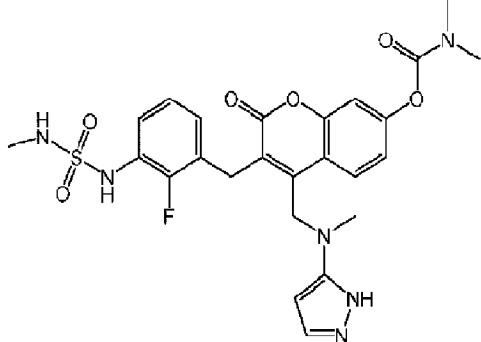
No.	Структура	No.	Структура
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	

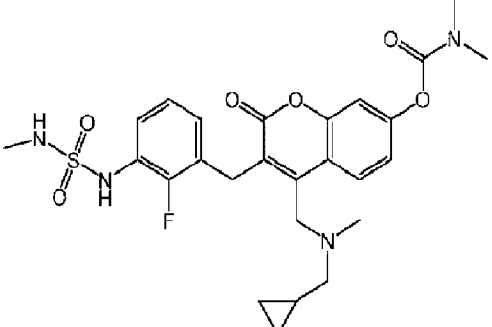
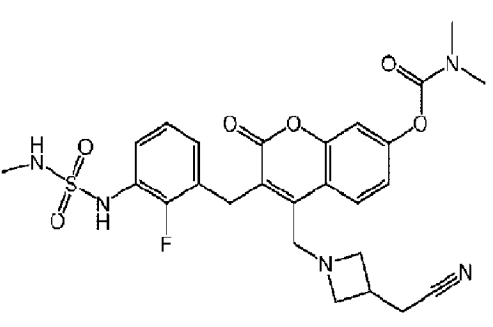
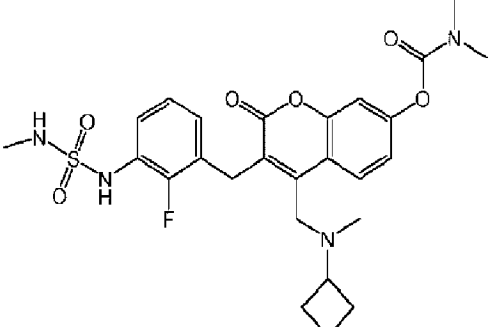
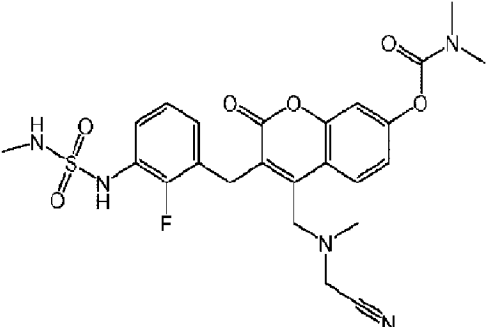
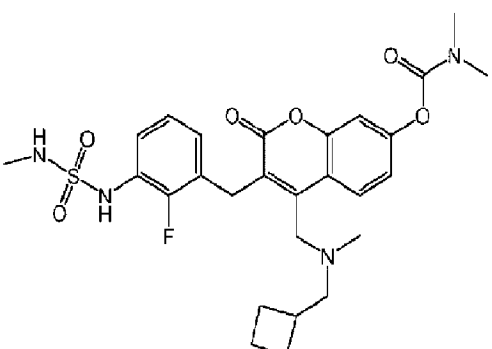
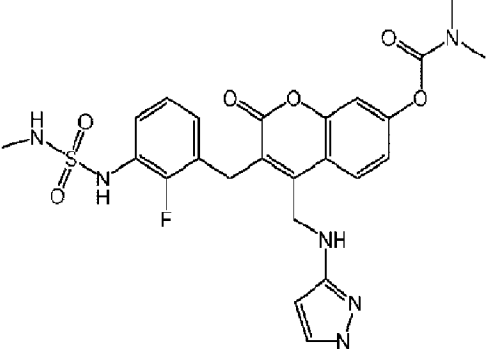
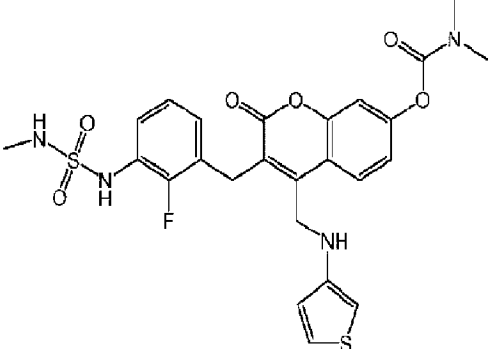
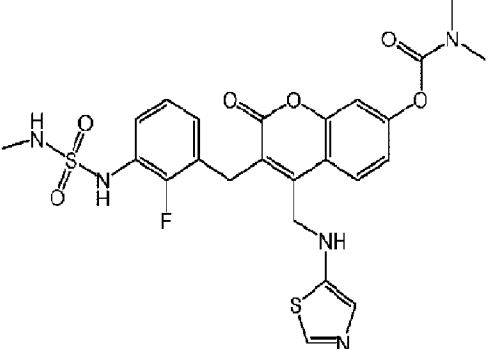
No.	Структура	No.	Структура
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	

№.	Структура	№.	Структура
52		53	
54		55	
56		57	
58		59	

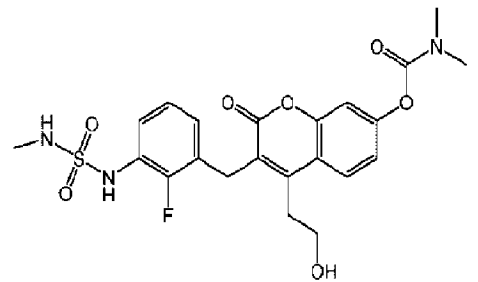
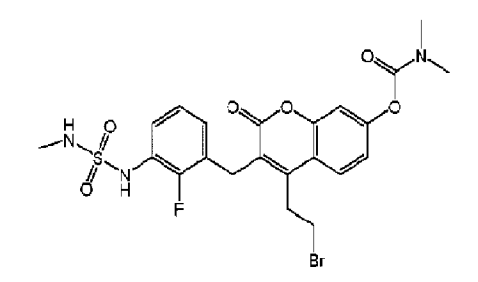
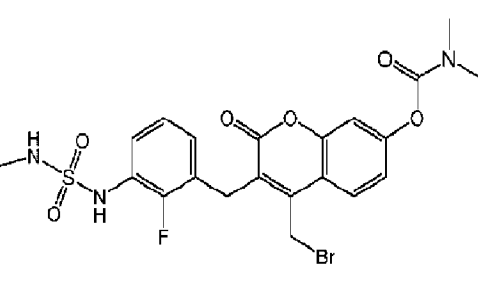
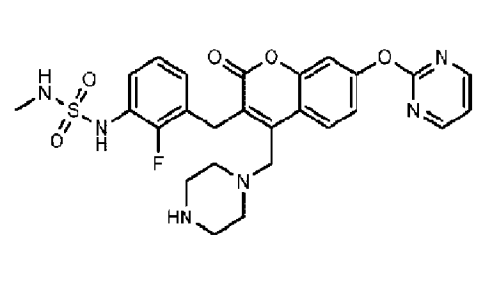
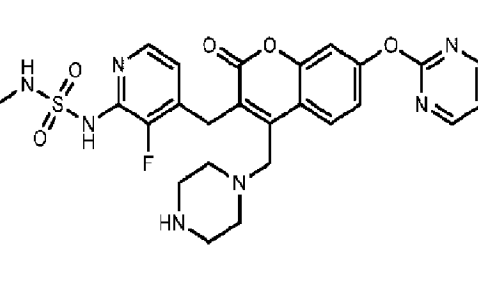
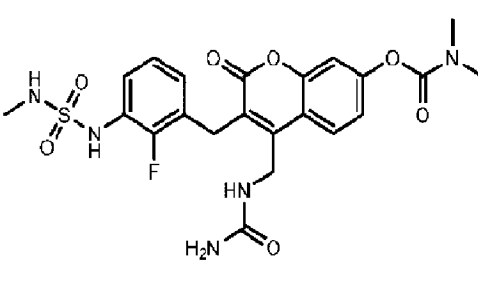
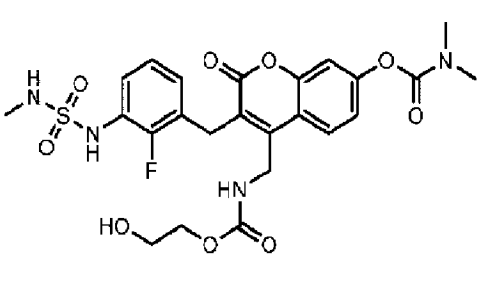
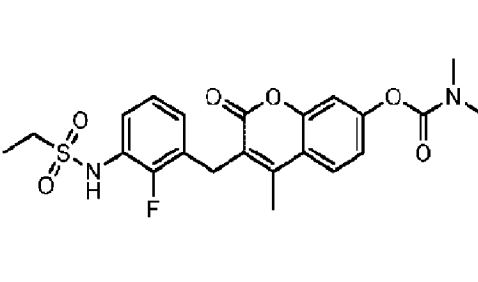
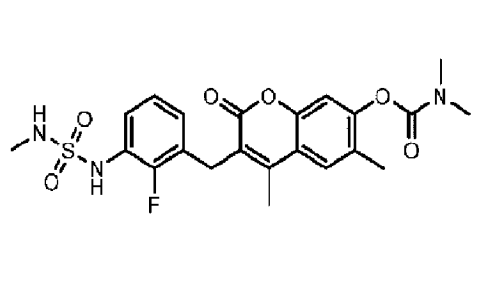
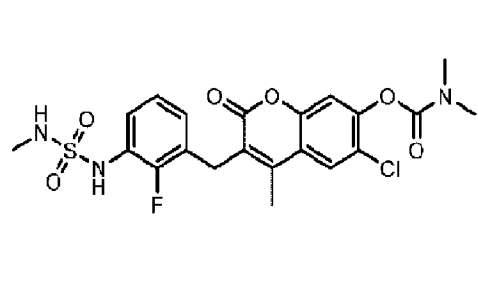
No.	Структура	No.	Структура
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	

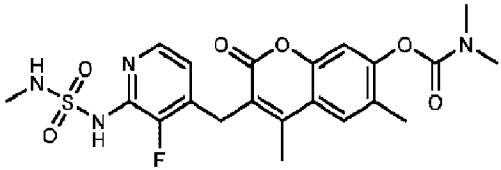
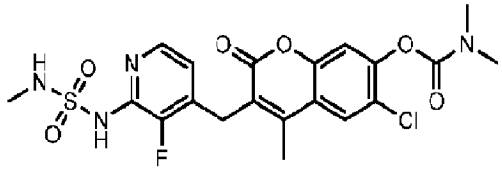
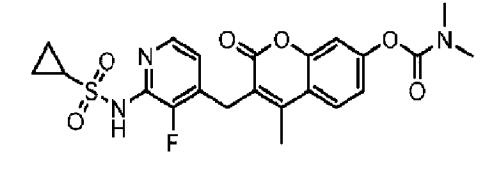
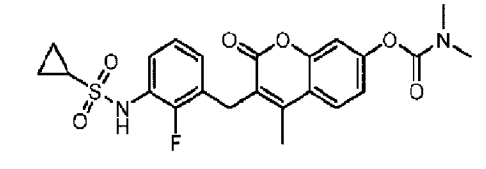
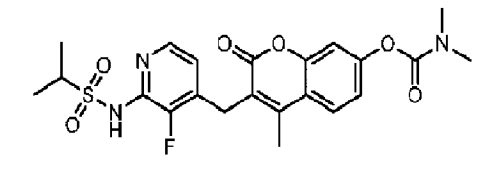
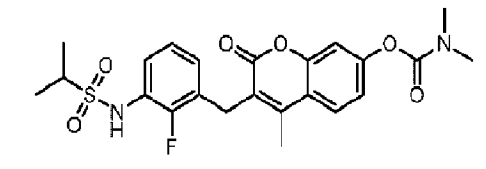
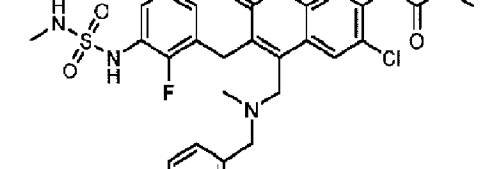
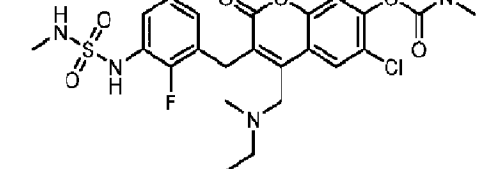
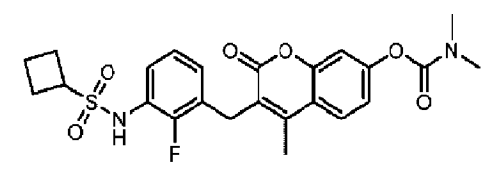
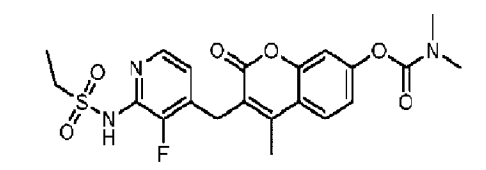
No.	Структура	No.	Структура
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	

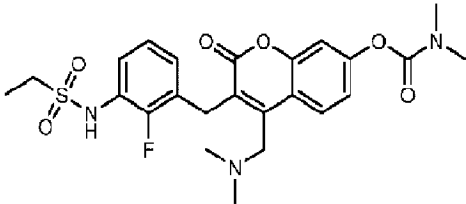
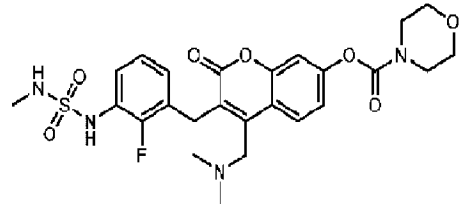
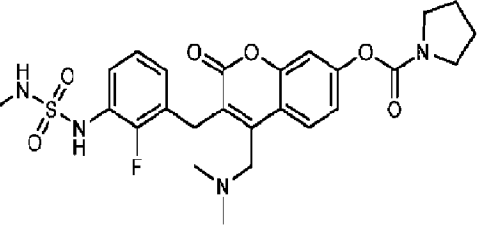
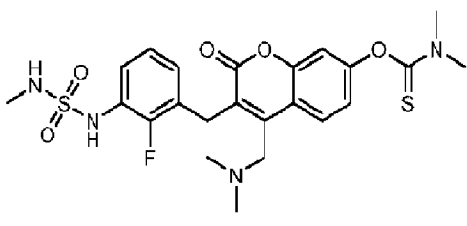
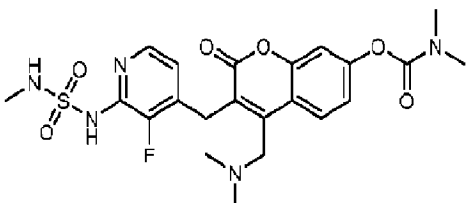
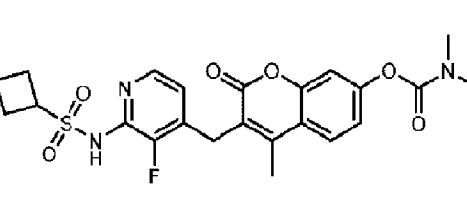
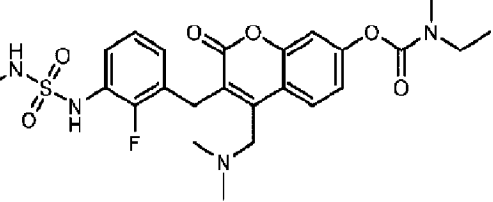
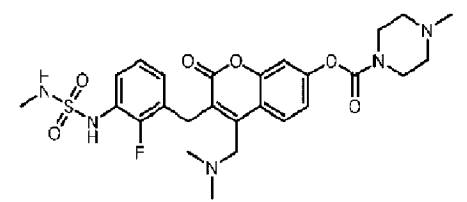
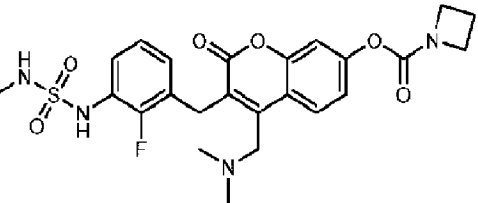
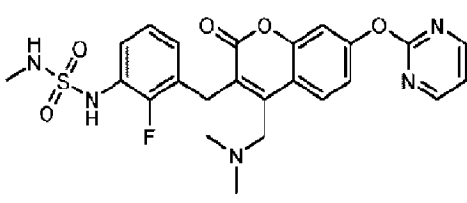
No.	Структура	No.	Структура
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	

№.	Структура	№.	Структура
84		85	
86		87	
88		89	
90		91	

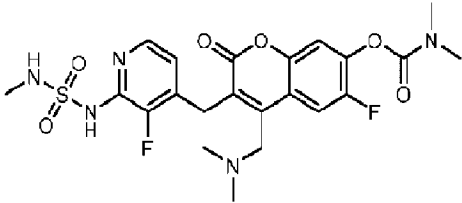
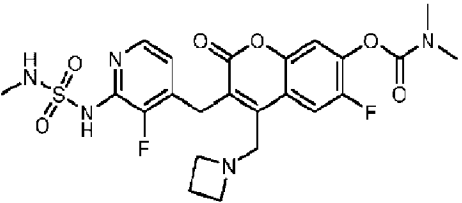
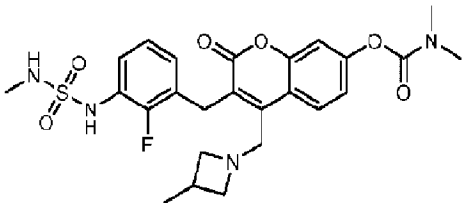
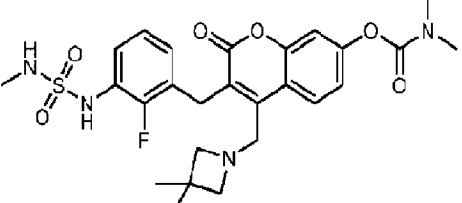
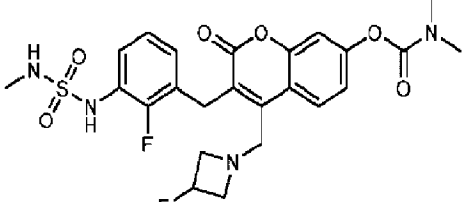
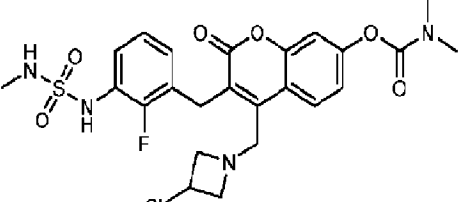
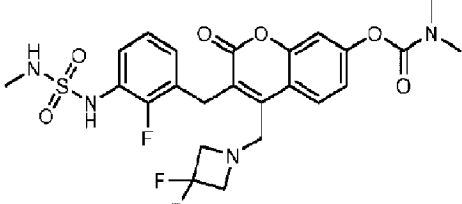
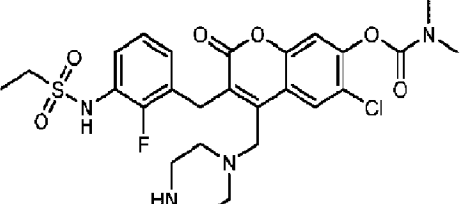
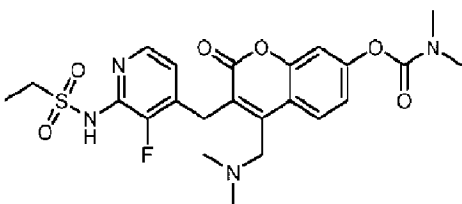
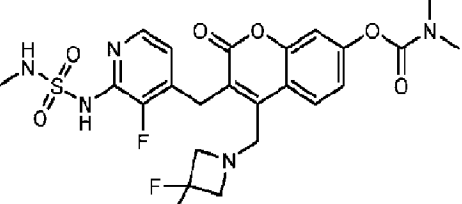
No.	Структура	No.	Структура
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	

