(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2020.02.04
- (22) Дата подачи заявки 2018.03.09

(51) Int. Cl. A61K 31/551 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

- (54) USL-1 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ
- (31) 1703907.4
- (32)2017.03.10
- (33)GB
- (86)PCT/GB2018/050608
- (87)WO 2018/162924 2018.09.13
- (71) Заявитель:

ПРОКСИМЭЙДЖЕН, ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:

Ричардсон Питер (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

Изобретение относится к применению антагониста СХСR4 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-(57) ил]-1,4-диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения злокачественных опухолей молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки и печени.

USL-1 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к применению антагониста СХСR4 $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида в лечении злокачественных опухолей молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки и печени.$

Уровень техники, к которому относится изобретение

СХСR4 представляет собой сопряженный с G-белком рецептор, природным эндогенным лигандом является цитокин (фактор 1 стромального происхождения; также обозначаемый как CXCL12). CXCR4 впервые были открыт как корецептор с CD4 для вхождения тропного к Т-клеточной линии (Х4) ВИЧ-1 в Т-клетки. показано, что манипулирование CXCR4 (в комбинации гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF)) улучшает мобилизации гемопоэтических СТВОЛОВЫХ et. al., 2005) эндотелиальных (Broxmeyer И клетокпредшественников стволовых клеток (Pitchford et al., Взаимодействие CXCR4-SDF-1 также является основным регулятором перемещения злокачественных стволовых клеток В (Croker and Allan, 2008) и играет ключевую роль метастазировании прогрессировании И различных злокачественных клеток в органах, которые на высоком уровне экспрессируют SDF-1 (Zlotnik, 2008).

Несколько типов злокачественных опухолей экспрессируют СХСR4 и SDF-1, которые в высокой степени вовлечены в поддержание злокачественных стволовых клеток (Wang et al., 2006; Croker and Allan, 2008) и в рецидив опухолей после терапии. Кроме того, было показано, что СХСR4 играет роль в образовании новых кровеносных сосудов в экспериментальных опухолях (Kioi et al., 2010).

SDF-1 представляет собой хемокин, сверхэкспрессируемый во многих опухолях, который активирует рецептор СХСR4, расположенный на поверхности злокачественных стволовых клеток, а также многих иммунных клеток (Kumar et al., Immunity. 2006 25(2):213-24). Активация этого рецептора вовлечена в метастатическое распространение многих злокачественных опухолей (Mukherjee et al., Am J Cancer Res. 2013; 3(1): 46-57), в

образование сосудов в опухоли (Kozin et al., 2010; Kioi et al., 2010), и как в привлечение, так и уничтожение иммунных клеток из (Feig al., Natl et ProcAcad Sci U 2013;110(50):20212-7). Было предположено, что блокада оси CXCR4/CXCL12 может быть полезной для лечения злокачественной (Righi et al., Cancer Res. 2011; 71(16):5522-34; Vianello et al., *J Immunol*. 2006; 176(5):2902-14; Joyce and Fearon 2015; Richardson Anti-cancer agents in Med. Chem 2016 16(1):59-74). Однако исследования указывают на то, что SDF-1 обеспечивает иммунологический контроль роста опухоли (Nomura et al., Int J Cancer. 2001; 91(5):597-606; Fushimi et al., Cancer Res. 2006; 66(7):3513-22; Williams et al., Mol Cancer. 2010; 9:250; и Dannussi-Joannopoulos et al., Blood. 2002; 100(5):1551-8).

В WO2012/049277 описана структура и получение антагониста CXCR4 $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида, и он имеет структуру:$

Злокачественная опухоль является одной из основных причин смерти, которая в некоторых случаях может быть вылечена, особенно если заболевание идентифицировано на ранних стадиях развития. У человека злокачественные опухоли включают, например, рак молочной железы, мочевого пузыря, колоректальный рак, рак кожи, лимфатических узлов, легких, почек и печени.

Таким образом, остается потребность в соединениях, которые являются эффективными для применения для лечения некоторых типов злокачественных опухолей.

Сущность изобретения

В экспериментальных исследованиях неожиданно было обнаружено, что антагонист СХСR4 $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид является особенно эффективным в отношении роста опухоли в подходящих моделях для конкретных типов злокачественных опухолей.$

Таким образом, первый аспект изобретения относится к $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамиду или его фармацевтически приемлемой$

соли для применения для лечения рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени. Применение не осуществляется в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки.

Следующий аспект изобретения относится к применению $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени. Применение не осуществляется с ингибитором иммунной контрольной точки.$

Другой аспект изобретения относится K способу мочевого пузыря, предупреждения или рака молочной железы, толстой кишки, прямой кишки или печени, включающему введение человеку или животному, нуждающемуся в этом, $6-\{4-[1-(пропан-2-1)]$ ил) пиперидин-4-ил] -1, 4-диазепан-1-ил} -N- (пиридин-4-ил) пиридин-2его фармацевтически приемлемой соли карбоксамида ИЛИ достаточном количестве для обеспечения терапевтического эффекта. $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-$ (пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид не вводят в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки.

