

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036434**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.11.10**

(21) Номер заявки  
**201491727**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.03.19**

(51) Int. Cl. **A61K 31/337** (2006.01)  
**A61K 31/551** (2006.01)  
**A61K 35/00** (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ  
ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ АВРОРА И ПАКЛИТАКСЕЛА**

---

(31) **61/613,258**

(32) **2012.03.20**

(33) **US**

(43) **2015.01.30**

(86) **PCT/US2013/032962**

(87) **WO 2013/142491 2013.09.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**МИЛЛЕННИУМ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Чакраварти Ариджит, Эксиди  
Джеффри А., Клейнфилд  
Роберт В., Ли Кха Н., Шю Вен Чуи,  
Венкатакришнан Картик (US)**

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

(56) "Randomized Phase 2 Study of MLN8237, an Aurora A Kinase Inhibitor, Plus Weekly Paclitaxel or Weekly Paclitaxel Alone in Patients With Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, Preceded by a Phase 1 Portion in Patients With Ovarian or Breast Cancer", INTERNET 6 December 2011 (2011-12-06), XP002697811, Retrieved from the Internet:URL:[http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01091428/2011\\_12\\_06](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01091428/2011_12_06) [retrieved on 2013-05-28] the whole document

YAMAMOTO NOBUYUKI ET AL.: "Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory

small cell lung cancer", ANTICANCER RESEARCH, vol. 26, no. 1B, January 2006 (2006-01), pages 777-781, XP002697814, ISSN: 0250-7005, abstract

"A Phase 1 Dose Escalation Study of MLN8237, an Aurora A Kinase Inhibitor, in Adult Patients With Nonhematological Malignancies, Followed by a Phase 2 of MLN8237 in Lung, Breast, Head and Neck, or Gastroesophageal Malignancies", INTERNET 30 January 2012 (2012-01-30), XP002697815, Retrieved from the Internet:URL:[http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01045421/2012\\_01\\_30](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01045421/2012_01_30) [retrieved on 2013-05-28] the whole document

WO-A1-2008063525

KOVAR HEINRICH: "AURKA Inhibitors: Right in Time", PEDIATRIC BLOOD & CANCER, vol. 55, no. 1, July 2010 (2010-07), pages 3-4, XP002697812, ISSN: 1545-5009, last paragraph

KELLY KEVIN R. ET AL.: "Results From a Phase 1 Multicenter Trial of Alisertib (MLN8237)-An Investigational Aurora A Kinase Inhibitor-in Patients with Advanced Hematologic Malignancies", BLOOD; 53RD ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH), AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US; SAN DIEGO, CA, USA, vol. 118, no. 21, 18 November 2011 (2011-11-18), pages 1061-1062, XP008162415, ISSN: 0006-4971, the whole document

WANG TSO-FU ET AL.: "A phase II study of weekly paclitaxel and epirubicin in recurrent or refractory squamous cell carcinoma of the head and neck", JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 38, no. 7, July 2008 (2008-07), pages 459-463, XP002697813, abstract

(57) В изобретении раскрыт способ лечения мелкоклеточного рака легких путем введения селективного ингибитора киназы Аврора А алисертиба в комбинации с паклитакселом. Конкретный режим дозирования позволяет применять более высокие дозы алисертиба с приемлемой переносимостью и без потери эффективности.

**036434 B1**

**036434 B1**

### Область техники

Это изобретение предусматривает способ лечения мелкоклеточного рака легких путем введения селективного ингибитора киназы Аврора А в комбинации с паклитакселом.

### Уровень техники

Рак является второй наиболее распространенной причиной смерти в США и становится причиной одной из каждых восьми смертей в мире. В течение 2010 г. Американское общество рака оценило, что приблизительно 1529560 новых случаев рака будет диагностировано только в США, и, по оценкам, 569490 американцев умрет от рака. По оценкам исследований 2008 г. было диагностировано 12400000 новых случаев рака и 7,6 млн человек умерли от рака во всем мире. Хотя медицинские достижения улучшили показатели выживаемости больных раком, все еще существует постоянная потребность в новом и более эффективном лечении. Рак характеризуется неконтролируемой клеточной репродукцией. Антимитотические агенты и антимиотротрубочковые агенты были изучены в качестве мишеней для терапии рака из-за их важной роли в цикле деления клеток. Цикл клеточного деления, который регулирует переход от покоя к пролиферации клеток, включает четыре этапа: G1, фазу S (синтез ДНК), G2 и фазу M (митоза). Неделющиеся клетки покоятся в неактивной фазе, G0. Ингибирование митотического комплекса приводит к разнообразным результатам, в первую очередь приводит к гибели или угнетению клеток.

Эффект антимитотических агентов не ограничивается только раковыми клетками, дозозимитирующая токсичность этих препаратов в клинической практике часто проявляется в быстро делящейся ткани и в случае антимиотротрубочковых агентов часто сопровождается тяжелой периферической невропатией. Таким образом, узкий терапевтический индекс антимитотических агентов требует понимания механизма действия этих препаратов для максимального повышения шансов рационального развития этих методов лечения. Традиционные антимитотические агенты включают те, которые непосредственно препятствуют динамике микротрубочек, необходимой для митотической сборки веретена и последующего выравнивания и сегрегации ДНК к дочерним клеткам. Антимиотротрубочковые агенты, такие как таксаны, в настоящее время используются в клинических условиях. Например, паклитаксел и доцетаксел имеют аналогичный спектр клинической активности, включая овариальную, легочную, молочной железы, мочевого пузыря и рака предстательной железы. Таксаны стабилизируют микротрубочки, изменяя кинетику деполимеризации микротрубочек. В клетках млекопитающих, выращенных в культуре, высокие концентрации паклитаксела вызывают стабилизацию агрегированных микротрубочек (Schiff and Horwitz (1980) *Proc Natl Acad Sci USA* 77:1561-1565). При более низких концентрациях, которые напоминают воздействия, достигнутые в клинических условиях, основное действие паклитаксела состоит в стабилизации микротрубочек, и тем самым ослабляет динамическую нестабильность микротрубочек, что является необходимым условием для эффективной сборки веретена. В результате этого ослабления микротрубочки не способны расти и быстро сокращаться, а их способность связываться с конденсированными хромосомами при митозе находится под угрозой. Таким образом, нарушается эффективное хромосомное выравнивание, и эта неудача выравнивания хромосом приводит к митотической задержке, опосредованной применением контрольной точки сборки веретена.

Контрольная точка сборки веретена гарантирует, что хромосомы выровнены в метафазной пластинке до начала инициации анафазы, где сестринские хроматиды сегрегируют к противоположным полюсам. Интересно, что при низких концентрациях паклитаксела неэффективное выравнивание хромосом, как было показано, происходит без длительного митоза, а эффект паклитаксела, таким образом, не зависит от его способности индуцировать угнетение или задержку митоза (Chen and Horwitz (2002) *Cancer Res* 62:1935-1938); Kelling et al. (2003) *Cancer Res* 63:2794-2801).

Для паклитаксела, а также его аналога доцетаксела, исследования *in vitro* показали присутствие содержания аномальных ДНК и гибели клеток даже при концентрациях, при которых не происходит угнетение митоза (Chen and Horwitz (2002) *Cancer Res* 62:1935-1938; Hernandez-Vargas et al. (2007) *Cell Cycle* 6:780-783; Hernandez-Vargas et al. (2007) *Cell Cycle* 6:2662-2668. В соответствии с этим выводом доклинические исследования в ксенотрансплантатных моделях не смогли продемонстрировать четкую взаимосвязь между степенью митоза и ингибированием роста опухоли (Gan et al. (1998) *Cancer Chemother Pharmacol* 42:177-182; Milross et al. (1996) *J Natl Cancer Inst* 88:1308-1314; Schimming et al. (1999) *Cancer Chemother Pharmacol* 43:165-172), и аналогичные результаты были получены в клинических условиях (Symmans et al. (2000) *Clin Cancer Res* 6:4610-4617).

Было также установлено, что антимитотические соединения ослабляют способность клеток выполнять успешное деление. Клетки не смогут поделиться с длительным угнетением митоза, который ведет прямо к гибели клеток, или они делятся аномально, с неравномерным распределением ДНК (Gascoigne and Taylor (2008) *Cancer Cell* 14:111-122; Rieder and Maiato (2004) *Dev Cell* 7:637-651; Weaver and Cleveland (2005) *Cancer Cell* 8:7-12). После такого неудачного деления клетки могут продолжать цикл или подвергаться угнетению клеточного цикла или гибели. Это отличие результатов после лечения антимитотическими агентами, как было показано, зависит от типа клеток, а также от концентрации используемого антимитотического агента (Gascoigne and Taylor (2008) *Cancer Cell* 14:111-122; Orth et al. (2008) *Mol Cancer Ther* 7:3480-3489; Shi et al. (2008) *Cancer Res* 68:3269-3276).

Модель длительного угнетения митоза предполагает, что пролонгированные высокие концентрации

препарата необходимы для противоопухолевого эффекта. Результаты с еженедельной таксановой терапией, которые имеют одинаковую эффективность с терапевтическим режимом введения таксана раз в три недели, позволяют предположить, что тот же эффект может быть получен путем разделения общей дозы вводимого лекарственного средства.

Токсичности, связанные с паклитакселом и доцетакселом, схожи, и включают нейтропению как основную дозозамещающую токсичность вместе со значительной периферической невропатией. На самом деле, снижение доз часто происходит у предварительно активно пролеченных пациентов с целью смягчить тяжесть этих токсичностей. В клинических исследованиях снижение дозы не уменьшает клиническую реакцию агентов, подтверждая, что оптимальная биологическая доза может быть ниже максимально переносимой дозы (Salminen et al. (1999) *J Clin Oncol* 17:1127). Еженедельное введение таксанов стало чаще использоваться в качестве клинических данных, демонстрирующих более низкую миелосупрессию без снижения клинического ответа (Gonzalez-Angulo et al. (2008) *J Clin Oncol* 26:1585). В исследованиях рака молочной железы еженедельно вводимый паклитаксел показал более высокий уровень реакций, нежели дозирование раз в три недели (Seidman et al., *J Clin Oncol* 26:1642 (2008)). Однако еженедельно вводимый паклитаксел продемонстрировал большую нейтропатию, нежели режим введения раз в три недели.

Цикл деления клеток также включает разные протеинкиназы, которые часто избыточно экспрессируются в раковых клетках. Киназа Аврора, например, является ключевым митотическим регулятором, который участвует в патогенезе некоторых типов опухолей. Киназы Аврора, впервые выявленные в дрожжах (Ip11), у ксенопуса (Eg2) и дрозофилы (Aurora), являются важными регуляторами митоза. (Embo J (1998) 17, 5627-5637; *Genetics* (1993) 135, 677-691; *Cell* (1995) 81, 95-105; *J Cell Sci* (1998) 111 (Pt 5), 557-572). У человека существует три изоформы киназы Аврора, включая Аврору А, Аврору В и Аврору С. Аврора А и Аврора В играют важную роль в нормальном развитии клеток путем митоза, в то время как активность Авроры С в основном ограничивается мейотическими клетками. Аврора А и Аврора В структурно тесно связаны. Их каталитические домены лежат у С-конца, причем они отличаются лишь несколькими аминокислотами. Большее разнообразие наличествует на их некаталитических N-концевых доменах. Оно представляет собой разнообразие последовательностей в этой области Авроры А и Авроры В, которое диктует их взаимодействия с различными белковыми партнерами, что позволяет этим киназам иметь уникальные субклеточные локализации и функции в митотических клетках.

Хотя киназа Аврора В и киназа Аврора А являются членами семейства киназ Аврора, у каждой из них своя роль в процессе митотического деления. В ходе нормального митотического деления клетки организуют биполярные веретена с двумя радиальными массивами микротрубочек, каждый ориентирован к полюсу веретена деления на одном конце и соединен с хромосомами на другом конце. В данном случае перед сегрегацией сестринских хроматид в дочерние клетки хромосомы располагаются по прямой ("метафазная пластинка"). Этот процесс организации биполярных митотических веретен с полностью выровненными хромосомами служит для обеспечения целостности хромосомного набора клетки во время митоза.

Ген Аврора А (AURKA) находится в хромосоме 20q13.2, которая обычно усиливается или избыточно экспрессируется при высокой заболеваемости разными типами опухолей. (Embo J (1998) 17, 3052-3065; *Int J Cancer* (2006) 118, 357-363; *J Cell Biol* (2003) 161, 267-280; *Mol Cancer Ther* (2007) 6, 1851-1857; *J Natl Cancer Inst* (2002) 94, 1320-1329). Повышенная экспрессия гена Аврора А коррелирует с этиологией рака и плохим прогнозом. (*Int J Oncol* (2004) 25, 1631-1639; *Cancer Res* (2007) 67, 10436-10444; *Clin Cancer Res* (2004) 10, 2065-2071; *Clin Cancer Res* (2007) 13, 4098-4104; *Int J Cancer* (2001) 92, 370-373; *Br J Cancer* (2001) 84, 824-831; *J Natl Cancer Inst* (2002) 94, 1320-1329). Эта концепция была подтверждена в экспериментальных моделях, демонстрируя, что избыточная экспрессия Авроры А приводит к опухолевой трансформации (*Cancer Res* (2002) 62, 4115-4122; *Mol Cancer Res* (2009) 7, 678-688; *Oncogene* (2006) 25, 7148-7158; *Cell Res* (2006) 16, 356-366; *Oncogene* (2008) 27, 4305-4314; *Nat Genet* (1998) 20, 189-193). Избыточная экспрессия киназы Аврора А, как предполагают, провоцирует стехиометрический дисбаланс между Авророй А и ее регуляторными партнерами, что приводит к хромосомной нестабильности и последующим преобразовательным событиям. Потенциальная онкогенная роль Авроры А вызвала значительный интерес к нацеливанию этой киназы для лечения рака.