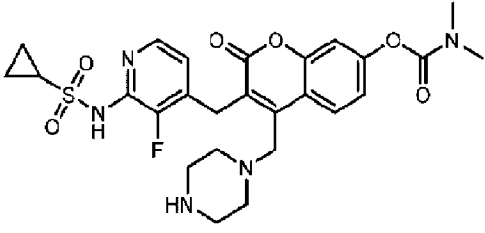
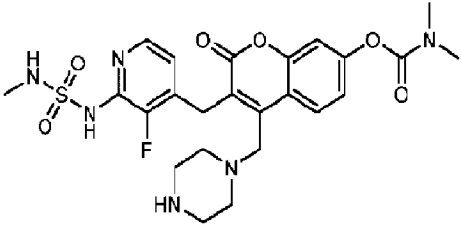
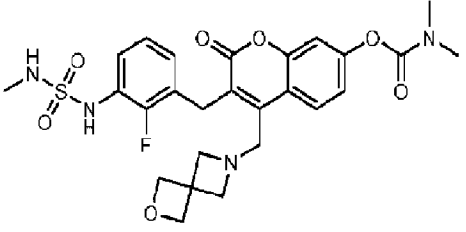
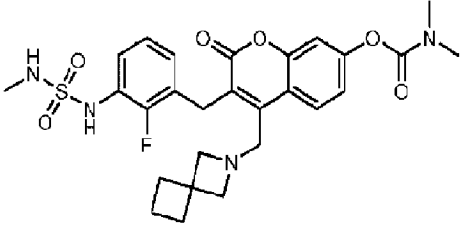
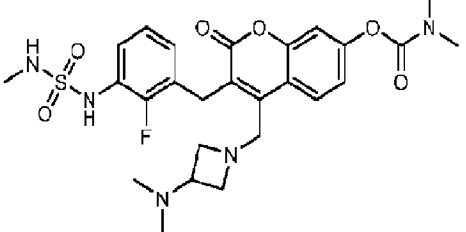
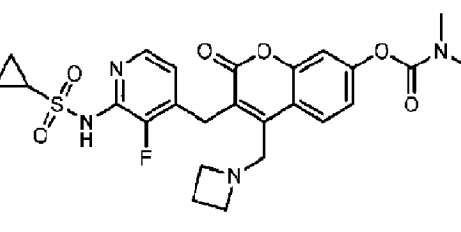
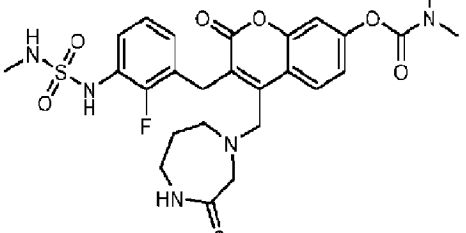
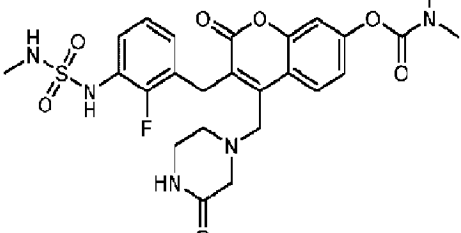
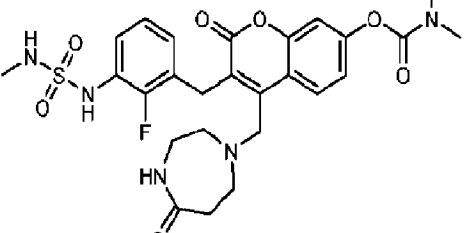
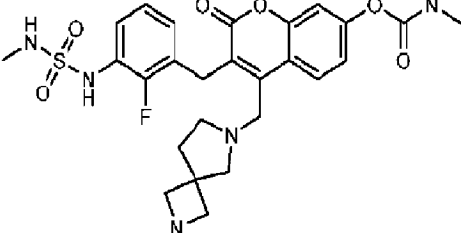
№.	Структура	№.	Структура
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	

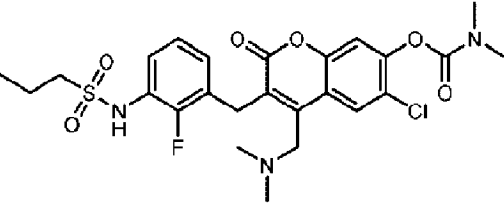
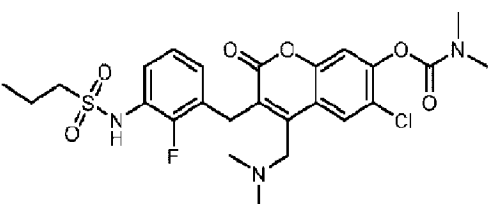
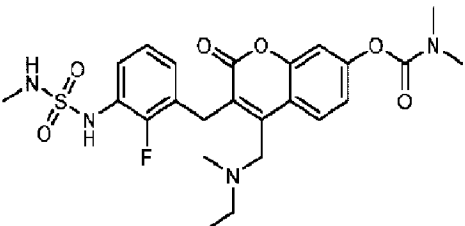
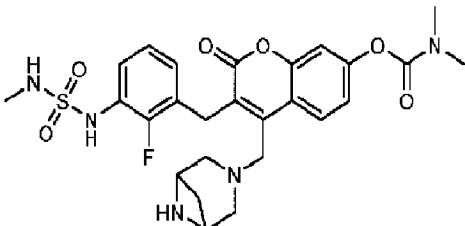
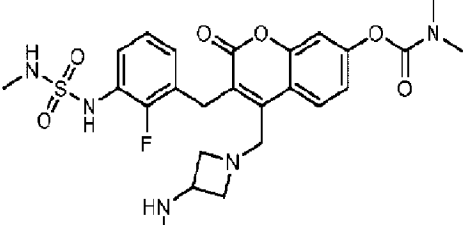
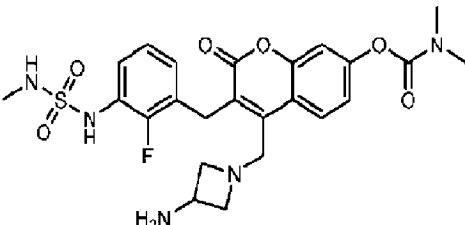
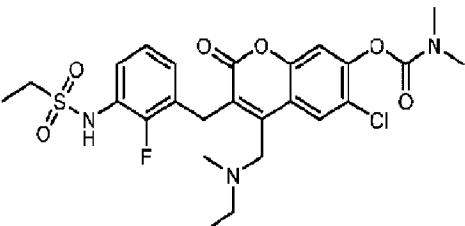
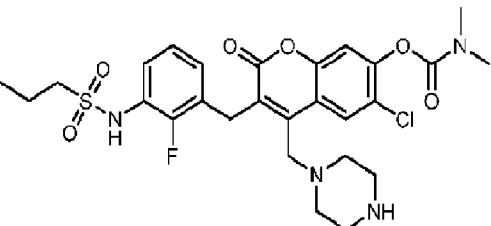
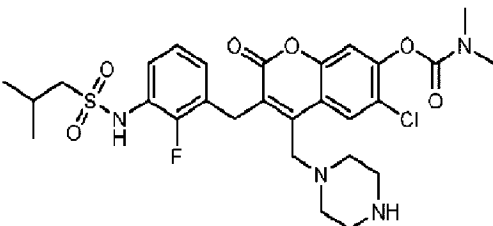
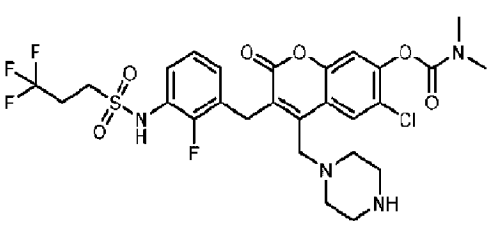
No.	Структура	No.	Структура
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	

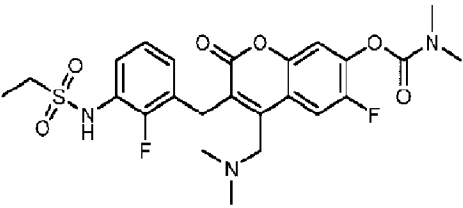
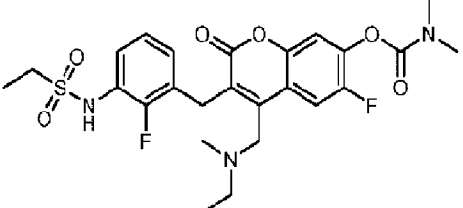
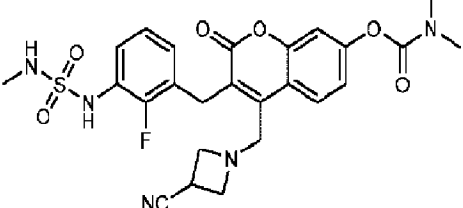
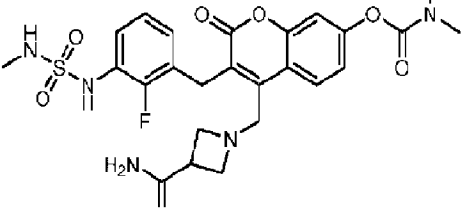
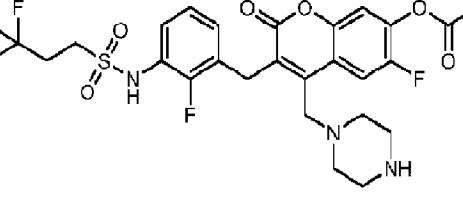
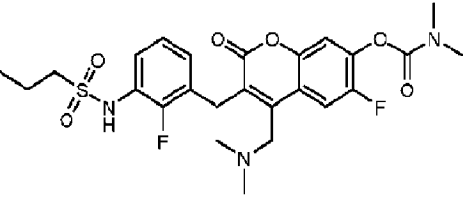
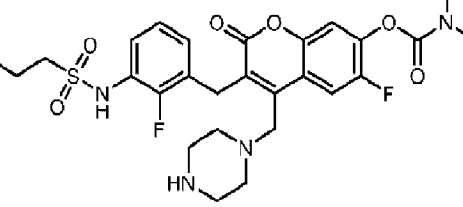
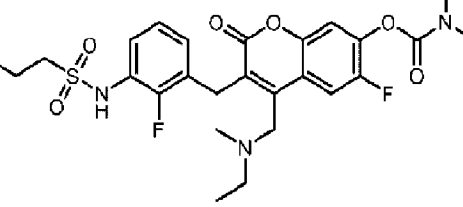
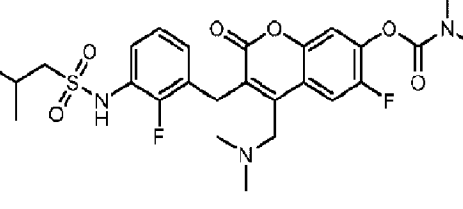
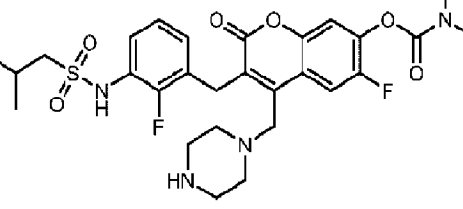
No.	Структура	No.	Структура
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	

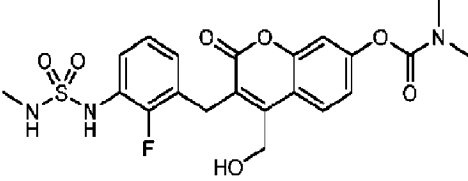
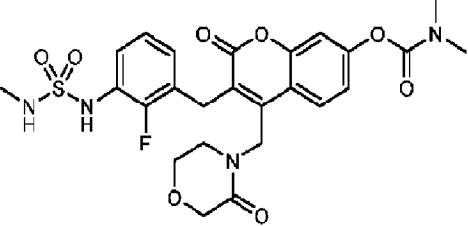
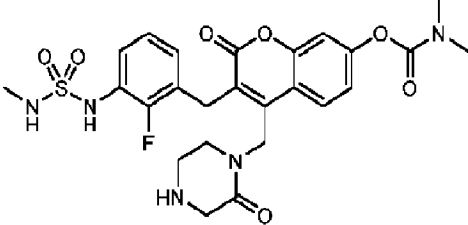
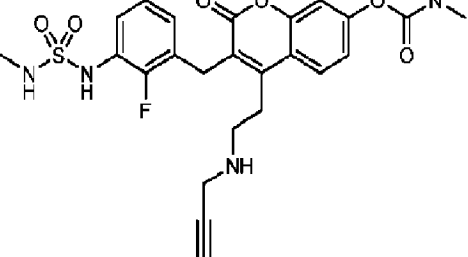
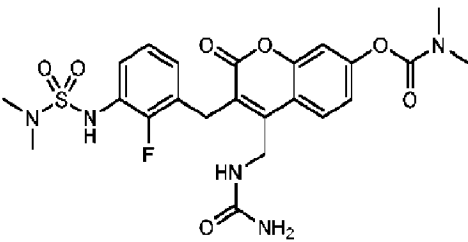
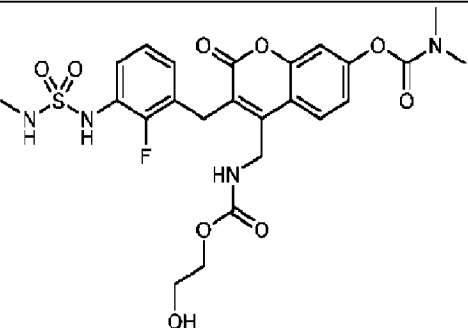
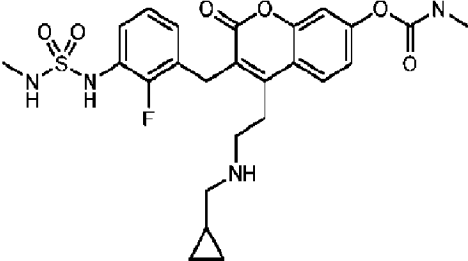
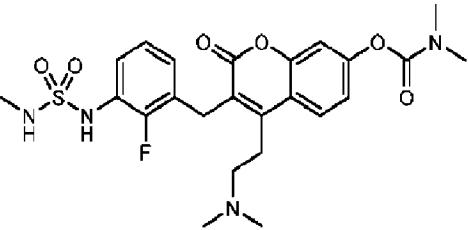
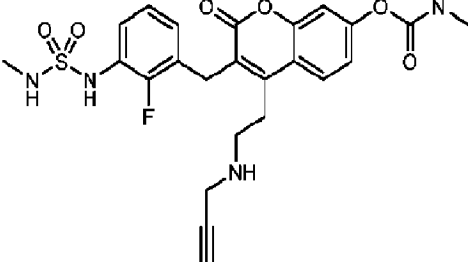
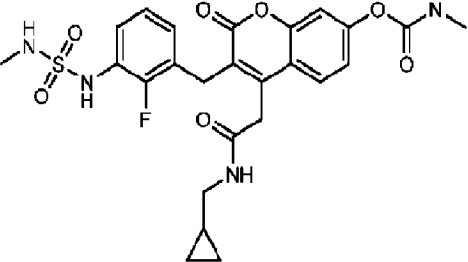
No.	Структура	No.	Структура
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	

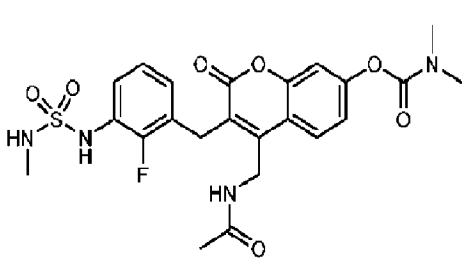
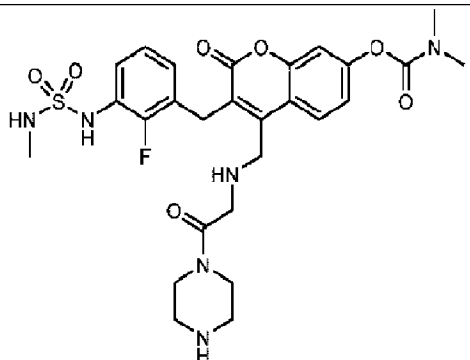
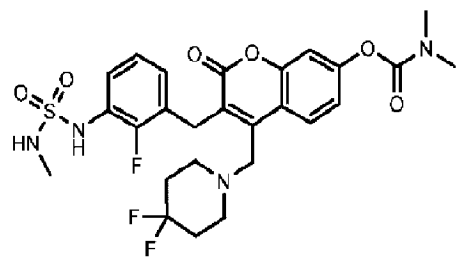
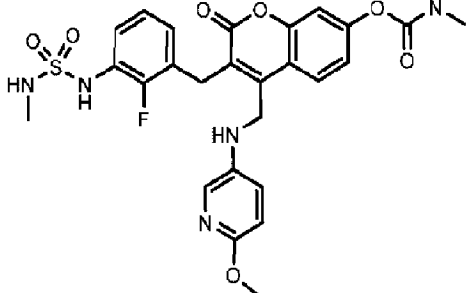
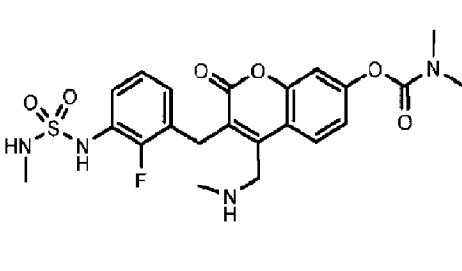
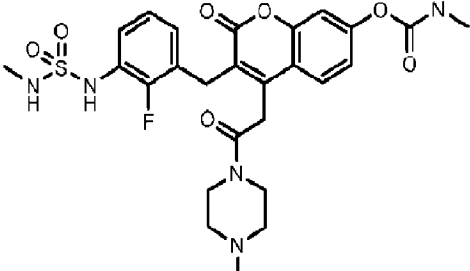
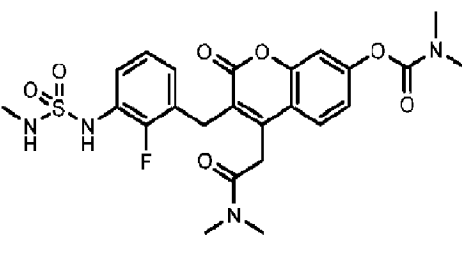
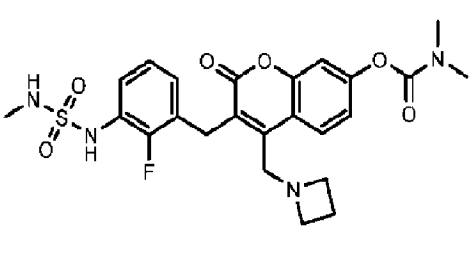
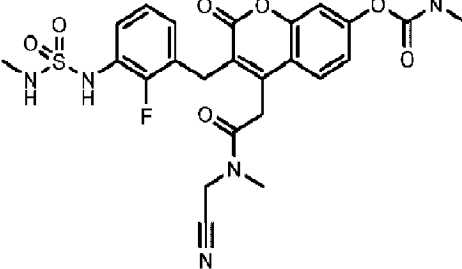
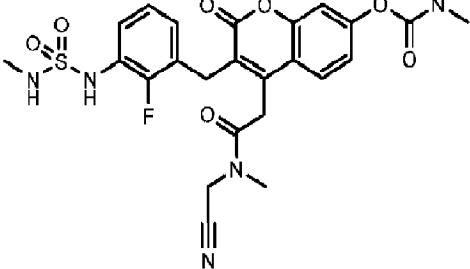
No.	Структура	No.	Структура
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