В одном варианте осуществления $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид является единственным фармацевтически активным средством.$

Рак может представлять собой рак молочной железы. Рак может представлять собой рак мочевого пузыря. Рак может представлять собой рак толстого кишечника. Рак может представлять собой рак прямой кишки. Рак может представлять собой рак печени.

Злокачественные клетки могут быть уничтожены. Опухолевая масса может быть уменьшена.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что уровень экспрессии хемокина SDF-1 в злокачественных клетках можно использовать для идентификации пациентов, имеющих злокачественную опухоль, которые вероятно будут отвечать на лечение терапевтически эффективным количеством $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли.$

В частности, было обнаружено, что высокие уровни SDF-1 в образце пациента, имеющего злокачественную опухоль, можно

использовать для идентификации того, будет ли пациент отвечать на лечение $6-\{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом или его фармацевтически приемлемой солью.$

Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к лечению рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени, где человек или животное, имеющие рак молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени имеет уровень SDF-1 по меньшей мере 10 FPKM.

В одном варианте осуществления изобретение относится к лечению рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени, где образец от пациента или животного, имеющего рак молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени имеет уровень SDF-1 по меньшей мере 10 FPKM.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения или предупреждения опухоли и/или злокачественной опухоли, включающему: определение того, имеет ли образец ткани из человека или животного высокий уровень SDF-1; и селективное введение человеку или животному, нуждающемуся в этом, $6-\{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли в достаточных количествах для обеспечения терапевтического эффекта, исходя из определенного ранее наличия уровня SDF-1 по меньшей мере 10 FPKM в образце ткани.$

Образец ткани может представлять собой опухоль или ее часть. Высокий уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 10 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 11 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 12 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 13 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 14 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 15 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 15 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 16 FPKM.

Подробное описание изобретения

Можно использовать любую подходящую форму $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида. Они включают соли, пролекарства и их активные метаболиты. Подходящие диапазоны до для <math>6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-$

карбоксамида известны в данной области.

6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1ил $\}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида,$ безусловно, зависеть \circ T обычных факторов, однако предпочтительно она составляет по меньшей мере 0,2, например по меньшей мере 1 и может быть вплоть до 40 или 50 мг/кг/сутки. В одном варианте 6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4осуществления доза диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида составляет 100 мг/сутки. В другом варианте осуществления доза составляет от 10 до 90 мг/сутки. В другом варианте осуществления до 80 мг/сутки. составляет от 20 В другом варианте осуществления доза составляет от 30 до 70 мг/сутки.

изобретению CXCR4 ПО ОНЖОМ вводить пероральным, доступным путем, например, ингаляционным, сублингвальным, внутривенным, внутримышечным, интраназальным, ректальным, кожным И вагинальным путем. Антагонист CXCR4 предпочтительно вводят пероральным или внутривенным путем. В одном варианте осуществления 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4ил] -1, 4-диазепан-1-ил} -N- (пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид вводят перорально или внутривенно.

6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид предпочтительно составляют для введения перорально, например, в виде таблеток, лепешек, пастилок, водных или пероральных суспензий, диспергируемых порошков ИЛИ гранул. В ОДНОМ варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие 6-{4-[1-(пропан-2ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2карбоксамид, представляют собой таблетки или капсулы. Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии и суспензии. Альтернативно $6-\{4-[1-(пропан-2$ ил) пиперидин-4-ил]-1, 4-диазепан-1-ил}-N- (пиридин-4-ил) пиридин-2карбоксамид можно составлять в виде прессованной таблетки или капсулы с общепринятыми эксципиентами, примеры которых приведены могут представлять собой препараты немедленного высвобождения, ИЛИ модифицированного, замедленного или контролируемого высвобождения.

Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получать любым способом производства фармацевтических композиций, известным в данной области, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы,

ИЗ подсластителей, вкусовых добавок, красителей фармацевтически консервантов, ДЛЯ обеспечения элегантных имеющих приятный вкус препаратов. Таблетки могут содержать 6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4ил) пиридин-2-карбоксамид в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для производства таблеток. Эти эксципиенты могут включать, но не ограничиваться ими, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, кальций фосфат или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие вещества, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, например желатин, гуммиарабик, микрокристаллическую целлюлозу ИЛИ поливинилпирролидон; и смазывающие вещества, например стеарат Таблетки могут магния, стеариновую кислоту или тальк. непокрытыми или они могут быть покрыты известными способами для отсрочивания дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, тем самым, для обеспечения замедленного действия на протяжении более длительного периода времени. Например, ОНЖОМ использовать для отсрочивания, такой материал как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

суспензии МОГУТ содержать 6-{4-[1-(пропан-2-Водные ил) пиперидин-4-ил]-1, 4-диазепан-1-ил}-N- (пиридин-4-ил) пиридин-2карбоксамид в смеси с эксципиентами, пригодными для производства водных суспензий. Такими эксципиентами являются суспендирующие вещества, например натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь И диспергирующие или смачивающие вещества могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида С NMICHONK кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами длинной цепи, например, гептадекаэтиленоксицетанол, продукты или конденсации образованными этиленоксида С неполными эфирами, ИЗ полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. кислот, например, Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например этил-ИЛИ н-пропил-п-гидроксибензоат, несколько красителей, одну или несколько вкусовых добавок, или несколько подсластителей, таких как сахароза сахарин.

Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, полиоксиэтилен гидрогенизированном касторовом масле, хиндиж кислотах, таких как олеиновая кислота, или в минеральном масле, таком как вазелиновое масло, или в других поверхностно-активных веществах или детергентах. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный BOCK, твердый парафин спирт. Можно добавлять подсластители, цетиловый такие как подсластители, указанные И выше, вкусовые добавки для обеспечения имеющего приятный вкус перорального препарата. Эти КОМПОЗИЦИИ ОНЖОМ консервировать добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспертируемые порошки и гранулы, пригодные для получения водной суспензии посредством добавления воды, обеспечивают комбинированные активные ингредиенты в смеси с диспергирующим или смачивающим веществом, суспендирующим веществом и одним или несколькими консервантами. Также могут присутствовать подходящие подсластители, вкусовые добавки и красители.

Фармацевтические композиции также могут иметь форму эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло арахисовое масло, или минеральное масло, например, вазелиновое масло, или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой природные камеди, например гуммиарабик или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, соевый лецитин, и сложные эфиры и неполные сложные эфиры, образованные из жирных кислот и ангидридов гекситов, например сорбитан моноолеат и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсии также MOTVT содержать подсластители и вкусовые добавки.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы также могут содержать средство, смягчающее раздражение, консервант, вкусовые добавки и красители. Суспензии и эмульсии могут содержать носитель, например, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

В некоторых вариантах осуществления $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-$

карбоксамид вводят перорально. Такие композиции можно получать с использованием общепринятых способов составления. В частности, для получения микрочастиц, содержащих активное вещество, диспергированное или суспендированное в материале, который обеспечивает свойства контролируемого высвобождения, можно использовать распылительную сушку.

Также ДЛЯ составления терапевтической композиции использовать например, процесс помола, помола на струйной мельнице. Получения тонких частиц путем помола можно достигать с использованием общепринятых способов. Термин "помол" используют настоящем описании для обозначения любого механического который прилагает достаточное процесса, усилие к активного материала для разрушения или растирания частиц на тонкие частицы. Различные устройства для помола пригодны для для получения композиций по изобретению. применения подходящих условий измельчения, например, интенсивности длительности измельчения, для обеспечения требуемой степени усилия, входит в пределы способностей специалиста в Предпочтительным способом области. является измельчение шаровой мельнице. Альтернативно можно использовать гомогенизатор высокого давления, в котором жидкость, содержащую частицы, пропускают через клапан под высоким давлением, что обеспечивает условия высокого усилия сдвига и турбуленции. К разлому частиц могут приводить усилия сдвига в отношении частиц, столкновения И поверхностями устройства между частицами ИЛИ другими частицами, и кавитация вследствие ускорения жидкости. Подходящие гомогенизаторы включают гомогенизатор высокого давления давления Soavi EmulsiFlex, гомогенизатор высокого Niro И Microfluidiser. Процесс микрофлюидизатор помола ОНЖОМ использовать ДЛЯ получения микрочастиц С масс-медианным аэродинамическим диаметром, указанным выше. Если активное вещество является гигроскопичным, его ОНЖОМ измельчать гидрофобным материалом, как указано выше.

необходимости микрочастицы, полученные измельчения, можно составлять с дополнительным эксципиентом. Это можно осуществлять с использованием процесса распылительной сушки, например, совместной распылительной сушки. ЭТОМ варианте осуществления частицы суспендируют в растворители и подвергают распылительной сушке совместно с раствором суспензией дополнительного эксципиента. Предпочтительные

дополнительные эксципиенты включают полисахариды. Также можно использовать дополнительные фармацевтически эффективные эксципиенты.

Композиции, предназначенные для ингаляционного, местного, интраназального, внутривенного, сублингвального, ректального и вагинального применения, можно получать любым способом производства фармацевтических композиций, известным в данной области.

Терапию в соответствии с изобретением можно проводить общеизвестным способом в зависимости от различных факторов, таких как пол, возраст или состояние пациента, и существования одного или нескольких сопутствующих способов терапии, или их отсутствия. Важной может быть популяция пациентов.