В качестве ключевого регулятора митоза Аврора играет существенную роль во вступлении в митоз и нормальном развитии клеток путем митоза. (*Nat Rev Mol Cell Biol* (2003) 4, 842-854; *Curr Top Dev Biol* (2000) 49, 331-42; *Nat Rev Mol Cell Biol* (2001) 2(1), 21-32). Во время нормального клеточного цикла, киназа Аврора сначала экспрессируется на стадии G2, где локализуется в центросомах и функционирует в созревании и разделении центросом, а также при вступлении клеток в митоз. В митотических клетках киназа Аврора преимущественно локализуется в центросомах и проксимальной части зарождающихся митотических веретен. Там она взаимодействует с и фосфорилирует набор разнотипных белков, которые совокупно функционируют при образовании полюсов митотического веретена и веретена, прикрепления веретен к соседней хроматиде на кинетохорах, последующего выравнивания и разделения хромосом, контрольной точки сборки веретена и цитокиназы. (*J Cell Sci* (2007) 120, 2987-2996; *Trends Cell Biol* (1999) 9, 454-459; *Nat Rev Mol Cell Biol* (2003) 4, 842-854; *Trends Cell Biol* (2005) 15, 241-250).

Хотя селективное ингибирование киназы Аврора А приводит к задержанному вступлению в митоз (The Journal of biological chemistry (2003) 278, 51786-51795), клетки обычно вступают в митоз, несмотря на неактивную киназу Аврора А. Клетки, в которых киназа Аврора А была выборочно угнетена, демонстрируют различные митотические дефекты, включая аномальные митотические веретена (монополярные или многополюсные веретена) и дефекты в процессе выравнивания хромосом. Со временем, монополярные и многополюсные веретена могут распадаться, чтобы образовать два противоположных полюса веретена, хотя некоторые из этих дефектов могут привести сразу к гибели клеток из-за дефектных митозов. Хотя дефекты веретена в результате ингибирования киназы Аврора А вызывают митотические задержки, по-видимому, через активацию контрольной точки сборки веретена, клетки в конечном итоге делятся с частотой, близкой к необработанным клетками. (Mol Cell Biol (2007) 27(12), 4513-25; Cell Cycle (2008) 7(17), 2691-704; Mol Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56.). Это неприемлемое деление клеток происходит после медленно действующей супрессии контрольной точки сборки веретена из-за потери функции киназы Аврора А. (Cell Cycle (2009) 8 (6), 876-88). Биполярные веретена, которые образуются в отсутствие функции киназы Аврора А, часто демонстрируют дефекты выравнивания хромосом и их сегрегации, включая дефекты хромосомной конгрессии при метафазе, отстающие хромосомы в анафазе и телофазные мосты.

В соответствии с дефектами хромосомной сегрегации у клеток, обработанных MLN8054, селективным ингибитором киназы Аврора А, развивается анеуплоидия, которая со временем увеличивается. После повторных пассажей из-за дефектных митотических делений клетки, обработанные MLN8054, будут часто подвергаться старению, необратимой остановке роста с отличительными морфологическими характеристиками. (Mol Cancer Res (2010) 8(3), 373-84). В некоторых клеточных линиях MLN8054-обработанные клетки выходят из митоза и активируют p53-зависимую постмитотическую контрольную точку G1, которая впоследствии индуцирует p21 и Bax, что приводит к угнетению G1 с последующей индукцией апоптоза (Mol. Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56). Некоторые клетки могут также выйти из митоза без цитокинеза. Эти клетки вступают в фазу G1 клеточного цикла с двойным нормальным набором ДНК и, следовательно, называются G1 тетраплоидными клетками. Наконец, некоторые клетки могут делиться, хотя и с тяжелыми дефектами хромосом (Mol Cell Biol (2007) 27(12), 4513-25). В двух последних результатах аномальные митотические деления имели следствием вредную анеуплоидию, приводящую к гибели или угнетению клеток. Кроме того, вполне возможно, что часть этих клеток может быть устойчива к этим конечным последствиям и может повторно войти в клеточный цикл в качестве анеуплоидии, как было продемонстрировано, чтобы быть супрессором и промотором роста опухолевых клеток.

Учитывая важность протеинкиназ, участвующих в управлении клеточным циклом, было бы полезно разработать более эффективные схемы лечения, нацеленные на эти киназы. В частности, комбинированные схемы лечения с антимиотиками могут быть полезными для пациентов, страдающих от нарушений клеточной пролиферации, и, возможно, даже потенциально уменьшить скорость рецидива или преодолеть резистентность к определенному противораковому агенту, что иногда наблюдается у этих пациентов.

Переносимость лекарственных средств и распространенность побочных эффектов являются важными факторами в структурировании дозы и выбора схемы лечения нарушений клеточной пролиферации. Например, методы лечения, которые требуют использования терапевтических агентов, например таксанов, вызывающих тяжелые побочные эффекты, таких как нейтропения, могут стать неэффективными в связи с недостаточным соблюдением режима введения пациентом или потому, что эффективные терапевтические дозы не могут быть введены пациенту. Подобным образом, лечение, которое приводит к более эффективной концентрации активного ингредиента в течение длительного периода времени, может обеспечить повышенную терапевтическую эффективность. Таким образом, существует потребность в новых схемах лечения рака, в том числе комбинированной терапии, которые позволят избежать или смягчить тяжелые побочные эффекты, связанные с токсичностью, обеспечивая повышенную терапевтическую эффективность путем достижения улучшенной эффективности воздействия.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показана противоопухолевая активность (средний объем опухоли как функция времени) алисертиба в комбинации с паклитакселем в опухолевой модели мелкоклеточного рака легких NCI-H69.

На фиг. 2 показана противоопухолевая активность (средний объем опухоли как функция времени) алисертиба в комбинации с паклитакселем в опухолевой модели мелкоклеточного рака легких NCI-H82.

На фиг. 3 показана противоопухолевая активность (средний объем опухоли как функция времени) алисертиба в комбинации с паклитакселем в опухолевой модели первичного мелкоклеточного рака легких CTG-0166.

#### **Подробное описание**

##### **1. Общее описание**

Как обсуждалось выше, существует потребность в обеспечении альтернативных терапий для лечения рака, в частности тех, которые позволили бы избежать или смягчить тяжелые побочные эффекты существующих в настоящее время терапий. Хотя аддитивная и синергетическая противоопухолевая активность была продемонстрирована для комбинации селективных ингибиторов киназы Аврора А с так-

санами, нейтропения является общей дозоограничивающей токсичностью.

Авторы данного изобретения обнаружили, что снижение стандартной недельной дозы паклитаксела с приблизительно 80 мг/м<sup>2</sup> до приблизительно 60 мг/м<sup>2</sup> позволяет достичь неожиданно более высоких доз селективного ингибитора киназы Аврора А алисертиба (MLN8237) с приемлемым профилем переносимости без потери эффективности. Доза алисертиба на уровне приблизительно 10 мг BID (дважды в день) была максимальной переносимой дозой, которая достигалась в комбинации со стандартной недельной дозой паклитаксела, составляющей 80 мг/м<sup>2</sup>. Неожиданно, более высокие дозы вплоть до приблизительно 40 мг BID алисертиба были переносимы в комбинации с паклитакселем, когда недельная доза паклитаксела была снижена до приблизительно 60 мг/м<sup>2</sup>.

Соответственно настоящее изобретение относится к способу лечения мелкоклеточного рака легких, включающим введение пациенту, который в этом нуждается, алисертиба с сопутствующим или последовательным введением паклитаксела, где количество каждого агента является терапевтически эффективным при использовании в комбинации.

## 2. Определения.

В контексте данного изобретения термины "клеточное пролиферативное нарушение" и "рак" относятся к клеточному заболеванию, характеризующемуся бесконтрольной или разрегулированной пролиферацией клеток, снижением дифференциации клеток, ненадлежащей способностью проникать в окружающие ткани и/или способностью устанавливать новый рост во внематочные сайты. Термины "клеточное пролиферативное расстройство" и "рак" включают солидные опухоли и кровяные опухоли, но не ограничиваются ими. Термины "клеточное пролиферативное нарушение" и "рак" охватывают заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термины "клеточное пролиферативное нарушение" и "рак", кроме того, охватывают первичные и метастатические раковые заболевания. В контексте данного изобретения термин "клеточные пролиферативные нарушения" включает раковые гиперпролиферативные нарушения (например, мозга, легких, сквамозных клеток, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, почек, печени, яичников, простаты, толстой кишки, колоректальный рак, эпидермоидный рак, пищевода, тестикулярный рак, гинекологический рак или рак щитовидной железы, острый миелоидный лейкоз, множественную миелому, мезотелиому, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), нейробластома и острый лимфобластный лейкоз (ALL)); незлокачественные гиперпролиферативные нарушения (например, доброкачественную гиперплазию кожи (например, псориаз), рестеноз, и доброкачественную гипертрофию предстательной железы (BPH)); и заболевания, связанные с васкулогенезом или ангиогенезом (например, опухолевый ангиогенез, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркома Капоши и саркома яичников, молочной железы, легких, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и плоскоклеточный рак).

В контексте данного изобретения термин "пациент" означает животное, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно человека. В некоторых вариантах реализации пациент получал лечение агентом, например селективным ингибитором киназы Аврора А или таксаном, перед началом лечения способом согласно изобретению. В некоторых вариантах реализации пациентом является пациент с риском развития или опытом рецидива пролиферативного нарушения.

Определения "терапевтически эффективное" и "терапевтический эффект" относятся к пользе, включая лечение или облегчение симптомов пролиферативного нарушения, рассмотренного в данном документе, но не ограничиваясь ими. Следует иметь в виду, что терапевтически эффективное количество или количество агента, требуемое для обеспечения терапевтического эффекта, будет изменяться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, подлежащего лечению (например, тяжесть состояния, подлежащего лечению, природа конкретного ингибитора, способ введения, возраст, вес, общее состояние здоровья и реакция отдельного пациента), которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Например, количество селективного ингибитора киназы Аврора А в комбинации с количеством таксана является терапевтически эффективным, если оно является достаточным для осуществления лечения или облегчения симптомов пролиферативного нарушения, рассмотренного в данном документе. Определения "профилактически эффективное" и "профилактический эффект" относятся к пользе, включая профилактику симптомов пролиферативного нарушения, рассмотренного в данном документе, но не ограничиваясь ими. Следует иметь в виду, что профилактически эффективное количество или количество агента, требуемое для обеспечения профилактического эффекта, будет изменяться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*), или субъекта и болезненного состояния, подлежащего лечению (например, тяжесть состояния, подлежащего лечению, природа конкретного ингибитора, способ введения, возраст, вес, общее состояние здоровья и реакция отдельного пациента), которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Например, количество селективного ингибитора киназы Аврора А в комбинации с количеством таксана является профилактически эффективным, если оно является достаточным для осуществления профилактики симптомов пролиферативного нарушения, рассмотренного в данном документе.

В контексте данного изобретения термин "киназа Аврора А" относится к серии/треонинкиназам, участвующим в митозе. Киназа Аврора А также известна как AIK, ARK1, AURA, BТАК, STK6, STK7,

STK15, AURORA2, MGC34538 и AURKA. Разнообразные клеточные белки, которые играют роль в делении клеток, являются субстратом для фосфорилирования ферментом киназы Аврора А, включая, без ограничения, p53, TPX-2, XIEg5 (у ксенопуса) и D-TACC (у дрозофилы). Фермент киназы Аврора А сам по себе также является субстратом для аутофосфорилирования, например, в Thr288. Предпочтительно киназа Аврора А представляет собой киназу Аврора А человека.

Термин "ингибитор киназы Аврора А" используется для обозначения соединения, которое способно взаимодействовать с киназой Аврора А и ингибировать ее ферментативную активность. Ингибирование ферментативной активности киназы Аврора А означает снижение способности киназы Аврора А фосфорилировать пептидный субстрат или белок. В разных вариантах реализации такое снижение активности киназы Аврора А составляет по меньшей мере приблизительно 75, по меньшей мере приблизительно 90, по меньшей мере приблизительно 95 или по меньшей мере приблизительно 99%. В различных вариантах реализации концентрация ингибитора киназы Аврора А, необходимая для снижения ферментативной активности киназы Аврора А, составляет меньше чем приблизительно 1 мкМ, составляет меньше чем приблизительно 500 нМ, меньше чем приблизительно 100 нМ или меньше чем приблизительно 50 нМ. Предпочтительно концентрация, необходимая для ингибирования ферментативной активности киназы Аврора А, ниже чем концентрация ингибитора, необходимая для ингибирования ферментативной активности киназы Аврора В. В различных вариантах реализации концентрация ингибитора киназы Аврора А, которая требуется для снижения ферментативной активности киназы Аврора А по меньшей мере приблизительно в 2, по меньшей мере приблизительно в 5, по меньшей мере приблизительно в 10, по меньшей мере приблизительно в 20, по меньшей мере приблизительно в 50, по меньшей мере приблизительно в 100, по меньшей мере приблизительно в 500 или по меньшей мере приблизительно в 1000 раз ниже, чем концентрация ингибитора, необходимая для снижения ферментативной активности киназы Аврора В.

Ингибирование киназы Аврора А и ингибирование киназы Аврора В приводит к весьма различным клеточным фенотипам (Proc. Natl. Acad. Sci. (2007) 104: 4106; Mol Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56; Chem Biol. (2008) 15(6) 552-62). Например, ингибирование Авроры А в отсутствие ингибирования Авроры В приводит к увеличению митотического индекса, измеренного по количеству фосфорилированного гистона H3 на серине (10) pHisH3. pHisH3 является уникальным субстратом Авроры В в физиологических системах (например, неповрежденных клетках). В отличие от этого, ингибирование Авроры В или двойное ингибирование Авроры А и Авроры В приводит к уменьшению pHisH3. Таким образом, в контексте данного изобретения термин "селективный ингибитор киназы Аврора А" или "селективный Аврора А киназный ингибитор" относится к ингибитору, который проявляет фенотип ингибитора киназы Аврора А в эффективных противоопухолевых концентрациях. В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор киназы Аврора А вызывает кратковременную задержку митоза, как измерено с помощью количественной оценки pHisH3, при введении мышам в дозе, где свободная фракция скорректированной концентрации ( $C_{ave}$ ) в плазме эквивалентна свободной фракции скорректированной концентрации, достигаемой в плазме у человека при максимально переносимой дозе (MTD). В контексте данного изобретения "свободная фракция скорректированной концентрации" относится к концентрации в плазме свободного лекарства (не связанная белком).