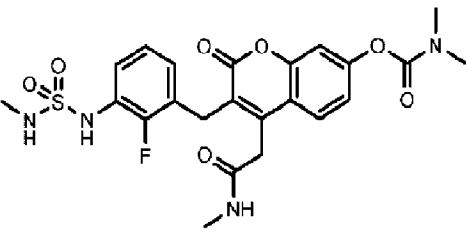
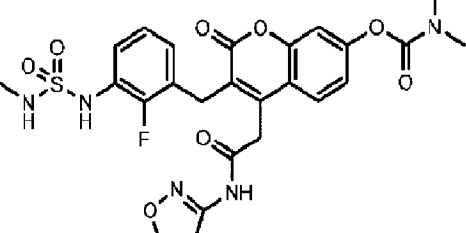
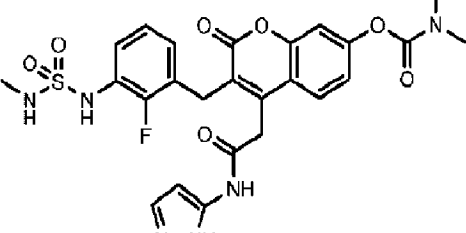
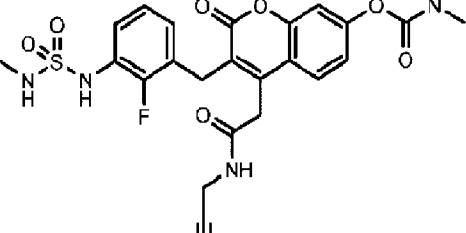
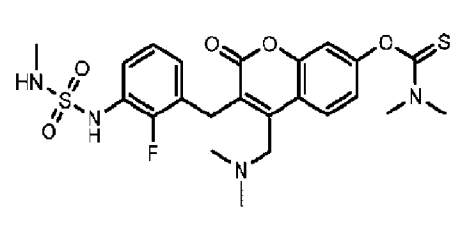
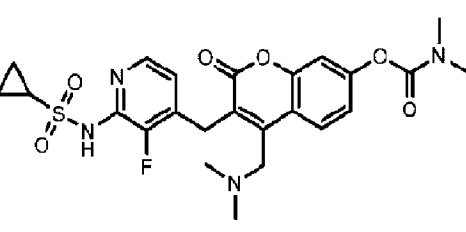
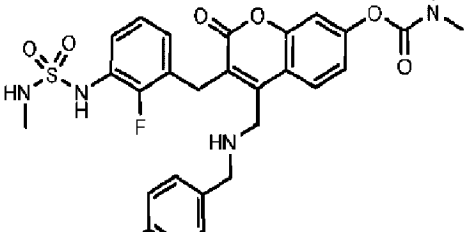
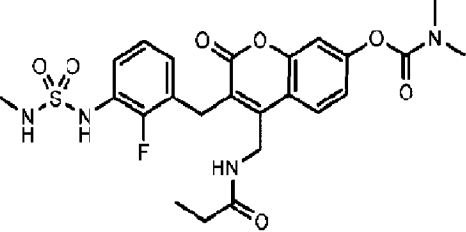
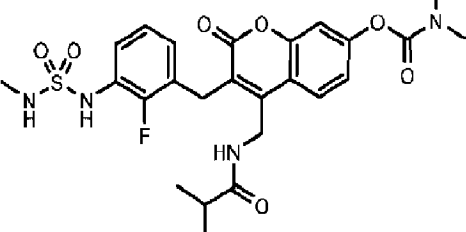
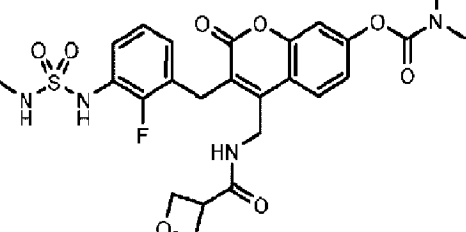
No.	Структура	No.	Структура
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	

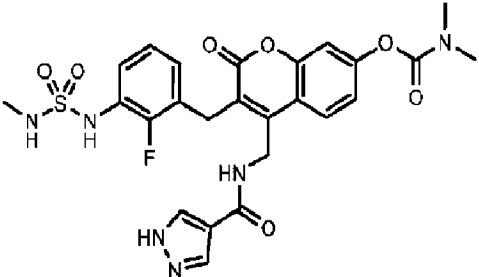
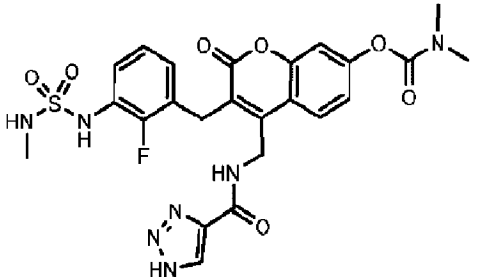
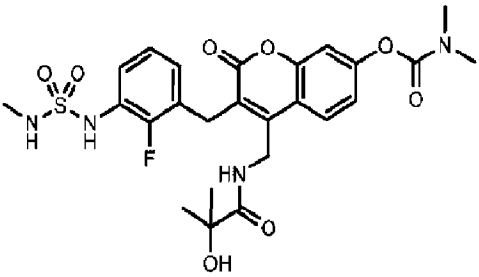
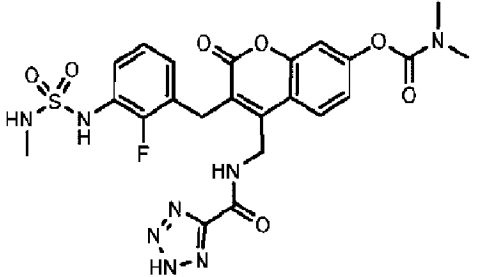
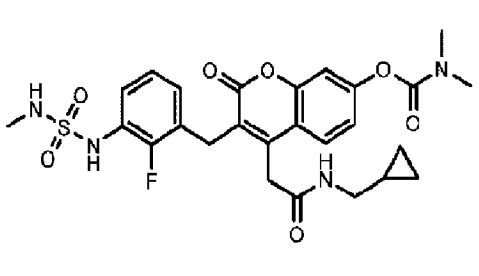
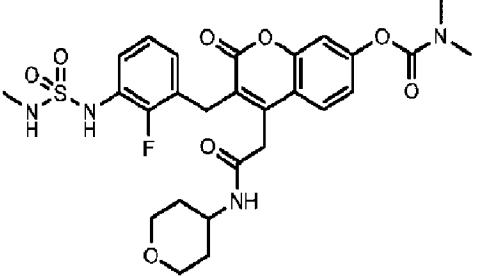
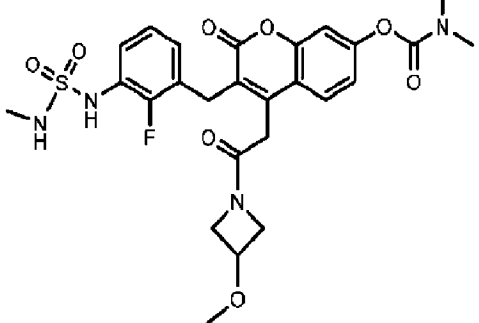
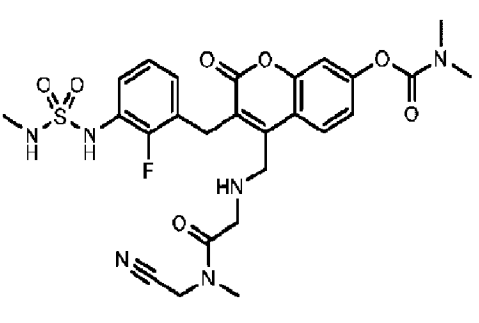
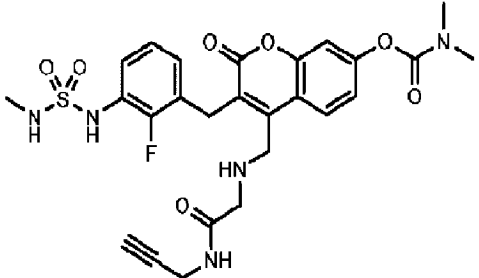
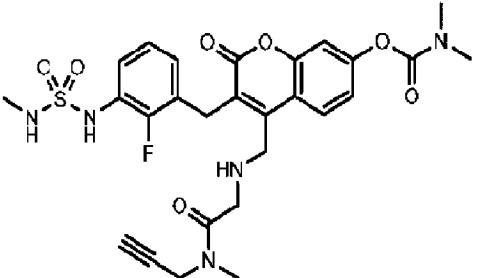
No.	Структура	No.	Структура
160		161	
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	

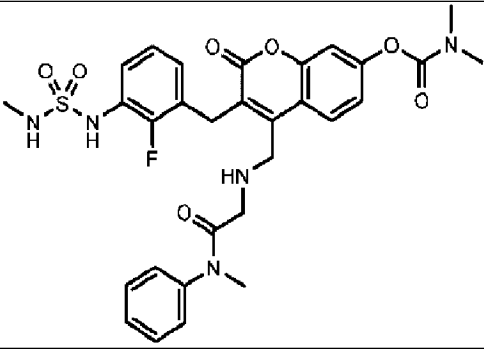
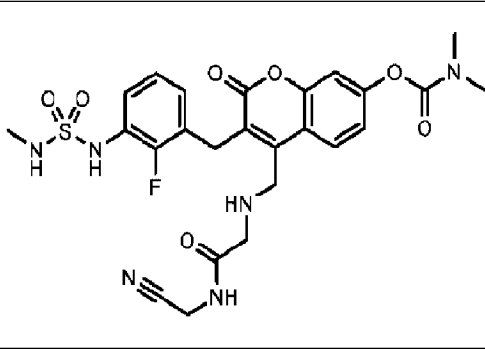
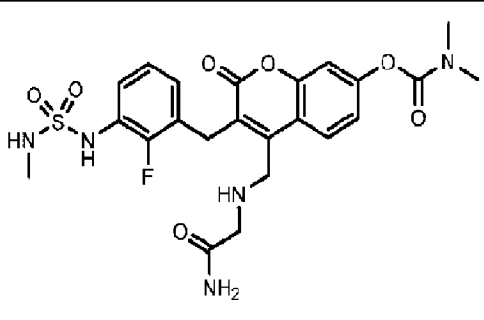
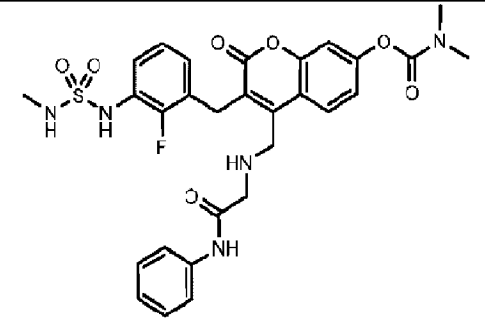
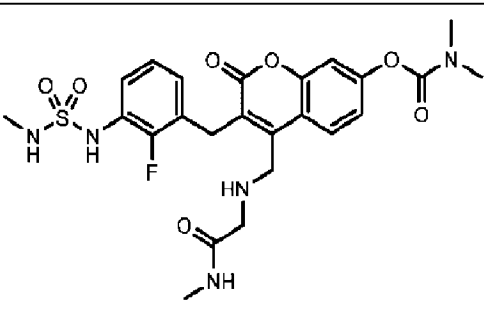
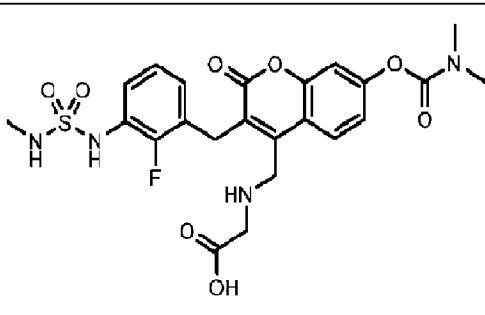
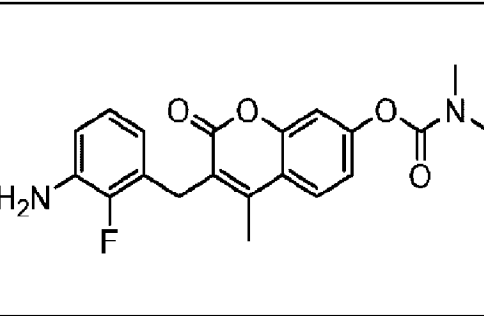
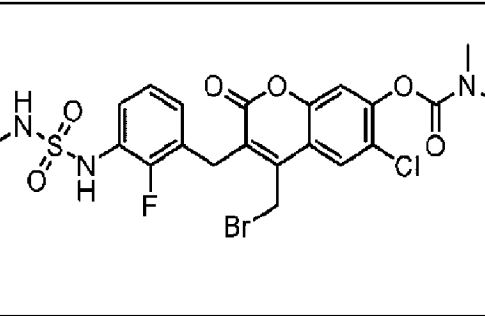
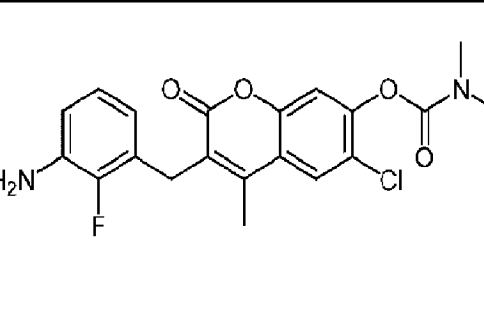
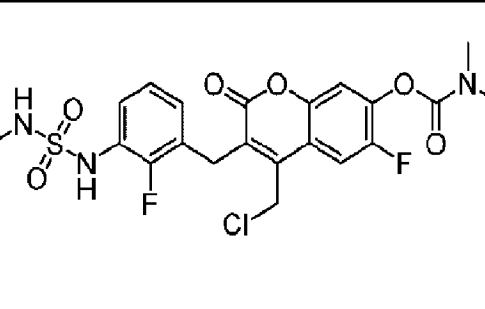
No.	Структура	No.	Структура
170		171	
172		173	
174		175	
176		177	
178		179	

No.	Структура	No.	Структура
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	

No.	Структура	No.	Структура
190		191	
192		193	
194		195	
196		197	
198		199	

No.	Структура	No.	Структура
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	

No.	Структура	No.	Структура
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	

No.	Структура	No.	Структура
220		221	
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	

No.	Структура	No.	Структура
230		231	
232		233	
234		235	

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой IMM-1-104 (Immuneering) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг, от примерно 1 мг до примерно 5 мг, от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 1 мг до примерно 40 мг, от примерно 1 мг до примерно 60 мг, от примерно 1 мг до примерно 80 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 40 мг до примерно 100 мг, от

некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю в виде цикла, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе от примерно 2 мг до примерно 4 мг на введение, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю в виде цикла, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе 3,2 мг на введение, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю в виде цикла, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе 4 мг на введение, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю циклом, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю циклом, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе от примерно 1 мг до примерно 5 мг на введение, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю циклом, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе от примерно 2 мг до примерно 4 мг на введение, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю циклом, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе 3,2 мг на введение, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю циклом, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе 4 мг на введение, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

В альтернативных вариантах осуществления, двойной ингибитор RAF/MEK вводят непрерывно (т.е. без периода времени, например, одна неделя, где двойной ингибитор RAF/MEK не вводят). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю.

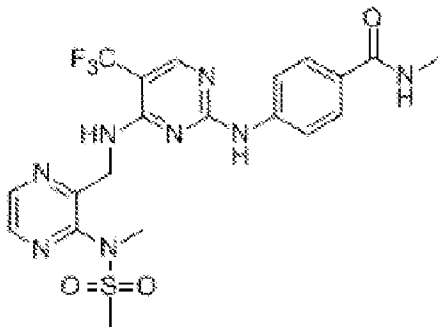
Ингибиторы FAK

Мощные ингибиторы протеин-тирозинкиназ FAK могут быть адаптированы для

терапевтического применения в качестве антипролиферативных средств (например, противораковых), противоопухолевых (например, эффективных против солидных опухолей), антиангиогенеза (например, останавливающих или предотвращающих пролиферацию кровеносных сосудов) у млекопитающих, особенно у человека. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту ингибитора FAK, описанного в настоящем документе. Ингибиторы FAK могут быть полезны для профилактики и лечения негематологических злокачественных новообразований, различных гиперпролиферативных заболеваний человека, таких как злокачественные и доброкачественные опухоли печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, вульвы, щитовидной железы, гепатокарциномы, саркомы, глиобластомы, головы и шеи и другие гиперпластические состояния, такие как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, ВРН), а также в профилактике и лечении таких заболеваний, как мезотелиома. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, ингибируют протеин-тирозинкиназу 2 (PYK2).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту эффективного количества ингибитора FAK.