одном варианте осуществления изобретение относится лечению рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки или печени, имеющих высокие уровни SDF-1. Специалистам в данной технологии способы, области известны И используемые для определения уровня SDF-1.Например, уровень ОНЖОМ определять путем проведения секвенирования РНК (РНК-seq). РНКseq можно использовать для определения экспрессии SDF-1, экспрессию SDF-1 можно выражать в единицах фрагментов на тысячу пар оснований экзона на миллион считываний (FPKM). уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 10 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 11 FPKM. Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 12 FPKM. Уровень SDF-1 может меньшей мере 13 FРКМ. Уровень SDF-1 составлять по может составлять ПО меньшей мере 14 FPKM. Уровень SDF-1 может FPKM. составлять по меньшей мере 15 Уровень SDF-1 может составлять по меньшей мере 16 FPKM.

В одном варианте осуществления изобретение относится к лечению рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени, характеризующемуся тем, что терапевтически эффективное количество $6-\{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли вводят человеку или животному, исходя из наличия у человека или животного уровня SDF-1 по меньшей мере <math>10$ FPKM.

Один вариант осуществления изобретение относится к лечению рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени, характеризующемуся тем, что $6-\{4-[1-(пропан-2-1)]\}$

ил) пиперидин-4-ил]-1, 4-диазепан-1-ил}-N- (пиридин-4-ил) пиридин-2- карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку или животному, исходя из наличия у человека или животного уровня SDF-1 по меньшей мере 10 FPKM.

В одном варианте осуществления изобретение относится лечению рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, TeM, йомкап кишки или печени, характеризующемуся количество 6-{4-[1-(пропан-2терапевтически эффективное ил) пиперидин-4-ил] -1, 4-диазепан-1-ил} -N- (пиридин-4-ил) пиридин-2карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли вводят человеку или животному на основе определения в образце человека или животного наличия уровня SDF-1 по меньшей мере 10 FPKM.

В одном варианте осуществления изобретение относится к лечению рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени, характеризующемуся тем, что $6-\{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку или животному, исходя из определения наличия в образце человека или животного уровня SDF-1 по меньшей мере <math>10$ FPKM.

Терминология

Если не определено иначе, все технические научные термины, используемые в настоящем описании, обладают значением, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой относится настоящее изобретение. Хотя любые способы и материалы, сходные или эквивалентные способам и материалам, описанным настоящем описании, ОНЖОМ использовать применении на практике ИЛИ тестировании изобретения предпочтительные способы и материалы описаны настоящем В описании.

Как используют в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, форма единственного числа включает множественное число упоминаемых объектов, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, указание на "способ" включает один или несколько способов и/или стадий типа, описанного в настоящем описании, которые станут понятными специалисту в данной области при прочтении настоящего описания, и т.д.

Как используют в рамках изобретения, термины "лечение злокачественной опухоли" не подразумевают абсолютного термина. В некоторых аспектах, композиции и способы по изобретению

направлены на уменьшение размера опухоли и количества злокачественных клеток, обеспечение ремиссии злокачественной опухоли, ингибирование или предупреждение увеличения размера опухоли или количества злокачественных клеток. В некоторых случаях лечение соединением в соответствии с заявленным изобретением приводит к улучшению прогноза. Также включено лечение в качестве профилактической меры (т.е. профилактика). Например, пациента, имеющего риск возникновения или повторного возникновения злокачественной опухоли, можно лечить как описано в настоящем описании.

Как используют В рамках изобретения, "злокачественная опухоль" относится к широкому классу нарушений, характеризующихся гиперпролиферативным ростом клеток, либо invitro (например, трансформированных клеток), либо in vivo. Состояния, которые ОНЖОМ лечить ИЛИ предупреждать использованием композиций и способов по изобретению, включают, например, различные новообразования, включая доброкачественные злокачественные опухоли, различные гиперплазии и Соединения и способы по изобретению могут обеспечивать ингибирование и/или обращение вспять нежелательного гиперпролиферативного роста клеток, вовлеченного в такие состояния. Термин "злокачественная опухоль" включат любую солидную опухоль или жидкостные злокачественные опухоли, и они могут быть метастатическими или не метастатическими. Примеры злокачественных опухолей, чувствительных к лечению заявленным соединением, включают рак молочной железы, мочевого пузыря, колоректальный рак (толстой кишки и/или прямой кишки) и печени.

Как используют в рамках изобретения, термин "опухоль" означает пролиферацию гетерогенных клеток, в совокупности образующих тканевую массу у индивидуума, являющуюся результатом аномальной пролиферации злокачественных клеток.

Как используют в рамках изобретения, термин "пациент, страдающий от злокачественной опухоли" относится к индивидууму или субъекту, у которого диагностисрована злокачественная опухоль или клеточно-пролиферативное нарушение.