В контексте данного изобретения термин "таксан" относится к классу дитерпенов, продуцируемых растениями рода Taxus (тис). Примеры таксанов включают паклитаксел (TAXOL®), доцетаксел (TAXOTERE®) и ABRAXANE® (инъекционный паклитаксел). В контексте данного изобретения определение "в комбинации" относится к использованию селективного ингибитора киназы Аврора А и таксана при лечении вышеупомянутого заболевания или состояния у вышеупомянутого пациента. Как дополнительно описано ниже, если явным образом не указано иное, то определение "в комбинации" не ограничивает временный режим введения селективного ингибитора киназы Аврора А или таксана. Определение "приблизительно" используется в данном документе для обозначения приблизительно, примерно, округленно или около. Когда определение "приблизительно" используют в сочетании с областью числовых значений, то оно изменяет эту область путем расширения границ выше или ниже выложенных числовых значений. Как правило, определение "приблизительно" используется в данном документе для модифицирования числовых значений выше и ниже заявленного значения путем изменения на 10%.

В контексте данного изобретения определение "содержит" означает "включает, но не ограничивается".

Термин "алифатический" или "алифатическая группа" в контексте данного изобретения означает замещенный или незамещенный с неразветвленной или разветвленной цепью или циклический  $C_{1-12}$  углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим. Например, пригодные алифатические группы включают замещенные или незамещенный линейные, разветвленные или циклические алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил. Термин "циклоалифатический", использованный отдельно или как часть большей молекулы, относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алифатической кольцевой

системе, имеющей от 3 до приблизительно 14 элементов, где алифатическая кольцевая система необязательно является замещенной. В некоторых вариантах реализации циклоалифатическим является моноклический углеводород, имеющий 3-8 или 3-6 кольцевых атомов углерода. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил и циклооктаденил. В некоторых вариантах реализации циклоалифатическим является соединённый мостиковой связью или слитый бициклический углеводород, имеющий 6-12, 6-10 или 6-8 кольцевых атома углерода, где любое индивидуальное кольцо в бициклической кольцевой системе имеет 3-8 элементов.

В некоторых вариантах реализации два смежных заместителя на циклоалифатическом кольце, взятые вместе с промежуточными кольцевыми атомами, образуют необязательно замещенное слитое 5-6-членное ароматическое или 3-8-членное неароматическое кольцо, имеющее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S. Таким образом, термин "циклоалифатический" включает алифатические кольца, которые слиты с одним или более арильным, гетероарильным или гетероциклическим кольцами. Неограничивающие примеры включают инданил, 5,6,7,8-тетрагидрохиноксалинил, декагидронафтил или тетрагидронафтил, где радикал или точка присоединения находятся на алифатическом кольце. Термин "циклоалифатический" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "карбоцикл", "карбоциклил", "карбоцикло" или "карбоциклический".

Термины "арил" и "ар-", использованные отдельно или как часть большей молекулы, например "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относятся к  $C_6$ - $C_{14}$  ароматическому углеводороду, содержащему одно или три кольца, каждое из которых необязательно является замещенным. Предпочтительно арильная группа является  $C_{6-10}$  арильной группой. Арильные группы включают, без ограничения, фенил, нафтил и антраценил. В некоторых вариантах реализации два смежных заместителя на одном арильном кольце, взятые вместе с промежуточными кольцевыми атомами, образуют необязательно замещенное слитое 5-6-членное ароматическое или 4-8-членное неароматическое кольцо, имеющее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Таким образом, термин "арил" в контексте данного изобретения включает группы, в которых ароматическое кольцо является слитым с одним или более гетероарильных, циклоалифатических или гетероциклических колец, где радикал или точка присоединения находятся на ароматическом кольце. Неограничивающие примеры таких слитых кольцевых систем включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, флуоренилинданил, фенантридинил, тетрагидронафтил, индолинил, феноксазинил, бензодиоксазинил и бензодиоксолил. Арильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, предпочтительно моно-, би- или трициклической, более предпочтительно моно- или бициклической. Термин "арил" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "арильная группа", "арильный фрагмент" и "арильное кольцо".

"Аралкильная" или "ариалкильная" группа содержит арильную группу, ковалентно присоединенную к алкильной группе, одна из которых необязательно является замещенной. Предпочтительно алкильная группа является  $C_{6-10}$ арил( $C_{1-6}$ )алкилом,  $C_{6-10}$ арил( $C_{1-4}$ )алкилом или  $C_{6-10}$ арил( $C_{1-3}$ )алкилом, включая, без ограничения, бензил, фенилметил и нафтилметил. Термины "гетероарил" и "гетероар-", использованные отдельно или как часть большей молекулы, например "гетероаралкил" или "гетероаралкокси", относятся к группам, имеющим 5-14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; имеющих 6, 10 или 14π электрона, принимающих участие в циклическом комплексе; и имеющих в дополнение к атомам углерода от одного до четырех гетероатомов. Термин "гетероатом" относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы, и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. В некоторых вариантах реализации два смежных заместителя образуют необязательно замещенное слитое 5-6-членное ароматическое или 4-8-членное неароматическое кольцо, имеющее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Таким образом, термины "гетероарил" и "гетероар-" в контексте данного изобретения также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо слито с одним или более арильных, циклоалифатических или гетероциклических колец, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, хинолил, изохинолил, синнолин, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, преимущественно моно-, би- или трициклической, более предпочтительно моно- или бициклической. Термин "гетероарил" может использоваться взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", любой из этих терминов включает кольца, которые необязательно являются замещенными

ми. Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероариллом, где алкильная и гетероарильная части независимо необязательно являются замещенными.

В контексте данного изобретения, термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используются взаимозаменяемо и относятся к стабильной 3-7-членной моноциклической или слитой 7-10-членной или связанной мостиком 6-10-членной бициклической гетероциклической молекуле, которая является насыщенной или частично ненасыщенной и имеет в дополнение к атомам углерода один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как описано выше. Когда используется относительно кольцевого атома гетероцикла, термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера, в гетероциклильном кольце, имеющем 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может быть N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролил), NH (как в пирролидиниле) или  $^+NR$  (как в N-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может присоединяться к своей боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что обеспечивает стабильную структуру, и любой из кольцевых атомов необязательно может быть замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидрогенил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолиденил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diazepинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил.

В некоторых вариантах реализации два смежных заместителя на гетероциклическом кольце, взятые вместе с промежуточным кольцевым атомом, образуют необязательно замещенное слитое 5-6-членное ароматическое или 3-8-членное неароматическое кольцо, имеющее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Таким образом, термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклильное кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал", используются взаимозаменяемо в данном документе и включают группы, в которых гетероциклильное кольцо является слитым с одним или более арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, таких как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка присоединения находятся на гетероциклильном кольце. Гетероциклильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, предпочтительно моно-, би- или трициклической, более предпочтительно моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклильная части независимо необязательно являются замещенными.

В контексте данного изобретения термин "частично ненасыщенное" относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь между кольцевыми атомами. Термин "частично ненасыщенное" предназначен охватывать кольца, имеющие множественные сайты ненасыщенности, но не предназначен включать арильные или гетероарильные фрагменты, как определено в данном документе.

Термины "галоалифатическая", "галоалкильная", "галоалкенильная" и "галоалкокси" относятся алифатической, алкильной, алкенильной или алкоксигруппе, которая, в зависимости от ситуации, является замещенной одним или более атомами галогена. В контексте данного изобретения термин "галоген" или "гало" означает F, Cl, Br или I. Термин "фтороалифатический" относится к галоалифатическому фрагменту, где галогеном является фтор.

Термин "алкилен" относится к бивалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" является полиметиленовой группой, т.е.  $-(CH_2)_n-$ , где n является положительным целым числом, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиэтиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода являются замещенными заместителем. Замещенная алкиленовая цепь является полиметиленовой группой, в которой один или более метиленовых атомов водорода являются замещенными заместителем. Пригодные заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы. Алкиленовая цепь также может быть замещенной в одном или более положениях алифатической группой или замещенной алифатической группой. Термин "замещенный", в контексте данного изобретения, означает, что водородный радикал целевого фрагмента замещается радикалом или определенным заместителем, при условии, что замещение приведет к стабильному или химически возможному соединению. Определение "один или несколько заместителей", в контексте данного изобретения, относится к числу заместителей, которое равняется от одного до максимально возможного числа заместителей в зависимости от количества доступных сайтов связывания, при условии, что вышеуказанное условие стабильности и химической осуществимости соблюдены. Если не указано иное, замещенная группа необязательно может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и заместители могут быть одинаковыми или разными.

Арильная (включая арильный фрагмент в аралкиле, аралкокси, арилоксиалкиле и тому подобное) или гетероарильная (включая гетероарильный фрагмент в гетероаралкиле и гетероаралкокси и тому подобное) группа может содержать один или несколько заместителей. Примеры подходящих заместителей у ненасыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы включают галоген,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-OC-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^*$ ,  $-S(O)R^*$ ,  $-SO_2R^*$ ,  $-SO_3R^*$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^*$ ,  $-O-CO_2R^*$ ,  $-OC(O)N(R^+)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,



$-C(O)N(R^+)_2$ ,  $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^+)-N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^o$ ,  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ ,  $-P(O)(R^*)_2$ ,  $-P(O)(OR^*)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$  и  $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ ; или два соседних заместителя, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют 5-6 членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 кольцевых атома, выбранных из группы, состоящей из N, O, и S. Арильная (включая арильный фрагмент в аралкиле, аралкоксии, арилоксиалкиле и тому подобное) или гетероарильная (включая гетероарильный фрагмент в гетероаралкиле и гетероаралкоксии и тому подобное) группа может содержать один или несколько заместителей. Примеры подходящих заместителей у ненасыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы включают галоген,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-OC-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-SO_2R^o$ ,  $-SO_3R^o$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^o$ ,  $-O-CO_2R^*$ ,  $-OC(O)N(R^+)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^+)_2$ ,  $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^+)-N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^o$ ,  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ ,  $-P(O)(R^*)_2$ ,  $-P(O)(OR^*)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$  и  $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ ; или два соседних заместителя, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют 5-6 членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 кольцевых атома, выбранных из группы, состоящей из N, O, и S. Каждый  $R^+$ , независимо друг от друга, представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу, или два  $R^+$  на том же атоме азота, взятые вместе с атомом азота, образуют 5-8 членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее в дополнение к атому азота 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. Каждый  $R^*$  независимо друг от друга представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу. Каждый  $R^o$  представляет собой необязательно замещенную алифатическую или арильную группу.

Алифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо может быть замещено одним или несколькими заместителями. Примеры подходящих заместителей у насыщенного углерода алифатической группы или неароматического гетероциклического кольца включают, без ограничения, те, которые перечислены выше для ненасыщенного углерода арильной или гетероарильной группы, и следующие:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=C(R^*)_2$ ,  $=N-N(R^*)_2$ ,  $=N-OR^*$ ,  $=N-NHC(O)R^*$ ,  $=N-NHCO_2R^o$ ,  $=N-NHSO_2R^o$  или  $=N-R^*$ , где каждый  $R^*$  и  $R^o$  является таким, как определено выше.

Подходящие заместители на атоме азота неароматического гетероциклического кольца включают  $-R^*$ ,  $-N(R^*)_2$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^*$ ,  $-SO_2R^*$ ,  $-SO_2N(R^*)_2$ ,  $-C(=S)N(R^*)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^*)_2$  и  $-NR^*SO_2R^*$ ; где каждый  $R^*$  является таким, как определено выше.

Если не указано иное, то структуры, изображенные в данном документе, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры для замены атома водорода дейтерием или тритием или замены атома углерода  $^{13}C$ - или  $^{14}C$ -обогащенным углеродом, охватываются объемом настоящего изобретения.

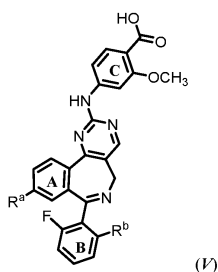
Для специалиста в данной области будет очевидно, что некоторые соединения, описанные в данном документе, могут существовать в таутомерных формах, все эти таутомерные формы соединений охватываются объемом настоящего изобретения. Если не указано иное, то структуры, изображенные здесь, также включают все стереохимические формы структуры; т.е. R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси соединений настоящего изобретения, входят в объем настоящего изобретения.

### 3. Подробное описание.

#### Селективные ингибиторы киназы Аврора А.

Любая молекула, способная селективно ингибировать ферментативную активность киназы Аврора А, может быть использована в способах, фармацевтических композициях и наборах согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор киназы Аврора А представляет собой небольшое низкомолекулярное соединение. В частности, селективные ингибиторы киназы Аврора А включают соединения, описанные в настоящем документе, а также соединения, описанные, например, в публикации США № 2008/0045501, патенте США № 7572784, WO 05/111039, WO 08/021038, патенте США № 7718648, WO 08/063525, публикации США № 2008/0167292, патенте США № 8026246, WO 10/134965, публикации США № 2010/0310651, WO 11/014248, публикации США № 2011/0039826, и публикации США № 2011/0245234, каждый из которых включен в данное описание в качестве ссылки во всей своей полноте, натрия 4-{{9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5Н-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензоат, KW-2449 (Kyowa), ENMD-2076 (EntreMed) и MK-5108 (Vertex/Merck). Также подходит для использования в способах, фармацевтических композициях и наборах согласно изобретению сольватированные и гидратированные формы любого из этих соединений. Также подходящими для использования в способах фармацевтических композициях и наборах согласно настоящему изобретению являются фармацевтически приемлемые соли любого из соединений, а также сольватированные и гидратированные формы таких солей. Эти селективные ингибиторы киназы Аврора А могут быть получены различными способами, хорошо известными специалистам в области органического синтеза, включая способы синтеза, описанные подробно в ссылках, приведенных в данном документе, но не ограничиваясь ими.