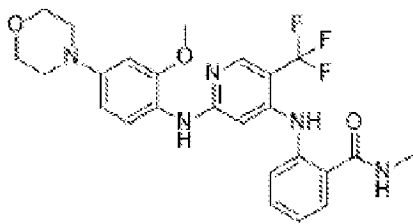
Типичный ингибитор FAK включает, но не ограничивается этим, дефактиниб, имеющий следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

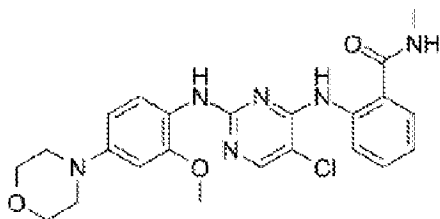
Дефактиниб также известен как VS-6063 (например, VS-6063 свободное основание) или PF-04554878. VS-6063 и родственные соединения также раскрыты, например, в патенте США No. 7928109, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления VS-6063 может образовывать фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид VS-6063).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой VS-4718, имеющий следующую структуру:



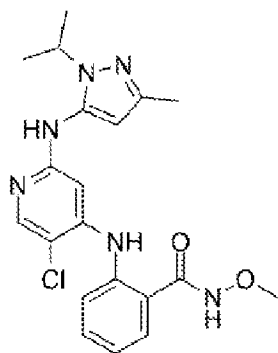
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой TAE226, имеющий следующую структуру:



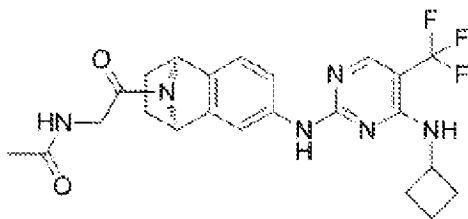
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой GSK2256098, имеющий следующую структуру:



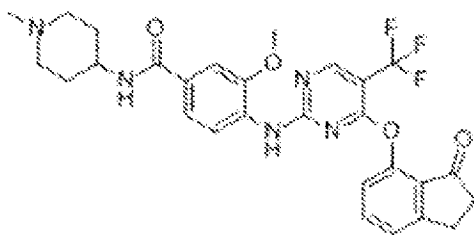
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой PF-03814735, имеющий следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой VI-4464, имеющий следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой BI-853520 (IN10018; Boehringer Ingelheim). В некоторых других вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой APG-2449 (Ascentage Pharma Group).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK выбран из группы, состоящей из дефактиниба, TAE226, BI-853520, GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718 и APG-2449, или их фармацевтически приемлемых солей. Например, ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят по меньшей мере один раз в день. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг или от примерно 400 мг до примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 200 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 300 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в виде цикла, где цикл включает введение ингибитора FAK в течение трех недель, а затем отсутствие введения ингибитора FAK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

Кортикостероиды

Типичные кортикостероиды включают, но не ограничиваются ими, гидрокортизон, преднизон, триамцинолон, кортизол, кортикостерон, кортизон, альдостерон, дексаметазон, преднизолон и метилпреднизолон.

содержится в композиции, подходящей для местного применения, где композиция включает от примерно 3% масс./масс. гидрокортизона. В некоторых вариантах осуществления гидрокортизон содержится в композиции, подходящей для местного применения, где композиция включает от примерно 5% масс./масс. гидрокортизона. Например, гидрокортизон может быть в форме крема для местного применения, содержащего примерно 0,1% - 10% масс./масс. гидрокортизона. В некоторых вариантах осуществления крем с гидрокортизоном представляет собой 1% масс./масс. крем гидрокортизона. В некоторых вариантах осуществления крем с гидрокортизоном представляет собой 2% масс./масс. крем гидрокортизона. В некоторых вариантах осуществления крем с гидрокортизоном представляет собой 3% масс./масс. крем гидрокортизона. В некоторых вариантах осуществления крем с гидрокортизоном представляет собой 0,1% масс./масс. крем гидрокортизона. В некоторых вариантах осуществления крем с гидрокортизоном представляет собой 0,5% масс./масс. крем гидрокортизона.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение по меньшей мере одной недели. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение двух недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение четырех недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение пяти недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение шести недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение семи недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение восьми недель. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в течение первых двух циклов (например, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в течение 3 недель и затем 1 неделя без введения, затем вводят в течение 3 недель и затем 1 неделя без введения). В других вариантах осуществления кортикостероид вводят по меньшей мере один раз в неделю до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят по меньшей мере два раза в неделю до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят по меньшей мере три раза в неделю до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят по меньшей мере четыре раза в неделю до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят по меньшей мере пять раз в неделю до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят по меньшей мере один раз в день до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят по меньшей мере два раза в день до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/MEK.

Антибиотики

Типичные антибиотики включают, но не ограничиваются ими, миноциклин, доксициклин, тетрациклин, клиндамицин, сульфадиазин, полиспорин, неомицин, бацитрацин, эритромицин и азитромицин. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой миноциклин. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой доксициклин.

В некоторых вариантах осуществления антибиотик уменьшает воспаление. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой противовоспалительное средство.

В некоторых вариантах осуществления антибиотик применяют местно. В других вариантах осуществления антибиотик вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят по меньшей мере один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят четыре раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят пять раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят шесть раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят семь раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 1 мг до 10000 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 1 мг до 5000 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 10 мг до 5000 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 10 мг до 2000 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 10 мг до 1000 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 50 мг до 1000 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 50 мг до 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 100 мг до 900 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 100 мг до 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 100 мг до 700 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 100 мг до 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно от 100 мг до 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 50 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в

дозе примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 150 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 200 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 250 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 300 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 350 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 450 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 550 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 650 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 700 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 750 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 850 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 900 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе примерно 950 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в дозе от примерно 1000 мг на введение.

В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK для получения синергического эффекта. Например, эффективное количество антибиотика для введения субъекту представляет собой количество, обеспечивающее синергический эффект (т.е. больший, чем аддитивный эффект) при введении двойного ингибитора RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления введение двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика является синергическим, что определяется объединенным показателем синергизма ≥ 5 . В некоторых вариантах осуществления объединенный показатель синергизма представляет собой сумму баллов Bliss, ZIP, HSA и Loewe.

В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение по меньшей мере одной недели. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение двух недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение четырех недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение пяти недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение шести недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение семи недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение восьми недель. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят в течение первых двух циклов, где субъекту вводят двойной ингибитор RAF/MEK (например, где двойной ингибитор

RAF/МЕК вводят в течение 3 недель и затем 1 неделя без введения, затем вводят в течение 3 недель и затем 1 неделя без введения). В других вариантах осуществления антибиотик вводят по меньшей мере один раз в день до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/МЕК. В некоторых вариантах осуществления антибиотик вводят по меньшей мере два раза в день до тех пор, пока субъекту вводят двойной ингибитор RAF/МЕК.

Дополнительные средства

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение одного или нескольких средств (например, профилактических средств), включая, помимо прочего, прохладные компрессы, пероральные антигистаминные препараты (например, дифенгидрамин), раствор Монсея, крем с нитратом серебра или оксидом цинка, смягчающие средства, мягкий мыльный раствор, антисептические ванны, противогрибковые системные или местные антибиотики, и солнцезащитный крем.

Заболевания и расстройства

Аномальный рост клеток

Аномальный рост клеток, как используется в настоящем документе и если не указано иное, относится к росту клеток, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Это включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют, например, за счет экспрессии мутированной тирозинкиназы или сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, при которых происходит aberrантная активация тирозинкиназы; (3) любых опухолей, которые пролиферируют, например, с помощью рецепторных тирозинкиназ; (4) любых опухолей, которые могут пролиферировать, например, за счет aberrантной активации серин/треонин-киназы; и (5) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, при которых происходит aberrантная активация серин/треонин-киназы. Аномальный рост клеток может относиться к росту клеток в эпителиальных (например, карциномы, аденокарциномы): мезенхимальных (например, саркомы (например, лейомиосаркома, саркома Юинга)); кроветворных (например, лимфома, лейкоз, миелодисплазия (например, предраковые)); или других (например, меланома, мезотелиома и другие опухоли неизвестного происхождения) клетках.

Неопластические заболевания

Аномальный рост клеток может относиться к неопластическому заболеванию. «Неопластическое заболевание» представляет собой заболевание или расстройство, характеризующееся клетками, которые обладают способностью к автономному росту или репликации, например, аномальное состояние или состояние, характеризующееся пролиферативным ростом клеток. Аномальное образование ткани в результате аномального роста или деления клеток, или «новообразование», может быть

доброкачественным, предраковым (карцинома *in situ*) или злокачественным (рак).

Типичные неопластические заболевания включают: карциному, саркому, метастатические заболевания (например, опухоли, возникающие из простаты, толстой кишки, легких, молочной железы и печени), кроветворные неопластические расстройства, например, лейкозы, метастатические опухоли. Лечение соединением может осуществляться в количестве, эффективном для облегчения по меньшей мере одного симптома неопластического заболевания, например, снижения пролиферации клеток, уменьшения массы опухоли и т.д.

Рак

Способы настоящего изобретения могут быть полезны для профилактики и лечения рака, включая, например, солидные опухоли, опухоли мягких тканей и их метастазы. Раскрытые способы также полезны при лечении несолидных видов рака. Примеры солидных опухолей включают злокачественные новообразования (например, саркомы, аденокарциномы и карциномы) различных систем органов, такие как опухоли легкого, молочной железы, лимфоидных, желудочно-кишечных (например, толстой кишки) и мочеполовых (например, опухоли почек, уротелиальные опухоли или опухоли яичек) трактов, глотки, предстательной железы и яичников. Примеры аденокарциномы включают колоректальный рак, почечно-клеточный рак, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы (например, метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы) и рак тонкой кишки.

Рак может включать мезотелиому; нейрофиброматоз; например, нейрофиброматоз 2 типа, нейрофиброматоз 1 типа; рак почки; рак легкого, немелкоклеточный рак легкого; рак печени; рак щитовидной железы; яичника; рак молочной железы; опухоль нервной системы; шванному; менингиому; шванноматоз; слуховую неврому; аденокистозную карциному; эпендимому; эпендимальные опухоли или любую другую опухоль, которая демонстрирует снижение экспрессии мерлина и/или мутацию, и/или делецию и/или гиперметилирование промотора гена NF-2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки.

Например, рак может включать, но не ограничивается этим, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого (например, NSCLC аденокарцинома)), эндометриоидный рак матки, аденокарциному поджелудочной железы, колоректальную аденокарциному или аденокарциному легкого. В некоторых вариантах осуществления NSCLC характеризуется мутацией KRAS. В некоторых вариантах осуществления рак яичников представляет собой серозный рак яичников низкой степени злокачественности.

Рак может включать рак, характеризующийся наличием раковых стволовых клеток, мезенхимальных клеток, связанных с раком, или раковых клеток, инициирующих опухоль. Рак может включать виды рака, которые характеризуются как обогащенные раковыми стволовыми клетками, ассоциированными с раком мезенхимальными клетками или раковыми клетками, инициирующими опухоль (например, опухоль, обогащенная

клетками, претерпевшими эпителиально-мезенхимальный переход, или метастатическая опухоль).

Рак может быть первичной опухолью, т.е. располагаться в анатомическом месте начала опухолевого роста. Рак также может быть метастатическим, т.е. возникать по меньшей мере во втором анатомическом месте, отличном от анатомического места инициации опухолевого роста. Рак может быть рецидивирующим раком, т.е. раком, который возвращается после лечения и через период времени, в течение которого рак не обнаруживался. Рецидивирующий рак может анатомически располагаться локально по отношению к исходной опухоли, например, анатомически вблизи исходной опухоли; регионально относительно исходной опухоли, например, в лимфатическом узле, расположенном рядом с исходной опухолью; или на расстоянии от исходной опухоли, например, анатомически в области, удаленной от исходной опухоли.

Рак также может включать, например, но не ограничивается этим, эпителиальный рак, рак молочной железы, легкого, поджелудочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак, например, метастатический с мутацией KRAS), рак предстательной железы, головы и шеи, меланому (например, NRAS с местнораспространенной мутацией или метастатическая злокачественная меланома кожи), острый миелогенный лейкоз и глиобластому. Примеры рака молочной железы включает трижды негативный рак молочной железы, базально-подобный рак молочной железы, рак молочной железы с низким содержанием клаудина, инвазивный, воспалительный, метапластический рак, и распространенный HER-2-положительный или ER-положительный рак, резистентный к терапии.

В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации RAS. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации KRAS. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS, представляет собой мутацию KRAS G12V, мутацию KRAS G12D, мутацию KRAS G12A, мутацию KRAS G12R, мутацию KRAS G12S или мутацию KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации NRAS. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации HRAS.

В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации RAF. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации BRAF. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF представляет собой мутацию BRAF V600E/K. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации CRAF. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием атипичной мутации BRAF.

Рак также может включать аденокарциному легких, колоректальный рак (CRC), увеальную меланому, рак яичников, эндометриоидный рак матки, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному,

гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, мезотелиома плевры двухфазного типа, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярная аденокарцинома желудка, карциносаркому матки или злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой нерезектабельную или метастатическую меланому, меланому с поражением лимфатических узлов или метастатическое заболевание, подвергшееся полной резекции, метастатический немелкоклеточный рак легкого и прогрессирование во время или после химиотерапии на основе платины, метастатическое мелкоклеточный рак легкого с прогрессированием после химиотерапии на основе платины и, по меньшей мере, еще одной линии терапии, распространенный почечно-клеточный рак, ранее получавший антиангиогенную терапию, распространенный почечно-клеточный рак, классическую лимфому Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессированием заболевания на фоне или после терапии на основе платины, местно-распространенный или метастатический уротелиальный рак, метастатический колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом репарации неспаренных оснований (dMMR) или гепатоцеллюлярную карциному.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, классическую лимфома Ходжкина, первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, уротелиальный рак, рак с высокой микросателлитной нестабильностью, рак желудка, рак пищевода, рак шейки матки, гепатоцеллюлярную карциному, рак клеток Меркеля, почечно-клеточный рак или карциному эндометрия.

Другие виды рака включают, но не ограничиваются этим, увеальную меланому, рак головного мозга, брюшной полости, пищевода, желудочно-кишечного тракта, глиому, рак печени, языка, нейробластому, остеосаркому, рак яичников, ретинобластому, опухоль Вильмса, множественную миелому, рак кожи, лимфому, рак крови и костного мозга (например, запущенные гематологические злокачественные новообразования, лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз (например, первичный или вторичный), острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, гематологические злокачественные новообразования, прогрессирующие миелопролиферативные нарушения, миелодиспластический синдром, рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома, распространенные миелопролиферативные заболевания), рак сетчатки, мочевого пузыря, шейки матки, почек, эндометрия, менингиому, лимфому, рак кожи, матки, легких, немелкоклеточный рака легкого, рак носоглотки, нейробластому, солидную опухоль, гематологическую злокачественную опухоль, плоскоклеточный рак, рак яичка, щитовидной железы, мезотелиому, рак головного мозга вувлы, саркому, рак кишечника, полости рта, эндокринной системы, слюнной железы, семиному сперматоцитов, спорадический медуллярный рак щитовидной

железы, непролиферирующих клеток семенников, рак, связанный со злокачественными тучными клетками, неходжкинскую лимфому и диффузную крупно-В-клеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является местно-распространенной или метастатической, в некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является рефрактерной (например, резистентной) после стандартной терапии.

Способы, описанные в настоящем документе, могут уменьшить, облегчить или полностью устранить расстройство и/или связанные с ним симптомы, не допустить его ухудшения, замедлить скорость прогрессирования или минимизировать частоту рецидивов расстройства после его первоначального устранения (т.е. избежать рецидива). Подходящая доза и схема лечения могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций и способа доставки соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способ увеличивает среднюю продолжительность выживаемости, увеличивает среднюю продолжительность выживаемости без прогрессирования и/или снижает частоту рецидивов у субъектов, получавших лечение комбинациями, описанными в настоящем документе, статистически значимым образом.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого CNSCLC), например, NSCLC с мутацией KRAS; метастатический рак), рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную меланому, рак матки, рак яичников (например, нерезектабельный рак яичников низкой степени злокачественности, распространенный или метастатический рак яичников), рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (например, рак молочной железы, в котором отсутствует экспрессия генов рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и Her2/neu)), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарная лимфома, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, мезотелиому (например, злокачественная мезотелиома плевры, например, хирургически резектабельная злокачественная мезотелиома плевры) или комбинацию одного или нескольких из вышеуказанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления аномальный рост клеток является локально рецидивирующим (например, у субъекта имеется локально-рецидивирующее заболевание, например, рак).

Дополнительные методы лечения

В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, описанные в настоящем документе, назначают вместе с дополнительной терапией или дополнительным средством. В одном варианте осуществления смесь одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций можно вводить вместе с комбинацией, описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В еще одном варианте осуществления одно или несколько соединений или композиций (например, фармацевтических композиций) можно вводить с комбинацией, описанной в настоящем документе, для лечения или предотвращения различных заболеваний, включая, например, рак, диабет, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, свертывание крови, воспаление, гиперемия, ожирение, старение, стресс и тому подобное. В различных вариантах осуществления комбинированная терапия, включающая соединение или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, может относиться к (1) фармацевтическим композициям, которые содержат одно или несколько соединений в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе; и (2) совместному введению одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с комбинацией, описанной в настоящем документе, при этом соединение или фармацевтическая композиция, описанные в настоящем документе, не были составлены в одних и тех же композициях. В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, вводят вместе с дополнительным лечением (например, дополнительным лечением рака). В некоторых вариантах осуществления дополнительное лечение (например, дополнительное лечение рака) можно проводить одновременно (например, в одно и то же время), в одной и той же композиции или в отдельных композициях, или последовательно. Последовательное введение относится к проведению одного лечения перед (например, непосредственно перед, менее чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 и более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и более недель до) введения дополнительного, например, вторичного, лечения (например, соединения или терапии). Порядок введения первого и вторичного соединения или терапии также может быть обратным.

Примеры способов лечения рака включают, например, химиотерапию, таргетную терапию, такую как терапия антителами, иммунотерапию и гормональную терапию. Примеры каждого из этих способов лечения приведены ниже.

Химиотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят вместе с химиотерапией. Химиотерапия представляет собой лечение рака препаратами, способными разрушать раковые клетки. Под «химиотерапией» обычно подразумевают цитотоксические лекарственные средства, которые действуют на быстро делящиеся клетки в целом, в отличие от таргетной терапии. Химиотерапевтические лекарственные средства мешают делению клеток различными способами, например,

путем дубликации ДНК или разделения вновь образованных хромосом. Большинство форм химиотерапии нацелены на все быстро делящиеся клетки и не являются специфичными для раковых клеток, хотя некоторая степень специфичности может быть связана с неспособностью многих раковых клеток восстанавливать повреждения ДНК, в то время как нормальные клетки обычно могут это делать.