Как используют в рамках изобретения, термин "терапевтический эффект" означает обеспечение терапевтического ответа у индивидуума. Например, обеспечение терапевтического эффекта включает ингибирование прогрессирования опухоли или роста опухоли. Квалифицированному специалисту будет понятно, что

прогрессирование опухоли у пациентов-людей можно определять различными способами. Например, размер опухоли, расположенной можно определять путем определения ширины и близко к коже, глубины опухоли с использованием толщиномера, а затем вычисления объема опухоли. Менее доступные опухоли можно измерять путем изучения изображений, полученных посредством сканирования использованием магнитно-резонансной томографии (MRI). Обеспечение терапевтического эффекта также включает продление жизни пациента или индивидуума за пределы сроков, ожидаемых в отсутствие лечения. В одном варианте осуществления лечение пациента или индивидуума соединением по изобретению продлевает жизнь за пределы сроков, ожидаемых в отсутствие лечение, на 1 или более месяцев, предпочтительно 3 или более месяцев, более предпочтительно 6 или более месяцев, еще более предпочтительно 1 или более лет, предпочтительно 2 или более лет, или 3 или более лет, еще более предпочтительно на 5 или более лет, включая 10 ИЛИ более лет. Обеспечение терапевтического эффекта унижчтожение злокачественных клеток. Обеспечение терапевтического эффекта также включает уменьшение опухолевой массы.

Как используют в рамках изобретения, термин "соль" включает основно-аддитивные соли, кислотно-аддитивные СОЛИ 6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1ил $\}-N-(пиридин-4-ил)$ пиридин-2-карбоксамид является основным и, таким образом, может образовывать соли, включая фармацевтически неорганическим кислотами, приемлемые соли с например, галогенводородными кислотами, такими как хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота и т.п., и с органическими кислотами, например, с уксусной, трифторуксусной, виннокаменной, янтарной, фумаровой, малеиновой, яблочной, салициловой, лимонной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой, бензойной, бензолсульфоновой, глутаминовой, молочной и миндальной кислотами и т.п. Соединения, которые имеют основный азот, также могут образовывать четвертичные аммония с фармацевтически приемлемым противоионом, таким как хлорид, бромид, ацетат, формиат, п-толуолсульфонат, сукцинат, нафталин-биссульфонат, гемисукцинат, метансульфонат, трифторацетат, ксинафоат и т.п. Для обзора солей см. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

"6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4диазепан-1-ил $\}$ -N- (пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид" существовать в форме сольвата. Термин "сольват" используют в настоящем описании ДЛЯ описания молекулярного комплекса, изобретению и стехиометрическое содержащего соединение ПО количество одной или нескольких молекул фармацевтически этанола. Термин "гидрат" приемлемого растворителя, например, используют, когда указанным растворителем является вода.

Соединение "6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид" может существовать в аморфной форме и/или нескольких полиморфных формах, и может быть получено в виде различных кристаллических структур. Любое упоминание в настоящем описании $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида включает все формы этого соединения независимо от аморфной или полиморфной формы.$

В рамках настоящего изобретения $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид не используют в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки. Это относится к раздельному, одновременному или последовательному лечению рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени антагонистом СХСR4 по изобретению и ингибитором иммунной контрольной точки.$

Как используют в рамках изобретения термин "единственное фармацевтически активное средство" означает единственное средство, которое обеспечивает терапевтический ответ у индивидуума.

настоящего изобретения рамках применение не осуществляется с иммунной ингибитором контрольной точки. Определенные клетки иммунной системы имеют белки " контрольной точки", которые должны активироваться (или инактивироваться) для начала иммунного ответа. Злокачественные клетки иногда находят пути для использования этих контрольных точек для избегания атаки иммунной системой хозяина. Термин "ингибитор иммунной точки", как используют рамках контрольной В изобретения, представляет собой средство, которое нацелено на белок иммунной контрольной точки, например, рецептор ИЛИ лиганд, ДЛЯ предупреждения инактивации ответа иммунной системы, T.e. иммунной контрольной точки ингибирует пнгибитор белок контрольной точки.