Ингибиторы киназы Аврора А можно оценить *in vitro* или *in vivo* относительно их способности селективно связываться с и/или ингибировать киназу Аврора А. Анализы *in vitro* включают анализы для определения селективного ингибирования способности киназы Аврора А фосфорилировать белковый или пептидный субстрат. Анализы *in vitro* чередуют с количественным определением способности соединения селективно связываться с киназой Аврора А. Селективный ингибитор связывания может быть измерен путем радиоактивного мечения ингибитора перед связыванием, путем выделения комплекса ингибитор/киназа Аврора А и путем определения количества радиоактивно меченой связи. Кроме того, селективный ингибитор связывания может быть определен путем запуска конкурентного эксперимента, в котором новые ингибиторы инкубируют с киназой Аврора А, связанной с известным радиолигандом. Соединения также можно проанализировать по их способности влиять на клеточные или физиологические функции, опосредованные киназой Аврора А. Для того чтобы оценить селективность относительно киназы Аврора А, превышающую селективность относительно киназы В, ингибиторы можно также исследовать *in vitro* и *in vivo* по поводу их способности селективно связываться с и/или ингибировать киназу Аврора В, с помощью анализов, аналогичных тем, которые описаны выше для киназы Аврора А. Ингибиторы могут быть исследованы *in vitro* и *in vivo* по их способности ингибировать киназу Аврора А в отсутствие ингибирования киназы Аврора В с помощью иммунофлюоресцентного выявления рHisH3 (Proc. Natl. Acad. Sci. (2007) 104, 4106). Анализы для каждой из этих активностей известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор киназы Аврора представлен соединением формулы (V)



(V)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где  $R^a$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{1-3}$  алифатического,  $C_{1-3}$  фторалифатического,  $-R^1$ ,  $-T-R^1$ ,  $-R^2$  и  $-T-R^2$ ;

T представляет собой  $C_{1-3}$  алкиленовую цепь, необязательно замещенную фтором;

$R^1$  представляет собой необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу;

$R^2$  выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-C\equiv C-R^3$ ,  $-CH=CH-R^3$ ,  $-N(R^4)_2$  и  $-OR^5$ ;

$R^3$  представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу;

каждый  $R^4$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу или два  $R^4$  на одном и том же атоме азота, взятые вместе с атомом азота, образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное или 4-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в дополнение к атому азота 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S;

$R^5$  представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу; и

$R^b$  выбирают из группы, состоящей из фтора, хлора,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  и  $-OCH_2CF_3$ .

В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой 5-6-членное арильное, гетероарильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-3}$  алифатического и  $C_{1-3}$  фторалифатического заместителя. В некоторых вариантах реализации,  $R^1$  является фенильным, фурильным, пирролидинильным или тиенильным кольцом, необязательно замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-3}$  алифатического и  $C_{1-3}$  фторалифатического заместителя.

В некоторых вариантах реализации  $R^3$  является водородом,  $C_{1-3}$  алифатическим,  $C_{1-3}$  фторалифатическим или  $-CH_2-OCH_3$ .

В некоторых вариантах реализации  $R^5$  является водородом,  $C_{1-3}$  алифатическим,  $C_{1-3}$  фторалифатическим.

В некоторых вариантах реализации  $R^a$  является галогеном,  $C_{1-3}$  алифатическим,  $C_{1-3}$  фторалифатическим,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-3}$  алифатическим),  $-O(C_{1-3}$  фторалифатическим),  $-C\equiv C-R^3$ ,  $-CH=CH-R^3$  или необязательно замещенным пирролидинильным, тиенильным, фурильным или фенильным кольцом, где  $R^3$  является галогеном,  $C_{1-3}$  алифатическим,  $C_{1-3}$  фторалифатическим или  $-CH_2-OCH_3$ . В некоторых отдельных вариантах реализации  $R^a$  выбирают из группы, состоящей из хлора, фтора,  $C_{1-3}$  алифатического,  $C_{1-3}$  фторалифатического,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-C\equiv C-H$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ,  $-C\equiv C-CH_2OCH_3$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ , N-

метилпирролидинила, тиенила, метилтиенила, фурила, метилфурила, фенила, фторфенила и толуола.  
В табл. 1 представлены химические названия отдельных примеров соединения формулы (V).

Таблица 1

## Примеры соединений формулы (V)

	Химическое название
V-1	4-{{9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-2	4-{{9-этинил-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-3	4-{{9-хлор-7-[2-фтор-6-(трифторметокси)фенил]-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-4	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-5	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-(4-метил-3-тиенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-6	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-(3-метил-2-фурил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-7	4-{{9-этинил-7-[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-8	4-{{9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-9	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-(2-метилфенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-10	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-проп-1-ин-1-ил-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-11	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-винил-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-12	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-(2-фторфенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-13	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-(3-метоксипроп-1-ил-1-ил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-14	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-15	4-{{9-хлор-7-[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-16	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-(2-фурил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-17	4-{{9-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота
V-18	4-{{7-(2-фтор-6-метоксифенил)-9-фенил-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойная кислота

В одном варианте реализации соединение формулы (V) является 4-{{9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензойной кислотой (ализетиб (MLN8237)), или его фармацевтически приемлемой солью. В другом варианте реализации соединение формулы (V) представляет собой натрия 4-{{9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензоат. В еще одном варианте реализации соединение формулы (V) представляет собой натрия 4-{{9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензоата моногидрат. В другом варианте реализации соединение формулы (V)

представляет собой полиморфную форму 2 натрия 4-{{9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5Н-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил}амино}-2-метоксибензоата, как описано в публикации США № 2008/0167292, патенте США № 8026246 и публикации США № 2011/0245234, каждый из которых включен в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

В контексте данного изобретения термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые являются, в пределах погрешности медицинской оценки, пригодными 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 приемлемая соль" означает любую нетоксичную соль или соль сложного эфира соединения согласно настоящему изобретению, которая при введении реципиенту способна обеспечить, прямо или косвенно, соединение согласно настоящему изобретению или его ингибиторно активный метаболит или остаток. В контексте данного изобретения термин "ингибиторно активный метаболит или остаток" означает, что метаболит или его остаток также является селективным ингибитором киназы Аврора А.

Используемую в фармацевтических композициях фармацевтически приемлемую соль селективного ингибитора киназы Аврора А предпочтительно получают из неорганической или органической кислоты или основания. Для обзоров пригодных солей смотри, например, Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Неограничивающие примеры подходящих кислотно-аддитивных солей включают следующие: ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфоры сульфат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, люкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат. Подходящие соли присоединения основ включают, без ограничения, соли аммония, соли щелочных металлов, такие как натриевые и калиевые соли, соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевые и магниевые соли, соли с органическими основаниями, такими как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трет-бутиламин, этилендиамин, этаноламин и холин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и так далее.

Кроме того, основные азотосодержащие группы могут быть кватернизированы такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такие как хлориды, бромиды и йодиды метила, этила, пропила и бутила; диалкилсульфаты, такие как сульфаты диметила, диэтила, дибутила и диамила, длинноцепочечные галогениды, такие как хлориды, бромиды и йодиды децила, лаурила, миристила и стеарила, аралкилгалогениды, такие как бромиды бензила и фенетила и другие. Тем самым получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Дозирование и введение селективного ингибитора киназы Аврора А в комбинации с таксанами.

Терапевтически эффективные количества или пригодные дозы селективного ингибитора киназы Аврора А зависят от ряда факторов, включая характер тяжести состояния, подлежащего лечению, конкретного ингибитора, способа введения, возраста, веса, общего здоровья и реакции отдельного пациента. В некоторых вариантах реализации подходящим уровнем дозы является тот, который обеспечивает эффективное воздействие, как измерено с помощью повышенного кожного митотического индекса или сниженного выравнивания хромосом и биполярности веретена в митотических клетках опухоли или другими стандартными измерениями эффективного воздействия у онкологических больных. В некоторых вариантах реализации подходящим уровнем дозы является тот, который обеспечивает терапевтический ответ, как было определено с помощью регрессии опухоли или других стандартных измерений прогрессирования заболевания, выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости. В других вариантах реализации подходящим уровнем дозы является тот, который достигает этого терапевтического ответа, а также сводит к минимуму любые побочные эффекты, связанные с введением терапевтического агента.

Приемлемые суточные дозы селективных ингибиторов киназы Аврора А могут в целом варьировать в виде однократной или разделенной дозы, или нескольких доз от приблизительно 10 до приблизительно 100% от максимальной переносимой дозы в качестве единственного агента. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 15 до приблизительно 100% от максимальной переносимой дозы в качестве единственного агента. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 25 до приблизительно 90% от максимальной переносимой дозы в качестве единственного агента. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 30 до приблизительно 80% от максимальной переносимой дозы в качестве единственного агента. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 40 до приблизительно 75% от максимальной переносимой дозы в качестве единственного агента. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 45 до приблизительно 60% от максимальной переносимой дозы в качестве единственного агента.

В других вариантах реализации подходящие дозы составляют приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105 или приблизительно 110% от максимальной переносимой дозы в качестве единственного агента.

Приемлемые суточные дозы алисертиба могут в целом варьировать в виде однократной или разделенной дозы или нескольких доз от приблизительно 20 до приблизительно 120 мг в день. Другие пригодные суточные дозы алисертиба могут в целом варьировать в виде однократной или разделенной дозы или нескольких доз от приблизительно 40 до приблизительно 80 мг в день. Другие пригодные суточные дозы алисертиба могут в целом варьировать в виде однократной или разделенной дозы, или нескольких доз от приблизительно 60 до приблизительно 80 мг в день. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 10 до приблизительно 40 мг дважды в день. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 20 до приблизительно 40 мг дважды в день. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 30 до приблизительно 50 мг дважды в день. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 30 до приблизительно 40 мг дважды в день. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения подходящие дозы составляют от приблизительно 40 до приблизительно 50 мг дважды в день. В других вариантах реализации подходящие дозы составляют приблизительно 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 мг, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, 75, 80, 85, 90 мг в день, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115 или приблизительно 120 мг в день. В некоторых других вариантах реализации подходящие дозы составляют приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55 или 60 мг два раза в день.

Следует иметь в виду, что подходящая доза селективного ингибитора киназы Аврора А может быть принята в любое время дня и ночи. В некоторых вариантах реализации подходящая доза селективного ингибитора киназы Аврора А будет приниматься утром. В некоторых других вариантах реализации подходящая доза селективного ингибитора киназы Аврора А будет приниматься в вечернее время. В некоторых других вариантах реализации подходящая доза селективного ингибитора киназы Аврора А будет приниматься и утром, и вечером. Следует иметь в виду, что подходящая доза селективного ингибитора киназы Аврора А может приниматься с или без пищи. В некоторых вариантах реализации подходящая доза селективного ингибитора киназы Аврора А принимается с едой. В некоторых вариантах реализации подходящая доза селективного ингибитора киназы Аврора А принимается во время воздержания от пищи.

Подходящие еженедельные дозы паклитаксела могут в целом варьировать в виде однократной или разделенной дозы, или нескольких доз, приблизительно от 40 до приблизительно 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Другие подходящие еженедельные дозы паклитаксела могут в целом варьировать в виде однократной или разделенной дозы, или нескольких доз, приблизительно от 50 до приблизительно 75 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Другие подходящие еженедельные дозы паклитаксела могут в целом варьировать в виде однократной или разделенной дозы, или нескольких доз, приблизительно от 50 до приблизительно 70 мг/м<sup>2</sup> в неделю, или от приблизительно 60 до приблизительно 70 мг/м<sup>2</sup> в неделю. В других вариантах реализации пригодные еженедельные дозировки составляют приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70 или приблизительно 75 мг/м<sup>2</sup> в неделю.

Кроме того, следует иметь в виду, что частота, с которой любой из этих терапевтических агентов можно вводить, может составлять один или более одного раза в течение периода, равного приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, 8, 9, 10, 20, 28 дням, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4 неделям, приблизительно 1 месяцу, приблизительно раз в 2 месяца, каждые 3 месяца, приблизительно раз в 4 месяца, приблизительно раз в 5 месяцев, приблизительно каждые 6 месяцев, приблизительно каждые 7 месяцев, приблизительно каждые 8 месяцев, приблизительно каждые 9 месяцев, приблизительно каждые 10 месяцев, приблизительно каждые 11 месяцев, приблизительно каждый год, приблизительно каждые 2 года, приблизительно каждые 3 года, приблизительно каждые 4 года или приблизительно каждые 5 лет.

Например, средство может вводиться ежедневно, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах реализации определенное количество селективного ингибитора киназы Аврора А можно вводить ежедневно в течение периода трех дней. Кроме того, средство может вводиться ежедневно, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно в течение определенного периода времени с последующим определенным периодом отдыха. В некоторых вариантах реализации определенное количество селективного ингибитора киназы Аврора А можно вводить ежедневно в течение трех дней, после чего четыре дня не вводить, с последующим введением еже-

дневно в течение трех дней, после чего в течение более четырех дней не вводить, с последующим введением раз в день в течение трех дней, после чего еще четыре дня не вводить. В некоторых вариантах реализации определенное количество таксана можно вводить раз в неделю в течение трех недель.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор киназы Аврора А и таксан циклически вводят пациенту. Циклическая терапия включает введение первого агента (например, первого профилактического или терапевтического агентов) в течение определенного периода времени, а затем введение второго агента и/или третьего агента (например, второго и/или третьего профилактического или терапевтического агента) в течение определенного периода времени и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может снизить развитие устойчивости к одной или более терапий, избежать или уменьшить побочные эффекты одного из методов лечения и/или улучшить эффективность лечения.