Примеры химиотерапевтических средств, используемых при терапии рака, включают, например, антимаболиты (например, производные фолиевой кислоты, пурина и пиримидина) и алкилирующие средства (например, азотистые иприты, нитрозомочевины, платина, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторы топоизомераз и другие). Примеры средств включают акларубицин, актиномицин, алитретинон, альтретамин, аминоптерин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназу, атрасентан, белотекан, бексаротен, эндамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, камптотнецин, капецитабин, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, крисантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, демеколцин, доцетаксел, доксорубицин, эфапроксирал, элескломол, элсамитруцин, эноцитабин, эпирубицин, эстрамустин, этоглуцид, этопозид, флоксуридин, флударабин, фторурацил (5ФУ), фотемустин, гемцитабин, имплантаты Gliadel, гидроксикарбамид, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ирофулвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, лонидамин, ломустин, лукантон, манносульфан, масопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метиламиноклевулилат, митобронитол, митогуазон, митоган, митомицин, митоксантрон, недаплатин, нимустин, облимерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пирарубицин, пиксанлрон, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранимустин, рубитекан, сапацитабин, семустин, ситимаген, цераденовек, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфм, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиотепа, тиазофуридин, тиогуанин, типифарниб, топотекан, трабектедин, триазиквон, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, треосульфат, трофосфамид, урамустин, валрубицин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунидин, винорелбин, вориностат, зорубицин и другие цитостатические или цитотоксические средства, описанные в настоящем документе.

Поскольку некоторые препараты действуют лучше вместе, чем по отдельности, два или более препарата часто назначаются одновременно или последовательно. Часто два или несколько химиотерапевтических средств используются в качестве комбинированной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства (включая комбинированную химиотерапию) можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Таргетная терапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят с таргетной терапией. Таргетная терапия представляет собой использование агентов, специфичных к deregулированным белкам раковых клеток. Низкомолекулярные средства таргетной терапии обычно являются ингибиторами ферментных доменов мутированных, сверхэкспрессированных или других критических белков в раковой клетке. Известными примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, босутиниб, цедраниб, дезатиниб, эролотиниб, иматиниб, гефитиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, и также ингибиторы циклин-зависимых киназ, такие как алвоцидид и селициклиб. Терапия моноклональными антителами представляет собой другую стратегию, в которой терапевтическим средством является антитело, которое специфически связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают антитело против HER2/neu трастузумаб (HERCEPTIN®), обычно используемое при раке молочной железы, и антитело против CD20 ритуксимаб и тозитумомаб, обычно используемые при различных В-клеточных злокачественных новообразованиях. Другие типичные антитела включают ктуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб и гемтузумаб. Примеры слитых белков включают афлиберцепт и денилейкин дифтитокс. В некоторых вариантах осуществления таргетную терапию можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Таргетная терапия может также включать малые пептиды в качестве «наводящих устройств», которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или пораженным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, которые прикреплены к этим пептидам (например, RGD), в конечном итоге разрушают раковую клетку, если нуклид распадается вблизи клетки. Пример такой терапии включает ВЕХХАR®.

Иммунотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят вместе с иммунотерапией. Иммунотерапия рака относится к разнообразному набору терапевтических стратегий, разработанных для индуцирования собственной иммунной системы субъекта для борьбы с опухолью.

Современные способы для вызова иммунного ответа против опухолей включают внутрипузырную BCG иммунотерапию для поверхностного рака мочевого пузыря и применение интерферонов и других цитокинов для индуцирования иммунного ответа у пациентов с почечноклеточным раком и меланомой. Аллогенная трансплантация гематопозитических стволовых клеток может считаться формой иммунотерапии, поскольку иммунные клетки донора зачастую будут атаковать опухоль в виде эффекта трансплантат-против-опухоли. В некоторых вариантах осуществления средства иммунотерапии можно применять в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Гормональная терапия

В некоторых вариантах осуществления описанную комбинацию применяют вместе

с гормональной терапией. Рост некоторых видов рака можно ингибировать путем обеспечения или блокировки определенных гормонов. Типичные примеры гормон-чувствительных опухолей включают определенные типы рака молочной железы и предстательной железы. Удаление или блокирование эстрогена или тестостерона часто является важным дополнительным лечением. Удаление или блокировка эстрогена или тестостерона зачастую является важным дополнительным лечением. При определенных видах рака введение агонистов гормонов, таких как прогестогены, может быть благоприятным с терапевтической точки зрения. В некоторых вариантах осуществления средства гормональной терапии можно применять в комбинации с комбинацией, описанной в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой средство, которое модифицирует ER, PR и/или AR. Например, дополнительное средство представляет собой антагонист AR, который включает, помимо прочего, флутамид, бикалутамид и нилутамид. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой средство, которое блокирует эстроген или прогестерон, который включает ингибиторы ароматазы, включая, помимо прочего, анастрозол, летрозол и эксеместан. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой модулятор рецептора эстрогена, включая, помимо прочего, фульветрант, тамоксифен и ралоксифен.

Лучевая терапия

Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с лечением направленной энергией, или частицами, или радиоизотопами, например, лучевой терапией, например, радиационной онкологией, для лечения пролиферативного заболевания, например, рака, например, рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с лечением направленной энергией, частицами или радиоизотопами. Например, комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить до, во время или после лечения направленной энергией или частицами, или радиоизотопами, или их комбинации. Терапия направленной энергией или частицами может включать полное облучение организма, локальное облучение организма или точечное облучение. Направленная энергия или частица могут исходить от ускорителя, синхротрона, ядерной реакции, вакуумной лампы, лазера или радиоизотопа. Терапия может включать дистанционную лучевую терапию, телетерапию, брахитерапию, лучевую терапию с закрытым источником, системную радиоизотопную терапию или лучевую терапию с открытым источником. Терапия может включать прием внутрь или размещение вблизи радиоактивного изотопа, например, радиоактивного йода, кобальта, цезия, калия, брома, фтора, углерода. Дистанционная лучевая терапия может включать воздействие направленных альфа-частиц, электронов (например, бета-частиц), протонов, нейтронов, позитронов или фотонов (например, радиоволны, миллиметровые волны, микроволны, инфракрасное, видимое, ультрафиолетовое, рентгеновское излучение или фотонов гамма-

излучение). Излучение может быть направлено на любую часть организма субъекта, нуждающегося в лечении.

Хирургическое вмешательство

Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с хирургическим вмешательством, например, хирургическим исследованием, вмешательством, биопсией, для лечения пролиферативного заболевания, например, рака, например, рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с хирургическим вмешательством. Например, комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить до (до операции), во время или после (после операции) хирургического вмешательства, или их комбинация. Хирургическое вмешательство может представлять собой биопсию, во время которой собирают одну или несколько клеток для дальнейшего анализа. Биопсия может быть выполнена, например, с помощью скальпеля, иглы, катетера, эндоскопа, шпателя или ножниц. Биопсия может представлять собой эксцизионную биопсию, инцизионную биопсию, трепан-биопсию или игольную биопсию, например, игольную аспирационную биопсию. Хирургическое вмешательство может включать удаление локализованных тканей, которые предположительно являются раковыми или идентифицированы как раковые. Например, процедура может включать удаление ракового образования, опухоли, полипа или родинки. Процедура может включать удаление большего количества тканей, таких как грудь, кости, кожа, жир или мышцы. Процедура может включать удаление части или всего органа или узла, например легкого, горла, языка, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, лимфатического узла, печени, поджелудочной железы, головного мозга, глаза, почки, желчного пузыря, желудка, толстой кишки, прямой кишки или кишечника. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, и хирургическое вмешательство представляет собой мастэктомию или лампэктомию.

Противовоспалительные средства

Комбинацию, описанную в настоящем документе, можно вводить с противовоспалительным средством. Противовоспалительные средства могут включать, но не ограничиваются ими, нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунизал, сальсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные енолевой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, ломоксикам, изоксикам), производные фенаминовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид). Стероиды (например, гидрокортизон (кортизол), ацетат кортизона, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон,

дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флудрокортизона ацетат, дезоксикортикостерона ацетат, альдостерон).

Обезболивающие средства

Анальгетики могут включать, но не ограничиваются этим, опиаты (например, морфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин, петидин, бупренорфин, трамадол, венлафаксин), парацетомальные и нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунизал, сальсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, ломоксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид).

Противорвотные средства

Комбинацию, описанную в настоящем документе, можно вводить с противорвотным средством. Противорвотные средства могут включать, но не ограничиваются ими, антагонисты 5-HT₃-рецепторов (доласетрон (Anzemet), гранисетрон (Kytril, Sancuso), ондансетрон (зофран), трописетрон (навобан), палонсетрон (Aloxi), миртазапин (ремерон)), антагонисты дофамина (домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид (Reglan), ализаприд, прохлорперазин (Compazine, Stemetil, Phenotil), антагонист рецептора NK1 (апрепитант (Emend), антигистаминные препараты (циклизин, дифенгидрамин (бенадрил), дименгидринат (Gravol, драмамин), меклозин (Bonine, Antivert), прометазин (пентазин, фенерган, промакот), гидроксизин), бензодиазепины (лоразепам, мидазолам), антихолинергические средства (гиосцин), стероиды (дексаметазон).

Комбинации

Фраза «в сочетании» и термины «совместное введение», «совместно вводимый» или «совместное обеспечение», используемые в настоящем документе в контексте введения соединения, описанного в настоящем документе, или терапии, описанной в настоящем документе, означает, что два (или более) различных соединения или терапий доставляют субъекту в течение заболевания или расстройства субъекта (например, заболевание или расстройство, описанное в настоящем документе, например, рак), например, два (или более) различных соединения или терапии доставляют субъекту после того, как у субъекта было диагностировано заболевание или расстройство (например, заболевание или расстройство, как описано в настоящем документе, например, рак) и до того, как заболевание или расстройство было вылечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам.

В некоторых вариантах осуществления предоставление одного соединения или

терапии все еще продолжается, когда начинается предоставление второго, таким образом, существует перекрытие с точки зрения введения. Иногда это называют «одновременной» или «параллельной доставкой». В других вариантах осуществления предоставление одного соединения или терапии заканчивается до начала предоставления другого соединения или терапии. В некоторых вариантах осуществления любого случая лечение (например, введение соединения, композиции или терапии) является более эффективным из-за комбинированного введения. Например, второе соединение или терапия более эффективны, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго соединения или терапии, или второе соединение или терапия уменьшают симптомы в большей степени, чем было бы видно, если бы второе соединение или терапию вводили в отсутствие первого соединения или терапии, или аналогичная ситуация наблюдается с первым соединением или терапией. В некоторых вариантах осуществления предоставление таково, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше того, что наблюдалось бы при использовании одного соединения или терапии в отсутствие другого. Эффект двух соединений или терапий может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным (например, синергическим). Предоставление может быть таким, что первое предоставленное соединение или терапия все еще можно обнаружить при предоставлении второго.

В некоторых вариантах осуществления первое соединение или терапия и второе соединение или терапия могут вводиться одновременно (например, в одно и то же время), в одной или в отдельных композициях или последовательно. Последовательное введение относится к введению одного соединения или терапии до (например, непосредственно перед, менее чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более недель до) введения дополнительного, например, второго соединения или терапии. Порядок введения первого и второго соединения или терапии также может быть обратным.

Комбинации, описанные в настоящем документе, могут представлять собой лечение первой линии при аномальном росте клеток, например, раке, т.е. их применяют у субъекта, которому ранее не вводили другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; лечение рака второй линии, т.е. его применяют у субъекта, нуждающегося в этом, которому ранее вводили другой препарат, предназначенный для лечения рака; третье или четвертое лечение рака, т.е. его применяют у субъекта, которому ранее вводили два или три других препарата, предназначенных для лечения рака.

Введение и дозировка

Комбинации по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, местно, ректально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введения путем инъекции. В некоторых случаях, pH композиции (например, фармацевтической композиции) можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов

для повышения стабильности или эффективности композиции.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) перорально. В некоторых вариантах осуществления композицию (например, фармацевтическую композицию) вводят перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь этим, Liquid-гель таблетки или капсулы, сиропы, эмульсии и водные суспензии. Liquid-гели могут включать желатин, пластификаторы и/или замутнители, необходимые для достижения подходящей консистенции, и могут быть покрыты энтеросолюбильными покрытиями, разрешенными к использованию, например шеллаками. Дополнительные загустители, например, камеди, например, ксантановая камедь, крахмалы, например, кукурузный крахмал, или глютен, могут быть добавлены для достижения желаемой консистенции композиции (например, фармацевтической композиции) при использовании в качестве пероральной дозы. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, составы с замедленным высвобождением, раствор и суспензия. Композиция (например, фармацевтическая композиция) может быть в виде стандартных лекарственных форм, подходящих для однократного введения точных доз. Фармацевтические композиции могут включать, помимо соединения, описанного в настоящем документе, фармацевтически приемлемый носитель и могут необязательно дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как, например, стабилизаторы, разбавители, связующие и смазывающие вещества. Кроме того, таблетка может включать другие лекарственные или фармацевтические средства, носители и/или адьюванты. Типичные фармацевтические композиции включают прессованные таблетки (например, таблетки прямого прессования).

Также предлагаются таблетки, содержащие активный или терапевтический ингредиент (например, соединение, описанное в настоящем документе). Помимо активных или терапевтических ингредиентов, таблетки могут содержать ряд инертных веществ, таких как носители. Фармацевтически приемлемые носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, кунжутное масло и тому подобное. В качестве жидких источников также можно использовать солевые растворы и водную декстрозу. Таким образом, пероральные лекарственные формы для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных ингредиентов в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически.

Эксципиенты могут придавать сжимаемому материалу хорошую текучесть

порошка и характеристики сжатия. Примеры эксципиентов описаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th edition), Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, and Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press.

Для перорального введения активные ингредиенты, например соединение, описанное в настоящем документе, можно легко получить путем объединения активных ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Такие носители позволяют получать активные ингредиенты изобретения в виде таблеток, пиллюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, суспензий, порошков или гранул, суспензий или растворов в воде или неводных средах и тому подобное для перорального приема субъектом. Фармакологические препараты для перорального применения можно получать с использованием твердого эксципиента, по желанию измельчения полученной смеси и переработки смеси в гранулы, после добавления соответствующих вспомогательных веществ, если это необходимо, для получения, например, таблеток. Могут быть желательны подходящие эксципиенты, такие как разбавители, связующие или разрыхлители.

Дозировка может изменяться в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны лечащим врачом с учетом состояния субъекта. (См., например, Fingl, et al., 1975, in 'The Pharmacological Basis of Therapeutics'). Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости выведения, комбинацию лекарств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам и мнение лечащего врача. Курс терапии может включать одно или несколько отдельных введений соединения, как описано в настоящем документе. Курс терапии может включать один или несколько циклов применения соединения, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления цикл, используемый в настоящем документе, в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого лекарственное средство вводят субъекту. Например, если лекарственное средство вводят в течение цикла из 21 дня, периодическое введение, например, ежедневно или два раза в день, проводят в течение 21 дня. Лекарственное средство можно вводить более чем в течение одного цикла. Периоды отдыха могут быть промежутками между циклами. Цикл отдыха может составлять 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 часа, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней или 1, 2, 3, 4 или больше недель по времени.

Лекарственные формы для перорального применения могут, при желании, быть представлены в упаковке или устройстве-диспенсере, таком как одобренный FDA набор, который может содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, включать металлическую

или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. К упаковке или диспенсеру могут прилагаться инструкции по применению. Упаковка или диспенсер также может сопровождаться уведомлением, связанным с контейнером, по форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает одобрение агентством формы композиций, а также применение человеком или ветеринаром. Например, таким уведомлением может быть маркировка, одобренная U.S. Food and Drug Administration, для лекарств, отпускаемых по рецепту, или вкладыш в одобренный продукт.

Примеры

Следующие ниже репрезентативные примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не предназначены и не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения.

Пример 1. Профилактика высыпания при введении VS-6766 отдельно и в сочетании с дефактинибом у субъектов, страдающих раком, таким как рецидивирующий серозный рак яичников низкой степени злокачественности или мелкоклеточный рак легкого

Одной группе субъектов с опухолями с мутацией KRAS вводили 4,0 мг VS-6766 перорально два раза в неделю (пн/чет или вторник/пт) в течение 3 недель с последующим 1-недельным периодом отдыха (т.е. без введения VS-6766), в каждом 4-недельном (28-дневном) цикле.

Другой группе пациентов с опухолями с мутацией KRAS вводили 3,2 мг VS-6766 перорально, два раза в неделю (пн/чет или вторник/пт) и 200 мг дефактиниба два раза в день перорально, оба в течение трех недель с последующим 1-недельным периодом отдыха (т.е. без введения VS-6766 и дефактиниба), в каждом 4-недельном (28-дневном) цикле.

Риски лечения VS-6766 включают чрескожную токсичность. У 52 человек, получавших комбинацию VS-6766 и дефактиниба, не наблюдалось явных токсических эффектов, характерных только для этой комбинации. Наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, были высыпание (90%), повышение КФК (56%), гипербилирубинемия (42%), повышение АСТ (38%), слабость (31%), глоссит/оральный мукозит/язвы полости рта (31%), повышение АЛТ (29%), диарея (29%), нарушения зрения (29%), тошнота (25%) и периферический отек (21%).

Профилактические препараты использовали в течение первых двух циклов исследуемой терапии и, необязательно, начиная с 3-го цикла для смягчения дерматологической токсичности. 1% крем с гидрокортизоном, увлажняющий крем и солнцезащитный крем наносились местно два раза в день вместе с системным антибиотиком (миноциклин 100 мг всedневно или доксициклин 100 мг два раза в день). Местное применение препаратов включало наиболее часто поражаемые участки кожи, такие как лицо, волосистая часть головы, шея, верхняя часть грудной клетки и верхняя часть спины. Кроме того, субъектам рекомендовалось избегать ненужного воздействия

солнечного света.

Субъектам, у которых развилась сыпь/кожная токсичность, было рекомендовано посетить квалифицированного дерматолога и получить оценку для симптоматического/поддерживающего лечения.

Общие рекомендации по симптоматическому лечению включают:

- Зудящие поражения: прохладные компрессы и пероральные антигистаминные препараты
- Образование трещин: Раствор Монселя, крем с нитратом серебра или оксидом цинка
- Десквамация: густые смягчающие средства и мягкий мыльный раствор
- Паронихия: антисептические ванны, местные сильнодействующие кортикостероиды в дополнение к антибиотикам; если улучшения не будет, обратитесь к дерматологу или хирургу
- Инфицированные поражения: соответствующие противобактериальные/противогрибковые антибиотики систематического или местного действия.

В таблице 2 приведены изменения дозы и рекомендации по клиническому ведению при специфических проявлениях токсичности.