Любой ингибитор иммунной контрольной точки не является частью изобретения. Ингибитор иммунной контрольной точки может нацелен белок контрольной точки, на который представлять собой CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG3, TIM-3, KIR, CD160, B7-H3 (CD276), BTLA (CD272), IDO (индоламин диоксигеназа), рецептор аденозина A2A, C100RF54 комбинацию. Ингибитор иммунной контрольной точки может быть нацелен на белок контрольной точки, выбранный из группы PD-L1, CTLA4, LAG 3 и KIR. Ингибитор иммунной контрольной точки может быть нацелен на лиганд белка контрольной точки, который может представлять собой CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG3, TIM-3, KIR, (CD276), BTLA (CD272), IDO в7-н3 (индоламин C100RF54 диоксигеназа), рецептор аденозина А2А, комбинацию. Ингибиторы иммунной контрольной точки включают терапевтические средства, низкомолекулярные биологические соединения или антитела. Ингибитор иммунной контрольной точки может представлять собой антитело. Например, ингибитор иммунной контрольной ТОЧКИ тэжом представлять собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок или ИX комбинацию. Иллюстративные ингибиторы иммунной контрольной точки включают антитела, выбранные из антитела против CTLA-4, против PD-1, против PDL1, против PDL2, против LAG3, против TIM-3, против KIR, против CD160, против B7-H3 (CD276), против BTLA (CD272), против IDO (индоламин 2,3-диоксигеназа), рецептора аденозина А2А и против C100RF54. Иллюстративные ингибиторы иммунной контрольной точки включают моноклональные антитела против PD-1 и против CTLA-4, такие как пембролизумаб (Keytruda®), ниволумаб (Opdivo®) и $({\sf Yervoy}^{\scriptscriptstyle{(\! R \!)}})$. Иллюстративные ингибиторы ипилимумаб иммунной контрольной точки включают дурвалумаб (MEDI4736), атезолизумаб (MSB0010718C), (MPDL3280A), авелумаб BMS936559/MDX1105, тремелимумаб, ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, ВМS986016 и лирилумаб. Ингибиторы иммунной контрольной точки CTLA-4 PD-1. ингибировать ИЛИ Ингибиторы контрольной точки могут ингибировать PD-1. Ингибитор иммунной контрольной точки может представлять собой антитело, выбранное из антитела против CTLA-4, против PD-1, против PDL1, против PDL2, против LAG3, против TIM-3, против KIR, против CD160, против B7-H3 (CD276), против BTLA (CD272), против IDO (индоламин 2,3-диоксигеназа), против рецептора аденозина А2А и против

C100RF54. Ингибитор иммунной контрольной точки может представлять собой антитело против CTLA-4 или антитело против PD-1. Ингибитор иммунной контрольной точки может представлять собой антитело против PD-1.

<u>Получение</u> 6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида

В WO2012/049277 описана структура и получение антагониста СХСR4 $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида, который представляет собой соединение примера 30 и имеет структуру:$

 $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-$ (пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид можно получать с использованием способов, известных специалисту в данной области, в том числе, например, способом, указанным на схеме 1.

Промежуточное соединение 1

Промежуточное соединение 2

6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид

i) (COCI), DMF, DCM, ii) DIPEA, 4-аминопиридин, DCM, iii) гомопиперазин, DMA, 180°C, микроволновое излучение, iv) NaBH(OAc)₂, 1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-он, DCM

Схема 1. Путь синтеза $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида.$

Используются следующие сокращения:

Водн. водный

d сутки (количество суток)

DCM Дихлорметан

DIPEA Диизопропилетиламин

DMA диметилацетамид DMF диметилформамид DMSO диметилсульфоксид

ES⁺ электрораспылительная ионизация

ч час (ы)

ВЭЖХ Высокоэффективная жидкостная хроматография

IR Инфракрасная спектроскопия

LCMS Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

MeCN Ацетонитрил

[МН] + Протонированный молекулярный ион

мин минута (ы)

MS Масс-спектрометрия

ЯМР Ядерная магнитная спектрометрия

RP Обращенная фаза Rt время удержания

Насыщ. насыщенный

TFA трифторуксусная кислота

UPLC Сверхпроизводительная жидкостная хроматография

Экспериментальные способы

реагенты представляли собой реагенты коммерческой категории и использовали в том виде, в каком они были получены, без дальнейшей очистки, если нет иных указаний. Если нет иных указаний, использовали растворители категории реагентов. Реакции, облегчаемые посредством нагревания с использованием проводили микроволнового излучения, на системе Biotage Initiator. Препаративную хроматографию низкого давления проводили с использованием систем CombiFlash Companion или Combiflash RF, оборудованных диоксидом кремния RediSep или GraceResolv и обращено-фазовыми колонками С18. Препаративную ВЭЖХ обращено-фазовую проводили системе Gilson на использованием УФ-детектора, оборудованного колонками АСЕ-5АQ, 100×21,20 мм, 5 мм, или Phenomenex Synergi Hydro-RP 80A AXIA, 100×21,20 MM, 4 мм. Наиболее чистые фракции собирали, концентрировали и сушили в вакууме. Перед анализом на чистоту соединения обычно сушили в вакуумной печи при температуре от 40°C до 60°C. Аналитическую ВЭЖХ проводили на системе Agilent 1100. Аналитическую LCMS проводили на системе ВЭЖХ Agilent 1100 с масс-спектрометром Waters ZQ. ЯМР проводили на Bruker Avance 500 MHz Cryo Ultrashield c Dual CryoProbe. IR-анализ проводили на Perkin Elmer FT-IR Spectrum BX с использованием однозеркального ATR Pike MIRacle. Определение температуры плавления проводили на микроскопе с нагреваемым столиком Reichert Thermovar. Реакции проводили при комнатной температуре, если нет иных указаний. Соединениям автоматически присваивались наименования с использованием правил IUPAC.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1