В некоторых вариантах реализации за периодом лечения, в течение которого средство вводят, следует период "отдыха" конкретной продолжительности времени, в течение которого терапевтические агенты не вводят пациенту. Этот период "отдыха" затем может следовать за сериями последовательных периодов лечения и "отдыха" одной и той же частоты или разных частот для одних и тех же или разных промежутков времени. В некоторых вариантах реализации периоды лечения и "отдыха" чередуются. Следует иметь в виду, что период лечения в циклической терапии может продолжаться, пока пациент не достигнет полного ответа или частичного ответа, после чего лечение может быть остановлено. Кроме того, период лечения в циклической терапии может продолжаться, пока пациент не достигнет полной ремиссии или частичного ответа, и в этот момент период лечения может продолжаться в течение определенного числа циклов. В некоторых вариантах реализации продолжительность периода лечения может составлять определенное количество циклов, независимо от реакции пациента. В некоторых других вариантах реализации продолжительность периода лечения может продолжаться до рецидивов у пациента.

Например, определенное количество селективного ингибитора киназы Аврора А можно вводить два раза в день в течение 3 дней, после чего 11 дней проводятся без лечения с последующими 3 днями с введением дважды в день. В некоторых вариантах реализации периоды лечения и "отдыха" чередуются. В других вариантах реализации после первого периода лечения, в котором вводят первое количество селективного ингибитора киназы Аврора А, может следовать другой период лечения, в котором вводят те же или отличные количества того же или другого селективного ингибитора киназы Аврора А. За вторым периодом лечения могут следовать другие периоды лечения. В периоды лечения и "отдыха" один или более дополнительных терапевтических агентов могут быть введены пациенту.

В другом варианте реализации введение представляет собой 28-дневный режим дозирования, при котором селективный ингибитор киназы Аврора А вводили два раза в день в 3-дневном режиме с последующими 4 выходными днями, повторяли еженедельно в течение трех недель одновременно с первой дозой раз в неделю паклитаксела, повторяли еженедельно в течение 3 недель (два раза в день селективный ингибитор киназы Аврора А давался в дни 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16 и 17; и еженедельно паклитаксел давался в дни 1, 8 и 15 28-дневного графика). В некоторых вариантах реализации режим дозирования для селективных ингибиторов киназы Аврора А, описанных в данном документе, представляет собой режимы дозирования для введения алисертиба.

В другом варианте реализации введение представляет собой 28-дневный режим дозирования, при котором селективный ингибитор киназы Аврора А вводили два раза в день в 2-дневном режиме с последующими 5 выходными днями, повторяли еженедельно в течение трех недель одновременно с первой дозой раз в неделю паклитаксела, повторяли еженедельно в течение 3 недель (два раза в день селективный ингибитор киназы Аврора А давался в дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16; и еженедельно паклитаксел давался в дни 1, 8 и 15 28-дневного графика). В некоторых вариантах реализации режим дозирования для селективных ингибиторов киназы Аврора А, описанных в данном документе, представляет собой режимы дозирования для введения алисертиба.

В другом варианте реализации введение представляет собой 28-дневный режим дозирования, при котором селективный ингибитор киназы Аврора А вводили два раза в день в 3-дневном режиме с последующими 4 выходными днями, повторяли еженедельно в течение двух недель одновременно с первой дозой паклитаксела раз в неделю, повторяли еженедельно в течение 3 недель (два раза в день селективный ингибитор киназы Аврора А давался в дни 1, 2, 3, 8, 9 и 10; и еженедельно паклитаксел давался в дни 1, 8 и 15 28-дневного графика). В некоторых вариантах реализации режим дозирования для селективных ингибиторов киназы Аврора А, описанных в данном документе, представляет собой режимы дозирования для введения алисертиба.

В другом варианте осуществления введение представляет собой 28-дневный режим дозирования, при котором селективный ингибитор киназы Аврора А вводили два раза в день в 3-дневном режиме с последующими 11 выходными днями, повторяли один раз одновременно с первой и третьей дозой паклитаксела один раз в неделю, повторяли еженедельно в течение 3 недель (два раза в день селективный ингибитор киназы Аврора А давался в дни 1, 2, 3, 15, 16 и 17, и еженедельно паклитаксел давался в дни 1, 8, и 15 28-дневного графика). В некоторых вариантах реализации режим дозирования для селективных ингибиторов киназы Аврора А, описанных в данном документе, представляет собой режимы дозирования для введения алисертиба.

Селективный ингибитор киназы Аврора А может быть введен любым способом, известным специалисту в данной области техники. Например, селективный ингибитор киназы Аврора А можно вводить в виде композиции, в одном варианте осуществления фармацевтической композиции селективного ингибитора киназы Аврора А и фармацевтически приемлемого носителя, такого как те, которые описаны в данном документе. Предпочтительно фармацевтическая композиция пригодна для перорального введения. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой таблетку для перорального введения, такую как таблетки с энтеросолюбильным покрытием. Такие таблетки, описаны в публикации США № 2010/0310651, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых других вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой жидкую лекарственную форму для перорального введения. Такие жидкие лекарственные формы описаны в публикации США № 2011/0039826, которая включена в данное описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации эти композиции необязательно дополнительно содержат один или более дополнительных терапевтических агентов.

Таксан (например, паклитаксел или доцетаксел) может быть введен любым способом, известным специалисту в данной области техники. Например, таксан можно вводить в виде композиции, в одном варианте реализации фармацевтической композиции таксана и фармацевтически приемлемого носителя, такого как те, которые описаны в данном документе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой жидкую лекарственную форму, которая может быть введена с помощью внутривенного введения, такого как внутривенные инъекции или внутривенные инфузии. В одном варианте реализации паклитаксел вводят путем внутривенной инъекции. В другом варианте ABRAXANE® вводят путем внутривенной инъекции. Такие фармацевтические композиции описаны в патенте США № 6096331 и патенте США № 6506405.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" используется в данном описании для обозначения материала, который совместим с субъектом-реципиентом, предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно человеком, и подходит для доставки активного агента в сайт-мишень без прекращения активности агента. Токсические или побочные эффекты, если таковые имеются, связанные с носителем, предпочтительно соизмеримы с разумным соотношением риск/польза для использования по назначению активного агента. Термины "носитель", "адьювант" или "наполнитель" используются в данном документе взаимозаменяемо и включают любые и все растворители, разбавители и другие жидкие носители, диспергирующие или суспендирующие средства, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и тому подобное, что подходит для конкретной лекарственной желательной формы. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins описаны различные носители, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные способы их получения. За исключением случаев, когда любая обычная среда-носитель является несовместимой с соединениями согласно изобретению, например, путем получения любого нежелательного биологического эффекта, или иным образом взаимодействует вредным образом с любым другим компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, его применение предусмотрено объемом настоящего изобретения. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как кислый фосфат динатрия, гидрофосфат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат калия, гидроксид магния и гидроксид алюминия, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, апиогенная вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, и соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блоксополимеры, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза, сахароза, крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы, порошкообразный трагакант; солод, желатин, тальк, наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиторий, масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло, гликоли, такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль, сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат, агар, альгиновая кислота, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, спирты, такие как этанол, изопропиловый спирт, гексадециловый спирт и глицерин, циклодекстрины, лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, нефтяные углеводороды, такие как минеральное масло и вазелин, но не ограничиваются ими. Красители, агенты, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в соответствии с решением составителя рецептур.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники, таким как обычное гранулирование, смешивание, растворение, инкапсулирование, лиофилизация или эмульгирующие процессы, наряду с прочими. Композиции могут быть получены в различных формах, в том числе гранул, преципитатов или частиц, порошков,

включая порошки, высушенные замораживанием, роторной сушкой или распылительной сушкой, аморфных порошков, таблеток, капсул, сиропов, суппозитория, инъекций, эмульсий, эликсиров, суспензий или растворов. Композиции могут необязательно содержать растворители, разбавители и другие жидкие носители, дисперсии или суспензии, поверхностно-активные агенты, модификаторы pH, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, стабилизаторы и консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и тому подобное, удовлетворяющие требованиям конкретно желательной лекарственной формы.

В соответствии с предпочтительным вариантом реализации композиции по данному изобретению сформулированы для фармацевтического введения млекопитающему, предпочтительно человеку. Такие фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, путем ингаляции, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный", используемый в данном документе, включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутримышечные, интраостеальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводятся перорально, внутривенно или подкожно. Композиции по данному изобретению могут быть предназначены для короткого действия, быстрого высвобождения или длительного действия.

Более того, соединения могут быть введены локальным способом, а не системным, таким как введение (например, путем инъекции) в месторасположение опухоли.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, но не ограничиваются ими. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, циклодекстрины, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Кроме инертных разбавителей оральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Препараты для инъекций, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть получены в соответствии с известными способами с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, находятся вода, раствор Рингера, USP и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью любое мягкое нелетучее масло может быть использовано, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, используются в приготовлении инъекционных препаратов. Инъекционные составы могут стерилизоваться, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением. Композиции для парентерального введения могут быть введены путем болюсной инъекции или кратковременным нажатием, или могут быть введены путем непрерывной инфузии.

Для того чтобы продлить действие соединения по настоящему изобретению часто желательно замедлить абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость поглощения соединения тогда будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Кроме того, замедленное всасывание парентерально вводимого соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера скоростью высвобождения соединения можно управлять. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депо инъекционные формы также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно являются суппозиториями, которые могут быть получены путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с подходящими не раздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэти-



ленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) дезинтегрирующими агентами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, д) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, е) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, ж) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоноостеарат, з) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и и) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма может также содержать буферные вещества, такие как фосфаты или карбонаты.

Твердые композиции подобного типа могут также быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в данной области фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, и могут также быть композицией, которая высвобождает активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры покрывающих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа могут также быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Активные соединения могут быть также в форме микрокапсул с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, хорошо известными в данной области фармацевтических препаратов, такими как энтеросолюбильные покрытия, контролирующее высвобождение покрытия и другие покрытия. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать, как и в обычной практике, дополнительные вещества, отличающиеся от инертных разбавителей, например смазочные материалы для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, и могут также быть композицией, которая высвобождает активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по данному изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Глазной состав, ушные и глазные капли также рассматривают как входящие в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать обеспечением регулирующей скорость мембраны или диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Композиции для использования в способе по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Выражение "стандартная лекарственная форма", используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице агента, подходящей для пациента, подлежащего лечению. Следует иметь в виду, однако, что суммарная суточная доза соединений и композиций согласно настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Стандартная лекарственная форма для парентерального введения может предоставляться в ампулах или в многодозовых контейнерах.

Настоящее изобретение также относится к наборам и другим промышленным изделиям для лечения

пролиферативных заболеваний. В одном варианте реализации набор, который содержит селективный ингибитор киназы Аврора А или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в данном документе; таксан, или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в данном документе; и инструкции. Набор может необязательно дополнительно содержать один или более дополнительных терапевтических агентов, как описано в данном документе. Инструкции могут указать болезненное состояние, для которого набор будет использоваться, информацию о хранении, дозировании и/или инструкции относительно того, как вводить селективный ингибитор киназы Аврора А, таксан и или дополнительный терапевтический агент или агенты. Набор может также включать упаковочные материалы. Упаковочный материал может содержать контейнер для размещения содержимого набора. Набор может также необязательно включать дополнительные компоненты, такие как шприцы для введения содержимого набора. Набор может содержать селективный ингибитор киназы Аврора А, таксан и/или дополнительный терапевтический агент или агенты в однократной или многократной дозированной форме. В другом варианте предусмотрено промышленное изделие, которое содержит селективный ингибитор киназы Аврора А или его фармацевтически приемлемую соль; таксан или его фармацевтически приемлемую соль; и упаковочные материалы. Изделие может необязательно дополнительно содержать один или более дополнительных терапевтических агентов. Упаковочный материал может включать контейнер для размещения содержимого изделия. Контейнер может необязательно содержать этикетку с указанием болезненного состояния, для которого это изделие будет использоваться, информацию о хранении, дозировании и/или инструкции относительно того, как вводить селективный ингибитор киназы Аврора А, таксан и/или дополнительный терапевтический агент или агенты. Изделие может также необязательно содержать дополнительные компоненты, такие как шприцы для введения композиции. Изделие может содержать селективный ингибитор киназы Аврора А, таксан и/или дополнительный терапевтический агент или агенты в однократной или многократных дозированных формах. Широкое разнообразие терапевтических агентов может иметь терапевтически соответствующее дополнительное преимущество в комбинации с селективным ингибитором киназы Аврора А и таксаном согласно настоящему изобретению. Комбинированные терапии, которые содержат комбинацию селективного ингибитора киназы Аврора А и таксана согласно настоящему изобретению с одним или несколькими другими терапевтическими агентами могут быть использованы, например, для: 1) усиления терапевтического эффекта(ов) способов согласно настоящему изобретению и/или одного или более других терапевтических агентов; 2) уменьшения побочных эффектов в способах согласно настоящему изобретению или одного или более других терапевтических агентов; и/или 3) снижения эффективной дозы селективного ингибитора киназы Аврора А и таксана согласно настоящему изобретению и/или одного или более других терапевтических агентов.

В некоторых вариантах реализации способ согласно изобретению включает введение селективного ингибитора киназы Аврора А в комбинации с таксаном и дополнительным терапевтическим агентом, где количества каждого агента являются терапевтически эффективными при использовании в комбинации.

В некоторых вариантах селективный ингибитор киназы Аврора А в комбинации с таксаном вводят одновременно или последовательно с введением цисплатина или доксорубицина. Следует иметь в виду, что комбинированная терапия включает введение терапевтических агентов одновременно или последовательно. Альтернативно, терапевтические агенты могут быть объединены в одной композиции, которая вводится пациенту.