Таблица 2. Модификация дозы и рекомендации по лечению специфической токсичности

Токсичность	Степень побочной реакции	Модификация дозы	Руководство по применению и указания по дозировке
Высыпание	Степень 1 (папулы или пустулы, покрывающие <10% площади поверхности тела [BSA])	Без изменений	Лечение следующими: миноциклин (рекомендуемая доза: 200 мг два раза в день [нагрузочная доза] с последующим 100 мг перорально два раза в день x 7-10 дней), местно тетрациклин, местно клиндамицин, местно сульфадiazин серебра, перорально дифенгидрамин или перорально преднизолон (короткий курс) по усмотрению исследователя
	Степень 2 (папулы или пустулы, покрывающие 10-30% BSA)	Без изменений. Если сыпь не реагирует на поддерживающую терапию или возникает повторно после снижения до степени ≤ 1 , проконсультируйтесь с врачом относительно возможной модификации дозы.	
	Степень 3 (папулы или пустулы, покрывающие	Прервать дозирование. Возобновить дозу на один уровень ниже, если снижение	

	>30% BSA)	достигнет степени 2. Возобновить лечение в установленной дозе, если разрешение достигнет степени 2.	
	Степень 4 (папулы или пустулы, покрывающие любой % BSA, с обширной суперинфекцией, при которой показано внутривенное введение антибиотиков)	Прекращение	NA
Гипербилирубинемия	Степень 1 (>ULN до 1,5 ULN)	Без изменений	Контроль по меньшей мере еженедельно до возвращения к исходному уровню
	Степень 2 (>2 x ULN до 3 x ULN)	Если у субъекта синдром Жильбера и выделенная Степень 2, изменений нет. При выделенной степени 2 при отсутствии синдрома Жильбера приостановить до разрешения до степени 1, затем возобновить в той же дозе. при гипербилирубинемии степени 2 (с синдромом Жильбера или без него) с повышением АСТ или АЛТ степени 2, приостановить дозу, затем возобновить прием той же дозы при разрешении степени 1. при гипербилирубинемии степени 2 (с синдромом Жильбера или без него) с повышением АСТ или АЛТ степени 3, прекращение	
	Степень 3 (3-10 x ULN)	Независимо от наличия или отсутствия синдрома Жильбера,	

		если повышение уровня билирубина не связано с повышением АЛТ или АСТ, прекратить прием препарата до тех пор, пока уровень билирубина не вернется до Степени ≤ 2 . Если при повторном лечении билирубин возвращается степени ≥ 3 , приостановить лечение до тех пор, пока токсичность не достигнет степени 2 или билирубин не вернется к исходному уровню, затем уменьшить дозу на один уровень дозы. Если при повторном лечении билирубин повышается до степени ≥ 2 и сопровождается повышением степени ≥ 2 АСТ или АЛТ, прекратить прием препарата навсегда	
	Степень 4 ($>10 \times$ ULN)	прекратить, если продолжительность ≤ 1 недели	NA
Повышение креатин-фосфокиназы	Степень 1 ($>ULN$ до $1,5 \times ULN$)	Без изменений	Контроль по меньшей мере еженедельно до возвращения к исходному уровню
	Степень 2 ($>2,5$ до $5 \times ULN$)	Без изменений	
	Степень 3 (>5 до $10 \times ULN$)	Первый случай: прерывание дозирования до тех пор, пока уровень КФК не вернется к степени ≤ 2 . второй случай: прервать дозирование до тех пор, пока уровень КФК не	Исследователи должны измерить миоглобинурию с помощью тест-полоски или точного анализа мочи и рассмотреть возможность дополнительной диагностической оценки (КФК-МВ, электрофорез КФК, тропонин), чтобы помочь определить

		<p>вернется к уровню 2, затем уменьшить дозу на 1 уровень дозы.</p> <p>Второй случай: прервать дозирование до тех пор, пока уровень КФК не вернется к Степени ≤ 2, затем уменьшить дозу на 1 уровень дозы.</p> <p>Третий случай: прервать дозирование до тех пор, пока уровень КФК не вернется к Степени ≤ 2, затем уменьшить дозу на 1 уровень дозы.</p> <p>Четвертый случай: прекращение</p>	<p>этиологию отклонения КФК и назначить лечение. Исследователи должны проверить наличие каких-либо сердечных симптомов и провести обследование мышц. информация о мышечных симптомах, физических упражнениях, сопутствующих лекарствах и употреблении алкоголя должна быть записана. независимо от степени повышения КФК КФК следует контролировать до тех пор, пока уровни не вернутся к норме, и, по меньшей мере, еженедельно и/или раз в два месяца в соответствии с протоколом.</p>
	Степень 4 (>10 x ULN)	Прекращение	
Другие токсичности	Степень 1	Без изменений	Обеспечить поддерживающую терапию в соответствии с принятыми рекомендациями
	Степень 2	Без изменений. Если токсичность не поддается поддерживающему лечению или повторяется, проконсультируйтесь с врачом относительно возможной модификации дозы.	
	Степень 3	<p>Первый случай: прерывание дозирования до степени токсичности ≤ 2.</p> <p>Последующий случай: прервать прием препарата до достижения степени токсичности 2.</p> <p>Проконсультируйтесь в отделе медицинского мониторинга спонсора относительно уровня дозы для возобновления приема.</p>	

	Степень 4	Прекращение	
--	-----------	-------------	--

Сокращения; ULN: верхняя граница нормы

Пример 2. Комбинация VS-6766 и/или дефактиниба с антибиотиком

Антипролиферативные эффекты антибиотика, такого как доксициклин (например, 5 или 10 мкМ) или миноциклин (например, 1,25 мкМ) в комбинации с VS-6766 (например, 40 нМ) или дефактинибом (например, 1 мкМ) протестировали в 2D-культуре на 3 различных линиях опухолевых клеток человека.

2D анализы пролиферации *in vitro*

Линии раковых клеток человека выращивали в 2D-условиях. Кратко, клетки высевали в 100 мкл питательной среды. После инкубации в течение ночи (17-22 часа) клетки обрабатывали VS-6766 +/- миноциклин или доксициклин в течение 7 дней. Альтернативно, клетки обрабатывали дефактинибом +/- доксициклином в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo.

Анализ синергизма

Файлы необработанных данных и метаданных обрабатывали с помощью специального R-скрипта для действий одного средства и комбинации. Для получения объединенного показателя синергизма был проведен анализ синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP (например, см. Maljutina A et al, "Drug combination sensitivity scoring facilitates the discovery of synergistic and efficacious drug combinations in cancer," PLOS Computational Biology 15(5): e1006752). Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа.

Например, предположим, что препарат 1 в концентрации x_1 и препарат 2 в концентрации x_2 были объединены для получения ингибирующего эффекта y_c , в то время как соответствующие эффекты отдельных препаратов составляли $y_1(x_1)$ и $y_2(x_2)$. Оценка синергизма рассчитывалась как разница между y_c и ожидаемым эффектом y_e , если синергизм отсутствует. Для каждой оценки синергизма используется своя модель для y_e :

1. HSA: y_e представляет собой максимальный эффект одного препарата, определяющий $S_{HSA} = y_c - \max(y_1(x_1), y_2(x_2))$ (1)

2. Bliss: y_e представляет собой ожидаемый эффект двух препаратов, действующих независимо, определяющий $S_{Bliss} = y_c - (y_1(x_1) + y_2(x_2) - y_1(x_1)y_2(x_2))$ (2)

3. Loewe: y_e представляет собой ожидаемый эффект препарата в сочетании с самим собой, определяющий $S_{Loewe} = y_c - y_1(x_1 + x_2) - y_2(x_1 + x_2)$ (3)

ZIP: y_e представляет собой ожидаемый эффект двух препаратов, которые не усиливают друг друга, определяющий $S_{ZIP} = y_c - (y_1'(x_1) + y_2'(x_2) - y_1'(x_1)y_2'(x_2))$. (4), где $y_c', y_1'(x_1)$ и $y_2'(x_2)$ представляют собой подобранные значения, основанные на матрице ответа на полную дозу для комбинированных и монотерапевтических препаратов,

соответственно.

Матрицы «доза-реакция» использовали для оценки антипролиферативных эффектов комбинации VS-6766 +/- миноциклин или доксициклин, и комбинации дефактиниб +/- доксициклин. На фиг. 1 показаны примерные эффекты комбинации VS-6766 или дефактиниба с и без миноциклина или доксициклина. Клетки немелкоклеточного рака легкого человека (NSCLC) H358 выращивали в 2D-условиях. Клетки обрабатывали VS-6766 +/- миноциклин или доксициклин в течение 7 дней. Альтернативно, клетки обрабатывали дефактинибом +/- доксициклином в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo.

На фиг. 2 показан графически пример расчета показателей синергизма для комбинации VS-6766 и доксициклина. Показатели синергизма были рассчитаны с использованием комбинации 4 различных способов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP). Линии раковых клеток человека были подвергнуты анализу пролиферации CTG. Файлы необработанных данных и метаданных обрабатывали с помощью специального R-скрипта для действий одного средства и комбинации. Для получения объединенного показателя синергизма был проведен анализ синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP. Примером, использованным на этой фигуре, является VS-6766+доксициклин в клетках H358.

На фиг. 3 показан графически пример расчета показателей синергизма для комбинации VS-6766 или дефактиниба с миноциклином или доксициклином в клеточной линии NCI-H358. Клетки NSCLC человека H358 подвергали анализу пролиферации CTG. Файлы необработанных данных и метаданных обрабатывали с помощью специального R-скрипта для действий одного средства и комбинации. Для получения объединенного показателя синергизма был проведен анализ синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP. В качестве примера на 3D-графиках показан анализ синергизма комбинации VS-6766+доксициклин, VS-6766+миноциклин+дефактиниб+доксициклин в клетках H358.

На фиг. 4 показан графически пример расчета показателей синергизма для комбинации VS-6766 и доксициклина для нескольких клеточных линий. Линии раковых клеток человека (H358 NSCLC, H2122 NSCLC и TOV21G рак яичников) подвергали анализу пролиферации CTG. Файлы необработанных данных и метаданных обрабатывали с помощью специального R-скрипта для действий одного средства и комбинации. Для получения объединенного показателя синергизма был проведен анализ синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP. В качестве примера на 3D-графиках показан анализ синергизма комбинации VS-6766+доксициклин в H358, H2122 и TOV21.

Было неожиданно обнаружить, что доксициклин или миноциклин повышают противоопухолевую эффективность VS-6766 и дефактиниба. Как показано на фиг. 3, VS-6766 и дефактиниб действуют синергично с антибиотиками в ингибировании пролиферации опухолевых клеток. На фиг.4 показано, что этот синергетический эффект распространяется на несколько линий опухолевых клеток.

Эквиваленты и объем

В формуле изобретения формы единственного числа могут означать один или больше чем один, если не указано иное или если иное не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, включающие «или» между одним или более членами группы, считают удовлетворенными, если один, больше чем один или все члены группы присутствуют, используются или иначе относятся к данному продукту или способу, если не указано иное или если иное не очевидно из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых точно один член группы присутствует, используется или иначе относится к данному продукту или способу. Изобретение включает варианты осуществления, в которых больше чем один или все члены группы присутствуют, используются или иначе относятся к данному продукту или способу.

Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или более пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт. Например, любой пункт, зависимый от другого пункта, может быть изменен путем включения одного или более ограничений, имеющихся в любом другом пункте, зависимом от того же основного пункта. Если элементы представлены как списки, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрыта, и любой элемент(ы) может быть исключен из группы. Следует понимать, что, в целом, если изобретение или аспекты изобретения относятся/относятся к включению определенных элементов и/или признаков, некоторые варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или состоят по существу из таких элементов и/или признаков. В целях простоты эти варианты осуществления не были специфично сформулированы в настоящем документе *in haec verba*. Также следует отметить, что термины «включающие» и «содержащие» являются открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Если приведены диапазоны, включены их граничные значения. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные как диапазоны, могут принимать любое определенное значение или поддиапазон в установленных диапазонах в различных вариантах осуществления изобретения до десятой от единицы нижней границы диапазона, если из контекста ясно не следует иное.

В этой заявке имеются ссылки на различные выданные патенты, опубликованные заявки на патенты, журнальные статьи и другие публикации, которые все включены в настоящее описание посредством ссылки. Если будет конфликт между какой-либо из включенных ссылок и настоящим описанием, то описание должно превалировать. Кроме того, любой частный вариант осуществления настоящего изобретения, попадающий в предшествующий уровень техники, может быть явно исключен из одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту, они могут быть исключены, даже если исключение не сформулировано здесь явно. Любой частный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения, по любой причине, связанной

или нет с существованием предшествующего уровня техники.

Специалисту будет понятно, или он будет в состоянии установить, используя не более, чем обычное экспериментирование, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, не может быть ограничен приведенным выше описанием, а определяется приложенной формулой изобретения. Специалисту будет понятно, что различные изменения и модификации этого описания могут быть сделаны без отхода от духа или объема настоящего изобретения, определенного в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

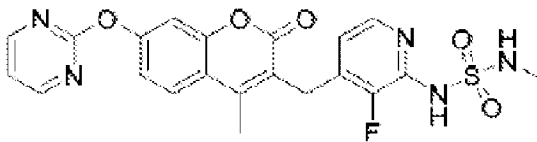
1. Способ введения двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антибиотика и эффективного количества кортикостероида.

2. Способ снижения тяжести или предотвращения токсичности или нежелательного явления, связанных с введением двойного ингибитора RAF/MEK субъекту, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антибиотика и эффективного количества кортикостероида.

3. Способ по п. 1 или 2, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора FAK.

4. Способ по п. 3, где ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):

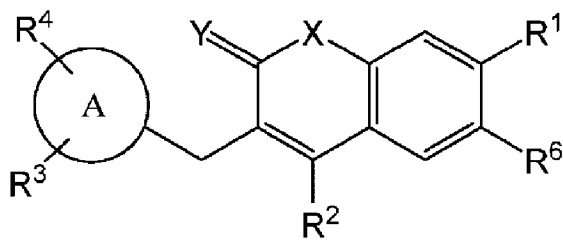


(I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по любому из п.п. 1-4, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой IMM-1-104 или его фармацевтически приемлемую соль.

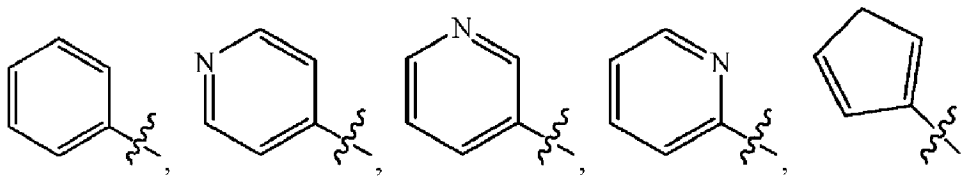
7. Способ по любому из п.п. 1-4, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (II):

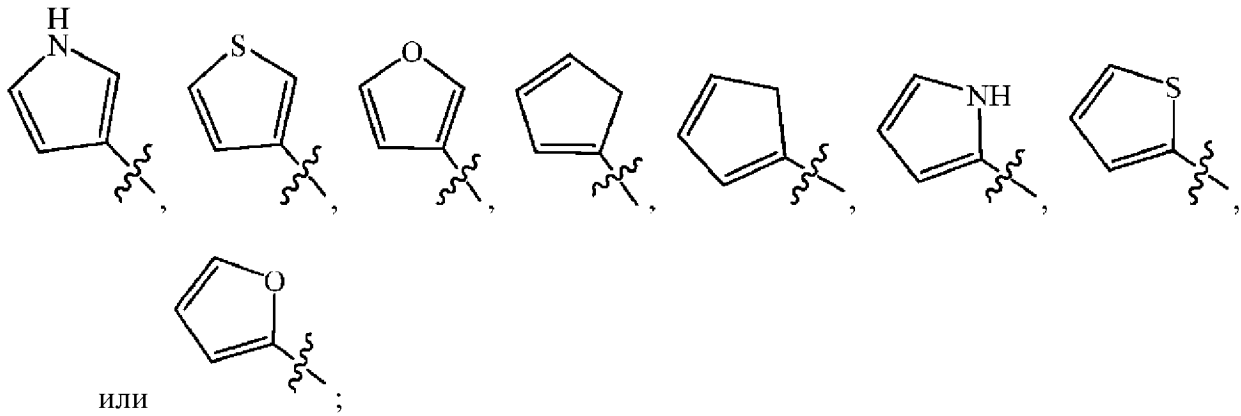


(II)

включая его фармацевтически приемлемые соли, где:

Кольцо А представляет собой





R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного амина, необязательно замещенного C-амидо, необязательно замещенного N-амидо, необязательно замещенного сложного эфира, необязательно замещенного сульфонила, необязательно замещенного S-сульфонамидо, необязательно замещенного N-сульфонамидо, необязательно замещенного сульфоната, необязательно замещенного O-тиокарбамила, необязательно замещенного N-тиокарбамила, необязательно замещенного N-карбамила, необязательно замещенного O-карбамила, необязательно замещенной мочевины, необязательно замещенного C1-C6 алкокси, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила, необязательно замещенного C2-C6 алкинила, необязательно замещенного C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила, необязательно замещенного C3-C10 гетероарила и L; R^6 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного амина, необязательно замещенного C1-C6 алкокси, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила и необязательно замещенного C2-C6 алкинила;

X представляет собой $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2 , $-O-$, >C=O , >C=S или >N-H ;

L представляет собой $-Z_1-Z_2$ или $-Z_1-Z_2-Z_3$;

Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбраны из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $S=O$, $-SO_2-$, $C=O$, $-CO_2-$, $-NO_2$, $-NH-$, $-CH_2CCH$, $-CH_2CN$, $-NR^5R^{5'}$, $-NH(CO)-$, $-(CO)NH-$, $-(CO)NR^5R^{5'}$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$, $-R^5CH_2-$, $-R^5O-$, $-R^5S-$, $R^5-S=O$, $-R^5SO_2-$, $R^5-C=O$, $-R^5CO_2-$, $-R^5NH-$, $-R^5NH(CO)-$, $-R^5(CO)NH-$, $-R^5NH-SO_2-$, $-R^5SO_2-NH-$, $-NHCH_2CO-$, $-CH_2R^5-$, $-OR^5-$, $-SR^5-$, $S=O-R^5$, $-SO_2R^5-$, $C=O-R^5$, $-CO_2R^5-$, $-NHR^5-$, $-NH(CO)R^5-$, $-(CO)NHR^5-$, $-NH-SO_2R^5-$, $-SO_2-NHR^5-$, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила, необязательно замещенного C3-C10 гетероарила, $-CH_2-$ (необязательно замещенный арил), $-CH_2-$ (необязательно замещенный C3-C8 циклоалкил) и $-CH_2-$ (необязательно замещенный C3-C10 гетероарил); каждый R^5 и $R^{5'}$ независимо выбраны из H, дейтерия, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила, необязательно замещенного C2-C6 алкинила, необязательно замещенного

С3-С8 карбоциклила, необязательно замещенного С6-С10 арила, необязательно замещенного С3-С8 гетероциклила и необязательно замещенного С3-С10 гетероарила; и

Y представляет собой CH_2 , NH или O, при условии, что R^1 не является -О-пиримидилом.

8. Способ по любому из п.п. 1-4, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение, выбранное из соединения таблицы I, или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по любому из п.п. 1-8, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг на введение.

10. Способ по п. 9, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе 3,2 мг на введение.

11. Способ по п. 9, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе 4 мг на введение.

12. Способ по любому из п.п. 1-11, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.

13. Способ по любому из п.п. 1-12, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в виде цикла, включающего введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель, а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели.

14. Способ по любому из п.п. 1-13, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят субъекту перорально.

15. Способ по любому из п.п. 3-14, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день субъекту.

16. Способ по любому из п.п. 3-14, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в день субъекту.

17. Способ по п. 15 или 16, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг на введение.