6-хлор-N- (пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид

6-Хлорпиридин-2-карбоновую кислоту (5,50 г, 34,9 ммоль) и DMF (0,5 мл) растворяли в DCM (100 мл) и добавляли оксалилхлорид (7,09 мл, 83,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем растворители удаляли в вакууме. Осадок растворяли в DCM (100 мл), охлажденном до 0°C. Добавляли DIPEA (14,6 мл, 83,8 ммоль) и 4-аминопиридин (3,94 г, 41,9 ммоль) и реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток распределяли между DCM (100 мл) и водой (75 мл). Водный слой экстрагировали посредством DCM (2×75 мл), органические слои объединяли, промывали Na_2CO_3 (1 M, 75 мл), рассолом (75 мл), сушили (MgSO $_4$) и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (6,66 г, 81,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES $^+$): 234,2 [MH] $^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2

6-(1,4-диа5

Промежуточное соединение 1 (1,5 г, 6,42 ммоль) растворяли в DMA (12,5 мл). Добавляли гомопиперазин (3,22 г, 32,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали с использованием микроволновой печи Віотаде при 180° С в течение 0,5 ч. Этот процесс повторяли еще три раза в том же масштабе и четыре партии объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (150 мл), рассолом (100 мл), сушили (MgSO₄) и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (6,88 г, 90,1%) в виде светложелтого твердого вещества. LCMS (ES⁺): 298,2 [MH]⁺.

$6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-$ (пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид

Промежуточное соединение 2 (4,88 г, 16,4 ммоль) растворяли в DCM (200 мл). Добавляли 1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-он (4,88

мл, 32,8 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (17,4 г, 82,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и гасили насыщ. водн. раствором Na_2CO_3 (100 мл). Водный слой экстрагировали DCM (100 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (50 мл), сушили $(MgSO_4)$ и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали последующей обращено-фазовой MeCN c кристаллизацией ИЗ колоночной хроматографией. Остаток распределяли между DCM (300 мл) и насыщ. водн. раствором Na_2CO_3 (100 мл). Водный слой экстрагировали DCM (50 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (50 мл), сушили (MgSO $_4$) и растворители удаляли вакууме. Остаток кристаллизовали из МеСN с получением указанного в заголовке соединения (4,66 г, 67,3%) в виде светложелтого твердого вещества.

ВЭЖХ: Rt 3,47 мин, чистота 100%

LCMS (ES^+) : 423,2 $[MH]^+$

1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) \square δ H 10,31 (1H, c, N $\underline{\text{H}}$), 8,52-8,50 (2H, м, Ar $\underline{\text{H}}$), 7,84-7,82 (2H, м, Ar $\underline{\text{H}}$), 7,70 (1H, дд, J 8,5 и 7,3 Гц, Ar $\underline{\text{H}}$), 7,30 (1H, д, J 7,2 Гц, Ar $\underline{\text{H}}$), 6,93 (1H, д, J 8,7 Гц, Ar $\underline{\text{H}}$), 3,80 (2H, м, NC $\underline{\text{H}}_2$), 3,76 (2H, м, NC $\underline{\text{H}}_2$), 2,82-2,79 (2H, м, NC $\underline{\text{H}}_2$), 2,77-2,73 (2H, м, NC $\underline{\text{H}}_2$), 2,62 (1H, септ, J 6,6 Гц, С $\underline{\text{H}}$ Me), 2,58-2,56 (2H, м, NC $\underline{\text{H}}_2$), 2,39-2,33 (1H, м, NC $\underline{\text{H}}$ CH, 2), 2,05-1,88 (2H, м, NC $\underline{\text{H}}_2$), 1,85-1,78 (2H, м, С $\underline{\text{H}}_2$), 1,65-1,60 (2H, м, NCHC $\underline{\text{H}}_2$), 1,36 (2H, квд, J 11,7 и 3,4 Гц, NCHC $\underline{\text{H}}_2$), 0,91 (6H, д, J 6,6 Гц, CH(С $\underline{\text{H}}_3$)₂)

IR (твердое вещество) $\nu_{\text{max}}/\text{см}^{-1}$ 3328, 2936, 2358, 2162, 1982, 1682, 1597, 1582, 1510, 1485, 1459, 1418, 1404, 1383, 1364, 1336, 1282, 1246, 1211, 1179, 1161, 1125, 1070, 1030, 994, 972, 926, 898, 878, 824, 814, 758, 681 и 617

Температура плавления: 157-159°C.

Настоящее изобретение основано по меньшей мере частично на следующем исследовании $in\ vivo.$

Исследование 1

Девять сингенных клеточных линий из десяти различных типов злокачественных опухолей (ЕМТ-6 (рак молочной железы), МВТ2 (рак мочевого пузыря), СТ26 (рак ободочной и прямой кишки), В16F10small, В16BL6 (обе меланома), А20 (лимфома), LL/2 (рак легкого), Renca (рак почки), Н22 (рак печени)) культивировали и опухолевые клетки инокулировали в фазу экспоненциального роста мышам подкожно в 0,1 мл PBS для развития опухоли. После того,

как средний размер опухоли достигал приблизительно 80-120 мм³ мышам вводили $6-\{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (50 мг/кг п/о в течение 5 суток из 7). Объемы опухоли определяли два раз в неделю по меньшей мере в двух измерениях с использованием толщиномера и объем выражали в мм³ с использованием формулы: <math>V=0$, 5 $a\times b^2$, где a и b представляют собой длинный и короткий диаметры опухоли, соответственно. Рост опухоли определяли и ингибирование роста опухоли указывали по сравнению с группой, в которой вводили носитель. Все группы включали 8 мышей. Если опухоли в группе достигали среднего объема 2000 мм³, эксперимент завершали.

Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

<u>таолица т</u>			
Тип опухоли	Клеточная линия	Уровень	% ингибирование роста
		SDF-1	опухоли относительно
		(FPKM)	контроля
Молочная железа	EMT6	42	79,8
Мочевой пузырь	MBT2	16	29,3
Колоректальная	CT26	17	32,1
Меланома	B16F10small	4	0
Меланома	B16BL6	2,8	0
Лимфома	A20	8	11,6
Легких	LL/2	2,2	7,8
Почек	Renca	3	0
Печени	H22	26	20,1

Анализ данных показал неожиданно селективный эффект $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1, 4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида в отношении значительного ингибирования роста опухолей молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки и печени.$

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-$ N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени;

при условии, что применение не осуществляется совместно с ингибитором иммунной контрольной точки.

- 2. Соединение для применения по п.1, где $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид является единственным фармацевтически активным веществом.$
- 3. Применение $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-$ диазепан-1-ил $\}$ -N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени;

при условии, что применение не осуществляется совместно с ингибитором иммунной контрольной точки.

- 4. Применение по п.3, где $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид является единственным фармацевтически активным веществом.$
- 5. Способ предупреждения или лечения рака молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени, включающий введение субъекту-человеку или субъекту-животному, нуждающемуся в этом, $6-\{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-$ диазепан-1-ил $\}$ -N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического эффекта;

при условии, что $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-$ диазепан- $1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-<math>2$ -карбоксамид вводят не в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки.

- 6. Способ по п.5, где $6-\{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил\}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид является единственным фармацевтически активным веществом, вводимым человеку или животному.$
- 7. Соединение для применения, применение или способ по любому из п.п.1-6, где злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы.
- 8. Соединение для применения, применение или способ по любому из п.n.1-6, где злокачественная опухоль представляет

собой рак мочевого пузыря.

- 9. Соединение для применения, применение или способ по любому из п.п.1-6, где злокачественная опухоль представляет собой рак толстого кишечника.
- 10. Соединение для применения, применение или способ по любому из п.п.1-6, где злокачественная опухоль представляет собой рак прямой кишки.
- 11. Соединение для применения, применение или способ по любому из п.п.1-6, где злокачественная опухоль представляет собой рак печени.
- 12. Соединение для применения, применение или способ по любому из предшествующих п.п., где злокачественные клетки уничтожаются.
- 13. Соединение для применения, применение или способ по любому из предшествующих п.п., где опухолевая масса уменьшается.
- 14. Соединение для применения, применение или способ по любому из предшествующих п.п., где человек или животное, имеющие рак молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени, имеют уровень SDF-1 по меньшей мере 10 FPKM.
- 15. Соединение для применения, применение или способ по любому из предшествующих п.п., где образец от человека или животного, имеющего рак молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени, имеет уровень SDF-1 по меньшей мере 10 FPKM.
- 16. Соединение для применения, применение или способ по п.14 или 15, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 11 FPKM.
- 17. Соединение для применения, применение или способ по п.14 или 15, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 12 FPKM.
- 18. Соединение для применения, применение или способ по п.14 или 15, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 13 FPKM.
- 19. Соединение для применения, применение или способ по $\rm n.14$ или 15, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 14 FPKM.
- 20. Соединение для применения, применение или способ по п.14 или 15, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 15 FPKM.
 - 21. Соединение для применения, применение или способ по

- п.14 или 15, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 16 ${\rm FPKM}$.
- 22. Способ лечения ИЛИ предупреждения опухоли злокачественной опухоли, включающий: определение того, имеет ли образец ткани от человека или животного высокий уровень SDF-1; и селективное введение человеку или животному, нуждающемуся 6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил) пиридин-2-карбоксамида его или фармацевтически приемлемой соли в количествах, достаточных для обеспечения терапевтического эффекта, исходя из предварительного определения в указанном образце ткани уровня SDF-1 по меньшей мере 10 FPKM.
- 23. Способ по п.22, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 11 FPKM.
- 24. Способ по п.22, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 12 FPKM.
- 25. Способ по п.22, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 13 FPKM.
- 26. Способ по п.22, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 14 FPKM.
- 27. Способ по п.22, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 15 FPKM.
- 28. Способ по п.22, где уровень SDF-1 составляет по меньшей мере 16 FPKM.
- 29. Способ по любому из п.п 22-28, где злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, прямой кишки или печени.

По доверенности