Примеры терапевтических агентов, которые могут быть использованы в сочетании с комбинацией селективного ингибитора киназы Аврора А и таксаном согласно настоящему изобретению, включают антипролиферативные агенты, противоопухолевые агенты, алкилирующие агенты, антибиотики, антиметаболические агенты, гормональные средства, полученные из растений, агенты и биологические агенты, но не ограничиваются ими. Примеры некоторых из указанных выше классов дополнительных терапевтических агентов перечислены ниже с целью иллюстрации, а не для целей ограничения, так как не все эти примеры включены. Многие из приведенных ниже примеров могут быть перечислены в нескольких классах противораковых агентов и не ограничиваться, в любом случае, классом, в котором они перечислены.

Алкилирующие агенты представляют собой полифункциональные соединения, которые обладают способностью замещать алкильные группы на ионы водорода. Примеры алкилирующих агентов включают бисхлорэтиламины (азотистый иприт, например хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, урацил горчица), азиридины (например, тиотепа), алкилалконсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), неклассические алкилирующие агенты (алтретамин, дакарбазин и прокарбазин), соединения платины (карбоплатин и цисплатин). Эти соединения вступают в реакцию с фосфатными, амино, гидроксильными, карбоксильными, сульфгидрильными и имидазольными группами. В физиологических условиях эти препараты ионизируют и продуцируют положительно заряженный ион, который присоединяется к доступным нуклеиновым кислотам и белкам, что приводит к остановке клеточного цикла и/или гибели клеток. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и алкилирующий агент, может иметь терапевтические синергические эффекты на рак и снизить побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими агентами.

Антибиотические агенты представляют собой группу лекарственных средств, которые производятся аналогично антибиотикам в качестве модификации природных продуктов. Примеры антибиотиков включают антрациклины (например, доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин и антраценедион), митомин С, блеомицин, дактиномицин, пликатомицин, но не ограничиваются ими. Эти антибиотики мешают росту клеток путем таргетирования различных клеточных компонентов. Например, антрациклины, как правило, предположительно, препятствуют действию ДНК топоизомеразы II в областях транскрипционно активной ДНК, что приводит к разрывам цепи ДНК. Блеомицин является обычно, как полагают, хелатом железа и образует активированный комплекс, который затем связывается с основаниями ДНК, что приводит к разрывам нитей и гибели клеток. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и антибиотический агент, может иметь терапевтическое синергетическое действие на рак и снизить побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими агентами.

Антиметаболические агенты представляют собой группу лекарственных средств, которые влияют на обменные процессы, жизненно важные для физиологии и пролиферации раковых клеток. Активно пролиферирующие клетки рака требуют непрерывного синтеза больших количеств нуклеиновых кислот, белков, липидов и других жизненно важных клеточных компонентов. Многие из антиметаболитов ингибируют синтез пурина или пиримидиновых нуклеозидов или ингибируют ферменты репликации ДНК. Некоторые антиметаболиты также препятствуют синтезу РНК и рибонуклеозидов и/или метаболизму аминокислот, а также синтезу белка. Препятствуя синтезу жизненно важных клеточных составляющих, антиметаболиты могут задержать или угнетать рост раковых клеток. Примеры антиметаболических агентов включают фторурацил (5-ФУ), флоксуридин (5-ФУДР), метотрексат, лейковорин, гидроксимочевину, тиогуанин (6-ТГ), меркаптопурин (6-МП), цитарабин, пентостатин, флюдарабина фосфат, кладрибин (2-CDA), аспарагиназу и гемцитабин, но не ограничиваются ими. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и антиметаболический агент, может иметь терапевтическое синергетическое действие на рак и снизить побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими агентами.

Гормональные агенты представляют собой группу препаратов, которые регулируют рост и развитие их органов-мишеней. Большинство гормональных препаратов являются половыми стероидами и их производными и аналогами, такими как эстрогены, андрогены и прогестины. Эти гормональные средства могут служить в качестве антагонистов рецепторов половых стероидов для подавления экспрессии рецептора и транскрипции жизненных генов. Примерами таких гормональных препаратов являются синтетические эстрогены (например, диэтилстибестрол), антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен и флуоксиместрол), антиандрогены (бикалутамид, нилутамид и флутамид), ингибиторы ароматазы (например, аминоглутетимид, анастрозол и тетразола), кетоконазол, гозерелина ацетат, леупролид, мегестролацетат и мифепристон. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и гормональный агент, может иметь терапевтическое синергетическое действие на рак и уменьшать побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими агентами.

Агенты растительного происхождения представляют собой группу лекарственных средств, которые получены из растений или модифицированы, исходя из молекулярной структуры агентов. Примеры агентов растительного происхождения включают алкалоиды барвинка (например, винкрестин, винбластин, виндезин, винорелбин и винзолидин) и подофиллотоксины (например, этопозид (VP-16) и тенипозид (M-26)), но не ограничиваются ими. Эти агенты растительного происхождения обычно действуют как антимитотические агенты, которые связываются с тубулином и ингибируют митоз. Подофиллотоксины, такие как этопозид, как полагают, препятствуют синтезу ДНК, взаимодействуя с топоизомеразой II, что приводит к расщеплению цепи ДНК. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и агент растительного происхождения, может иметь терапевтическое синергетическое действие на рак и снизить побочные эффекты, связанные с этими химиотерапевтическими агентами. Биологические агенты представляют собой группу биомолекул, которые вызывают регрессию рака/опухоли при использовании отдельно или в комбинации с химиотерапией и/или радиотерапией. Примеры биологических агентов включают иммуномодулирующие белки, такие как цитокины, моноклональные антитела против опухолевых антигенов, гены-супрессоры опухолей, а также противораковые вакцины, но не ограничиваются ими. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и биологический агент, может иметь терапевтическое синергетическое действие на железы, повышать иммунную реакцию пациента на онкогенные сигналы, а также уменьшить возможные побочные эффекты, связанные с этим химиотерапевтическим агентом.

Цитокины обладают совершенной иммуномодулирующей активностью. Некоторые цитокины, такие как интерлейкин-2 (IL-2, алдеслейкин) и интерферон, показали противоопухолевую активность и были одобрены для лечения пациентов с метастатической почечной клеточной карциномой и метастатической злокачественной меланомой. IL-2 является фактором роста Т-клеток, что является главным для Т-клеточноопосредованного иммунного ответа. Селективное противоопухолевое действие IL-2 на некоторых пациентов, как полагают, является результатом клеточного иммунного ответа, который самодискриминируется и несамодискриминируется. Примеры интерлейкинов, которые могут быть использованы

в комбинации с ингибиторами согласно настоящему изобретению, включают интерлейкин-2 (IL-2) и интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-12 (IL-12), но не ограничиваются ими.

Интерфероны включают более чем 23 связанных подтипов с перекрывающимися активностями, все подтипы IFN охвачены объемом настоящего изобретения. IFN продемонстрировал активность против многих солидных и гематологических злокачественных новообразований, последние являются особенно чувствительными.

Другие цитокины, которые могут быть использованы в сочетании с ингибиторами согласно настоящему изобретению, включают такие цитокины, которые оказывают сильное воздействие на гемопоэз и иммунные функции. Примеры таких цитокинов включают эритропоэтин, гранулоцит-CSF (филграстин) и гранулоцит, макрофаг-CSF (сарграмостин), но не ограничиваются ими. Эти цитокины могут быть использованы в сочетании с ингибиторами согласно настоящему изобретению для снижения вызванной химиотерапией миелопоэтической токсичности.

Другие иммуномодулирующие агенты, отличные от цитокинов, также могут быть использованы в сочетании с ингибиторами согласно настоящему изобретению для ингибирования аномального роста клеток. Примеры таких иммуномодулирующих агентов включают БЦЖ, левамизол и октреотид, октапептид длительного действия, которые имитируют эффекты природного гормона соматостатина, но не ограничиваются ими.

Моноклональные антитела против опухолевых антигенов являются антителами, индуцированными против антигенов, экспрессированных в опухолях, предпочтительно опухолевых антигенов. Например, моноклональные антитела HERCEPTIN® (траструзумаб) вызывается против рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), который избыточно экспрессируется в некоторых опухолях молочной железы, включая метастатический рак молочной железы. Избыточная экспрессия белка HER2 ассоциируется с более агрессивной болезнью и неблагоприятным клиническим прогнозом. HERCEPTIN® используется в качестве монотерапии для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы, у которых опухоль сверхэкспрессирует белок HER2. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и HERCEPTIN®, может иметь терапевтическое синергетическое действие на опухоли, особенно на метастатические раковые заболевания. Другим примером моноклональных антител против опухолевых антигенов является RITUXAN® (ритуксимаб), который вызывается против CD20 на клетках лимфомы и избирательно разрушает нормальные и злокачественные CD20<sup>+</sup> пре-B и зрелые B-клетки. RITUXAN® используется в качестве монотерапии для лечения пациентов с рецидивирующей или резистентной малоразвитой или фолликулярной, CD20<sup>+</sup>, B-клеточной неходжкинской лимфомы. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и RITUXAN®, может иметь терапевтические синергетические эффекты не только на лимфомы, но и на другие формы или виды злокачественных опухолей.

Гены-супрессоры опухоли являются генами, которые функционируют для подавления циклов деления и роста клеток, тем самым предотвращая развитие неоплазии. Мутации в генах-супрессорах опухолей вызывают в клетке игнорирование одного или более компонентов сети ингибиторных сигналов, преодолевая опорные точки клеточного цикла и приводя к более высокой скорости контролируемого роста клеточного рака. Примеры генов-супрессоров опухолей включают DPC-4, NF-1, NF-2, Rb, p53, WT1, BRCA1 и BRCA2, но не ограничиваются ими. DPC-4 участвует в раке поджелудочной железы и участвует в цитоплазматическом пути метаболизма, который ингибирует деление клеток. NF-1 кодирует белок, который ингибирует Ras, цитоплазматический ингибиторный белок. NF-1 участвует в нейрофибриоме и феохромоцитоме нервной системы и миелоидной лейкемии. NF-2 кодирует ядерный белок, который участвует в менингиоме, шваноме и эпендимоме нервной системы. Rb кодирует белок PRB, ядерный белок, который является одним из основных ингибиторов клеточного цикла. Rb участвует в ретинобластоме, а также в раке кости, мочевого пузыря, крупных клеток легкого и молочной железы. P53 кодирует белок p53, который регулирует деление клеток и может индуцировать апоптоз. Мутация и/или бездействие p53 обнаружена в широком ряде рака. WT1 участвует в опухоли Вильмса почек. BRCA1 участвует в раке молочной железы и раке яичников, а BRCA2 участвует в раке молочной железы. Ген-супрессор опухоли может передаваться в опухолевые клетки, где он оказывает свою опухолеподавляющую функцию. Комбинированная терапия, включающая ингибитор согласно настоящему изобретению и супрессор опухолей, может иметь терапевтическое синергетическое воздействие на пациентов, страдающих от различных форм рака.

Противораковые вакцины представляют собой группу агентов, которые вызывают специфический иммунный ответ организма на опухоли. Большинство противораковых вакцин, исследованных, разработанных и клинически испытанных, являются опухолесвязанными антигенами (ТАА). ТАА представляют собой структуры (например, белки, ферменты или углеводороды, которые присутствуют в опухолевых клетках и относительно отсутствуют или уменьшаются в нормальных клетках. Будучи довольно уникальными для опухолевой клетки, ТАА обеспечивают мишени для иммунной системы для распознавания и вызова их разрушения. Примеры ТАА включают ганглиозиды (GM2), простатоспецифический антиген (PSA), альфа-фетопротеин (AFP), карциноэмбриональный антиген (CEA) (продуцируется раком толстой

кишки и другими аденокарциномами, например молочной железы, легких, желудка, раком поджелудочной железы), меланомосвязанные антигены (MART-1, gp100, MAGE 1,3 тирозиназа), фрагменты вируса папилломы Е6 и Е7, целые клетки или части/лизаты противоречивых опухолевых клеток и аллогенных опухолевых клеток.

Адьювант может быть использован для усиления иммунного ответа на ТАА. Примеры адьювантов включают бациллу Кальметта-Герена (БЦЖ), эндотоксические липополисахариды, гемоцианин лимфы улитки (GKLN), интерлейкин-2 (IL-2), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и цитоксан, химиотерапевтическое средство, которое, как полагают, снижает индуцированную опухолью супрессию, когда вводится в низких дозах, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах реализации одно или более дополнительных лечений выбирают из радиации, химиотерапии, иммунотерапии или других нацелено действующих противораковых терапий.

Раковые заболевания, подлежащие лечению селективным ингибитором киназы Аврора или его комбинацией.