18. Способ по п. 17, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе 200 мг на введение.

19. Способ по п. 17, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе 400 мг на введение.

20. Способ по любому из п.п. 3-19, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в виде цикла, включающего введение ингибитора FAK (например, дефактиниба или его фармацевтически приемлемой соли) в течение трех недель, а затем отсутствие введения ингибитора FAK (например, дефактиниба или его фармацевтически приемлемой соли) в течение одной недели.

21. Способ по любому из п.п. 3-20, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят перорально субъекту.

22. Способ по любому из п.п. 3-21, где двойной ингибитор RAF/MEK и ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят

независимо циклически.

23. Способ по любому из п.п. 3-21, где двойной ингибитор RAF/MEK и ингибитор ФАК (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят одновременно циклически.

24. Способ по любому из п.п. 1-23, где кортикостероид представляет собой гидрокортизон, преднизон, триамцинолон, кортизол, кортикостерон, кортизон, альдостерон, дексаметазон, преднизолон или метилпреднизолон.

25. Способ по любому из п.п. 1-24, где кортикостероид применяют местно.

26. Способ по любому из п.п. 1-25, где кортикостероид вводят два раза в день.

27. Способ по любому из п.п. 1-25, где кортикостероид вводят один раз в день.

28. Способ по любому из п.п. 1-27, где кортикостероид представляет собой гидрокортизон.

29. Способ по п. 28, где гидрокортизон содержится в композиции, содержащей от примерно 0,1 до примерно 10% гидрокортизона.

30. Способ по п. 29, где композиция представляет собой крем для местного применения, содержащий 1% гидрокортизона.

31. Способ по любому из п.п. 1-30, где антибиотик вводят один раз в день или два раза в день.

32. Способ по п. 31, где антибиотик представляет собой миноциклин, доксициклин, тетрациклин, клиндамицин, сульфадиазин, дифенгидрамин, полиспорин, преднизон, неомицин, бацитрацин, эритромицин или азитромицин.

33. Способ по любому из п.п. 1-32, где антибиотик вводят перорально.

34. Способ по любому из п.п. 1-33, где антибиотик вводят в дозе от примерно 50 до примерно 500 мг на введение.

35. Способ по любому из п.п. 1-34, где антибиотик представляет собой миноциклин.

36. Способ по п. 35, где миноциклин вводят один раз в день.

37. Способ по п. 35 или 36, где миноциклин вводят в дозе 100 мг на введение.

38. Способ по любому из п.п. 1-34, где антибиотик представляет собой доксициклин.

39. Способ по п. 38, где доксициклин вводят два раза в день.

40. Способ по п. 38 или 39, где доксициклин вводят в дозе 100 мг на введение.

41. Способ по любому из п.п. 1-40, где способ уменьшает воспаление.

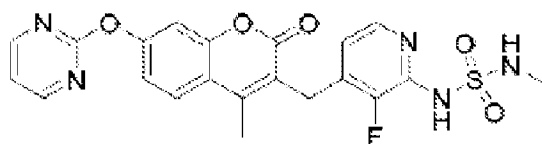
42. Способ по любому из п.п. 2-41, где токсичность или нежелательное явление представляет собой чрескожную токсичность.

43. Способ по п. 42, где чрескожная токсичность представляет собой высыпание.

44. Способ по любому из п.п. 2-41, где токсичность или нежелательное явление представляет собой макулярный отек.

45. Способ по любому из п.п. 2-41, где токсичность или нежелательное явление представляет собой тошноту.

46. Способ по любому из п.п. 2-41, где токсичность или нежелательное явление представляет собой диарею.
47. Способ по любому из п.п. 1-46, где антибиотик вводят в течение по меньшей мере восьми недель.
48. Способ по любому из п.п. 1-47, где антибиотик вводят в течение восьми недель подряд (например, первые два цикла введения двойного ингибитора RAF/MEK).
49. Способ по любому из п.п. 1-48, где кортикостероид вводят в течение по меньшей мере восьми недель.
50. Способ по любому из п.п. 1-49, где кортикостероид вводят в течение восьми недель подряд (например, первые два цикла введения двойного ингибитора RAF/MEK).
51. Способ по любому из п.п. 1-46, где антибиотик вводят в течение более восьми недель подряд.
52. Способ по любому из п.п. 1-46, где кортикостероид вводят в течение более восьми недель подряд.
53. Способ по любому из п.п. 1-52, где субъект идентифицирован как больной раком.
54. Способ по п. 53, где рак характеризуется наличием мутации RAS.
55. Способ по п. 53, где рак характеризуется наличием мутации RAF.
56. Способ по п. 53, где рак характеризуется наличием мутации KRAS, NRAS, HRAS, и/или BRAF.
57. Способ по любому из п.п. 46-49, где рак представляет собой рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, меланому или гинекологический рак (например, рак шейки матки, рак яичников, рак матки, рак влагалища или рак вульвы).
58. Способ по п. 57, где рак яичников представляет собой серозный рак яичников низкой степени злокачественности.
59. Способ по п. 57, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
60. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK и эффективного количества антибиотика.
61. Способ по п. 60, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора FAK.
62. Способ по п. 61, где ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.
63. Способ по любому из п.п. 60-62, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):

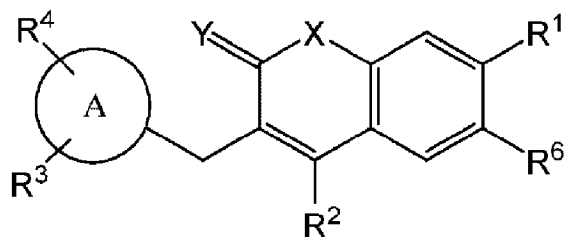


(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

64. Способ по любому из п.п. 60-62, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой IMM-1-104 или его фармацевтически приемлемую соль.

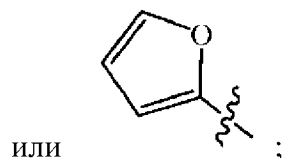
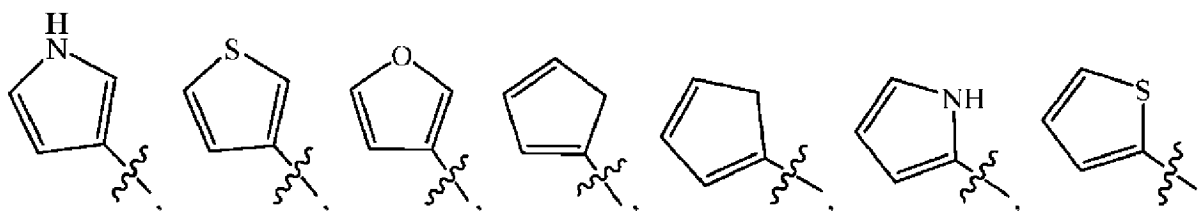
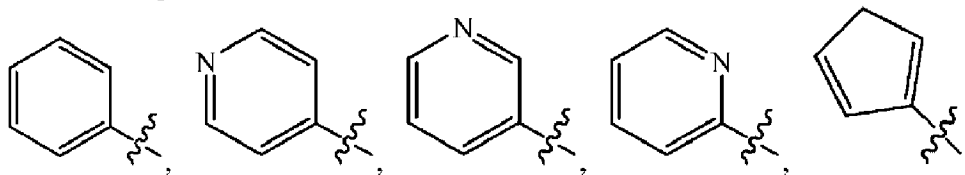
65. Способ по любому из п.п. 60-62, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (II):



(II)

включая его фармацевтически приемлемые соли, где:

Кольцо А представляет собой



R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного амина, необязательно замещенного C-амидо, необязательно замещенного N-амидо, необязательно замещенного сложного эфира, необязательно замещенного сульфонила, необязательно замещенного S-сульфонамидо, необязательно замещенного N-сульфонамидо, необязательно замещенного сульфоната, необязательно замещенного O-тиокарбамила, необязательно замещенного N-тиокарбамила, необязательно замещенного N-карбамила, необязательно замещенного O-карбамила, необязательно замещенной мочевины, необязательно замещенного C1-C6

алкокси, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила, необязательно замещенного C2-C6 алкинила, необязательно замещенного C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила, необязательно замещенного C3-C10 гетероарила и L; R⁶ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного амина, необязательно замещенного C1-C6 алкокси, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила и необязательно замещенного C2-C6 алкинила;

X представляет собой C(R⁵)₂, CH(R⁵), CH₂, -O-, >C=O , >C=S или >N-H ;

L представляет собой -Z₁-Z₂ или -Z₁-Z₂-Z₃;

Z₁, Z₂ и Z₃ независимо выбраны из группы, состоящей из -CH₂-, -O-, -S-, S=O, -SO₂-, C=O, -CO₂-, -NO₂-, -NH-, -CH₂CCH, -CH₂CN, -NR⁵R⁵-, -NH(CO)-, -(CO)NH-, -(CO)NR⁵R⁵-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-, -R⁵CH₂-, -R⁵O-, -R⁵S-, R⁵-S=O, -R⁵SO₂-, R⁵-C=O, -R⁵CO₂-, -R⁵NH-, -R⁵NH(CO)-, -R⁵(CO)NH-, -R⁵NH-SO₂-, -R⁵SO₂-NH-, -NHCH₂CO-, -CH₂R⁵-, -OR⁵-, -SR⁵-, S=O-R⁵-, -SO₂R⁵-, C=O-R⁵-, -CO₂R⁵-, -NHR⁵-, -NH(CO)R⁵-, -(CO)NHR⁵-, -NH-SO₂R⁵-, -SO₂-NHR⁵-, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила, необязательно замещенного C3-C10 гетероарила, -CH₂-(необязательно замещенный арил), -CH₂- (необязательно замещенный C3-C8 циклоалкил) и -CH₂- (необязательно замещенный C3-C10 гетероарил); каждый R⁵ и R⁵ независимо выбраны из H, дейтерия, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила, необязательно замещенного C2-C6 алкинила, необязательно замещенного C3-C8 карбоциклила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила и необязательно замещенного C3-C10 гетероарила; и

Y представляет собой CH₂, NH или O, при условии, что R¹ не является -O-пиримидилом.

66. Способ по любому из п.п. 60-62, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение, выбранное из соединения таблицы I, или его фармацевтически приемлемую соль.

67. Способ по любому из п.п. 60-66, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг на введение.

68. Способ по п. 67, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе 3,2 мг на введение.

69. Способ по п. 67, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе 4 мг на введение.

70. Способ по любому из п.п. 60-69, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.

71. Способ по любому из п.п. 60-70, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в виде цикла, включающего введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех

недель а затем отсутствие введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели.

72. Способ по любому из п.п. 60-71, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят субъекту перорально.

73. Способ по любому из п.п. 61-72, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день субъекту.

74. Способ по любому из п.п. 61-72, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в день субъекту.

75. Способ по п. 73 или 74, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг на введение.

76. Способ по п. 75, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе 200 мг на введение.

77. Способ по п. 75, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе 400 мг на введение.

78. Способ по любому из п.п. 61-77, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в виде цикла, включающего введение ингибитора FAK (например, дефактиниба или его фармацевтически приемлемой соли) в течение трех недель, а затем отсутствие введения ингибитора FAK (например, дефактиниба или его фармацевтически приемлемой соли) в течение одной недели.

79. Способ по любому из п.п. 61-78, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят перорально субъекту.

80. Способ по любому из п.п. 61-79, где двойной ингибитор RAF/MEK и ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят независимо циклически.

81. Способ по любому из п.п. 61-79, где двойной ингибитор RAF/MEK и ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят одновременно циклически.

82. Способ по любому из п.п. 60-81, где антибиотик вводят один раз в день или два раза в день.

83. Способ по п. 82, где антибиотик представляет собой миноциклин, доксициклин, тетрациклин, клиндамицин, сульфадiazин, дифенгидрамин, полиспорин, преднизон, неомицин, бацитрацин, эритромицин или азитромицин.

84. Способ по любому из п.п. 60-83, где антибиотик вводят перорально.

85. Способ по любому из п.п. 60-84, где антибиотик вводят в дозе от примерно 50 до примерно 500 мг на введение.

86. Способ по любому из п.п. 60-85, где антибиотик представляет собой миноциклин.

87. Способ по п. 86, где миноциклин вводят один раз в день.

88. Способ по п. 86 или 87, где миноциклин вводят в дозе 100 мг на введение.

89. Способ по любому из п.п. 60-85, где антибиотик представляет собой доксициклин.

90. Способ по п. 89, где доксициклин вводят два раза в день.

91. Способ по п. 89 или 90, где доксициклин вводят в дозе 100 мг на введение.

92. Способ по любому из п.п. 1-91, где введение двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика является синергическим (например, обеспечивает синергический эффект в ингибировании пролиферации опухолевых клеток).

93. Способ по любому из п.п. 1-92, где введение двойного ингибитора RAF/MEK и антибиотика является синергическим, что определяется объединенным показателем синергизма ≥ 5 .

94. Способ по п. 93, где объединенный показатель синергизма представляет собой сумму баллов Bliss, ZIP, HSA и Loewe.

95. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора FAK и эффективного количества антибиотика.

96. Способ по п. 95, где ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

97. Способ по п. 95 или 96, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день субъекту.

98. Способ по любому из п.п. 95-97, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в день субъекту.

99. Способ по любому из п.п. 95-98, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг на введение.

100. Способ по п. 99, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе 200 мг на введение.

101. Способ по п. 99, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе 400 мг на введение.

102. Способ по любому из п.п. 95-101, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в виде цикла, включающего введение ингибитора FAK (например, дефактиниба или его фармацевтически приемлемой соли) в течение трех недель, а затем отсутствие введения ингибитора FAK (например, дефактиниба или его фармацевтически приемлемой соли) в течение одной недели.

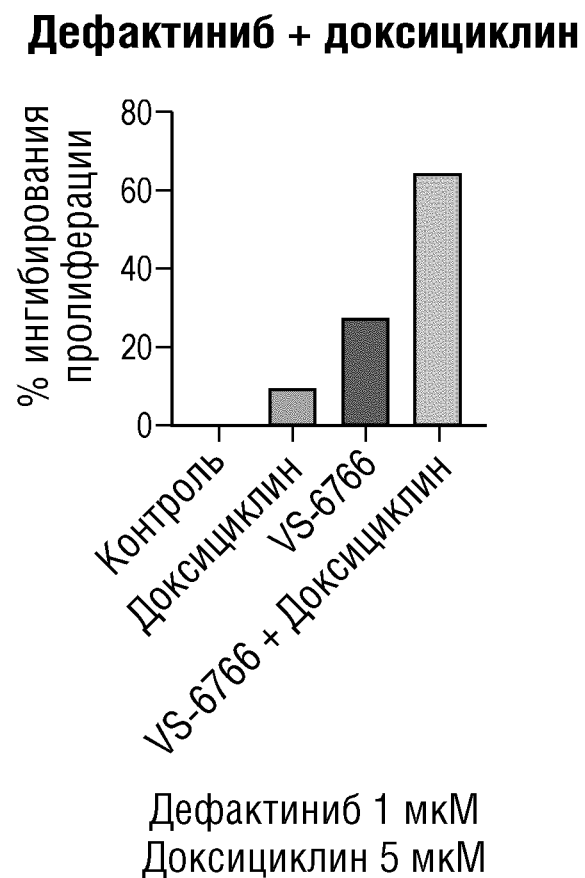
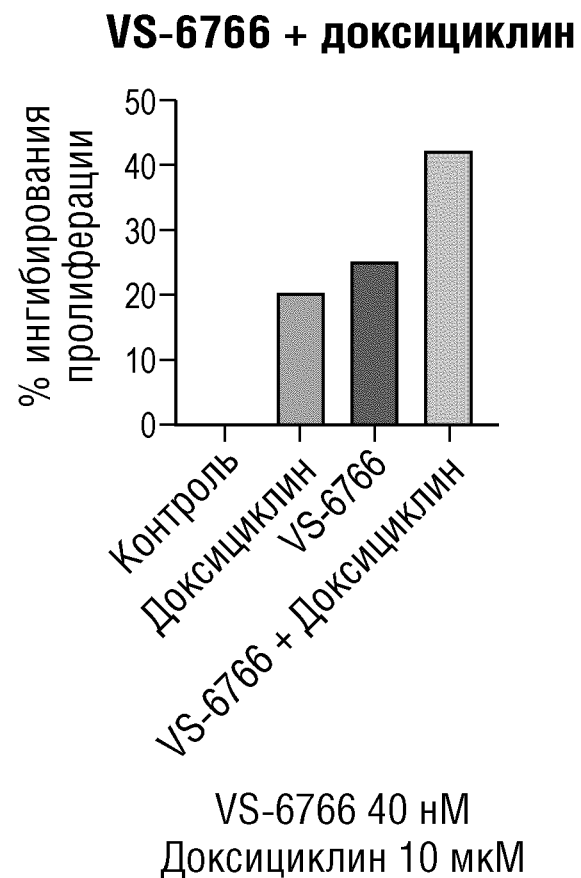
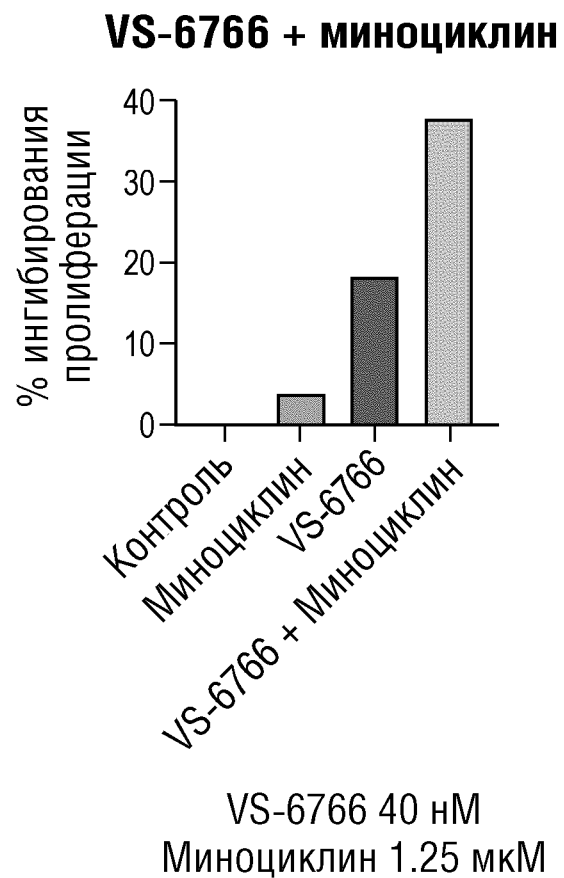
103. Способ по любому из п.п. 95-102, где ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят перорально субъекту.

104. Способ по любому из п.п. 95-103, где антибиотик вводят один раз в день или два раза в день.

105. Способ по п. 104, где антибиотик представляет собой миноциклин, доксициклин, тетрациклин, клиндамицин, сульфадiazин, дифенгидрамин, полиспорин, преднизон, неомицин, бацитрацин, эритромицин или азитромицин.