Настоящее изобретение предоставляет новые способы лечения нарушений клеточной пролиферации. В контексте данного изобретения термин "клеточные пролиферативные расстройства" включает раковые гиперпролиферативные заболевания (например, головного мозга, легких, сквамозных клеток, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, почек, печени, почек, яичников, предстательной железы, толстой кишки, прямой кишки, пищевода, яичек, гинекологический рак или рак щитовидной железы, острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, мезотелиома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), нейробластома и острый лимфобластный лейкоз (ALL)); незлокачественные гиперпролиферативные расстройства (например, доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз и доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)); и заболевания, связанные с васкулогенезом или ангиогенезом (например, опухолевый ангиогенез, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркома Капоши и рак яичников, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и плоскоклеточный рак), но не ограничиваются ими. Клеточные пролиферативные расстройства дополнительно охватывают первичные и метастатические раковые заболевания. В частности, соединения являются полезными в лечении рака у субъекта, включая рак легких и бронхов, в том числе немелкоклеточный рак легких (NSCLC), плоскоклеточный рак легкого, бронхиолоальвеолярный рак (BAC), аденокарциному легких и мелкоклеточный рак легких (SCLC); рак простаты, в том числе андрогензависимый и андрогеннезависимый рак простаты; рак молочной железы, в том числе метастатический рака молочной железы; рак поджелудочной железы; рак ободочной и прямой кишки; рак щитовидной железы; рак печени и внутрипеченочных желчных протоков; гепатоцеллюлярный рак; рак желудка; рак эндометрия; меланомы; рак почек и почечной лоханки, мочевого пузыря; рак корпуса матки; шейки матки; яичников, в том числе прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; множественную миелому; рак пищевода; острый миелобластный лейкоз (AML); хронический миелолейкоз (CML), в том числе ускоренный CML и CML фазы бластного криза (CML-BP); лимфолейкоз; миелоидный лейкоз; острый лимфобластный лейкоз (ALL); хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); болезнь Ходжкина (HD); неходжкинскую лимфому (NHL), в том числе фолликулярную лимфому и лимфому мантйных клеток; В-клеточную лимфому, в том числе диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL); Т-клеточную лимфому; множественную миелому (MM); амилоидоз; макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластический синдром (MDS), в том числе рефракторную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами (RARS), (рефрактерная анемия с избытком бластов (РАЕВ), и РАЕВ в трансформации (РАЕВ-Т) и миелолиферативные синдромы; рак мозга, в том числе глиому/глиобластому, анапластическую олигодендроглиому и анапластическую астроцитому взрослых; нейроэндокринный рак, в том числе метастатические нейроэндокринные опухоли; рак головы и шеи, в том числе, например, плоскоклеточный рак головы и шеи, и рак носоглотки, полости рта и глотки; тонкой кишки; кости; саркому мягких тканей и аденому ворсинок ободочной кишки, но не ограничиваясь ими.

В одном варианте реализации изобретения заболевания или расстройства, которые можно лечить с помощью комбинации селективного ингибитора киназы Аврора А и таксана, включают рак яичника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак легких, рак яичников, рак фаллопиевых труб, первичный перитонеальный рак и саркому, связанную со СПИДом саркому Капоши, но не ограничиваются ими. В другом варианте реализации изобретения заболевания или расстройства, которые можно лечить с помощью комбинации селективного ингибитора киназы Аврора А и таксана, включают рак яичника, рак молочной железы, рак легких, связанную со СПИДом саркому Капоши, но не ограничиваются ими. В еще одном варианте реализации изобретения заболевания или расстройства, которые можно лечить комбинацией селективного ингибитора киназы Аврора А и таксана, включают рак яичников, эпителиальный рак яичников, рак фаллопиевой трубы или первичный рак брюшины, но не ограничиваются ими. В другом варианте реализации изобретения заболевания или расстройства, которые можно лечить с помощью комбинации селективного ингибитора киназы Аврора А и таксана, включают мелкоклеточный рак легких, но не ограничиваются им.

Определение действия селективного ингибитора киназы Аврора А в комбинации с паклитакселом.

Предпочтительно способ согласно изобретению вызывает ингибирование клеточной пролиферации контактирующих клеток. Определение "ингибирование клеточной пролиферации" используют для обозначения способности селективного ингибитора киназы Аврора А и/или таксана ингибировать численность клеток или клеточный рост у контактирующих клеток по сравнению с клетками, не контактирующими с ингибиторами. Оценку клеточной пролиферации можно провести путем подсчета клеток, используя счетчик клеток или с помощью анализа на живучесть клеток, например анализ BrdU, МТТ, ХТТ или WST, и сравнения величины роста контактирующих клеток с неконтактирующими клетками. Когда клетки находятся в солидном росте (например, солидной опухоли или органе), такую оценку клеточной пролиферации можно провести путем измерения роста, например, штангенциркулем или путем неинвазивного окрашивания, такого как MRI и PET.

Предпочтительно рост клеток, контактирующих с селективным ингибитором киназы Аврора А и таксаном, задерживается по крайней мере приблизительно на 50% по сравнению с ростом неконтактирующих клеток. В разных вариантах реализации клеточная пролиферация контактирующих клеток ингибируется по меньшей мере приблизительно на 75, по меньшей мере приблизительно на 90 или по меньшей мере приблизительно на 95% по сравнению с неконтактирующими клетками. В некоторых вариантах реализации определение "ингибирование клеточной пролиферации" включает снижение численности контактирующих клеток, по сравнению с неконтактирующими клетками. Таким образом, селективный ингибитор киназы Аврора А и/или таксан, который ингибирует клеточную пролиферацию у контактирующих клеток, может индуцировать у контактирующих клеток снижение роста, задержку роста, запрограммированную гибель клеток (т.е. апоптоз) или некротическую гибель клеток.

#### 4. Методика эксперимента.

В примерах, описанных ниже, алисертиб (MLN8237) относится к натриевой соли, натрия 4-{{[9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5Н-пиримидо[5,4-*d*][2]бензазепин-2-ил]амино}-2-метоксибензоат моногидрату.

Пример 1. Исследование *in vivo* эффективности введения алисертиба в комбинации с введением паклитаксела в модели рака молочной железы мышей.

#### Методика эксперимента.

Опухолевая клеточная культура и первичные опухоли человека.

Клетки MDA-MB-231 были получены из ATCC и культивировались в среде DMEM, обогащенной инактивированной нагреванием 10 % FBS и 1% L-глутамином. Клетки MDA-MB-231 ( $2 \times 10^2$ ) инъецировали ортотопически в скопление жировой ткани молочных желез безтимусных мышей.

#### Исследование *in vivo* эффективности.

Безтимусным мышам, несущим ксенотрансплантатные опухоли (MDA-MB-231); (n=10 животных/группа), вводили орально (PO) носитель или алисерб (10, 20 мг/кг) в течение 21 дня, используя схему один раз в день (QD). Паклитаксел (5, 10, 20 и 30 мг/кг) вводили внутривенно (IV) по схеме один раз в неделю (QW) в общем количестве трех доз. Солидные опухоли измеряли, используя штангенциркуль с нониусом, ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали, используя следующую формулу:  $TGI = (\Delta \text{контроль} - \Delta \text{Добработанные}) \times 100 / \Delta \text{контроль}$ . Задержка опухолевого роста (TGD) представляет собой время (дни) для каждой обработанной группы, в течение которого достигается средний объем опухоли, составляющий 1000 мм<sup>3</sup> по сравнению с получавшей носитель группой. Статистическую значимость в опухолевом росте между парами обработанных групп оценивали, используя модели линейной регрессии со смешанными эффектами. Эти модели учитывают то, что каждое животное измеряют в разные моменты времени. Отдельная модель была пригодна для каждого сравнения, а площадь под кривой (AUC) рассчитывали, используя спрогнозированные в модели значения. Затем подсчитывали процент снижения AUC (dAUC) относительно группы сравнения.

#### Результаты.

Табл. 1 иллюстрирует, что алисертиб демонстрировал аддитивную и синергетическую противоопухолевую активность в комбинации с паклитакселом в ортотопической ксенотрансплантатной модели молочной железы *in vivo*. Более того, наблюдалась значительная задержка роста опухоли в сравнении с отдельными агентами после прекращения лечения.

Таблица 1

модель <sup>a</sup>	доза MLN8237 (QD)	доза паклитаксела (Q7Dx3)	TGI <sup>b</sup> (%)	дни до 1000 мм <sup>3</sup>	результат (AUC) <sup>c</sup>
MDA-MB-231	20мг/кг	30мг/кг	101,4	35	синергитический
	20мг/кг	20мг/кг	95,3 <sup>d</sup>	24,8 <sup>d</sup>	синергитический
	20мг/кг	15мг/кг	85,7	15,7	аддитивный
	20мг/кг	10мг/кг	45,87	4,2	аддитивный
	20мг/кг	5мг/кг	43,6	4	аддитивный
	10мг/кг	30мг/кг	102,4	31,2	синергитический
	10мг/кг	20мг/кг	81,9	13,4	аддитивный
	10мг/кг	15мг/кг	85,6	13,7	аддитивный
	10мг/кг	10мг/кг	42,3	4,2	аддитивный
	3мг/кг	20мг/кг	64,9 <sup>d</sup>	8,8 <sup>d</sup>	аддитивный
	3мг/кг	10мг/кг	21,7	1,9	аддитивный
	3мг/кг	5мг/кг	20,8	2	аддитивный

<sup>a</sup> Ортотопические модели рака молочной железы выращивали у безтимусных мышей и ежедневно обрабатывали оральным введением алисертиба в течение 21 дня и паклитакселем при дозировании IV раз в неделю;

<sup>b</sup> ингибирование опухолевого роста (TGI)=(Δобработанные/Δконтроль)×100/Δконтроль, было подсчитано в последний день обработки;

<sup>c</sup> синергизм анализировали исходя из площади под кривой (AUC), оценивая с дня 0 и по день 20 включительно;

<sup>d</sup> среднее 2 исследований.

Статистический анализ данных *in vivo*.

Для модели MDA-MB-231 были проанализированы измерения с дня 0 до 20. Все объемы опухолей имели значение 1, добавленное к ним перед логарифмическим преобразованием 10. Эти значения сравнивали между обработанными группами для оценки того, были ли различия в тенденциях с течением времени статистически значимыми. Для сравнения пар из обработанных групп следующая модель линейной регрессии со смешанными эффектами была пригодна для данных с применением метода максимального правдоподобия

$$Y_{ijk} - Y_{i0k} = Y_{i0k} + \text{обработка}_i + \text{день}_j + \text{день}_j^2 + (\text{обработка} * \text{день})_{ij} + (\text{обработка} * \text{день}^2)_{ij} + \epsilon_{ijk}$$

где  $Y_{ijk}$  представляет собой  $\log_{10}$  величины опухоли в момент времени  $j$ -й у животного  $k$  при обработке  $i$ ,  $Y_{i0k}$  представляет собой в день 0  $\log_{10}$  величины опухоли у животного  $k$  при обработке  $i$ ,  $\text{день}_j$  был средневыравненным моментом времени и рассматривался в качестве непрерывной переменной, а  $\epsilon_{ijk}$  представляет собой остаточную ошибку. Ковариационная матрица пространственного степенного закона была использована для учета повторных измерений у того же животного в течение длительного времени. Члены, характеризующие взаимодействие, а также члены  $\text{день}_j^2$  удалялись, если они не были статистически значимыми.

Критерий отношения подобия был использован для оценки того, демонстрирует ли данная пара из обработанных групп отличия, которые являются статистически значимыми. Логарифмическое подобие 2 полной модели сравнивали с единицей без каких-либо сроков лечения (усеченная модель), а разницу в значениях проверяли с помощью критерия хи-квадрат. Степени свободы критерия рассчитывали как разность между степенями свободы полной модели и усеченной модели.

В дополнение к статистической значимости была найдена величина эффекта для каждой обработки. Прогнозируемые различия в логарифмических опухолевых значениях ( $Y_{ijk} - Y_{i0k}$ ) в зависимости от времени были взяты из выше указанной модели для расчета средних значений площади под кривой (AUC) для каждой обработанной группы. Значение dAUC рассчитывали как

$$dAUC = 100 \frac{\text{среднее}(AUC_{\text{контроль}}) - \text{среднее}(AUC_{\text{лечение}})}{\text{среднее}(AUC_{\text{контроль}})}$$

Для анализов синергизма наблюдаемые различия в логарифмах величин опухолей были использованы для расчета значений AUC для каждого животного. В тех случаях, когда животное в обработанной группе удалялось из исследования, последнее наблюдаемое значение опухоли переносилось через все последующие моменты времени. Показатель синергизма для комбинации обработок A и B определяли как

$$100 * (\text{среднее}(AUC_{AB}) - \text{среднее}(AUC_A) - \text{среднее}(AUC_B) + \text{среднее}(AUC_{ctl})) / \text{среднее}(AUC_{ctl}),$$

где  $AUC_{AB}$ ,  $AUC_A$ ,  $AUC_B$  и  $AUC_{ctl}$  представляют собой значения AUC для животных в комбинированной группе, группе A, группе B и контрольной группе соответственно. Стандартную ошибку показателя синергизма рассчитывали исходя из изменений значений AUC среди животных. Двусторонний Т-тест использовали для определения того, значительно ли показатель синергизма отличается от нуля. Если Р-значение было ниже 0,05 и показатель синергизма меньше нуля, то комбинация считалась синергитической. Если значение Р было выше 0,05, то комбинация считалась аддитивной.

### Пример 2. Полумеханическая модель нейтропении.

Поскольку нейтропения является общей дозолIMITирующей токсичностью для таксанов и алисертиба, то была разработана полумеханистическая модель для прогнозирования динамики РК плазмы в сравнении с абсолютным количеством нейтрофилов (ANC) для подбора дозы и графика дозирования для комбинации алисертиба и паклитаксела. Эта модель учитывает время задержки между воздействием агента и ANC, так как агенты влияют на клетки-предшественники, а не прямо на нейтрофилы.

Модель применяли для описания нейтропении, используя данные РК и ANC мышей и крыс, получавших в течение нескольких дней алисертиб и/или таксан. Для построения модели грызунам вводили доцетаксел и алисертиб или их комбинацию, а ANC количественно определяли перед применением препарата в дни, предусмотренные графиком в зависимости от режима введения. Крысы получали доцетаксел (3,5 по 10 мг/кг IV в день 1) и алисертиб (5 по 35 мг/кг PO QD×3, 7 или 14) или их комбинацию. ANC количественно определяли перед применением препарата в дни 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 и 17.

Частевую фармакокинетическую (PK) модель использовали для описания зависящих от времени концентраций, а нейтропению описывали, используя полумеханическую модель, как описано Friberg et al. (Friberg et al., J Clin Oncol. 2002; 20(24):4713-21). Значения РК алисертиба для человека были спрогнозированы на основе значений РК для шимпанзе и человеческих систем, лекарствозависимые параметры для таксана были получены из опубликованных источников и данных in vitro от клеточных линий CFU-GM грызунов и человека. Отличия в связывании белков плазмы и CFU-GM IC<sub>50</sub> были использованы для корректировки межвидовой изменчивости человек/грызуны. Модель была расширена с доцетаксела до паклитаксела путем замены параметров, связанных с лекарством (PK и наклон), опубликованными значениями для паклитаксела.