106. Способ по любому из п.п. 95-104, где антибиотик вводят перорально.
107. Способ по любому из п.п. 95-105, где антибиотик вводят в дозе от примерно 50 до примерно 500 мг на введение.
108. Способ по любому из п.п. 95-107, где антибиотик представляет собой миноциклин.
109. Способ по п. 108, где миноциклин вводят один раз в день.
110. Способ по п. 108 или 109, где миноциклин вводят в дозе 100 мг на введение.
111. Способ по любому из п.п. 95-107, где антибиотик представляет собой доксициклин.
112. Способ по п. 111, где доксициклин вводят два раза в день.
113. Способ по п. 111 или 112, где доксициклин вводят в дозе 100 мг на введение.
114. Способ по любому из п.п. 95-113, где введение ингибитора FAK и антибиотика является синергическим (например, обеспечивает синергический эффект в ингибировании пролиферации опухолевых клеток).
115. Способ по любому из п.п. 95-114, где введение ингибитора FAK и антибиотика является синергическим, что определяется объединенным показателем синергизма ≥ 5 .
116. Способ по п. 115, где объединенный показатель синергизма представляет собой сумму баллов Bliss, ZIP, HSA и Loewe.

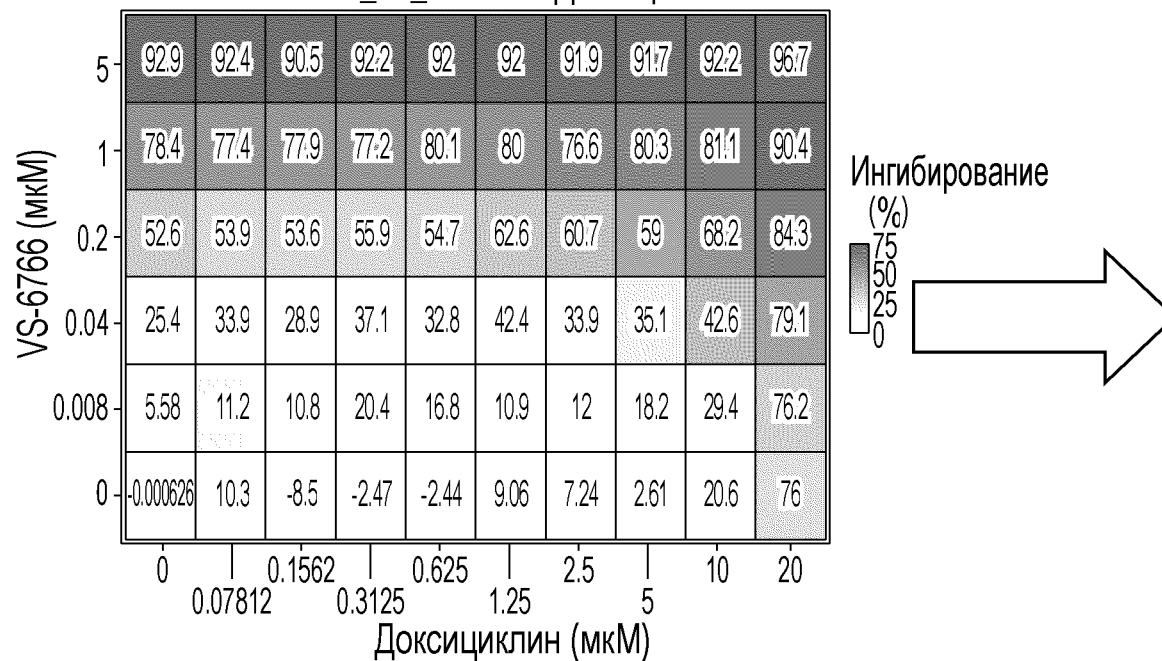
ФИГ.1



ФИГ.2

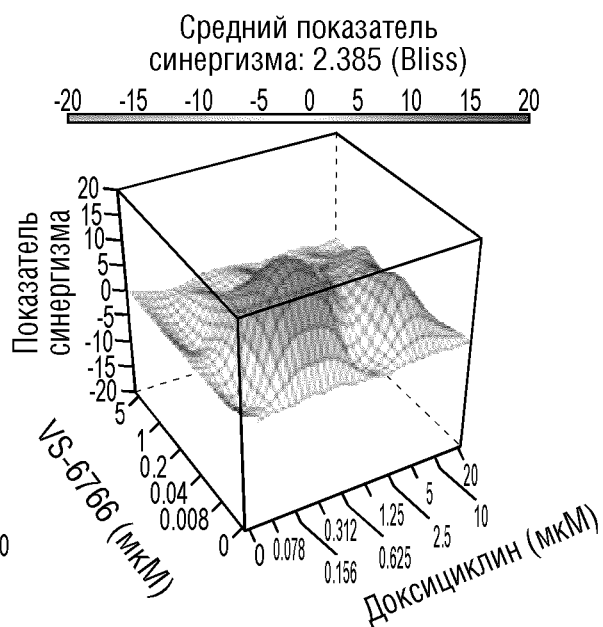
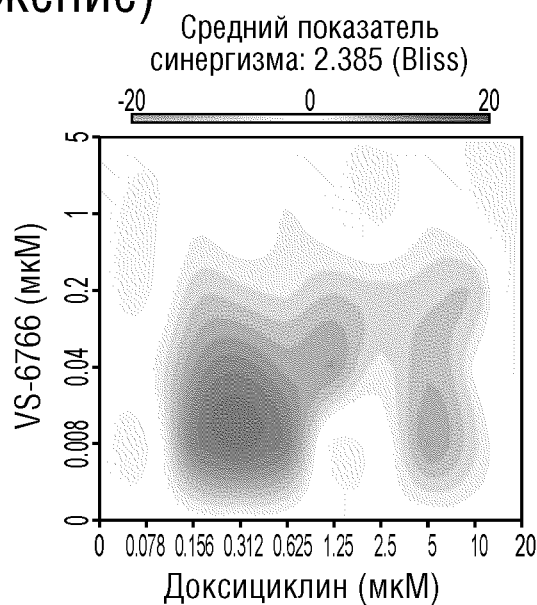
% ингибирования
(2D анализ пролиферации, 7 дней)

Матрица «доза-реакция» (ингибирование)
BlockD. HCl-H358_Pa_VS-6766-Доксициклин

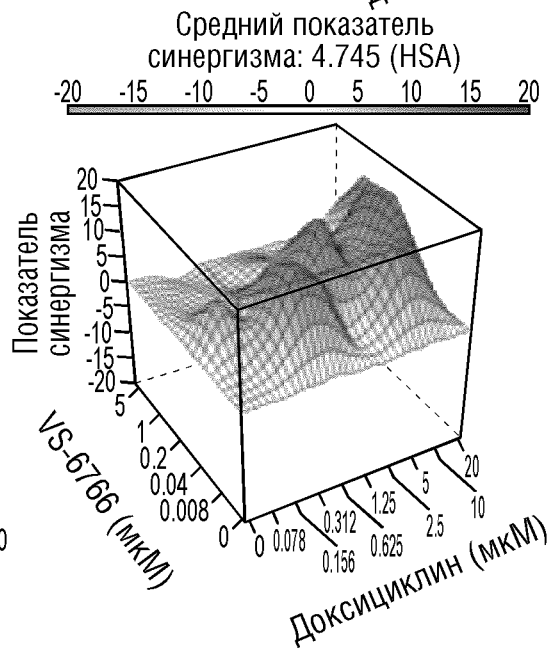
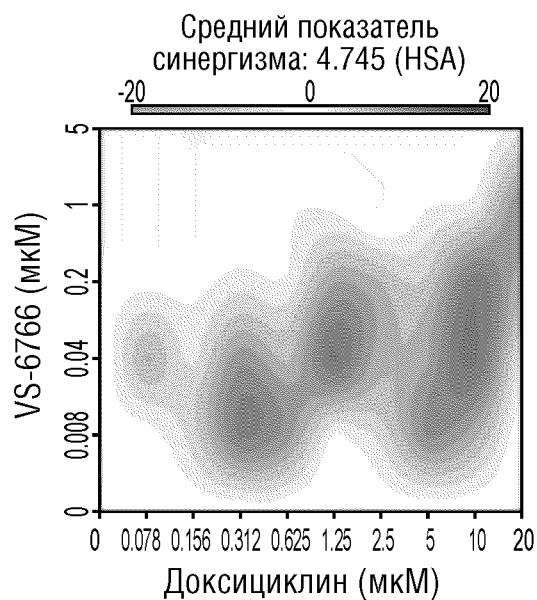


День -1: Посев клеточных линий в 2D-условиях в 96-луночный планшет
 День 0: Обработка матрицей соединения в течение 7 дней
 День 7: Измерение жизнеспособности клеток с помощью CellTiter-Glo

ФИГ.2 (продолжение)

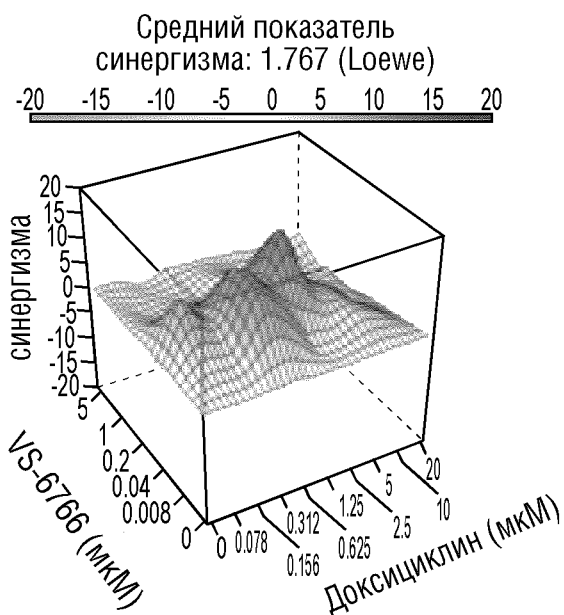
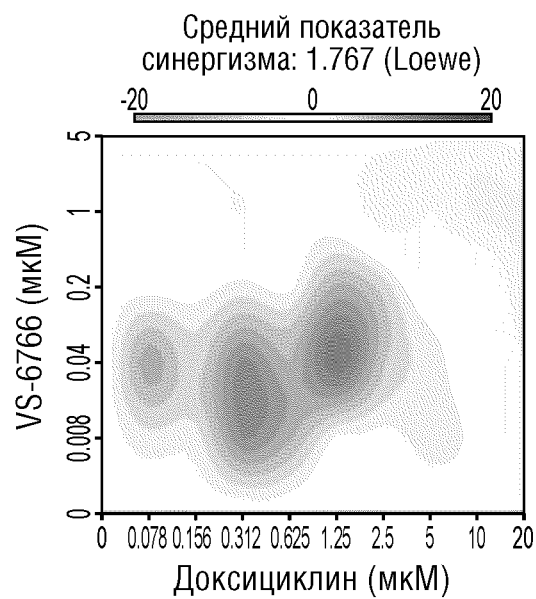


Балл Bliss
2.39

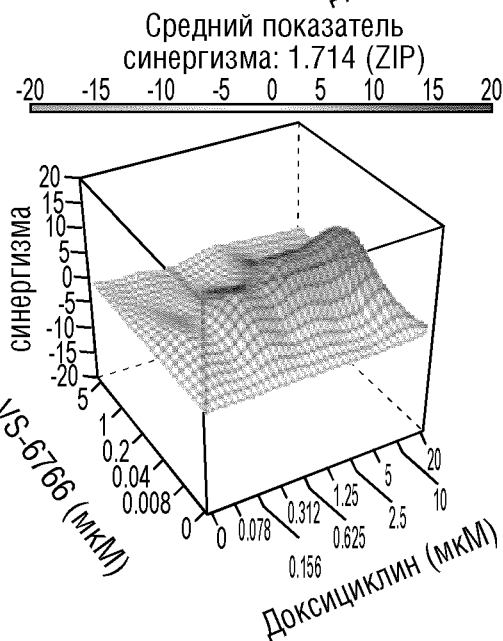
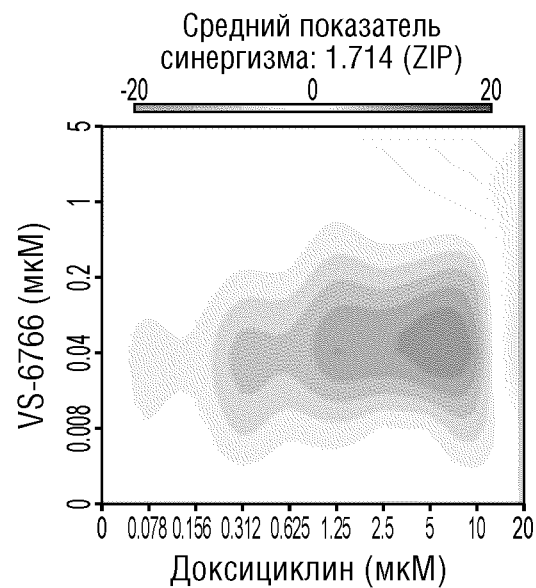


Балл HSA
4.75

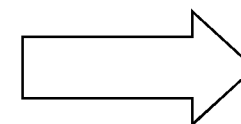
ФИГ.2 (продолжение)



Балл Loewe
1.77



Балл ZIP
1.71



Объединенный показатель синергизма (Сумма баллов Bliss + ZIP+ HSA + Loewe)

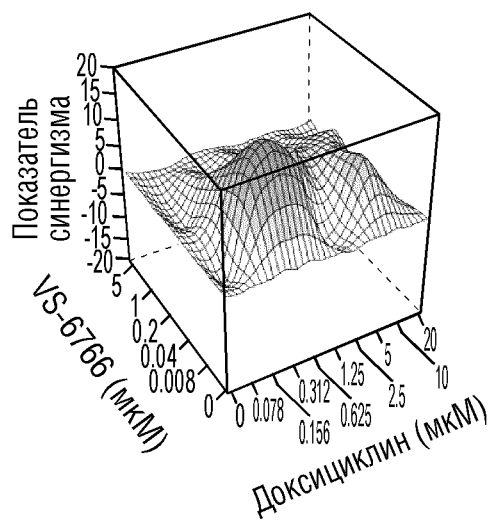
ФИГ.3

			Объединенный показатель синергизма		
Клеточная линия	Тип рака	Мутация KRAS	VS-6766 + доксициклин	VS-6766 + миноциклин	Дефактиниб + доксициклин
NCI-H358	NSCLC	G12C	10.61	8.66	27.79

VS-6766 + доксициклин

Средний показатель синергизма: 2.385 (Bliss)

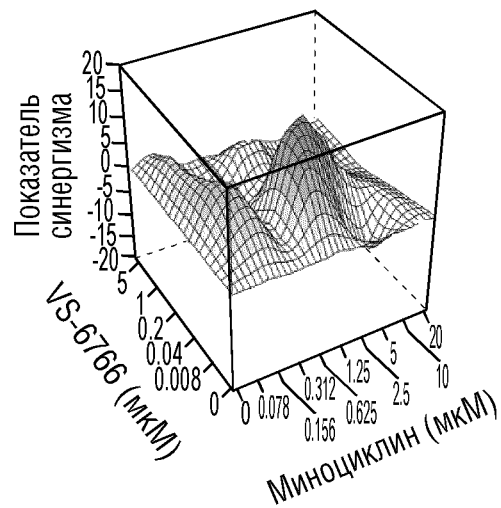
-20 -15 -10 -5 0 5 10 15 20



VS-6766 + миноциклин

Средний показатель синергизма: 0.729 (Bliss)

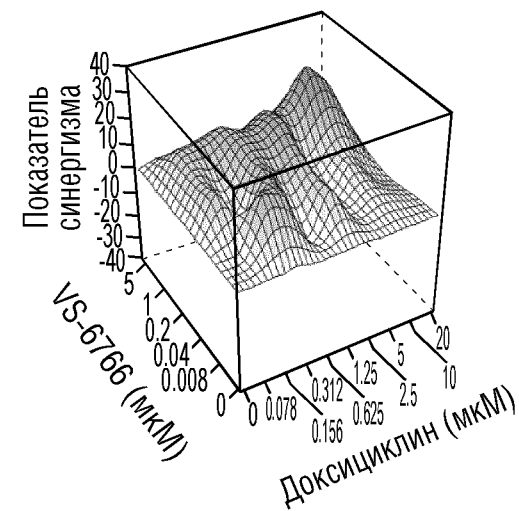
-20 -15 -10 -5 0 5 10 15 20



Дефактиниб + доксициклин

Средний показатель синергизма: 8.576 (Bliss)

-40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40

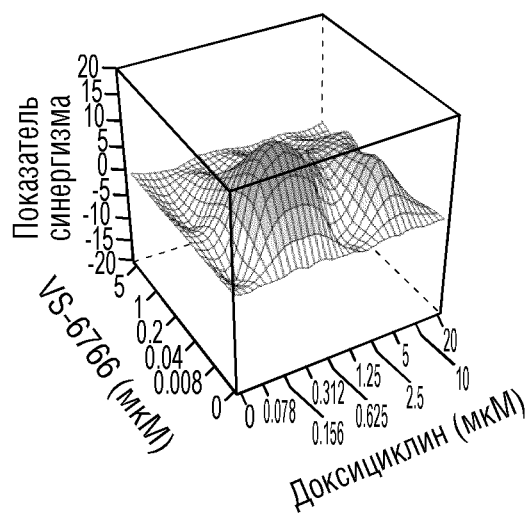
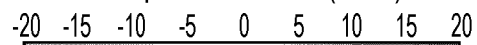


ФИГ.4

Клеточная линия	Тип рака	Мутация KRAS	Объединенный показатель синергизма
			VS-6766 + доксициклин
NCI-H358	NSCLC	G12C	10.61
NCI-H2122	NSCLC	G12C	6.03
TOV-21G	OVARIAN	G13D	8.43

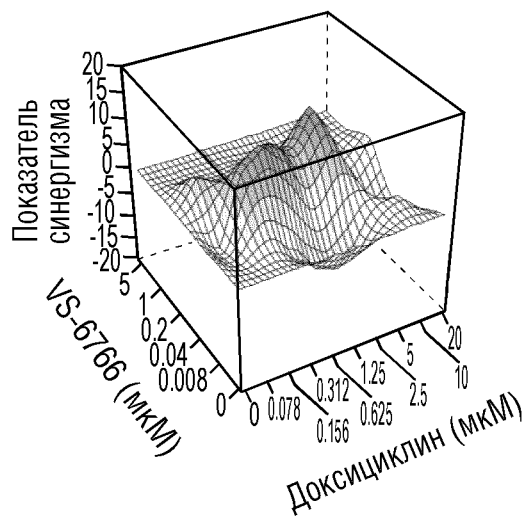
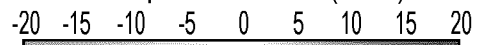
H358 NSCLC

Средний показатель синергизма: 2.385 (Bliss)



H2122 NSCLC

Средний показатель синергизма: 0.896 (Bliss)



Рак яичников TOV21G

Средний показатель синергизма: 9.398 (Bliss)