Эта доклиническая модель предсказывает, что уменьшение еженедельной дозы паклитаксела позволяет достичь более высоких допустимых доз алисертиба. Это предсказание было подтверждено в исследовании с увеличением дозы, описанном в примере 3 ниже. Модель также предсказывает, что пропускание второй недели дозирования алисертиба дополнительно смягчило бы нейтропению, позволяя дополнительно повысить дозу алисертиба или модифицировать дозу у пациентов, которые страдают токсикозом после цикла 1.

### Пример 3. Исследование с увеличением дозы.

Табл. 2 описывает клиническую оценку безопасности и противоопухолевой активности алисертиба и паклитаксела у пациентов с рецидивирующим раком яичников. В этом клиническом исследовании алисертиб вводили два раза в день (BID) в течение 3 дней с 4-дневным перерывом одновременно с введением первой дозы QW×3 паклитаксела на 28 день режима. Было определено, что с паклитакселем, который вводили один раз в неделю в дозе 80 мг/м<sup>2</sup>, 10 мг BID алисертиба были переносимыми (например, считались безопасной дозой), тогда как с паклитакселем, который вводили один раз в неделю в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>, переносимыми были 40 мг BID алисертиба.

Таблица 2

дозирование паклитаксел	дозирование алисертиба	клиническое наблюдение
80 мг/м <sup>2</sup> раз в неделю	10 мг BID	дозолIMITирующая токсичность не наблюдалась
80 мг/м <sup>2</sup> раз в неделю	20 мг BID	2 из 6 пациентов с дозолIMITирующими токсичностями <sup>a</sup>
60 мг/м <sup>2</sup> раз в неделю	20 мг BID	дозолIMITирующая токсичность не наблюдалась
60 мг/м <sup>2</sup> раз в неделю	30 мг BID	1 из 6 пациентов с дозолIMITирующими токсичностями <sup>b</sup>
60 мг/м <sup>2</sup> раз в неделю	40 мг BID	дозолIMITирующая токсичность не наблюдалась
60 мг/м <sup>2</sup> раз в неделю	50 мг BID	3 из 3 пациентов с дозолIMITирующими токсичностями

<sup>a</sup> ДозолIMITирующие токсичности включают желудочно-кишечные токсичности (диарею, тошноту, рвоту) и мукозит слизистой оболочки полости рта;

<sup>b</sup> дозолIMITирующие токсичности включают нейтропению с повышенной температурой;

<sup>c</sup> дозолIMITирующие токсичности включают сонливость/помрачение сознания, нейтропению и мукозит слизистой оболочки полости рта.

### Пример 4. Модель воздействие-эффективность.

Модель воздействие-эффективность была разработана для прогнозирования того, какая комбинация алисертиба и паклитаксела приведет к наибольшей противоопухолевой эффективности. Изоболограммы,



сравнивающие воздействие алисертиба и паклитаксела на ингибирование роста опухоли, были получены из исследований *in vivo* эффективности в опухоленесущих мышцах, как описано в примере 1. Клинически достигнутые воздействия алисертиба и паклитаксела в исследовании с повышением дозы, описанные в примере 3, были отображены на изоболограмме путем корректирования отличия в связывании с белками плазмы и максимально переносимой экспозиции для обоих агентов у мышей и человека. Эти данные демонстрируют, что 80 и 60 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела приведут к аналогичным уровням эффективности, не расходящимся с клиническими наблюдениями в некоторых раковых признаках. Более высокие дозы алисертиба (40 мг BID), достигнутые с 60 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела в исследовании с повышением дозы, по прогнозам, приведут к большей эффективности, чем 10 мг BID алисертиба с 80 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела.

Пример 5. Опухолевые модели *in vivo* мелкоклеточного рака легких.

Противоопухолевую активность проверяли в комбинации с паклитакселом в многофакторных моделях SCLC человека при выращивании у мышей с ослабленным иммунитетом. Представленные здесь данные демонстрируют аддитивную противоопухолевую эффективность алисертиба, комбинированного с паклитакселом, в ксенотрансплантатных моделях SCLC.

NCI-H69.

Методика проведения.

NCI-H69 является признанной клеточной линией мелкоклеточного рака легких; смотри, например, A.W. Tong et al., *Cancer Res.* 1984 Nov; 44(11):4987-92. Лечение начинали, когда опухоль достигала приблизительно 200 мм<sup>3</sup> после подкожной опухолевой трансплантации опухолевых фрагментов NCI-H69 во всех группах, содержащих по 10 самок nu/nu мышей с ослабленным иммунитетом на группу. MLN8237 проверяли в дозе 20 мг/кг, введенной PO по схеме QID×21-Q8H×2, и в дозах 20 и 10 мг/кг по схеме QID×21. Паклитаксел проверяли в дозах 30 и 15 мг/кг, введенных IV по схеме Q7D×3. Каждую дозу паклитаксела комбинировали с каждой дозой MLN8237 в схеме лечения QD×21. В группах комбинированного лечения сначала животным вводили MLN8237, а затем сразу же вводили паклитаксел. Одна группа служила в качестве обрабатываемой носителем контрольной группы, получавшей лечение PO носителем для MLN8237 по схеме QID×21.

Вывод.

В клеточной линии NCI-H69 ксенотрансплантированного SCLC алисертиб в дозе 10 мг/кг QD и паклитаксел в дозе 15 мг/кг дважды в неделю (QW) привели к заметному повышению противоопухолевой активности, а алисертиб в дозе 20 мг/кг QD с паклитакселом в дозе 15 мг/кг QW привели к длительному излечению даже после прекращения лечения; смотри фиг. 1 (BID = дважды в день; IV = внутривенно; MLN8237 = алисертиб; PO = орально; QD = один раз в день. Опухоленесущие мыши получали в течение 21 дня алисертиб (PO, QD или BID), паклитаксел (IV, QW) или их комбинацию в указанных дозах. Опухоли измеряли дважды в неделю. Строки представляют стандартные отклонения от среднего. Цветом отмечен 21-дневный период лечения). В этой модели алисертиб и паклитаксел при их максимальных разовых переносимых дозах у мышей, составляющих 20 мг/кг BID и 30 мг/кг QD, привели к длительной регрессии и устойчивому излечиванию соответственно.

NCI-H82.

Методика проведения.

NCI-H82 является признанной клеточной линией мелкоклеточного рака легких; смотри, например, Y. Nakanishi et al., *Exp Cell Biol.* 1988; 56 (1-2):74-85. Лечение начинали, когда опухоль достигала приблизительно 200 мм<sup>3</sup>, после подкожной опухолевой трансплантации опухолевых фрагментов NCI-H82 во всех группах, содержащих по 10 самок nu/nu мышей с ослабленным иммунитетом на группу. MLN8237 проверяли в дозе 20 мг/кг, введенной PO по схеме QID×21-Q8H×2, и в дозах 20 и 10 мг/кг по схеме QID×21. Паклитаксел проверяли в дозах 30 и 15 мг/кг, введенных IV по схеме Q7D×3. Каждую дозу паклитаксела комбинировали с каждой дозой MLN8237 по схеме лечения QD×21. В группах комбинированного лечения сначала животным вводили MLN8237, а затем сразу же вводили паклитаксел. Одна группа служила в качестве обрабатываемой носителем контрольной группы, получавшей лечение PO носителем для MLN8237 по схеме QID×21.

Вывод.

Противоопухолевую активность алисертиба в комбинации с паклитакселом проверяли на клеточной линии NCI-H82 ксенотрансплантированного SCLC. Алисертиб в дозе 10 мг/кг QD и паклитаксел в дозе 15 мг/кг QW в качестве однокомпонентной терапии не имели противоопухолевой активности, но в комбинации привели к повышению противоопухолевой активности, по сравнению с однокомпонентной терапией; смотри фиг. 2 (BID = дважды в день; IV = внутривенно; MLN8237 = алисертиб; PO = орально; QD = один раз в день. Опухоленесущие мыши получали в течение 21 дня алисертиб (PO, QD или BID), паклитаксел (IV, QW) или их комбинацию в указанных дозах. Опухоли измеряли дважды в неделю. Строки представляют стандартные отклонения от среднего. Цветом отмечен 21-дневный период лечения) умеренное повышение противоопухолевой активности также произошло с алисертибом в дозе 20 мг/кг QD и паклитакселом в дозе 30 мг/кг QW по сравнению с однокомпонентной терапией по сравнению с максимально переносимой дозой индивидуального алисертиба, составляющей 20 мг/кг BID.

СТG-0166.

Методика проведения.

СТG-0166 является клеточной линией мелкоклеточного рака легких (Champions Oncology, Baltimore, MD, www.championsoncology.com). Лечение начинали, когда опухоль достигала приблизительно 180-250 мм<sup>3</sup>, после подкожной опухолевой трансплантации опухолевых фрагментов СТG-0166 во всех группах, содержащих по 8 самок nu/nu мышей с ослабленным иммунитетом на группу. MLN8237 проверяли в дозе 20 мг/кг, введенной РО по схеме QID×21, паклитаксел проверяли в дозе 15 мг/кг, введенной РО по схеме Q7D×3, топотекан проверяли в дозе 1,5 мг/кг, введенной РО по схеме QD×5. В группах комбинированного лечения сначала животным вводили MLN8237, а затем сразу же вводили паклитаксел. Одна группа служила в качестве обрабатываемой носителем контрольной группы, получавшей лечение РО носителем для MLN8237 по схеме QID×21.

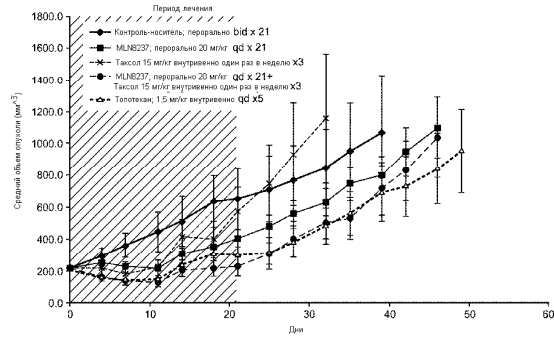
Вывод.

В модели СТG-0166 SCLC человека комбинация алисертиба в дозе 20 мг/кг QD и паклитаксела в дозе 15 мг/кг QW привела к небольшому повышению противоопухолевой активности по сравнению с однокомпонентными дозами; смотри фиг. 3 (BID = дважды в день; IV = внутривенно; MLN8237 = алисертиб; PO = орально; QD = один раз в день. Опухоленесущие мыши получали в течение 21 дня алисертиб (PO, QD), паклитаксел (IV, QW) или их комбинацию в указанных дозах. Топотекан (IV, Q5D) был включен в качестве контроля. Опухоли измеряли дважды в неделю. Строки представляют стандартные отклонения от среднего. Цветом отмечен 21-дневный период лечения). В этой модели топотекан в его разовой максимально переносимой дозе 1,5 мг/кг Q5D также был проверен.

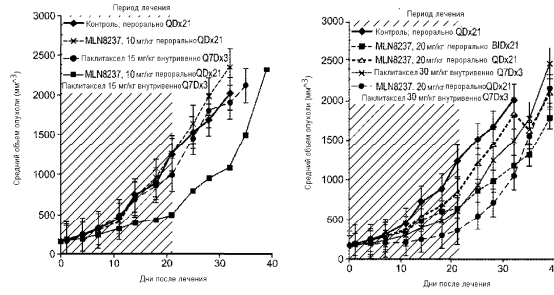
Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно понятны специалисту в области техники, к которой относится это изобретение. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, предпочтительные способы, устройства и материалы описаны в настоящем документе. Все публикации, упомянутые здесь, включены посредством ссылки во всей их полноте с целью описания и раскрытия материалов и методик, которые представлены в публикации, которые могут быть использованы в связи с настоящим изобретением.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

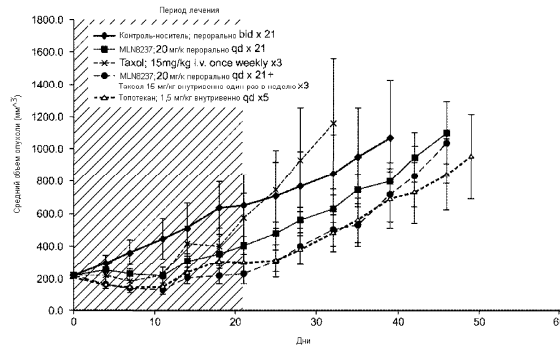
1. Способ лечения мелкоклеточного рака легких у субъекта, который нуждается в этом, включающий введение указанному субъекту дважды в день в течение 28-дневного курса лечения дозы ингибитора киназы Аврора А, где указанный ингибитор киназы Аврора А представляет собой 4-{[9-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-5Н-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил]амино}-2-метоксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с введением один раз в неделю паклитаксела, где вводимая дважды в день доза ингибитора киназы Аврора А составляет от приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40 или приблизительно 45 мг, и введение осуществляют в дни 1-3, 8-10 и 15-17 в течение 28-дневного курса лечения; вводимая один раз в неделю доза паклитаксела составляет от приблизительно 50 до приблизительно 70 мг/м<sup>2</sup>, и введение осуществляют в дни 1, 8 и 15 в течение 28-дневного курса лечения.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что вводимая дважды в день доза ингибитора киназы Аврора А составляет приблизительно 35 мг.
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что вводимая дважды в день доза ингибитора киназы Аврора А составляет приблизительно 40 мг.
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что вводимая дважды в день доза ингибитора киназы Аврора А составляет приблизительно 45 мг.
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что вводимая один раз в неделю доза паклитаксела составляет от приблизительно 60 до приблизительно 70 мг/м<sup>2</sup>.
6. Способ по п.1, отличающийся тем, что вводимая один раз в неделю доза паклитаксела составляет приблизительно 60 мг/м<sup>2</sup>.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

